



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN
İSKEMİK İNME HASTALARINDA SİGARA KULLANIMI VE
TROMBOSİT-LÖKOSİT ORANININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ
VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zarife Tuğçe USLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Kasım, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN
İSKEMİK İNME HASTALARINDA SİGARA KULLANIMI VE
TROMBOSİT-LÖKOSİT ORANININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ
VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zarife Tuğçe USLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hasan Hüseyin KARADELİ

İSTANBUL

Kasım, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zarife Tuğçe USLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN İSKEMİK İNME HASTALARINDA SİGARA KULLANIMI VE TROMBOSİT-LÖKOSİT ORANININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad

Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hasan Hüseyin Karadeli

Üyeler

Prof. Dr. Temel Tombul

Dr. Mehmet Fatih ÜZDAĞ



Tez Savunma Tarihi: 27.11.2019

Yazar Bildirimi

“İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN İSKEMİK İNME HASTALARINDA SİGARA KULLANIMI VE TROMBOSİT-LÖKOSİT ORANININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Zarife Tuğçe USLU

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Kasım 2019

Dr. Zarife Tuğçe USLU

İmza:



Bilgilendirme

Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Zarife Tuğçe USLU



Teşekkür

Tez yazım sürecindeki fikirleri ve yardımları ile tez danışmanım Doç. Dr. Hasan Hüseyin Karadeli'ye; tecrübeleri ile bana yol gösteren Prof Dr. Temel Tombul ve Doç. Dr. Fatma Betül Özdilek'e; bana sadece akademik anlamda değil her anlamda ahlaki ve ağıbeylelik yapan sevgili uzmanlarım Dr. Oya Uluşan, Dr. İlknur Aydın Cantürk, Dr. Özlem Seyfi, Dr. Bahar Çalışkan, Dr. Fatma Candan, Dr. Barış Kıran'a; klinikte çalışmaya başladığım günlerde benden desteğini esirgemeyen kıdemlilerim Dr. Buse Hasırcı, Dr. Münevver Okay, Dr. Dilek Ağırca'n'a; uzun dönem birlikte çalıştığım ve ömür boyu anısını taşıyacağım asistan arkadaşım Dr. Ümit Gören'e; kliniğimizde çalışmakta olan, güzel ilişkiler kurduğumuz, birbirimize saygımızı hiç kaybetmediğimiz asistan arkadaşlarıma; kliniğe adım attığım ilk günden itibaren tecrübe ve desteklerinden faydalandığım hemşire arkadaşlarıma; bugün geldiğim noktanın mimarları olan, beni sevgi, saygı ve sabır ile destekleyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Zarife Tuğçe USLU

Özet

İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA SİGARA KULLANIMI VE TROMBOSİT-LÖKOSİT ORANININ TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimize ilk dört buçuk saati içerisinde başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi verilen akut iskemik inme hastalarının sigara kullanımının ve trombosit-lökosit oranının tedavi yanıtına ve üçüncü ay kontrol muayenelerinde dizabilite oranlarına etkilerini araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve akut iskemik inme tanısı ile intravenöz trombolitik tedavi (rekombinant doku plazminojen aktivatörü) verilen 60 hastanın hastane otomasyon sistemindeki verileri taranarak yapıldı. Nöroloji kliniğinde yatarak takip edilen hastaların demografik özellikleri, görüntüleme bulguları, muayene bulguları ve biyokimyasal parametreleri incelendi. Tam kan sayımı değerlendirmesi, başvuru sırasında intravenöz trombolitik tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24. saat olmak üzere iki kez yapıldı. Tedavi etkinliğinin değerlendirmesi, iskemik inme ile başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi alan hastaların başvuru NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) skoru ile tedavi sonrası NIHSS skoru karşılaştırılarak yapıldı. Prognoz değerlendirmesi, tedavi sonrası 90. gün mRS (Modifiye Rankin Skalası) skoruna göre yapıldı.

BULGULAR: İncelemeye alınan 60 hastanın 27'si (%45) kadın, 33'ü (%55) erkekti. Kadınların %70,4'ü ve erkeklerin %51,5'i 90. günde iyi prognoz grubunda yer aldı. Ortalama başvuru NIHSS skoru 10 (6,5-15), tedavi sonrası ortalama NIHSS skoru 4 (1-10,5) olarak saptandı. Hastaların iv rTPA sonrası NIHSS skorlarında anlamlı düşüş saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,013). Başvuru NIHSS skoru 5'in altında olan ve rTPA verilen hafif inme hastalarının %66,7'si 90. gün muayenelerinde iyi prognoz grubunda yer aldı. İntrakranial hemoraji gelişen hastaların %73'ü, gelişmeyen hastaların ise 32,7'sinde kötü prognoz saptandı (p=0.02). Ön dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %47'si,

Abstract

arka dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %90'ı, hem ön hem de arka dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %80'inde kötü prognoz saptandı (p=0,01). Çok değişkenli analizde NIHSS skorundaki bir birim artış kötü prognoz olasılığını 1.2 kat arttırmaktaydı (OR: 1.2, %95 GA: 1.01-1.3). İntrakranyal hemorajisi olan hastalarda kötü prognoz gelişme olasılığı, intrakranial hemorajisi olmayanlara göre 7.2 kat daha yüksekti (OR: 7.2, %95 GA: 1.3-40.3). Lezyon lokalizasyonu çok değişkenli analizlerde anlamlılığını yitirdi. Hastaların ilk trombosit/lökosit oranları ile tedavi sonrası trombosit/lökosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.001). Tedavi sonrası grubun trombosit/lökosit oranları ortalaması (ya da ortancası) düştü. Ancak trombosit/lökosit değerleri ile tedavi etkinliği ve prognoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Sigara kullanımının akut iskemik inme hastalarında intravenöz trombolitik tedavi etkinliği ve uzun dönem prognoz üzerine bağımsız bir faktör olarak istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

SONUÇ: Başvuru NIH inme ölçeği skoru, lezyon lokalizasyonu ve intrakranial hemoraji, intravenöz rTPA verilen akut iskemik inme hastalarında prognoz üzerine etkili faktörlerdir. Sigara kullanımı ve trombosit-lökosit oranı, serebral iskemi için rtPA ile tedavi edilen hastalarda sonucu bağımsız olarak etkilemez.

Anahtar Kelimeler: İntravenöz tromboliz, sigara, trombosit-lökosit oranı

Abstract

THE EFFECT OF SMOKING AND THROMBOCYTE-LEUKOCYTE RATIO ON THE TREATMENT EFFICIENCY AND PROGNOSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH INTRAVENOUS THROMBOLYSIS

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the effects of smoking and platelet-leukocyte ratio on treatment response and disability rates in the third month control examinations of acute ischemic stroke patients admitted to our clinic within the first four and a half hours and given intravenous thrombolytic therapy.

METHODS: This retrospective study was performed by scanning the data in the hospital automation system of 60 patients who admitted to Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital Emergency Department with the diagnosis of acute ischemic stroke and underwent intravenous thrombolytic therapy. Demographic characteristics, imaging findings, examination findings and biochemical parameters of the patients who were followed up in the neurology clinic were examined. Complete blood counts were evaluated twice before and 24 hours after intravenous thrombolytic therapy. The evaluation of treatment efficacy was performed by comparing the NIHSS score (The National Institutes of Health Stroke Scale) of the patients who presented with acute ischemic stroke and receiving intravenous thrombolytic therapy. Prognosis was assessed according to the mRS (Modified Rankin Scale) score on the 90th day after treatment.

RESULTS: Of the 60 patients included in the study, 27 (45%) were female and 33 (55%) were male. 70.4% of women and 51.5% of men were in good prognosis group on 90th day. The initial mean NIHSS score was 10 (6.5-15) and the mean NIHSS score after treatment was 4 (1-10.5). There was a significant decrease in NIHSS scores after iv rTPA and the difference was statistically significant ($p = 0.013$). 66.7% of mild stroke patients with an NIHSS score less than 5 and who received rTPA were included in the good prognosis group on the 90th day examinations. Poor prognosis was found in 73% of patients with intracranial hemorrhage and in 32.7% of patients without intracranial hemorrhage ($p = 0.02$). Poor prognosis was found in 47% of patients with anterior circulatory system, 90% of patients with

Abstract

posterior circulatory system, and 80% of patients with both anterior and posterior circulatory system ($p = 0.01$). In multivariate analysis, one unit increase in NIHSS score increased the probability of poor prognosis 1.2 times (OR: 1.2, 95% CI: 1.01-1.3). Patients with intracranial hemorrhage were 7.2 times more likely to develop poor prognosis than those without intracranial hemorrhage (OR: 7.2, 95% CI: 1.3 1.340.3). Lesion localization lost significance in multivariate analysis. There was a statistically significant difference between the initial platelet/leukocyte ratios and the platelet / leukocyte ratios after treatment ($p = 0.001$). Mean platelet/leukocyte ratio (or median) of the group decreased after treatment. However, there was no statistically significant relationship between platelet/leukocyte values and treatment efficacy and prognosis. It was observed that smoking was not statistically significant effect on intravenous thrombolytic therapy and long-term prognosis in patients with acute ischemic stroke.

CONCLUSION: NIHSS score and intracranial hemorrhage are factors affecting prognosis in acute ischemic stroke patients receiving intravenous rTPA. Smoking and platelet-leukocyte ratio do not independently affect outcome in patients treated with rtPA for cerebral ischemia.

Keywords: Intravenous thrombolysis, smoking, platelet-to-white blood cell ratio

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIK	2
2.1.1 Tanım ve Sınıflama	2
2.1.2. İnme Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. İnme Yükü/Maliyet.....	9
2.2. İNME RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	17
2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	21
2.2.3. İnme Tetikleyicileri	32
2.3. SEREBROVASKÜLER ANATOMİ	34
2.3.1. Ön Dolaşım Sistemi (Anterior Sirkülasyon)	36
2.3.2. Arka Dolaşım Sistemi (Posterior Sirkülasyon).....	38
2.3.3. Kollateral Dolaşım	40
2.4. SEREBRAL KAN AKIMI VE SEREBRAL METABOLİZMA.....	41
2.4.1. Serebral Kan Akımı.....	41
2.4.2. Kritik Serebral Kan Akımı Eşikleri	42
2.4.3. İskemik Penumbra.....	43
2.5. SEREBROVASKÜLER HASTALIK PATOFİZYOLOJİSİ	45
2.6. İNME VE NÖROVASKÜLER SENDROMLAR.....	47
2.6.1. Karotis İnterna ile İlişkili Sendromlar.....	47
2.6.2. Orta Serebral Arter İnfarktı.....	48
2.6.3. Anterior Serebral Arter İnfarktı	50
2.6.4. Laküner Sendromlar	51
2.6.5. Vertobaziler Sistem ile İlişkili Sendromlar	53
2.7. İNME TANI YÖNTEMLERİ	59
2.7.1. NIH (National Institutes of Health) İnme Ölçeği	59
2.7.2. Modifiye Rankin Skalası	62

2.7.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	64
2.7.4. Diğer Tanı Testleri	67
2.8. AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİSİ	68
2.8.1. İntravenöz Trombolitik Tedavi.....	68
2.8.2. Diğer IV Trombolitikler ve Sonotromboliz	80
2.8.3. Mekanik Trombektomi.....	81
2.8.4 Antiplatelet Tedavi	85
2.8.5. Antikoagülanlar	86
2.8.6. Hacim Genişletme/Hemodilüsyon, Vazodilatörler ve Hemodinamik Agumentasyon	87
2.8.7. Nöroprotektif Ajanlar	88
2.8.8. Hastane İçi Yönetim.....	88
2.8.9. Diğer	93
2.8.10. Akut Komplikasyonların Tedavisi.....	94
2.9. REHABİLİTASYON	96
GEREÇ ve YÖNTEM.....	98
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	98
3.2. TANIMLAR	98
3.3. ÇALIŞMA	99
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	100
BULGULAR.....	102
4.1. PROGNOZ.....	102
4.2. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER.....	105
4.3. RECIEVER OPERATOR CHARACTERISTIC (ROC) EĞRİSİ ANALİZİ	105
4.4. TEDAVİ ETKİNLİĞİ	106
TARTIŞMA ve SONUÇ	109
5.1 TARTIŞMA	109
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	115
5.3. SONUÇ	115
Kaynaklar	117
Etik Kurul Onay Formu	173

Şekil Listesi

1. 2013 yılında çeşitli bölgelerde 100.000 kişi-yılbaşına iskemik inme yaş standardize görülme sıklığı ve ölüm oranı 7
2. 2013 yılında çeşitli bölgelerde 100.000 kişi-yıl başına hemorajik inme yaş standardize görülme sıklığı ve ölüm oranı. 8
3. 2013 yılında her iki cinsiyet için bir araya getirilen tüm değiştirilebilir risk faktörlerine atfedilen inme ile ilişkili DALY'ler..... 11
4. 2013 yılında inme ile ilgili DALY'ler (PAF) için önde gelen risk faktörlerinin küresel dağılımı 14
5. Beynin arteriyel anatomisi 36
6. Willis poligonu 40
7. İskemik Penumbra 45
8. İlk 4.5 saatte verilen IV rTPA'nın sonuçlara olan etkisi 72
9. Trombosit-lökosit oranı ROC eğrisi..... 106

Tablo Listesi

2.1. İnme Risk Faktörleri.....	16
2.2. NIH(National Institutes of Health) İnme Ölçeği.....	61
2.3. Modifiye Rankin Skalası.....	64
2.4. Akut İskemik İnme ile Başvuran Hastalarda TPA Uygunluk Kriterleri	74
2.5. Mekanik trombektomi uygunluk kriterleri.....	83
2.6. mTICI Sınıflandırması	85
4.1. IV TPA verilen akut iskemik inme hastalarında prognoz ile parametrelerin tek değişkenli analizi ve p değerleri.....	104
4.2. Çok değişkenli analiz	105
4.3. IV TPA verilen akut iskemik inme hastalarında tedavi etkinliği ile parametrelerin tek değişkenli analizi ve p değerleri	107
4.4. IV TPA verilen akut iskemik inme hastalarında tedavi etkinliği ile parametrelerin tek değişkenli analizi ve p değerleri.....	108

Kısaltmalar

ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
ADP	Adenozin difosfat
AF	Atrial Fibrilasyon
AHA/ASA.....	American Heart Association/American Stroke Association
AİCA.....	Anterior inferior serebellar arter
AkoA.....	Anterior koroidal arter
Ark.....	Arkadaşları
ASA	Anterior serebral arter
ASA	Asetil salisilik asit
ASPECTS.....	the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTA	Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
CCS	Causitive Classification of Stroke (İnme Nedensel Sınıflandırması)
cm.....	santimetre
DALY.....	Disability-adjusted life-years
DM	Diabetes Mellitus
DMAH.....	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	Derin ven trombozu
EEG	Elektroensefalografi
EKA.....	Eksternal karotid arter
EKG.....	Elektrokardiyografi
EVT	Endovasküler tedavi
FDA.....	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç dairesi)
FSRP	Framingham Stroke Risk Profile
GBD 2016.....	Global Burden of Disease Study 2016
GP.....	Glikoprotein
gr	gram
GWTG Stroke Program.....	Get with the guidelines stroke program
HBA1C.....	Hemoglobin A1C (Glikozile hemoglobin)

Kısaltmalar

HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
hsCRP.....	Yüksek sensitif C-reaktif protein
İKA	İnternal karotid arter
INR.....	International normalized ratio (Uluslararası standardize oran)
İSH	İntraserebral hemoraji
IV (iv).....	İntravenöz
KB.....	Kan basıncı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LSA.....	Lentikülostriat arter
LTA.....	Lökosit-trombosit agregatı
mg/kg.....	miligram/kilogram
mg	milligram
ml/100 gr/dk	mililitre/100 gram/dakika
ml/dk	mililitre/dakika
ml/kg.....	mililitre/kilogram
ml	mililitre
mmHg.....	milimetre civa
mmol.....	milimol
MPV	Ortalama platelet hacmi
MRG.....	Manyetik rezonans görüntüleme
mRS.....	Modifiye Rankin Skalası
mTICI.....	Modified treatment in cerebral infarction score
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OR	Odds ratio (olasılık oranı)
OSA	Orta serebral arter
PAF.....	Platelet aktivite edici factor
PDW.....	Platelet dağılım genişliği
PET.....	Pozitron emisyon tomografisi
PİCA.....	Posterior inferior serebellar arter
PSA.....	Posterior serebral arter

Kısaltmalar

rTPA.....	rekombinant doku plazminojen aktivatörü
SCA.....	Superior serebellar arter
sİSH	Semptomatik intraserebral hemoraji
SKA	Serebral kan akımı
TG.....	Trigliserid
TİA (GİA).....	Transient iskemik atak (Geçici iskemik atak)
TOAST.....	The Trial of ORG-10172 in Acute Stroke Treatment
TP	Tromboksan prostanoid
TPA	Doku plazminojen aktivatörü
USD	United States dollar (Amerikan doları)
vWF.....	Von Willebrand faktörü

GİRİŞ ve AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olarak çok önemli bir tıbbi ve sosyoekonomik sorun oluşturmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin ve metabolik sendrom sıklığının artmasına paralel olarak inme insidans ve prevalansı da giderek artmaktadır. İnme geçiren bir hastanın hayat boyu maliyeti 59.800 USD-300.000 USD arasındadır.

Patogenez ve tedavi seçenekleri konusunda yapılan deneysel ve klinik araştırmaların sonuçları ve sürekli geliştirilen görüntüleme yöntemleri her geçen yıl tedavi kılavuzlarında değişime neden olmaktadır. Son yıllarda iskemik inmede erken dönemde yapılabilen başarılı reperfüzyon tedavileri ve açılan inme yoğun bakım ünitelerinin giderek yaygınlaşması, mortalite ve morbiditeyi azaltmak adına ümit vericidir. NINDS rtPA randomize kontrollü çalışması ve SIST-MOST gibi geniş data bankalarının sonuçları ilk üç saat içinde intravenöz trombolitik tedavi uygulanmasının iskemik inmedeki yararlı etkisini net bir şekilde ortaya koymuştur. Sonrasında yapılan çalışmalar ve revizyonlar ile bu süre dört buçuk saate kadar uzatılmıştır. Morbidite ve mortalite üzerine yararı net olarak tespit edilmiş olan bu tedavi hakkında ilerleyen zamanlarda hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri irdelenerek bazı parametrelerin etkinlik ve prognoz üzerine etkilerine dair çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda kliniğimize ilk dört buçuk saati içerisinde başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi verilen akut iskemik inme hastalarının sigara kullanımının ve trombosit-lökosit oranının tedavi yanıtına ve üçüncü ay kontrol muayenelerinde dizabilite oranlarına etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIK

2.1.1 Tanım ve Sınıflama

Serebrovasküler hastalıklar, beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak etkilendiği ve beyni besleyen damarların patolojik olarak tutulduğu tüm hastalıkları kapsar. Bu etkilenim iskemi veya kanama nedeni ile olabilir. Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme; vasküler nedenler dışında saptanabilir bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Ancak inme nedeniyle komaya giren ve subaraknoid kanama geçiren hastalarda fonksiyon kaybı fokal değil global olabilir. Semptomlar tanım gereği 24 saatten uzun sürer. Geçici iskemik atak terimi, iskemik kökenli olduğu düşünülen, genellikle bir damar alanına lokalize edilebilen, 24 saatten kısa süreli fokal serebral fonksiyon kaybı epizodunu ifade eder(1). GİA, beyin, retina veya koklea fokal iskemisine atfedilen ve 24 saatten az süren geçici, ani, fokal nörolojik bozukluktur(2). Hem geçici iskemik atak hem de inme tanımında anahtar özellik, ani yerleşen fokal defisit bulgularının varlığı ve bu bulguları açıklayacak vasküler olmayan alternatif bir patolojinin olmayışıdır. Asemptomatik beyin damar hastalığı tanımı ise, vasküler serebral veya retinal semptomları olmayan hastaları ifade etmektedir(1). Görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen asemptomatik beyin infarktları veya boyunda beyni sulayan arterlerin asemptomatik olarak daralma veya tıkanmaları buna örnek olarak verilebilir.

İskemik inme etyolojik olarak heterojen bir hastalıktır. İskemik inme etyolojisi prognoz, sonuç ve tedaviyi etkiler. Bamford ve ark. 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yaptı. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inme 4 alt grupta sınıflandırıldı: Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI), laküner infarktlar (LACI) ve posterior sirkülasyon infarktları (POCI).

Ancak bu sınıflandırmada potansiyel etyolojilere yer verilmemiş olması nedeni ile zaman içinde kullanım sıklığında azalma olmuş ve yeni sınıflandırma arayışına girilmiştir. İnmede etiyolojik sınıflamaya iki ana yaklaşım vardır. Fenotipik sistemler; alt etkenleri, ana etyolojik kategorilerde düzenlenen anormal test sonuçlarının bir özetini sunarak tanımlamaktadır. Öte yandan, nedensel sistemler, en muhtemel etyolojiyi tanımlamak için teşhis, test sonuçları ve klinik inme özelliklerini entegre eder(3). TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) Çalışması'nda, esasen etyolojiye dayalı iskemik inme alt tiplerinin sınıflandırılması için bir sistem geliştirildi. Bu sisteme göre iskemik inme 5 ana alt gruba ayrıldı: Geniş arter ateroskleroza, kardiyembolizm, küçük damar oklüzyonu, diğer belirlenen etyolojiler ve sebebi belirlenemeyen grup.

Akut büyük damar tıkanıklığı, küresel çalışmalara göre iskemik inme etyolojisinin %28.7'sini oluşturmaktadır(4). Bu iskemi alt grubu, özellikle ekstrakranial, daha nadir intrakranial damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde yıllar içerisinde gelişen ateroskleroz plaklarının stabilizasyonlarının bozulması ile ortaya çıkan trombozlarla bağlı gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla daha distalde sınır bölgelerde infarktlara da yol açabilir. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması da mümkündür. Geniş arter ateroskleroza bağlı inmelerde özgeçmişte sıklıkla geçici iskemik ataklar ve intermittan kladikasyon bulunur. Muayenede karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Doppler ultrasonografi ve anjiyografide, semptomdan sorumlu damarda stenoz veya oklüzyon tespit edilir.

Yaklaşık dört iskemik inmeden biri ise kardiyembolik kökenlidir (4).Kardiyembolik inmelerde arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolidir. Değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı veya sistemik embolizm, ayırıcı tanıda yol göstericidir.

Kaul ve ark. ile Hart ve ark. Hastaların %16'sının laküner infarkt grubunda ve yaklaşık %25'inin ise kriptojenik kökenli grupta olduğunu bildirdi (5). Laküner enfarktlar için karakteristik klinik sendromlar tanımlandı. Pür motor, pür sensoriyel, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi bu

sendromlara örnektir. TOAST sınıflamasının diğer belirlenen etyolojiler grubunda; santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), serebral amiloid anjiyopati, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma, diseksiyon ve koagülopati tabloları vardır. Bu grup, tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutar (6).

Sebebi belirlenemeyen veya yapılan tetkikler ile birden fazla etyolojik neden bulunan inmeler ise TOAST Sınıflamasında "sebebi belirlenemeyen (saptanmamış etyoloji)" grubunda yer alır.

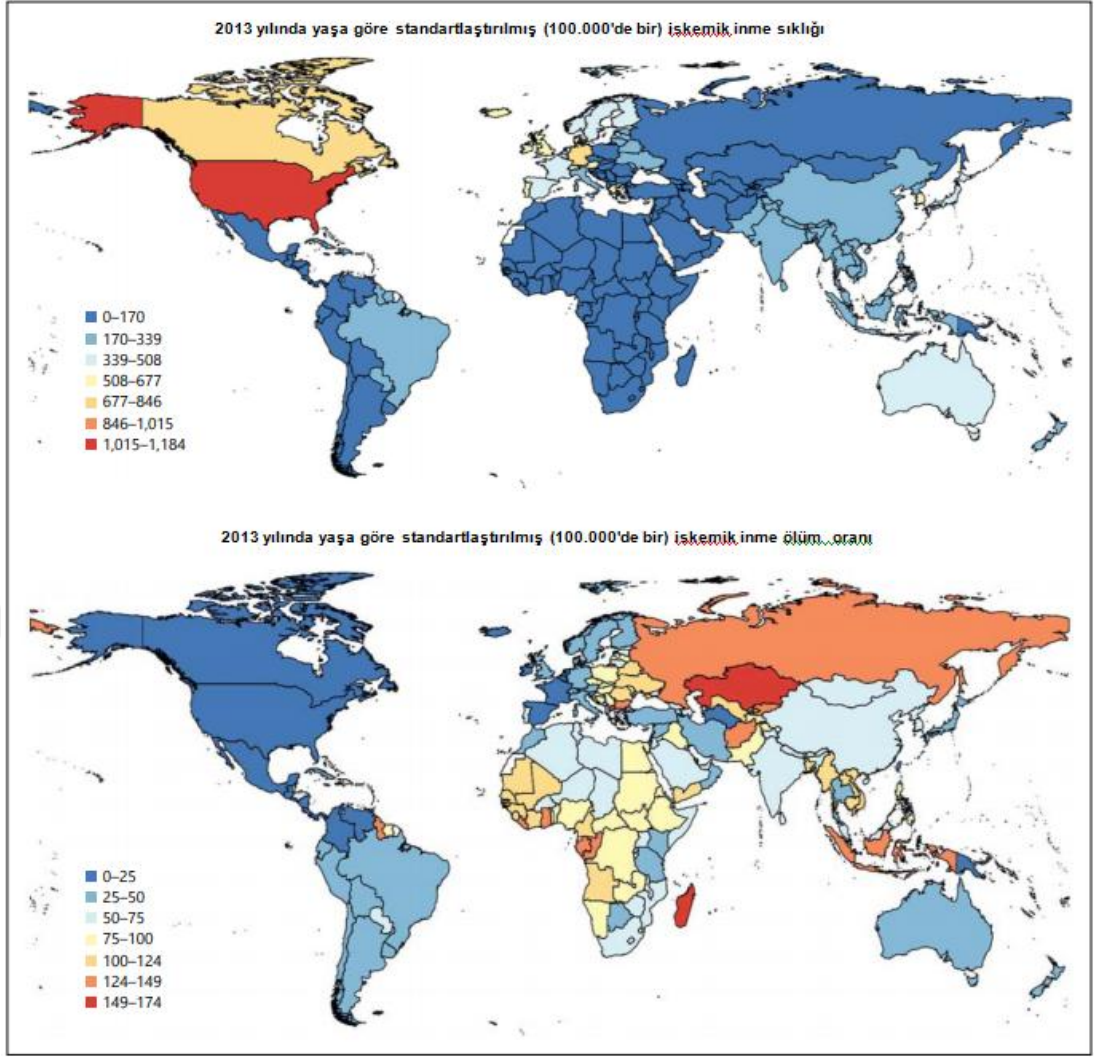
TOAST Sınıflaması'nın zaman içerisinde bazı dezavantajlarının keşfedilmesi üzerine yeni sınıflandırma sistemleri araştırılmaya başlandı. CCS (Causitive Classification of Stroke-İnme Nedensel Sınıflandırması) bu nedenle ortaya çıkan sistemlerden biridir. Geleneksel sınıflandırma sistemlerinden biri olan ve 20 yıldan uzun bir süredir önemini kaybetmeden kullanılan TOAST, birden fazla etyolojik neden olduğunda baskın rolü neyin oynadığı hakkında fikir vermemektedir. İnme hastalarının neredeyse yarısı, inme mekanizması olarak birden fazla etyoloji tanımlandığında TOAST sistemi tarafından "saptanmamış etyoloji" grubuna, atanmaktadır. Gerçekten de iskemik inme, azımsanmaması gereken bir oranda birden fazla anormallik sonucu ortaya çıkabilir ve tedavi kararları, CCS tarafından sağlananlar gibi daha kapsamlı bir değerlendirme gerektirir. Modern sınıflandırma sistemlerinden biri olan CCS, internet bağlantısı olan herkes için ücretsiz olarak kullanılabilen yarı otomatik bir sınıflandırma sistemidir (7). CCS'nin temel amacı, TOAST sisteminin sınırlamalarını azaltmak, başka bir ifade ile sınıflandırılmamış grubun oranını azaltmaktır. 2012 yılında Lanfranconi ve ark. tarafından 690 hastanın değerlendirildiği TOAST ve CCS sistemlerini karşılaştıran bir çalışma yayınlandı (8). Bu çalışmaya göre, her iki sınıflandırma sisteminde de mükemmel uyum bulundu ancak bununla birlikte, bu çalışmanın ayırt edici özelliğinin, tek bir değerlendiricinin iki sistemi test ettiği ve mükemmel bir uyum bildirdiği şeklinde yorumlandı. Bu sonuç, değerlendiricilerin sayısı azaldıkça uyumun artacağı gerçeğini yansıtmaktaydı. CCS, iskemik inme alt tipinin sınıflandırılmasının zorunlu olduğu çok merkezli çalışmalarda güvenilirliği artırır ve veritabanlarında iskemik inmenin etiyolojik sınıflamasının doğruluğunu artırma potansiyeline sahiptir. Yapılan

retrospektif bir çalışma, TOAST ve SSS/CCS TOAST sınıflandırma kriterlerini kullanarak iskemik inme ve Chagas hastalığı olan hastalarda inme etyolojisini değerlendirdi ve SSS/CCS TOAST sisteminin kardiyembolik etyolojinin tanımlanmasında klasik TOAST kriterlerinden üstün olduğunu buldu(9). Bununla birlikte, başka bir çalışmada sadece tıbbi kayıtların gözden geçirilmesine dayanan geriye dönük yapılan TOAST alt tiplemesinin yalnızca orta düzeyde güvenilirlik sağladığı bulundu(10). Bu iki sınıflandırma arasındaki güvenilirlik farkına ait ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmak ile birlikte günümüzde inme etyolojisinin sınıflandırmasında her iki sistem de aktif olarak kullanılmaktadır.

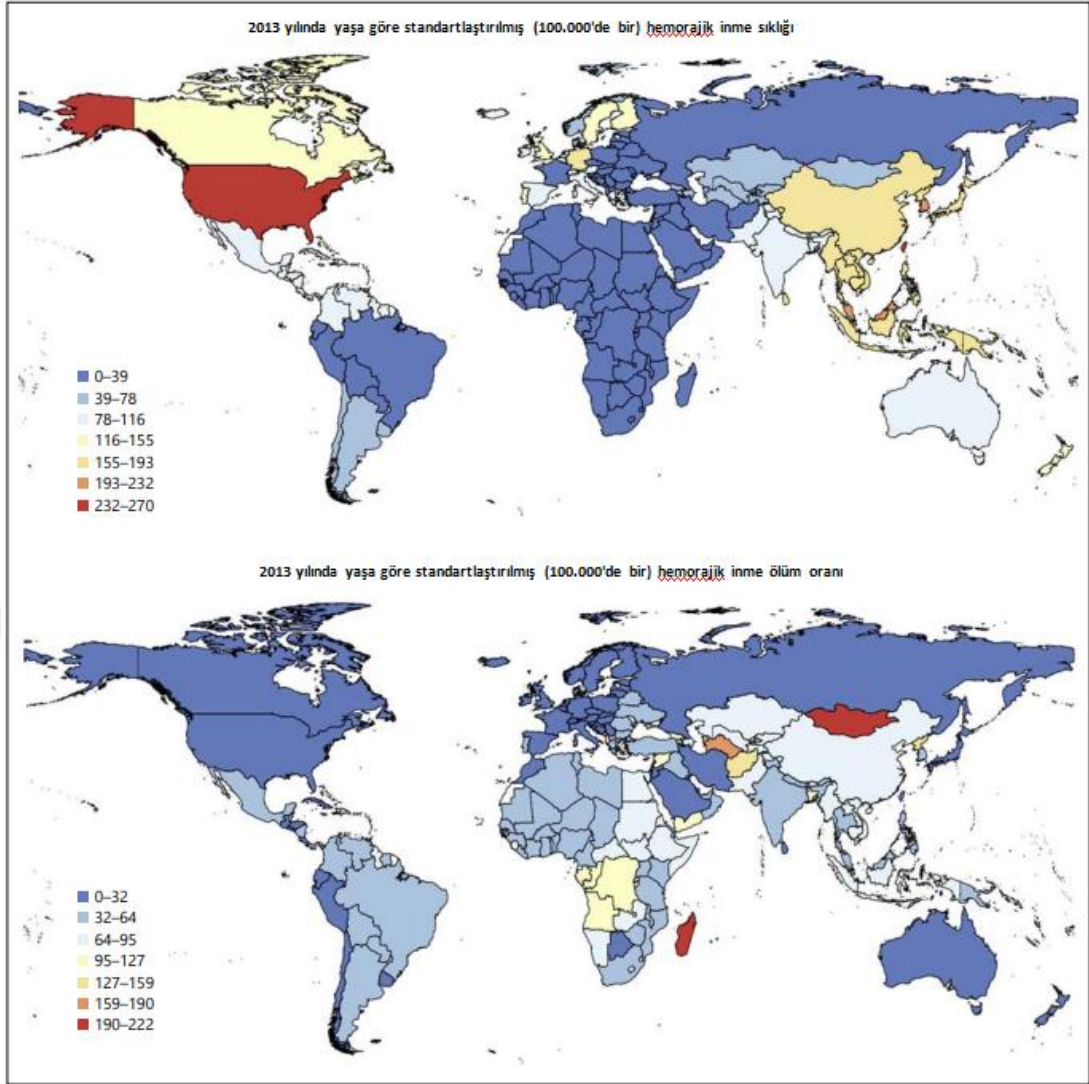
2.1.2. İnme Epidemiyolojisi

2016 yılında 13.7 milyon yeni inme vakası mevcuttu (11). 2016 yılı verilerine göre global serebrovasküler hastalık prevalansı 80.1 milyon kişi iken; iskemik inme 67.6 milyon, hemorajik inme 15.3 milyon idi. Küresel olarak, iskemik inme sıklığında 2006'dan 2016'ya %2.7, 1990'dan 2016'ya %0.1 oranında bir düşüş oldu. 2006'dan 2016'ya kadar hemorajik inme sıklığında %1.7 ve 1990'dan 2016'ya %6.8 oranında düşüş saptandı(12). Yaşa özgü insidans paternleri, prevalans ve ölüm oranlarının 2013 yılında ülke gelişim durumuna göre incelenmesi gösterdi ki; gelişmiş ülkelerde iskemik inme insidansı ve prevalans oranları, sırasıyla 49 ve 39 yaşından sonra olmak üzere, gelişmekte olan ülkelere istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ve yaş ile birlikte daha dik bir artış gösteriyordu. Ancak, 49 yaşından sonra iskemik inme nedenli ölüm oranları gelişmekte olan ülkelere daha yüksek tespit edildi (13). Hemorajik inmeye bağlı yaşa bağlı insidans ve mortalite oranları, 39 yaşından sonra gelişmekte olan ülkelere istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. 54 yaşından sonra ise, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında yaşa özgü prevalans oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte, genç yaş gruplarında hemorajik inme prevalansı gelişmiş ülkelere anlamlı olarak daha yüksekti (13). 2013 yılı verilerine göre; iskemik ve hemorajik inmede yaşa göre düzeltilmiş insidans, prevalans ve mortalite oranlarında bölge içi ve bölgeler arası büyük farklılıklar vardı (Şekil 1 ve 2). En yüksek iskemik inme prevalansı özellikle Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere gelişmiş ülkelere (1.015-1.1184/100.000) saptanırken, en düşük inme prevalans oranı gelişmekte olan ülkelereydi (339/100.000'e kadar). En

yüksek iskemik inme mortalite oranları (124-174/100.000 kişi-yıl) Rusya ve Kazakistan'da; en düşük mortalite oranları (25/100.000 veya altında) Batı Avrupa, Kuzey ve Orta Amerika, Türkmenistan ve Papua Yeni Gine'de görüldü. Hemorajik inme prevalansı ABD'de en yüksek (232-270.000/100.000) ve Latin Amerika, Afrika, Orta Doğu, Fransa, Doğu Avrupa, Asya ve Rusya'nın kuzey kesiminde en düşük (78/100.000'e kadar) idi. Hemorajik inmeye ait mortalite oranları Moğolistan ve Madagaskar'da en yüksek (159-222/100.000 kişi) iken; Batı Avrupa, Rusya, İran, Suudi Arabistan, Fas, Japonya, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Avustralya'da en düşük (32 / 100.000'e kadar) idi (13). GBD (Global Burden of Disease) 2016 Çalışması, 195 ülke ve bölgede, 315 hastalık ve yaralanma için hastalık yükünü tahmin etmek için insidans, prevalans, vaka ölümü ve nedene bağlı ölüm oranlarına ilişkin istatistiksel modeller ve veriler kullanarak yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmanın verilerine göre; yaş standardize inme oranları Doğu Avrupa ve Doğu Asya'da daha yüksekti. Doğu Avrupa, Orta Asya ve Doğu Asya'da hemorajik inme sıklığı yüksek saptandı. Yine Doğu Avrupa, Orta Asya ve Doğu Asya'daki ülkeler iskemik inme sıklığının en yüksek olduğu ülkelerdi. 2010 yılında, tahmini 11.6 milyon iskemik inme ve 5.3 milyon hemorajik inme vardı. İskemik inmelerin %63'ü ve hemorajik inmelerin %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldi. 1990 ve 2010 arasında; iskemik inme insidansı, yüksek gelirli ülkelerde %13 oranında önemli ölçüde azaldı. Düşük veya orta gelirli ülkeler önemli bir değişiklik görülmedi.



Şekil 1. 2013 yılında çeşitli bölgelerde 100.000 kişi-yılbaşına iskemik inme yaş standardize görülme sıklığı ve ölüm oranı (13).



Şekil 2. 2013 yılında çeşitli bölgelerde 100.000 kişi-yıl başına hemorajik inme yaş standardize görülme sıklığı ve ölüm oranı (13).

Yüksek gelirli ülkelerde hemorajik inme insidansı %19 oranında azaldı. Düşük ve orta gelirli ülkelerde oranlar %22 artarken, 75 yaşın altındaki yaş grubunda %19 artış ile birliktelik gösterdi. 2016 yılında inme, 5.5 milyon ölüm ile iskemik kalp hastalığından sonra dünyadaki en büyük ikinci ölüm sebebi olarak tespit edildi (11). İskemik inmeye bağlı küresel ölümlerin sayısı (2.7 milyon) hemorajik inmeye bağlı olanlara göre (2.8 milyon) biraz daha az olarak saptandı. Cinsiyetler arası farka bakıldığında ise, kadın cinsiyette (2.6 milyon ölüm), erkek cinsiyete (2.9 milyon ölüm) göre daha az inmeye bağlı ölüm saptandı (13). GBD 2016 verilerine göre; 2016 yılında dünyada serebrovasküler hastalığa atfedilen 5.5 milyon ölüm gerçekleşti. Serebrovasküler hastalık nedeni ölümlerin sayısı 1990 ve 2016 arasında %28.2 arttı; ancak, yaş standardize edilmiş ölüm oranı %36.2 düştü. 2006

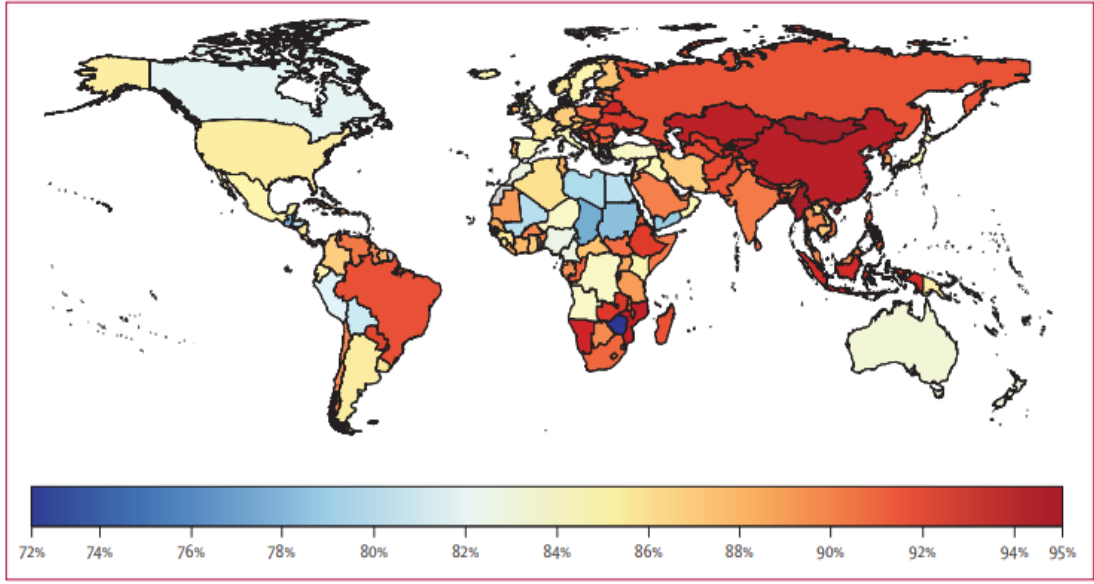
ve 2016 arasında ise ölüm oranı %5.1 arttı; Ancak, 10 yıllık süre için yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı %21 azaldı. Küresel olarak, toplam 2.7 milyon kişi iskemik inmeden ve 2.8 milyon hemorajik inmeden öldü.

Türkiye'nin Karadeniz kıyısındaki bir kıyı kasabasında inme yaygınlığını değerlendiren toplum temelli bir çalışmada 44 yaş üstü toplam 3750 kişiye ulaşıldı, 83 kişinin daha önce felç geçirdiği tespit edildi. 44 yaş üstü bireylerde inme sıklığı %2.2 olarak bulundu. 70 (%84.3) hasta iskemik inme geçirirken, 12 (%14.5) hasta hemorajik inme geçirdi. Erkek/kadın oranı 1.1 idi (14). Karabük ilinde inme epidemiyolojisini değerlendirmek için yapılan toplum temelli bir çalışmada ise; 44 yaşın üzerinde 3131 kişi tarandı. 129 tanesinin daha önce inme geçirdiği saptandı. 44 yaş üstü inme sıklığı %4.12 olarak bulundu. İnmeli hastaların %72.1'inde hipertansiyon vardı. Erkek/kadın oranı 0.72 idi (15). Adıyaman'da yapılan bir çalışmada; son 2 yılda Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 683 inmeli hasta değerlendirildi. İnmeli hastaların, tüm acil başvurularının %0.06'sını oluşturduğu tespit edildi. Bu hastaların %87.8'ine iskemik inme, %8.6'sına hemorajik inme tanısı kondu. Cinsiyet dağılımı neredeyse eşitti. Radyolojik olarak başvuru sırasındaki beyin taraması sonuçlarına dayanarak, 498 (%81.1) hasta ön dolaşım sistemi tutulumu kanıtı gösterirken, 116 (%18.9) hasta arka dolaşım sistem tutulumu gösterdi. İnmeli hastaların çoğu 65 yaşın üzerinde idi (%74.9). Başvuru sırasındaki en sık görülen semptom tek taraflı kas güçsüzlüğü (%63.3) idi ve hastaların %58.6'sı ambulansla hastaneye getirildi (16). İstanbul'un kırsal bir bölgesinde Türk nüfusu arasında inme sıklığı ile ilişkili yapılan toplum temelli bir çalışmada; 18 yaş ve üstü toplam 2906 kişi tarandı. 50 inme vakası tespit edildi. Bunların %80'inde iskemik inme, %14'ünde hemorajik, %6'sında sınıflandırılmamış inme tipi tespit edildi. 18 yaş ve üstü genel prevalans oranı %1.7 idi. Erkek/kadın oranı 0.92 idi. Genç (<45 yaş) inme sıklığı %0.6 olarak bulundu (17).

2.1.3. İnme Yükü/Maliyet

İnme önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve nüfusun yaşlanması ve gelişmekte olan ülkelerde devam eden demografik değişiklikler nedeniyle gelecekteki öneminin artması muhtemel bir hastalıktır. Küresel olarak inme, ölüm ve sakatlığın önde gelen

nedenlerinden biridir ve inme sonrası bakımın önemli ekonomik maliyetleri vardır (18). Küresel Hastalık Yüğü, Yaralanma ve Risk Faktörleri Çalışması (GBD) 2015 revizyonundan elde edilen sonuçlar, yaş standardize edilmiş ölüm oranları ve inme sıklığının zamanla azalmış olmasına rağmen, genel inme yükünün yüksek kaldığını gösterdi (19). Nüfus yaşlandıkça, düşük gelirli ve orta gelirli ülkeler, bulaşıcı olan hastalıklardan bulaşıcı olmayan hastalıklara epidemiyolojik geçiş sürecinden geçmekte, morbiditenin baskın nedeni olarak, değiştirilebilir risk faktörlerinde eşlik eden artışlarla birlikte, etkili inme önleme stratejileri daha yaygın şekilde uygulanana kadar inme yükünün daha da artması beklenmektedir (20). İnme ABD’de, özellikle inme insidansının en yüksek olduğu yaşlı nüfusta uzun dönem dizabilitenin önde gelen nedenlerden biridir. 795.000 yeni felç hastasının %26’sının günlük yaşamın temel faaliyetlerinde engelliler grubunda kaldığı ve %50’sinin hemiparezi nedeniyle hareketliliğinde azalma olduğu saptandı (21). İnme hastalarında afazi ve depresyon, dizabilitenin diğer sık görülen nedenleridir (21). İskemik inmeler en fazla inme sayısını oluştururken, ölüm ve dizabilite ile düzeltilmiş yaşam yıllarıyla (disability-adjusted life-years, DALY) ölçülen global yükün çoğu hemorajik inmeye aittir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde hemorajik inme %80 ölüm oranına sahiptir (22). DALY’lerin diğer nedenleriyle karşılaştırıldığında inme, küresel ve gelişmekte olan ülkelerde iskemik kalp hastalığından sonra en büyük ikinci katkıda bulunan ve gelişmiş ülkelerdeki DALY’lere üçüncü en fazla katkıda bulunan (iskemik kalp hastalığı ve bel-boyun ağrısından sonra) hastalıktır (22) (Şekil 3).



Şekil 3. 2013 yılında her iki cinsiyet için bir araya getirilen tüm değiştirilebilir risk faktörlerine atfedilen inme ile ilişkili DALY'ler (23).

İnme, fonksiyonel sakatlığın ana nedenidir. Nörolojik sekeller inme hastalarının %90'ında bulunur ve bunların üçte biri günlük yaşam aktivitelerini inmeden önceki seviyede devam ettiremez (24). Hipertansiyon, sigara, obezite, diabetes mellitus, atrial fibrilasyon, dislipidemi ve fiziksel aktivite eksikliği gibi risk faktörlerini hedef almak, son 20 yılda yüksek gelirli ülkelerde inme insidansı ve DALY'de gözlenen iyileşmeye katkıda bulunmuş olabilir. Bununla birlikte; sağ kalanlar ve inme ile ilişkili ölümlerin yanı sıra DALY'lerin mutlak sayıları düşük ve orta gelirli ülkelerde artan rakamlar nedeniyle, küresel olarak artış gösterdi (19). Ayrıca, 20-64 yaş arası erişkinlerde inme insidansında ve DALY'de artış gözlemlendi (25). Batı ülkelerindeki toplam sağlık harcamalarının yaklaşık %3-4'ü inmeye ayrılmaktadır (26). ABD'de yatan hasta bakımı, rehabilitasyon ve takip sürecini içeren kişi başına ortalama iskemik inme maliyetinin 140.048 USD olduğu tahmin edilmektedir (27). Avrupa Birliği (AB) artı İzlanda, Norveç ve İsviçre için toplam yıllık doğrudan maliyetlerin 2010 yılında 26.6 milyar Avro olduğu tahmin edilmektedir (28). Kore'de yapılan bir çalışmada inme nedeniyle toplam ekonomik yük 6.855 milyar ABD Doları, iskemik inme nedeniyle 3.658 milyar ABD Doları ve hemorajik inme nedeniyle 3.197 milyar ABD Doları olarak hesaplandı. İnme vakası başına ortalama ekonomik yük yaklaşık 7247 ABD Dolarıydı (29). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 328 hasta inme maliyeti açısından (169 erkek/159

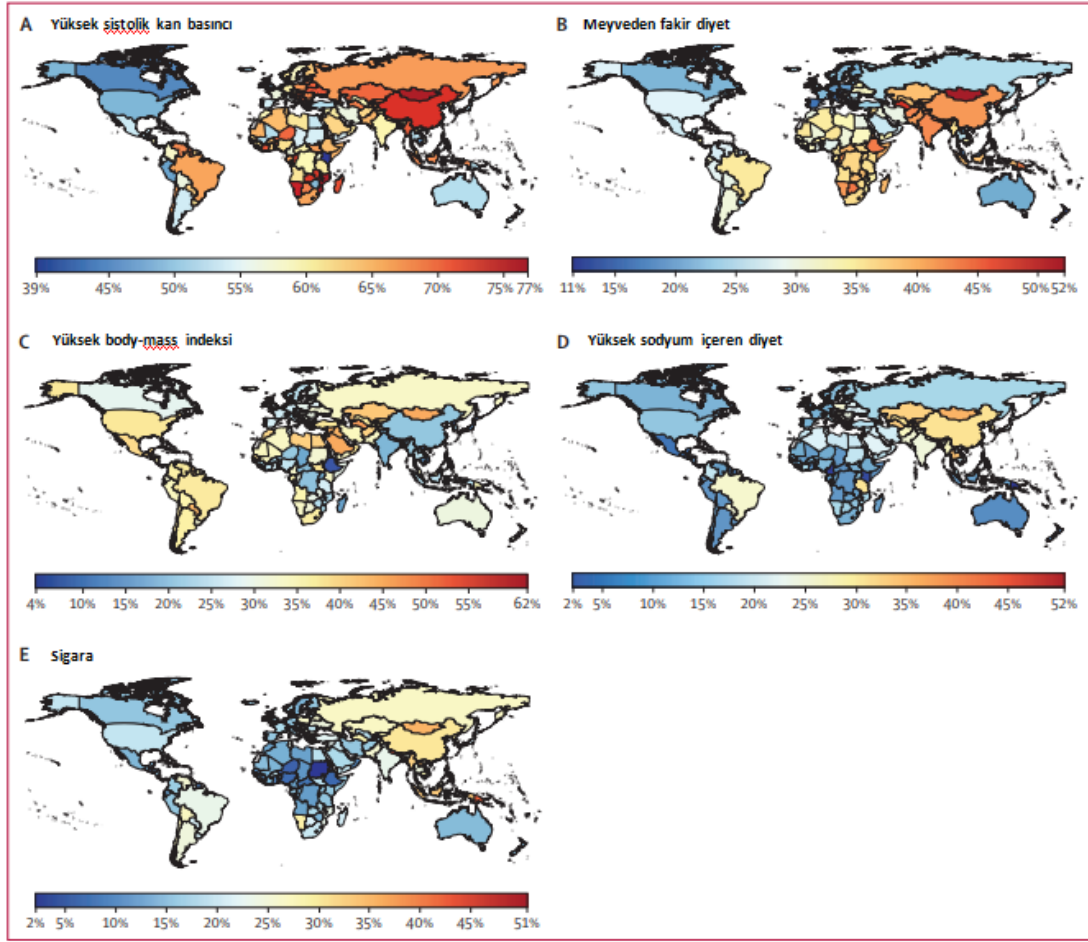
kadın) değerlendirildi. Hastanede kalış süresi 10.7 ± 7.5 gündü. Mortalite oranı %20.4, hastaların mRS (modifiye Rankin Skalası) skorları 3.2 ± 2.1 idi. Ortalama inme maliyeti 1677 ± 2964 ABD Doları (%29.9 ilaç, %19.9 laboratuvar, %12.8 beyin görüntüleme ve %38 yatak ve personel maliyeti) idi. Tasarruf edilen yaşam süresi ve tasarruf edilen yaşam yılı başına sırasıyla maliyet 2108 ABD Doları ve 1070 ABD Doları olarak belirlendi (30). Akut inme için yatan hasta masrafları, inme sonrası ilk 1 yıllık süreç içerisindeki masrafların %70'ini oluşturur (22). Ağır inmelerin (NIH inme ölçeği skoru > 20) maliyeti, benzer tanı testlerine rağmen, hafif inmelerden iki kat daha pahalıdır (22). DALY'lere bağlı maliyetler ve kayıplar sakatlık seviyesine bağlıdır ve genellikle hemorajik inme için iskemik inmeye göre daha yüksektir(31). İnme ile birliktelik gösterebilen iskemik kalp hastalığı ve atrial fibrilasyon gibi komorbiditeler daha yüksek maliyetleri beraberinde getirir. Amerikan Kalp Birliği, hem doğrudan hem de dolaylı harcamaları kapsayan toplam felç maliyetinin 2012'de 105.2 milyar dolardan 2030'a kadar 240.7 milyar dolara yükseleceğini öngörmektedir (32).

Geçtiğimiz yıllarda, yüksek gelirli ülkelerde, akut inme tedavisi ve nörorehabilitasyonun yanı sıra birincil ve ikincil korumadaki iyileşme nedeniyle, yüksek gelirli ülkelerde inme insidansı, mortalite ve DALY'de önemli bir azalma sağlandı. Bununla birlikte, inme dünya çapında önemli bir sakatlık ve ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Küresel olarak, nüfus sayısının artması ve yaşlanmanın yanı sıra, değiştirilebilir risk faktörlerinin, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde prevalansının artması nedeniyle, son birkaç on yılda inme yükü büyük ölçüde artış gösterdi (22). Nöroloji uzmanlığı olan klinisyenler tarafından bakıma ihtiyacı olacak hasta sayısının önümüzdeki yıllarda artmaya devam edeceği öngörülmektedir (19).

2.2. İNME RİSK FAKTÖRLERİ

İnme etiyolojisi çok faktörlüdür ve özellikle sekonder inme önlenmesinde vasküler risk faktörlerine odaklanan terapötik etkilerin, tekrarlayan inme riskini ve ayrıca diğer koroner veya periferik vasküler hastalık riskini azalttığı gösterildi (33). Çeşitli ülkelerdeki ve popülasyonlardaki inme risk faktörleri bilgisi, gelişmekte olan ülke ve popülasyona özgü birincil inme önleme stratejileri için önemlidir (Şekil 4). 2016 yılında geniş bir analizde inme için risk faktörleri; tütün-alkol kullanımı; meyve-sebze, tam tahıllar,

kabuklu yemişler, süt, lif, kalsiyum, deniz ürünleri, omega-3 yağ asidi veya çoklu doymamış yağ asidi oranlarının düşük olduğu diyet; kırmızı ve işlenmiş et, şekerli tatlandırılmış içecekler, trans yağ asitleri veya sodyum bakımından yüksek diyet; düşük fiziksel aktivite; yüksek sistolik kan basıncı; yüksek vücut kütle indeksi; yüksek LDL kolesterol; yüksek açlık plazma glukozu; bozulmuş böbrek fonksiyonu ve ortamdaki partikül madde kirliliği, hava kirliliği ve kurşun maruziyeti olarak saptandı (34). Geirilmış inme de bir sonraki inme için önemli bir risk faktörüdür (35). İnme geçirenlerin %18 ile 30'unun ilk olaydan sonraki 5 yıl içinde başka bir inme geçireceği tahmin edilmektedir (36, 37). ABD'de rapor edilen yıllık inmelerin %25'i tekrarlayan inmedir (38). Tekrarlayan inmeler, daha yüksek ölüm oranları, daha fazla sakatlık düzeyi ve başlangıç olaylarına göre artan maliyetler ile ilişkilidir (36). İnme mortalitesinin azalması ile birlikte yaşlanan popülasyon, inme geçiren bireylerin artan prevalansını ve dolayısıyla ikincil korunmanın önemini göstermektedir (39). İnme risk faktörleri hem tıbbi durumlarla (rneğin, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve diyabete yol açan yüksek kan şekeri) hem de yaşam tarzı davranışlarıyla (rneğin fiziksel hareketsizlik, zayıf beslenme, sigara ve yüksek alkol tüketimi) ilişkilidir (40).



Şekil 4. 2013 yılında inme ile ilgili DALY'ler (PAF) için önde gelen risk faktörlerinin küresel dağılımı (23)(DALY = sakatlık ayarlı yaşam yılı. PAF = popülasyona bağlı kesir).

INTERHEART çalışmasından elde edilen bulgular, değiştirilebilir risk faktörlerinin dünyadaki miyokard enfarktüsü riskinin çoğunu açıkladığını gösterdi (41). INTERHEART çalışması, yüksek, orta ve düşük gelirli 52 ülkede miyokard enfarktüsü için anahtar risk faktörlerinin önemini ve ilişkisini saptamak için geniş uluslararası bir vaka kontrol çalışmasının (29972 katılımcı) önemini gösterdi (41). Eşdeğer bir başka çalışma; inme için diğer büyük damar aterosklerozlarından farklı birkaç patolojiye sahip olduğu için inmenin miyokard enfarktüsü risk faktörlerinden farklı risk faktörlerine sahip olabileceği, bu nedenle inme için eşdeğer bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu ifade etti (42). Bu bağlamda yapılan INTERSTROKE çalışması on tıbbi durumu ve inme riskinin %90'ına bağlı yaşam tarzı davranış faktörlerini tanımladı (40). 11 Ocak 2007 ve 8 Ağustos 2015 tarihleri arasında 32 ülkeden 26919 katılımcının görevlendirildiği, inme risk faktörlerinin değerlendirildiği INTERSTROKE çalışmasına 13477 hasta dahil

edildi. Bu hastaların 10388'i iskemik inme, 3059'u hemorajik inme hastasıydı. Çalışmaya ayrıca 13472 kişi kontrol grubu olarak alındı. Hipertansiyon öyküsü veya 140/90 mmhg ve üstü kan basıncı değerlerinin tüm inme tipleri ile ilişkili olduğu saptandı. Aynı çalışmada düzenli fiziksel aktivite, apolipoprotein ApoB/ApoA1 oranı, diyet, bel-kalça oranı, psikososyal faktörler, mevcut sigara kullanımı, kalp hastalıkları, alkol tüketimi ve diyabet varlığının da tüm inme tipleri ile ilişkili olduğu bulundu. Hipertansiyon, intraserebral kanama ile iskemik inmeden daha fazla ilişkili saptanırken; mevcut sigara kullanımı, diyabet, apolipoprotein ve kalp hastalıklarının iskemik inme ile daha fazla ilişkili olduğu görüldü (43). INTERSTROKE çalışması, düşük ve orta gelirli ülkelerin dahil olduğu inme için risk faktörleri ile ilişkili ilk büyük vaka kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular; beş risk faktörünün tüm inme (iskemik ve hemorajik) global riskinin %80'inden fazlasını oluşturduğunu gösterdi: hipertansiyon, sigara kullanımı, abdominal obezite, diyet ve fiziksel inaktivite. Apolipoproteinler dahil olmak üzere diğer risk faktörlerinin eklenmesiyle birlikte, tüm inme için nüfusa atfedilebilir risk %90'a yükseldi. İskemik inme için, INTERHEART çalışmasında belirlenen, hipertansiyon, sigara, abdominal obezite, diyet, fiziksel inaktivite, diabetes mellitus, alkol alımı, psikososyal faktörler ve apolipoproteinler olarak tanımlanan dokuz risk faktörü ile anlamlı bir ilişki kaydedildi. Bu risk faktörlerinin nüfusa atfedilebilir riskin yaklaşık %90'ını oluşturduğu görüldü. Her ne kadar genel nüfusa atfedilebilir risk tahmini INTERHEART ile tutarlı olsa da, bazı risk faktörlerinin inme için göreceli önemi, miyokard enfarktüsü ile karşılaştırıldığında farklı görünmektedir. Çalışmalar arasındaki dolaylı bir karşılaştırmaya dayanarak, bu farklılıklar hipertansiyon, apolipoproteinler, fiziksel aktivite ve alkol alımı için en belirgin olanıdır. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, bulgular hipertansiyonun tüm inme alt tipleri için en önemli risk faktörü olduğunu gösterdi. Çalışma lipoprotein ve apolipoproteinlerin inme riski ile ilişkisi hakkında önemli ve yeni bilgiler sundu. İskemik inme için total veya HDL olmayan kolesterol ile bir ilişki kaydedilemedi, ancak apolipoproteinler ve HDL kolesterol ile güçlü ilişkiler saptandı. İskemik inme için apolipoproteinler, lipoproteinlerden daha güçlü risk faktörleridir. Bu ilişki daha önce, AMORIS çalışmasında iskemik inme için kaydedildi, ayrıca karotid arter hastalığı için NOMASS çalışmasında ve koroner arter hastalığı için INTERHEART çalışmasında da bulundu.

Bulgular, on basit risk faktörünün dünya çapında iskemik ve hemorajik inme riskinin %90'ı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tansiyonu ve sigarayı azaltan, fiziksel aktiviteyi ve sağlıklı beslenmeyi teşvik eden hedefli müdahaleler, küresel inme yükünü büyük ölçüde azaltabilir (40). İntraserebral kanama için risk faktörleri arasında hipertansiyon, sigara, bel-kalça oranı, diyet ve ağır alkol tüketimi sayılabilir. İnmelerin çoğunluğunun bu çalışmadaki ilk inmeler olduğu göz önüne alındığında, bu bulgular, ilk inme olayının riskini azaltmak için değiştirilebilir risk faktörlerinin, özellikle de en büyük riski verenlerin azaltılması yoluyla birincil önlemenin önemini göstermektedir (44).

Tablo 2.1. İnme Risk Faktörleri

	Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri	Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri
İskemik İnme	Yaş	Hipertansiyon
	Cinsiyet	Sigara Kullanımı
	Etnik Köken/ırk	Bel-Kalça Oranı
	Genetik*	Diyet
		Fiziksel İnaktivite
		Hiperlipidemi
		Diyabetes Mellitus
		Alkol Kullanımı
		Kalp Hastalıkları
		Apolipoprotein B/A1
Hemorajik İnme	Yaş	Hipertansiyon
	Cinsiyet	Sigara Kullanımı
	Etnik Köken/ırk	Bel-Kalça Oranı
	Genetik*	Diyet
		Alkol Kullanımı

*Genetik, doğrudan veya gen-çevre etkileşimleri yoluyla, genetik risk faktörlerinin potansiyel olarak değiştirilebilir olduğu gerçeğine dayanarak değiştirilebilir risk faktörleri ve değiştirilemez risk faktörleri arasında, her iki grup ile örtüşen bir yere yerleştirilir.

-Değiştirilebilir risk faktörleri hakkındaki veriler, O'donnell ve arkadaşlarının INTERSTROKE çalışmasından elde edilmiştir (40).

Framingham İnme Risk Profili (FSRP), inme risk faktörlerinin daha iyi ve daha hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için oluşturuldu (45). FSRP geliştiricileri, Framingham Stroke kohort çalışmasında otuz altı yıllık takipten gelen bilgileri kullandılar ve daha sonra diğer kohortlar ile bu verileri doğruladılar. Klinik bilgi yardımı ile FSRP tarafından cinsiyete özgü inme ihtimaline ilişkin yaklaşımlar sunulmaktadır (45). Sürekli güncellenen, iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir puanlama olan

Framingham İnme Risk Profili; yaş, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi, diabetes mellitus, sigara içimi, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyovasküler hastalık (koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve konjestif kalp yetmezliği) varlığı gibi inme öngörücü faktörleri birleştirilerek cinsiyete göre sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma, 10 yıllık inme riskini tahmin etmek için kullanılabilir (46, 47).

İnme için risk faktörleri genellikle, değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörleri şeklinde ayrılmaktadır (48).

2.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, etnik köken/ırk, düşük doğum ağırlığı, ailede inme öyküsü ve genetik/kalıtımdır (49).

Yaş

İnme insidansı, ilerleyen yaşla birlikte çarpıcı şekilde artar ve artan yaş, inme için en güçlü risk faktörüdür. İnme insidansı 55 yaşın üzerinde her on yılda iki katına çıkar. Tüm inmelerin yarısı 75 yaşından büyük bireylerde görülür (2). Yaş, inme ve demansın ortaya çıkması için sürekli bir risk faktörüdür; 65 yaşından sonra her 5 yılda bir insidans ve prevalans oranlarında iki kat artış vardır(48). Genel olarak inme, bir yaşlanma hastalığıdır(39). 2005'te iskemik inmenin ortalama yaşı 69.2 idi. Bununla birlikte, son kanıtlar iskemik inme sıklığının ve prevalansının 20 ile 54 yaş grubunda, 1993/1994'te %12.9'dan, 2005'te %18.6'ya yükseldiğini göstermektedir (50). Nüfusa dayalı Büyükşehir Cincinnati/Northern Kentucky kohortunun retrospektif bir analizinde, 20 ile 54 yaş arasında meydana gelen inme olaylarının oranı, 1993'ten 1999'a %12.9'dan %13.3'e ve 2006'da %18.6'ya yükseldi. ABD Ulusal Çapta Yatan Hasta Çalışması'nın bir analizinde, 14 ile 44 yaşları arasındaki yetişkinler arasında, iskemik inme başvuruları 1995'ten 2008'e kadar her yıl arttı (51). Hemorajik inme hastalarında ise insidans 45 yaşından sonra artar (52).

Cinsiyet

Cinsiyetin inme riski ile ilişkisi yaşa bağlıdır. Genç yaşta, kadınlar erkeklerde olduğu kadar yüksek veya daha fazla inme riski taşır, ancak daha ileri yaşlarda erkekler için göreceli risk biraz daha yüksektir (53).

Genç yaşta kadınlar arasında görülen yüksek inme riski, gebelik ve doğum sonrası durum ile ilgili riskleri ve hormonal kontraseptiflerin kullanımı gibi diğer hormonal faktörleri yansıtır (39, 54). 45-75 yaşlarındaki erkekler, kadınlardan daha yüksek oranda iskemik inme geçirir; bu yaştan sonra ise kadınlarda erkeklere oranla inme oranları daha yüksek saptanmaktadır(55). İnme nedeni ölüm oranları ise kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır (2). Genel olarak, kadınların ortalama yaşam süresi daha uzun olması sebebiyle kadınlarda erkeklerden daha fazla inme meydana gelir(39, 54). 8 farklı Avrupa ülkesinde yapılan bir araştırma, inme riskinin erkeklerde yıllık%9, kadınlarda yıllık%10 arttığını buldu (56).

Etnik Köken/Irk

İnme riskinde iyi belgelenmiş bir ırksal eşitsizlik vardır (57). Siyah ırk, beyaz ırka kıyasla iki kat daha fazla inme riski altındadır ve inme ile ilişkili ölüm oranlarının da daha yüksek olduğu saptandı(57, 58). Hispanik/Latin kökenli Amerikalılarda da bazı kohortlarda inme riskinde artış saptanmıştır. İnme insidansındaki eşitsizlik özellikle subaraknoid kanama ve intraserebral kanama riskinin yaş uyumlu beyazlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu genç siyah erişkinlerde belirgindir (59, 60). Ayrıca, Amerikan yerlilerinde, Hispanik olmayan beyazlara kıyasla inme sıklığı daha yüksektir(61). Son zamanlarda REGARDS çalışması tarafından açıklandığı gibi, ırksal eşitsizliklerin bir nedeni, siyahlar arasında hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi inme risk faktörlerinin yüksek prevalansı olabilir(62, 63). Bununla birlikte, bu ek risk faktörleri, bu ırksal-etnik gruplarda görülen artan riski tam olarak açıklamamaktadır(64). Siyah ırk, kırsallık ve inme riski arasındaki ilişkide bir faktör olarak belirlenmiştir; ancak bu, sağlık hizmetlerine erişim ile ilişkili olabilir(65). İnme riskinde ırk-etnik farklılıkları etkileyebilecek diğer faktörler arasında hastalığın, dilin ve doğuşun diğer sosyal belirleyicileri vardır (66, 67). İlginçtir ki, siyah ırk ve inme arasında görülen ilişki, ilk inme için güçlü olsa da tekrarlayan inmeler için geçerli değildir (68). Bu durum, birincil inme olayında yatış ve taburculukta ele alınan ve tedavisi başlanan inme risk faktörleri ile ilişkili olabilir (69).

Doğum Ağırlığı

Doğum ağırlığı, koroner kalp hastalığı ve inme ile ters ilişkilidir (70). Bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik veya beslenme faktörleriyle ilişkili olabileceğine dair araştırmalar mevcuttur (24).

Aile Öyküsü ve İnmenin Kalıtımsallığı

Birinci derece bir akrabada inme öyküsü, diğer vasküler risk faktörleri ayarladıktan sonra bile, akut bir serebrovasküler olaydan muzdarip olma olasılığını artırır. Bu artan risk, inme risk faktörleri için kalıtsal yatkınlık, inme duyarlılığının genetik iletimi, aileye bağlı yaşam tarzı, kültürel ve çevresel faktörler ve genler ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimler gibi farklı mekanizmalar nedeniyle olabilir (71). Ailede inme öyküsü inme riskini%30 artırır (72). Monozigotik ikizler, dizigotik ikizlere göre 1.65 kat daha fazla inme riski altındadır (72). Yaş, cinsiyet ve inme alt tipi, inme kalıtımsallığını daha da etkiler (73). Genç hastaların inmeli birinci dereceden akrabaya sahip olma olasılığı daha yüksektir ve inmeli kadınların anne-babalarının inme geçmişine sahip olma olasılıkları erkeklerden daha fazladır (73, 74).

Genetik Risk Faktörleri

Genetik faktörlerin aynı zamanda inme için değiştirilemez risk faktörleri olduğu bilinmektedir, bu faktörler de ebeveyn öyküsü ve aile öyküsü ile inme riskini artırır (75). İnme için diğer risk faktörlerinde olduğu gibi, inmenin genetik riskleri yaşa, cinsiyete ve ırka göre değişir (69). Farklı genetik bozukluklar inme ile ilişkilendirilmiştir. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), serebral amiloid anjiyopati, Moya-moya Sendromu, Fabry hastalığı, Ehlers-Danlos sendromu tip 4, Marfan Sendromu, Sneddon Sendromu, MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes) ve koagülopatiler gibi nadir bazı monogenik hastalıklar inmeye neden olabilir(76). Bununla birlikte, diğer karmaşık özelliklerde olduğu gibi, inmenin genetik etiolojisinin poligenik olması ve hipertansiyon,

dislipidemi, kardiyopati veya diyabet gibi iyi belgelenmiş risk faktörleri üzerindeki genetik etkileri ilişkili olması muhtemeldir (77, 78). Serebrovasküler olaylar, ayrıca pıhtılaşma faktörlerini, anjiyotensin dönüştürücü enzim, nitrik oksijen sentetaz ve fosfodiesteraz 4D enzimlerini düzenleyen genlerin polimorfizmleriyle de ilgilidir (71). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının bir meta-analizi (METASTROKE), farklı inme alt tiplerine özgü genetik varyantları tanımladı(79). Bu çalışma iskemik inmede genetik çalışmaların başarısını en üst düzeye çıkarmak ve farklı genetik patofizyolojik mekanizmaların farklı inme alt tipleri ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için detaylı inme alt tiplerinin önemini vurgulamaktadır. Sonuç olarak kalıtsal faktörler inme riskine katkıda bulunur, ancak genetik mutasyonlar ve paylaşılan ailevi maruziyetler nedeniyle riskleri birbirinden ayırmak zorlu bir süreçtir. Genetik değişkenlik, çeşitli potansiyel mekanizmalar yoluyla inme riskine katkıda bulunabilir. İlk olarak; spesifik nadir tek gen hastalıkları, inmenin birincil tezahürü olduğu bireysel ailesel sendromlara katkıda bulunabilir (örneğin, subkortikal infarktlı ve lökoensefalopati serebral otozomal dominant arteriyopati) (69). İkincisi; tek gen hastalıkları, inmenin prezentasyonlardan sadece biri olduğu (örneğin orak hücreli anemi) çoklu sistem bozukluklarına neden olabilir (69). Üçüncüsü; bazı genel genetik polimorfizm çeşitlerinin inme riski ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, bu tür polimorfizmlerin bireysel katkıları ılımlı olarak kabul edilir (örneğin 9p21'deki değişkenler)(80). Dördüncüsü; AF, diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi konvansiyonel inme risk faktörlerinin genetik nedenleri inme riskiyle de ilişkilidir (81). Ortaya çıkan kanıtlar, genetik çalışmaların inme alt tiplerini ayırt etmede yardımcı olabileceğini ve hatta hasta yönetimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Örneğin, artmış AF riski ve iskemik inme sağlayan gen varyasyonları arasında bir ilişki vardır. Bu, genetik testlerin AF nedeniyle olması muhtemel felçlerin teşhisini koymaya yardımcı olabileceği ihtimalini arttırır (69). Günümüzde, kalıtım genellikle değiştirilemez bir risk faktörü olarak kabul edilir, ancak genetik tedaviler gelecekte bunu değiştirebilir. Bazı genetik faktörler, iyileştirilemezlerse, hali hazırda değiştirilebilir; örneğin, orak hücreli anemisi olanlar, inme riskini azaltmak için exchange transfüzyon ile tedavi edilebilir. Genetik faktörler de değiştirilebilir olabilir çünkü çevresel faktörler de genetik mutasyonlarla etkileşime girebilir (yani, gen-çevre

etkileşimleri). Bu nedenle, diabetes mellitus veya hipertansiyona yatkın olanlar, hastalık riskini azaltmak için diyet ve diğer yaşam tarzı değişikliklerine katılabilirler(69).

2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Değiştirilebilir risk faktörleri, bu faktörleri azaltmayı amaçlayan müdahale stratejileri ile inme riski azaltılabileceğinden, çok önemlidir. Risk faktörlerinin erken tanımlanması ve düzenlenmesi zorunludur(82). Değiştirilebilir risk faktörleri ayrıca tıbbi koşullara ve davranışsal risk faktörlerine ayrılabilir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara içme gibi inmeye neden olan birçok geleneksel risk faktörünün rolü iyi belirlenmiştir. Yeni veya ortaya çıkan risk faktörlerinin araştırılması, aktif bir araştırma alanı olmayı sürdürmektedir(69).

Hipertansiyon

Hipertansiyon, gelişmiş ülkelerde yaklaşık %30 yaygınlık ile inme için en baskın değiştirilebilir risk faktörüdür (45). INTERSTROKE çalışmasında da hipertansiyon, en önemli değiştirilebilir inme risk faktörü oldu. Hem hipertansiyon öyküsü hem de 160/90 mm Hg kan basıncı ölçümü içeren hipertansiyon tanımı kullanılarak, popülasyona atfedilebilen risk veya hipertansiyona atfedilebilen popülasyondaki inme oranı %54 olarak saptandı(40). Hipertansif olarak tanımlanmayan kişiler arasında bile, kan basıncı arttıkça, inme riski de artar (83). İnme tanısı alan hastalarda kan basıncı, Birleşik Krallık Geçici İskemik Atak Çalışması ile değerlendirildi. Tekrarlayan inmeler ve kan basıncı arasında doğrudan ve tutarlı bir ilişki olduğu bulundu. Veriler, 5 mmHg daha düşük diyastolik kan basıncının, inme riskinde yaklaşık üçte birine kadar azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi (84, 85). Kan basıncı yaş arttıkça artar, böylece yaşam boyu hipertansiyon gelişme riski artar (86). 65 yaşın üzerindeki kişilerin üçte ikisinden fazlası hipertansiftir (87). Hipertansiyon kontrolü için ilaca ek olarak, hastalarını diyet değişikliği ve fiziksel aktiviteyi arttırma gibi davranışsal yaşam tarzı değişikliklerine katılmaları teşvik edilir (87). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kan basıncı ölçümlerindeki bireysel değişkenliğin veya bir kişinin zaman içinde farklı noktalarda alınan kan basıncı ölçümlerindeki farklılıkların, yalnızca yüksek ortalama kan basıncı nedeniyle riskin ötesinde, inme riski ile ilişkili olduğunu gösterdi. Örneğin,

İngiliz araştırmacılar, inme veya geçici iskemik atak öyküleri olan hipertansiyon hastalarının 4 randomize kontrollü çalışmasından elde edilen verileri kullanarak yaptıkları çalışma ile, kan basıncı ölçümündeki değişkenliğin ortalama kan basıncından bağımsız olarak inme için bir risk faktörü olduğunu saptadılar (88). Bu sonuçlar, kalsiyum kanal blokerleri gibi, sadece ortalama kan basıncını azaltmakla kalmayıp ölçümler arası kan basıncı değişkenliğini de azaltan medikal ajanların daha fazla fayda sağlayabileceğini gösterdi. Ancak bazı çalışmalar da kan basıncı değişkenliği ile inme arasındaki bu ilişkiyi doğrulamadı. Örneğin; Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda zaman içinde kan basıncında bireysel değişimi de hesaba katan bir model kullanılarak yapılan analizlerde, kan basıncı değişkenliği ile kalp olayları ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranları arasında ilişki saptansa da, inme riski ile ilişki saptanamadı(89). Hipertansif bozuklukların yükünün daha fazla olduğu gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranda hemorajik inme bulunduğuna dair kanıtlar vardır. Bu ülkelerde hipertansiyonun tanınması ve tedavisi, Batı tarzı diyetlerin artmasıyla birlikte geliştikçe, hemorajik inmelerin oranı azalır ve genel olarak iskemik inmelerin yanı sıra, kardiyovasküler hastalıkların oranı artar (69). Hipertansif hemorajik inmeden iskemik inmelere ve bunlarla ilişkili risk faktörlerine kadar epidemiyolojik geçişin bu şekli, ülkenin son dönemdeki hızlı ekonomik gelişimi sırasında, özellikle Çin'deki inme çalışmalarında iyi gösterildi(90). Hipertansiyon inme için en yaygın değiştirilebilir risk faktörüdür ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş üstü yetişkinlerin yaklaşık üçte birini etkilemektedir. Yüksek kan basıncı, siyah ırkta beyaz ırka göre çok daha erken başlangıçlıdır ve yüksek sistolik kan basıncı, bu etnik gruptaki beyazlara kıyasla artmış inme riskini kısmen açıklamaktadır. Genel olarak kılavuzlarda inme sonrası uzun dönem kan basıncı kontrolü hakkında tavsiyeler, kan basıncı 140/90 mmHg'nin üzerinde olan hastalarda, her ikisi de inmeden birkaç gün sonra başlayacak şekilde, kan basıncı tedavisini başlatmak veya hipertansiyonu olanlarda kan basıncını düşürme tedavisine devam etmek yönündedir. Spesifik hedef kişiselleştirilir, ancak makul bir hedef kan basıncının 140/90 mm Hg'den düşük tutulmasıdır ve laküner felçli olanlar için 130 mmHg'dan daha düşük bir hedef sistolik kan basıncı önerilir(69).

Diabetes Mellitus

Glukoz metabolizması bozuklukları, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus ve prediyabet (hemogloblin A1c%5.7-%6.4 olarak tanımlanmaktadır) durumu dahil olmak üzere inme için önemli risk faktörleridir (91). Bu bozukluklar inmeli hastalarda oldukça yaygındır:%28'inde prediyabet ve%25-45'inde diabetes mellitus vardır(92).Dünyada obezite oranlarındaki artış ile birlikte, diyabette de önemli bir artış oldu. Diyabet, sıklıkla inme gibi büyük klinik komplikasyonlarla sonuçlanan çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler değişikliklere neden olur(93). Diyabetin vasküler komplikasyonları; mikrovasküler komplikasyonlara (nöropati, retinopati ve diyabetik nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlara (inme, periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığı) ayrılır(45). Diyabetik hastalarda artmış trombosit agregasyonu, pıhtılaşmada artış, yüksek serbest radikal oluşumu ve değişmiş kalsiyum regülasyonu gibi risk arttırıcı faktörler vardır. Sonuç olarak, diabetes mellitus, genç yaşta bile ateroskleroza hızlandırabilir(45). Ekstrakraniyal ve intrakraniyal damarlardaki aterosklerotik değişiklikler, yüksek glukoz seviyeleri veya diğer risk faktörleri nedeniyle değil, diyabete neden olan hücrelerin ve hiperinsülineminin insülin direncinden kaynaklanır (45). Hiperglisemi, inme oluşma riskini artırır. Bu artan risk, diyabetli bireylerde sıklıkla görülür ve özellikle iskemik inmeyi takiben kötü klinik sonuçlar (yüksek mortalite dahil) ile ilişkilidir(93). Diyabetes mellitus, riskte 2 kat artış ile birlikte inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve inme, şeker hastalarında ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Prediyabetiklerde de ayrıca artmış inme riski söz konusudur (94, 95). Amerikalıların yaklaşık%8'inde diabetes mellitus vardır ve Amerika'da 65 yaş üstü bireylerin yaklaşık yarısı prediyabetiktir (69). Diyabetli kişilerin, diyabetsiz popülasyona kıyasla, inme geçirme riski 1.5-3 kat daha fazladır ve ölüm oranı daha yüksektir (45). Diabetes mellitusun süresi de ayrıca artan inme riskiyle ilişkilidir. Northern Manhattan Çalışması'nda, diyabetes mellitusun süresi iskemik inme ile ilişkiliydi. Diyabetik olmayan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, 0-5 yıl ve 5-10 yıl diyabet süresi olan hastalarda inme riskinin arttığı, 10 yıl ve daha uzun süredir diyabeti olan hastalarda ise bu riskin daha da arttığı bulundu (0-5 yıl hastalık süresi için adjusted HR, 1.7; 95% CI, 1.1-2.7 ve 5-10 yıl hastalık süresi için adjusted HR, 1.8; 95% CI, 1.1-3.0 ve 10 yıl ve daha uzun hastalık süresi için adjusted HR, 3.2; 95%

CI, 2.4–4.5)(94). Atrial fibrilasyonlu hastalarda diyabet süresi ve inme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, 3 yıl ve daha yüksek diyabet süresi, <3 yıl süreli diyabet ile karşılaştırıldığında iskemik inme oranının artmasıyla ilişkili bulundu. Artmış inme oranı yaşlılarda (≥ 75 yaş) olduğu kadar genç (yaş <75 yaş) bireylerde de gözlemlendi(96). Ek olarak, diabetes mellitus bağımsız olarak yaşlılarda tekrarlayan inme riski için %60 riskle ilişkili saptandı(97). Bu nedenle, AHA/ASA İnme İkincil Önleme Kılavuzu, yeni başlayan inmeli veya TIA hastalarının hemoglobin A1c veya oral glikoz tolerans testi ile diabetes mellitus açısından taranmasını önerir (92). İnme geçiren diyabetik hastaların daha genç olma eğiliminde olduğu, siyah ırktan olma olasılıklarının daha yüksek olduğu ve diğer inme risk faktörlerinin prevalansının daha yüksek olduğu görüldü. Diabetes mellitustaki artış, genç popülasyonlarda inme riskindeki artışın bir kısmını açıklayabilir(98). Diyabetiklerde kombine davranış modifikasyonunun ve tıbbi tedavinin kullanımının inme riskini azalttığı gösterildi(99, 100). Amerikan Diyabet Derneği, diabetes mellitus hastalarının çoğunda hedef hemoglobin A1c'nin %7'den düşük olmasını önerir (101). Aynı zamanda, diabetes mellitus özyönetim eğitimine katılımını ve yönetimin ilk adımı olan yaşam tarzı müdahalelerinin desteklenmesini önerir. Diyabetli bireylerde inme sonuçlarının iyileştirilmesi de, kanıta dayalı tıbbi tedavilerin hızlı ve kalıcı bir şekilde uygulanmasının yanı sıra, faydalı yaşam tarzı uygulamalarının benimsenmesini gerektirir (93). UKPDS (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması), HbA1c'de %1'lik bir düşüşün inme riskinde %4'lük bir düşüş ile birlikte olduğunu ifade eder(102). Genellikle günde 2 kez 500 mg dozda başlatılan metformin, tercih edilen ilk farmakolojik ajandır (101). Her ne kadar oral hipoglisemik ilaçlar ikincil korunmada önerilmese de, inmeli hastalar için kullanımları için bazı destekler vardır. Örneğin; PROACTIVE çalışması, inme öyküsü olan hastalar arasında, pioglitazonun tekrarlayan inmede yaklaşık %50 azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi(103). Son zamanlarda sonuçlanan IRIS Çalışması, özellikle insülin direnci olan hastalarda inmenin ikincil önlenmesine odaklandı ve pioglitazon ile tekrarlayan inmenin %24 oranında azaldığını gösterdi (104). STOP NIDDM Çalışması, hastalar akarboz ilaçları alırsa inme oranlarının azalacağına dair kanıtlar sundu. Ayrıca, akarboz kullanımının hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkta azalma ile bağlantılı olduğu da öne sürüldü(105). İnme risk faktörü olarak diyabetes mellitus yönetimi için;

medikal tedavilerin yanısıra, hastaların özyönetim eğitimine katılımı ve yönetimin ilk adımı olan yaşam tarzı girişimlerinin desteklenmesi önerilmektedir(91).

Atriyal Fibrilasyon ve Atriyal Kardiyopati

AF'nin inme için büyük bir risk faktörü olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir ve bu durum nüfusun yaşlanması ile pekişmiştir. Yapılan bir çalışmada AF ile ilgili inme olaylarında 3 yılda neredeyse üç kat artış saptandı(106). AF ile inme arasındaki ilişkinin, uzun süre fibrilasyon ve sol atriyumda kanın göllenmesi nedeniyle olduğu ve bunun beyinde embolizasyona neden olduğu varsayıldı. Ancak son veriler bu varsayıma meydan okumaktadır. Birincisi, düzensiz ve seyrek aralıklarla gelebilecek ve gidebilecek AF ile inme zamanlaması arasında zayıf bir geçici ilişki saptanmış olup; hastaların üçte birinin, aylarca sürekli kalp ritmi monitorizasyonu yapılmasına rağmen inme sonrasına kadar AF belirtisi göstermediği anlaşılmıştır (107). İkincisi; fibrilasyonu olmayan diğer paroksizmal supraventriküler taşikardiler de inme riski ile ilişkilendirilmiştir; paroksizmal supraventriküler taşikardiler AF için ayarlama yapıldıktan sonra bile inme riskinin iki katına çıkmasına neden olmuştur (108). Üçüncüsü, AF ile ilişkili genetik mutasyonlara sahip hastalar (örneğin, Natriüretik Peptid Prekürsör A geninde olduğu gibi), AF başlangıcından önce bile inme geçirebilirler(109). Ayrıca, bazı ortamlarda, atriyum elektromekanik ayrışma içinde olabilir, böylece EKG normal sinüs ritmi gösterse bile atriyumun fibrilasyonu olur; bu nedenle, elektrokardiyogram normal atriyal kasılma varlığının mükemmel bir göstergesi olmayabilir. Son olarak, diğer çalışmalar AF tanısı konmamış hastalarda bile atriyal disfonksiyon belirteçleri ve embolik inme arasında ilişki olduğunu ortaya koymuş, sol atriyal tromboembolizminin AF'nin yokluğunda da ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür (110). 2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzu tarafından inmeli olgularda sınıf Iia öneri olarak, daha uzun süreli EKG monitorizasyonu veya yerleştirilebilir kaydediciler ile sessiz AF aranması tavsiye edilmektedir (111). Yüksek N-terminal probrain natriuretic protein, gözlem kohortlarında inme riskinin iki katına çıkmasıyla ilişkilidir. Sol atriyal kontraktiletiyi yansıtan V1'deki elektrokardiyografik P dalgasının anormallikleri, AF'den bağımsız olarak da inme riski ile ilişkilidir (112-114). Bu bulgular, atriyal substratı ve ritmi

vurgulayan güncellenmiş bir modele duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır (115). Bu modele göre yaşlanma ve vasküler risk faktörleri, hem AF hem de tromboembolizme neden olan anormal bir atriyal doku substratına veya atriyal kardiyopatiye yol açar. Bu modele göre AF, sol atriyal disfonksiyonla ilişkili başka bir inme riski belirteci olabilir(115). İnme gerçekleştiğinde; takip eden süreçte AF riski, otonom düzensizlikler ve enflamatuar durum nedeni ile geçici olarak daha da artabilir(116). Bu atriyal kardiyopati kavramını test etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Antikoagülan tedavi AF'ye bağlı inmeyi ve mortaliteyi azaltır. Bunun dışında kalan tüm yaklaşımlar semptom azaltmaya yöneliktir. Bu nedenle, kılavuzlarda inme riski yüksek olgularda (yaşlılar, GİA/inme öyküsü olanlar gibi), AF tanınması öne çıkarılmaktadır (117).

Dislipidemi

Yüksek total kolesterol ile artan; yüksek HDL-kolesterol ile azalan iskemik inme riski nedeni ile dislipidemi ve inme riski arasındaki ilişki karmaşıktır (118-120). Trigliseritlerin inme riski üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar çelişkilidir. Risk, ayrıca, yüksek kolesterol düzeyinin diğer iskemik inme alt tiplerinden daha çok büyük arter iskemik inmeleri ile daha güçlü bir şekilde ilişkilendirilmesi nedeni ile inme alt tipine de bağlı görünmektedir (121). Hem yüksek TG hem de düşük HDL-kolesterolüneyetişkinlerde, özellikle diyabetli olanlarda, koroner arter hastalığı ve inme risklerinde artış ile ilişkili olduğu düşünülür(122). Ayrıca, total kolesterol, hemorajik inme ile ters ilişkilidir ve total kolesterol düzeyi azaldıkça hemorajik inme riski artar(123, 124). Lipidler ve intraserebral kanama hakkındaki veriler, bazı gözlemsel çalışmalarda, statin tedavisi ile intraserebral kanama riskinde artış olmadığını saptanması, ancak bazı çalışmalarda tam aksine statin tedavisi ile intraserebral hemoraji riskinde artış olduğu tespit edilmesi ile daha da karmaşıklaştı(125). Bu çalışmalar dislipidemi ile iskemik ve hemorajik inme riski arasında potansiyel olarak tutarsız ve karşıt bulgular gösterse de, genel hasta popülasyonunda, statin kullanımı, hemorajik inme riskinde kesin bir artış olmadan toplam inme ve iskemik inme riskini azalttığı görülmektedir(126, 127). Bununla birlikte, inmeli bazı hastalar ve özellikle öncesinde kanama, küçük damar hastalığı veya serebral amiloid anjiyopati öyküsü olan hastaları arasında, statinler, intraserebral kanama riskinde artışla ilişkili olabilir (128, 129). İkincil inme önleme kılavuzları,

aterosklerotik kökenli olduğu düşünölen inme ve geçici iskemik atak durumunda LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dl ve üzerinde hastalar için, klinik olarak aterosklerotik kalp hastalığı kanıtı olsun ya da olmasın, yoğun statin tedavisi önermektedir (91).

Sedanter Yaşam, Diyet/Beslenme, Obezite ve Metabolik Sendrom

Fiziksel hareketsizlik, inme de dahil olmak üzere birçok kötü sağlık etkisi ile ilişkilidir. Fiziksel olarak aktif olan bireylerde, aktif olmayanlara göre inme gelişme ve inme kaynaklı ölüm riski daha düşüktür (130). Fiziksel aktivite ve inme arasındaki ilişkinin nedeni, fiziksel aktivite ile kan basıncındaki düşme, diabetes mellitusta azalma ve aşırı vücut ağırlığındaki azalma olabilir (131). Diyet, inme riskini ve diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer inme risk faktörlerinin gelişme riskini etkiler (132). Hatırlama yanlılığı ve ölçüm hatası da dahil olmak üzere diyet çalışmalarında bazı sınırlamalar vardır, ancak diyetin ve beslenmenin bazı spesifik bileşenleri inme için iyi belirlenmiş risk faktörleridir. Örneğin tuz alımı, artmış hipertansiyon ve inme riski ile ilişkilirken; potasyum alımının artması, inme riskinin azalması ile ilişkilidir (133-136). Akdeniz diyeti veya meyve ve sebzelerden zengin bir diyet, inme riskini azaltır (137, 138). Hemşirelerin Sağlık Çalışması ve Sağlık Profesyonelleri İzleme Çalışması'ndan elde edilen bulgular, daha düşük inme riskiyle ilişkili diyet kalıplarına örnekler verdi. Artan meyve ve sebze alımı, inme riskinin azalmasıyla ilişkiliydi. Posa ve yeşil yapraklı sebzeler ile narenciye ve meyve suları en yüksek koruyucu etkiye sahipti(139). Günde her bir ilave porsiyon%6 daha düşük iskemik inme riski ile ilişkilendirildi(139). Bir çalışmada tek bir kafeinli veya kafeinsiz kahve porsiyonunun inme riskini yaklaşık %10 azalttığı bulundu (140). Bununla birlikte, günlük soda porsiyonları, şekerli tatlandırılmış sodada günlük porsiyon başına%13 ve düşük kalorili sodada günlük porsiyon başına%7 artan iskemik inme riskiyle, iskemik inme riskini arttırıyor gibi görünmekteydi(140). Ayrıca bir meta-analiz, haftada bir porsiyon ve altına kıyasla, haftada iki-dört veya daha fazla porsiyon balıkla daha düşük felç riski arasında ilişki saptadı (141). Beslenme ilgili mevcut faydalı bilgilerin bir kısmı, inme riskine özgü az yağlı kontrol diyetine kıyasla, ekstra sızma zeytinyağı veya karışık kuruyemişle takviye edilmiş Akdeniz diyetini karşılaştıran PREDIMED Çalışması'ndan gelir(142). Akdeniz diyeti, orta derecede balık ve kümes

hayvanı alımı; düşük süt, kırmızı ve işlenmiş et ve tatlı alımı; yüksek zeytinyağı, meyve-sebzeler, kuruyemiş ve tam tahıl alımı ile karakterize edilir(143). Zeytinyağlı ya da fındık takviyeli Akdeniz diyeti, azalmış miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm riskiyle ilişkilidir(137). REGARDS kohortunda da Akdeniz diyeti ile düşük iskemik inme riski arasındaki ilişki doğrulandı(144). Ayrıca diyet, özellikle kolesterol ve tansiyon düşürmede, risk faktörü yönetimi için önemli bir strateji olarak kabul edilir. 2013 yılında AHA/Amerikan Kardiyoloji Kliniği, Kardiyovasküler Riski Azaltmak için Yaşam Tarzı Yönetimi Yönergesi yayınlandı. Kanıta dayalı bu inceleme, doymuş yağın veya toplam yağın azaltılmasının ya da doymuş yağların ya da trans tekli doymamış yağların tekli doymamış ya da çoklu doymamış yağlarla değiştirilmesinin LDL-kolesterolü başarıyla düşürebildiğini gösterdi(145). Hem LDL-kolesterolü hem de kan basıncını düşürmede en etkili diyet şekli; şeker, şekerli içecekler ve kırmızı et alımını sınırlandırırken, sebze, meyve, tam tahıllar, az yağlı süt ürünleri, kümes hayvanları, balık, baklagiller, bitkisel yağlar ve fındık alımını içerir. Bu tavsiyeler DASH (dietary approaches to stop hypertension) diyet düzeniyle ve AHA diyetiyle uyumludur(145). Vücut ağırlığı ve obezite inme için risk faktörleridir, ancak inme riskini artırdıkları özel yollar tartışılmaya devam etmektedir(69). Obezite, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi inme risk faktörleriyle ilişkilidir (146). 97 kohort çalışmasından 1.8 milyon katılımcıyı içeren yeni bir büyük meta-analiz, vücut kitle indeksinin inme riski üzerindeki etkisinin%76'sının kan basıncı, kolesterol ve glukoz seviyelerine bağlı olduğunu buldu. Kan basıncı tek başına kilo nedeniyle riskin%65'ini oluşturuyordu. Beden-kalça oranı ile ölçüldüğü üzere artmış karın adipozitesinin, vücut kitle indeksi tarafından belirtildiği gibi genel ağırlıktan ziyade riske en fazla katkıda bulunan faktör olarak ayırt edilmesinin önemi giderek artmaktadır (147). Örneğin; INTERSTROKE çalışmasında, bel-kalça oranı, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak, inme riski ile ilişkilendirildi (40). Metabolik sendrom kavramı, abdominal obezite, dislipidemi, prehipertansiyon ve prediyabeti içerir. Metabolik sendromun prevalansını, tanımları ve etnik kökene göre değişen farklılıklar nedeniyle belirlemek zor olmuştur, ancak ABD nüfusunun yaklaşık%22'sini etkilediği görülmektedir(91). Sedanter yaşam tarzının metabolik sendroma katkıda bulunduğuna dair kanıtlar vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom yaygındır ve

popülasyonun yaklaşık %34'ü kriterleri karşılamaktadır ve her ne kadar kardiyovasküler hastalık riskindeki açık bir artışla ilişkili olsa da, metabolik sendrom ve inme arasındaki ilişki artmış gibi görünmekte ancak iyi tanımlanmamıştır (148). Metabolik sendromda iskemik inme riski, sendromdaki bileşenlerin sayısı arttıkça artan risk ile birlikte iki kat artmış gibi görünmektedir (149, 150). Metabolik sendromun bileşenlerinin tek tek inme ile ilgili olduğu göz önüne alındığında, bu risk faktörlerinin kombinasyonu, artan inme riski ile ilişkili olmalıdır (150). Metabolik sendrom, çeşitli çalışmalarda kadınlarda 1.5 ile 23 kez inme riskini artırdığı görülürken ve 2013 yılında yayınlanan çalışmalarda erkeklerde 6 kata kadar risk artışı saptandı(151).

Alkol Tüketimi, Madde Bağımlılığı ve Sigara Kullanımı

Alkol tüketiminin inme riski ile ilişkisi inme tipine bağlıdır. Bazı çalışmaların sonucunda; alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında J-şeklinde bir ilişki olduğuna dair kanıt mevcut olup; hafif-orta dereceli alkol tüketiminin inme riskini azaltıcı, ağır alkol tüketiminin ise inme riskini arttırıcı etkisi olduğu bulundu(152, 153). Alkol tüketimi, hemorajik inme ile daha doğrusal bir ilişkiye sahiptir, öyle ki az miktarda alkol tüketimi bile, kanama riskini arttırıyor gibi görünmektedir (154, 155). Kokain, eroin, amfetaminler ve ecstasy gibi maddelerin kötüye kullanılması, artan iskemik ve hemorajik inme riskleri ile ilişkilidir (156-158). Tütün kullanımı inme ve sessiz enfarktüs için önemli bir risk faktörüdür (92). Sigara içiciliği inme için temel bir risk faktörü olmaya devam etmekte olup, paket-yıllar ile inme riski arasındaki doz-yanıt ilişkisi ile riski neredeyse ikiye katlamaktadır (159, 160). Mevcut sigara içenler en az iki kat inme riskine sahiptir ve çalışmalarda görünür bir doz-risk ilişkisi saptandı(161). Sigara içmenin yıllık tüm inme ölümlerinyaklaşık %15'ine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (162). Sigarayı bırakma hızla inme riskini azaltır ve bazı çalışmalarda artmış riskin sigarayı bıraktıktan 2 ile 4 yıl sonra azaldığı bulundu(163-165). INTERSTROKE çalışmasında mevcut sigara içme durumu (hiç içmeyen veya bırakmış olan gruba göre karşılaştırıldığında) artmış inme riski ile ilişkiliydi; iskemik inme için intraserebral hemorajik inmeden daha güçlü gibi görünen inme riski saptandı. Ayrıca günde içilen sigara sayısı ile inme riski arttı. Çok değişkenli analizlerde asla sigara içmemekle karşılaştırıldığında, eski sigara içimiyle ilgili düşük risk

kaydedildi (40). “Secondhand smoke” olarak tanımlanan ortamda sigara içilirken sigara içmeyen kişilerin dumana maruz kalması durumu, REGARDS kohortunda inme için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandı. İnme riskinin diğer inme risk faktörleri ile hesaplanmasından sonra, pasif içici olan bireylerde, sigara dumanına maruz kalmayan bireylere göre inme riskinde %30 artış saptandı(166). Ek olarak, yüksek tansiyon ile sigara arasında inme riskini arttırmada sinerjistik bir etki görüldü(91). Mevcut medikal tedavileri sunmak da dahil olmak üzere inme riskini azaltmak için sigara bırakma danışmanlığı yapılmalıdır. Bir meta-analizde, tütün bağımlılığı için mevcut tüm ilaçların (nikotin replasman tedavisi formları, bupropion, vareniklin), sürekli sigara bırakmada plaseboya göre üstün olduğu ve vareniklinin tüm tedavilerden daha üstün olduğu bulundu (167). Pratik danışmanlık ve sosyal desteğin sağlanması da etkinlikte özellikle önerilmektedir(168). İnme riski, diğer tütün ve nikotin formları için net değildir. Dumansız tütünün serebrovasküler veya kardiyovasküler riskini ölçen çok sayıda geniş kapsamlı çalışma vardır verisi sigara kullanımı gibi çok fazla örtüşme olduğu için ayırmak zordur. Topluluklardaki Ateroskleroz Riski (ARIC) kayıtlarında, dumansız tütün kullanıcıları arasında 1.27 kat artmış kardiyovasküler hastalık insidansı görüldü(169). İsveç'te kullanılan dumansız tütün türü olan snus kullanımı ile ilgili yapılan araştırmaların sonuçları, inme riskinde artış bulamadı(170). Bununla birlikte, bir meta-analiz, dumansız tütün ürünlerinin kullanıcılarında göreceli ölümcül inme riski gösterdi(171). Her ne kadar dumansız tütün kullanımı ile inme riski sigara içilenden daha az belirgin olsa da, inme sonrası risk modifikasyonu her tür tütünün bırakılması konusunda danışmanlığı kapsamalıdır. Elektronik sigaralar (e-sigaralar) gibi yeni nikotin biçimleri ile risklerin belirlenmesi daha az anlaşılabilir bir konudur. 400'den fazla e-sigara markası varken, hepsi yaygın olarak bir kartuşta ya da yeniden doldurulabilir bir tankta bulunan sıvı bir propilen glikol ve nikotin karışımı içerir. Cihaz, inhalasyonla tetiklenen sıvıyı ısıtır ve aerosolize eder (172). Bu yöntem duman, katran veya diğer kimyasalları içermediğinden, e-sigaralar güvenli bir nikotin verme biçimi olarak pazarlanmaktadır. E-sigaraların sağlığa etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır; serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalığa yol açan uzun süreli toksisite riskini belirlemek için yeterli veri mevcut değildir (91).

AHA politika bildirimini, e-sigara düzenlemesinin ve sağlık taramasının diğer tütün türlerine benzer olması gerektiğini savunmaktadır (172).

İnflamasyon ve Enfeksiyon

Enflamatuar biyobelirteçlerin seviyeleri, diğer kardiyovasküler hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskiyle ilişkilendirildiği gibi, artmış inme riski ile de ilişkilendirildi. hsCRP (Yüksek sensitif C-reaktif protein), özellikle iyi çalışılmış bir işaretleyicidir. hsCRP, uzun süre dondurulmuş olarak saklandığında, uzun yarı ömür ve stabilite ile tutarlı bir bileşen olması nedeniyle, klinik ortamda tercih edilen enflamatuar belirteç haline geldi(69). Toplam 160309 kişiyi içeren 54 prospektif kohort çalışmasının meta-analizi, hsCRP seviyeleri ile iskemik inme arasında ılımlı düzeyde bir ilişki buldu(173). Benzer sonuçlar, hsCRP ve inme riskindeki ilişkiyi değerlendiren 12 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde de elde edildi(174). Bununla birlikte, genetik çalışmalar, hsCRP ile iskemik inme riski arasında nedensel bir ilişki olduğunu doğrulayamadı. Bir çalışmada, CRP genindeki tek nükleotid polimorfizmleri, hsCRP seviyelerinde yükselmeler ile ilişkilendirildi, ancak bu polimorfizmler inme riskindeki artışla ilişkili değildi (175). Enflamasyonun inme riski ile ilişkisinin nedenleri belirsizliğini korumaktadır. Ateroskleroz yüksek düzeyde enflamatuar karaktere sahip olduğu ve yüksek seviyelerde makrofaj ve enflamatuar mediatör içeren plak ile tanındığı için, yüksek seviyelerde enflamatuar belirteçlerin ateroskleroz yükünü veya belki de aterosklerozun yüksek aktif formunu yansıtması söz konusu olabilir. Bu nedenle, artmış enflamatuar belirteçler basitçe, bu plaklardaki enflamatuar yükün bir göstergesi olarak işlev görebilir. Ancak hsCRP'de diğer geleneksel risk faktörleri nedeniyle bir çeşit vasküler hastalık yükü nedeni ile yükselme de olabileceği düşünülmektedir. Gözlemsel çalışmalar genel olarak istatistiksel ayarlamaların kullanılmasıyla bu diğer risk faktörlerinin etkilerini ortadan kaldırmaya çalışmıştır, ancak tüm bu risk faktörlerinin veya şiddetlerinin tam olarak ölçülememesi nedeniyle, bu karışıklık devam etmektedir. Bununla birlikte, bir akut faz proteini olan CRP'nin doğrudan inme riskine katkıda bulunabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (176). İşlevsel olarak, her bir CRP monomerik alt birimi bir tanıma yüzüne ve bir efektör yüze sahiptir. Tanıma yüzeyi, Streptococcus pneumoniae ve apoptotik hücrelerin C-polisakkarit fraksiyonundaki fosfokolin rezidülerine, nükleer otoantijenlere ve

lipoproteinlere bağlanabilir (177). Tanıma yüzeyinin bağlanması, efektör yüzünün, bazıları endotel hücrelerinde bulunan C1q ve Fc reseptörlerine bağlanarak kompleman yolunu aktive etmesine izin veren bir konformasyonel değişime neden olur (178). Bu ve diğer mekanizmalar sayesinde CRP, sitokinler ve diğer inflamatuvar mediatörler doğrudan inme riskine katkıda bulunabilir (179). Enflamasyonun inme riskine katkıda bulunabileceği diğer bir yol enfeksiyondur. Son veriler, yaygın enfeksiyonlara kronik maruz kalmanın inme için potansiyel bir risk faktörü olduğunu ve akut enfeksiyonların inme için tetikleyici olarak da rol oynayabileceğini gösterdi. NOMAS Çalışması'nda, birçok yaygın bakteriyel ve viral enfeksiyona (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes simpleks virüsü 1 ve 2 ve sitomegalovirüs) karşı serolojiler değerlendirilerek kronik enfeksiyon ölçütü oluşturuldu, her bir enfeksiyonun inme riski üzerindeki etkisine ağırlık verildi ve uzun vadede artmış inme riski ile ilişki saptandı(180). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, HIV enfeksiyonunun, yüksek oranda aktif antiretroviral tedavi döneminde bile, hem iskemik hem de hemorajik inme için ılımlı bir artmış risk ile ilişkili olduğunu gösterdi(181, 182). Riskteki bu artış için mekanizmalar belirsizliğini koruyor; ancak risk, düşük (<200 hücre / mm³) CD4 + T-hücre sayısı ve daha fazla HIV-1 RNA (ribonükleik asit) kopyası gibi daha fazla immünosupresyon kanıtı gösterenler arasında daha yüksek görünmektedir. Ayrıca HIV'in, arter duvarını doğrudan yaralayabildiği düşünülmektedir. Örneğin, arter remodellinginin veya arter duvarında rölatif incelmanın, HIV ile ölümden önce uzun süren enfeksiyonları ve daha büyük viral yükü olan hastalarda daha sık meydana geldiğine dair kanıtlar vardır (183). Diğer çalışmalar immün sistemi baskılanmanın vasküler risk üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığını gösterse de, risk kalp ve serebrovasküler olaylar arasında değişebilir (184). Diğer açıklamalar ise HIV enfeksiyonu olanlar arasında kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek olmasına ve antiretroviral ilaçların kendilerinin olumsuz metabolik etkilerine bağlı olabileceği şeklindedir (185).

2.2.3. İnme Tetikleyicileri

Hipertansiyon, diabetes mellitus ve aterosklerotik hastalık gibi uzun vadeli inme risk faktörleri hakkında çok şey bilinmesine rağmen, inme için kısa vadeli risk faktörleri veya tetikleyiciler hakkında çok az şey

bilinmektedir(186). İnme epidemiyolojisinde yeni bir araştırma alanı, inme tetikleyicilerinin belirlenmesini içerir. Bu konuyu ele almak, önemli inme risk faktörlerini (“Neden ben?”sorusu) iyi bir anlayışa sahip olmamıza rağmen, inmelerin neden belirli bir zamanda (“Neden şimdi?”sorusu) belirli bir noktada gerçekleştiğine dair anlayışımızın temelde kalmaya devam ettiğini göstermektedir (186). Birkaç potansiyel inme tetikleyicisi tanımlanmıştır, ancak son zamanlarda görülen enfeksiyon, modifikasyona kendisini en iyi veren hastalık olabilir. Örneğin kanıtlar, akut enfeksiyonların hastalarda inme için kısa süreli tetikleyici olarak hizmet edebileceğini öne sürmektedir. Örneğin bir analizde, enfeksiyon için yakın zamanda hastaneye yatış, artmış inme riski ile ilişkilendirildi (187). İnme geçiren 669 hasta arasında yapılan bir çalışmada, enfeksiyon nedenle hastaneye yatıştan sonraki 90 gün içinde inme riskinin arttığı saptandı (oran: 3.4% 95 CI, 1.8–6.5). Hastaneye yatış sonrası zaman aralığı azaldıkça risk arttı: 30 günlük bir zaman dilimi için 7.3 oran (7.3% 95 CI, 1.9-40.9) ve 14 günlük bir pencere için oran 8.0 (% 95 CI, 1.7–77.3).Doğrulayıcı sağkalım analizlerinde, bir enfeksiyon için hastaneye yatış, takip eden 30 günde artan iskemik inme riskiyle ilişkiliydi (düzeltilmiş HR, 2.5;% 95 CI, 1.4–4.5).Daha kısa zaman pencereleriyle riskin arttığının tespit edilmesi, hastaneye yatışın enfeksiyonla tetikleyici etkilerinin zamanla azaldığını göstermektedir. Diğer kanıtlar, daha küçük solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarının artmış inme riski ile ilişkili olduğunu ve aşuların inmeyi önlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Toplam 12029 katılımcıyla yapılan 8 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir analiz, influenza aşılmasının kardiyovasküler sonuçları azalttığını ve bir vaka serisi çalışması, solunum yolu enfeksiyonu sonrası inme riskinin arttığını ancak influenza, pnömokok enfeksiyonu ve tetanoza karşı aşılama sonrasında bu riskin azaldığını buldu (188, 189). Son kanıtlar ayrıca şiddetli sepsisin yeni başlayan AF ile ilişkili olduğunu ve böylece inme riskini arttırdığını gösterdi(190). Akut bulaşıcı olayların inme riskine katkıda bulunabilecek uzun süreli bir proinflamatuvar duruma neden olması olasıdır. Bu fenomen örneğin pnömöni sonrası kalp yetmezliği riski için bulundu ve inme riski için de geçerli olabilir (191, 192). Aksine, Danimarka'da yapılan popülasyon temelli bir kohort çalışması, bakteriyuma maruz kaldıktan sonra yaklaşık % 80'inin, hastanede yatış sırasında, enfeksiyondan sonraki ilk 3 ile 15 gün içinde en yüksek inme riskiyle ortaya çıktığını gösterdi(193). İnme için diğer

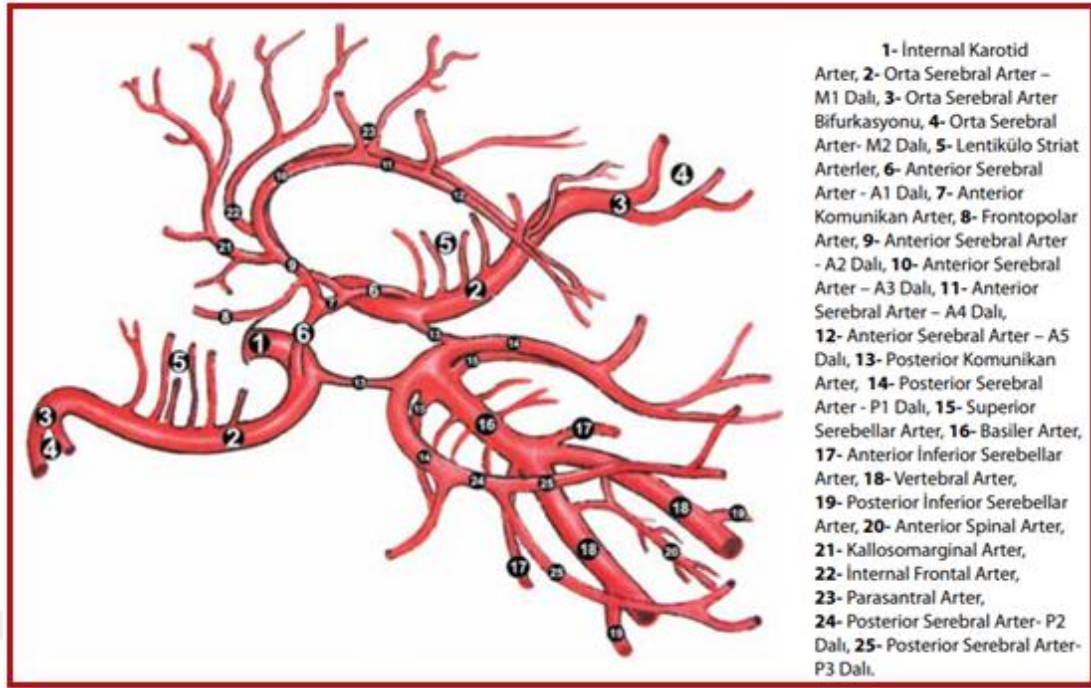
potansiyel tetikleyiciler arasında hava kirliliği vardır. Her yerde yaygın bir çevresel maruz kalma olan hava kirliliği, özellikle kentsel alanlarda hızla yaygın bir halk sağlığı tehlikesi haline gelmektedir. 2011 yılı itibariyle Amerika Birleşik Devletleri'nde 124 milyon insan Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı Ulusal Ortam Hava Kalitesi Standartlarını karşılamayan bölgelerde yaşıyordu. Hava kirliliği inme için yeni bir risk faktörü olarak belirlendi ve uzun süre hava kirliliğine maruz kalma, inme riskinin artmasıyla ilişkilendirildi(194-196).Uzun süreli maruz kalmanın, serebrovasküler olayın riskini arttırdığı genel olarak gösterildi, ancak bazı çalışmalarda ilişki olmadığı da bildirildi(197, 198).Ocak 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında, Ankara Atatürk Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne günlük sıcaklık, nem, rüzgar hızı ve hava basıncı ve felç kabulleri dahil olmak üzere hava durumu modelleri ile inme arasındaki ilişkiyi araştırmak için geriye dönük bir çalışma yapıldı. İnme ve meteorolojik parametreler nedeniyle genel kabuller arasında bir ilişki bulunamasa da, tek değişkenli analiz, düşük sıcaklık ortalaması olan günlerde daha düşük oranda SAK vakalarının olduğunu gösterdi. Çalışma, meteorolojik değişkenlerin en azından kısmen intrakraniyal kanamalar için risk faktörü olarak rol oynayabileceğini gösterdi(199).

2.3. SEREBROVASKÜLER ANATOMİ

Serebral dolaşım ile ilgili ilk tanımlamayı 1664 yılında anatomist Thomas Willis yapmış, sonraki iki yüzyıl boyunca da bu konu anatomistler için ilgi çekici olmuştur. Quain (1844), Luschka (1867), Henle (1868) ve Duret (1874) gibi araştırmacıların çizimli kitapları ve Alezais ve d'Astros'un mezensefalik arterleri tanımlaması serebral dolaşımın bugünkü anlamda anlaşılmasını kolaylaştırdı. 1872 yılında Heubner, infüzyon tekniği ile kendi adı ile anılan damar da dahil olmak üzere bir çok küçük serebral arteri detaylı olarak tanımladı. Windle, 1884-1888 yılları arasında kadavralarda serebral damarların anomali ve varyasyonlarını yayınladı, 1900'ü yıllarda damarların dağılım bölgeleri ortaya çıkarıldı ve özellikle vasküler dağılımın bölgeleri ile birlikte çeşitli klinik sendromlar tanımlandı. 1922 yılında Sicard ve Forestier, lipiodol kullanarak hayvanlarda serebral arterleri ilk kez görüntüledi. Egas Moniz'in 1927 yılında serebral anjiyografiyi klinik kullanıma sokması hem serebral damarların anatomisi hakkında, hem de

anevrizma veya vasküler malformasyon gibi vasküler patolojilerin daha kolay tanımlanmasında devrim yarattı. 1960'lardan sonra anjiyografi tekniğinin gelişmesi, sonucunda normal serebral damar anatomisi ve varyasyonlarının tespit edilmesini daha da kolaylaştırdı (6, 200).

Beyin arteriyel kan akımını kökenlerini arkus aortadan alan başlıca 4 arteriyel trunkus sağlar: İki internal karotid arter ve iki vertebral arter. Bu arterler beynin ön kısmında "karotis sistemi (anterior sirkülasyon) ve arka kısmında "vertebrobaziller sistemi (posterior sirkülasyon)" oluşturur(6) (Şekil 5). Embriyolojik yaşamın 24. gününde, internal karotid arter, oluşan ilk arterdir ve ilkel beynin ihtiyaç duyduğu tüm kanı sağlar. Oksipital bölge, beyin sapı ve beyincik büyüdükçe; internal karotid arterin sağlığı kan akımı yetersiz hale gelir ve arka dolaşım sisteminin gelişimi tetiklenir. Bu aşamada, posterior sirkülasyon distal karotid arterden ve proksimal olarak karotid-vertebrobaziler anastomozlardan proksimal olarak çıkıntı yapan ilkel arter ağlarından oluşur. Bu anastomozlar baziler arter ve vertebral arterler iç karotid arterden bağımsız hale geldiklerinde geriler, ancak kalıcılığı erişkinlerde nadir değildir (örneğinpersistan trigeminal arter). Embriyolojik gelişimin diğer yaygın kalıntıları; fenestrasyon veya duplikasyon (en sık olarak baziler arter), hipoplazi (tipik olarak posterior komünikan arter) veya ageneziyi (tipik olarak anterior komunikan arter) içerir (201).



Şekil 5. Beynin arteriyel anatomisi (200).

2.3.1. Ön Dolaşım Sistemi (Anterior Sirkülasyon)

İnternal karotid arter

Bu arter boyunca ana karotid arterden eksternal karotid arter ile birlikte çıkar ve karotid kanal içinden geçerek kafa kaidesinde orta kranial fossaya girer. Daha sonra kavernöz sinüs içinden geçerek durayı delip subaraknoid seyrine başlar. İnternal karotid arter, beynin yüzeyine optik kiazmanın lateralinden çıkar ve iki terminal dalına ayrılır. Bunlar; anterior serebral arter ve orta serebral arterdir (6). İnternal karotid arter (İKA) dört bölüme ayrılmıştır: C1 servikal bölüm, C2 petroz kısım, C3 kavernöz kısım ve C4 supraklinoid bölüm(202). Servikal segmentin dalı yoktur. Petroz segment karotikotimpanik arter ve pterigoid arter dallarını verir. Kavernöz segment, kavernöz sinüs içindeki segmenttir. Bu sinüs içinde İKA, 3,4,5 (oftalmik ve maksiller dalları), 6. kranial sinirler ile komşudur. Bu segmentten çıkan dalları; hipofizyal arter, anterior meningeal arter ve oftalmik arterdir(6). Supraklinoid segment ise; superior hipofizyal arter, posterior kommunikan arter ve anterior koroidal arter dallarını verir. Bu dallardan oftalmik arterin, eksternal karotid arter (EKA) dalları ile anastomotik bağlantıları vardır ve bu sayede İKA'nın servikal segment oklüzyonlarında kollateral sirkülasyon sağlanır. Posterior kommunikan arter ise, İKA'yı posterior serebral artere

bağlayarak ön ve arka dolaşım sistemlerinin ilişkisini sağlar (6). İKA, anterior koroidal arteri verdikten sonra, anterior serebral ve orta serebral arteri oluşturmak üzere ikiye ayrılır (203).

Anterior Koroidal Arter (AkoA)

Genellikle ICA'nın supraklinoid bölümünden (C4) çıkar, ancak MCA'dan veya nadiren başka bir arterden kaynaklanabilir (204). İnternal kapsülün 2/3 arka bacağı, optik traktı, genikulat cisimciği, optik radyasyonu, amigdalay, unkus ve komşu medial temporal lobu ve posterior paraventriküler korona radiyatı sular (203).

Anterior Serebral Arter (ASA)

İKA'dan optik kiazmanın lateralinde ayrılır ve optik sinirin dorsalinde seyrederek interhemisferik fissüre ulaşır (205). Bu arter hemisferin medial yüzünde korpus kallozumun genusu etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Perikallosal arterin dalları da, vertebroziller sistemden posterior serebral arterin (PSA) dalları ile anastomoz yaparak ön ve arka dolaşım sistemi ilişkisi sağlar (205). Her iki ASA, interhemisferik bölgede anterior kommunikan arter ile bağlanırlar. Böylece sağ ve sol karotis sistemi arasında önemli bir ilişki sağlanmış olur(6). ACA iki ana bölüme ayrılmıştır: İKA ve anterior kommunikan arter arası kısım proksimal kısımdır, anterior kommunikan arterin distalindeki kısım perikallosal segment olarak isimlendirilir(206). ASA sulama alanı serebral hemisferlerin medial yüzünde parieto-okspital fissüre kadardır.

Bu arterin major santral ve kortikal dalları şunlardır:

- 1) Heubner'in Rekürren Arteri (Medial Striat Arter): Subkortikal olarak internal kapsülün ön bacağı ve genusu, kısmen kaudat nukleusun baş kısmı, globus pallidum ve rostral putamen; kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarını sular.
- 2) Medial Orbitofrontal Arter: Sulama alanı frontal lobun orbital girusları ve kısmen septal alandır.
- 3) Frontopolar Arter: Frontal polusu sular.

- 4) Kallozomarginal Arter: ASA'nın major dalıdır. Parasentral arter ile sonlanır. Superior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde parasentral girusa kadar arteriyel dolaşımı sağlar.
- 5) Perikallosal arter: ASA'nın terminal dalıdır. Bu arter parietal lobdaki prekuneus girusunun arteriyel dolaşımını sağlayan prekuneal dalını verir ve sonra da superior parietal lobülün dolaşımını sağlar(6).

Orta Serebral Arter (OSA):

Bu arter İKA'nın en büyük dalıdır(203). OSA dört bölüme ayrılmıştır: M1 sfenoidal segment, M2 insular segment, M3 operküler segment ve M4 kortikal segment (207).

OSA'nın seyri boyunca verdiği santral (perforan) ve kortikal dalları şunlardır:

- 1) Perforan Dallar: Bu dallar, orta serebral arterden ilk ayrılan dallardır. Bunlar kaudat nukleus, putamen, internal kapsül, globus pallidum ve talamusun major kısımlarının arteriyel dolaşımını sağlayan lentikülostriat arterlerdir. Medial ve lateral olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Bunlardan biri de serebral hemoraji arteri olarak bilinen "Charcot Arteri"dir (208).
- 2) Kortikal Dallar: Anterior temporal arter, lateral orbitofrontal arter, asendan frontal arter, pre-rolandik (Parasentral) arter, rolandik (santral) arter, post-rolandik (anterior parietal) arter, anguler arter, posterior temporal arter.

OSA, serebral hemisferlerin yan yüzlerinin ve frontal ile parietal lobların derin yapılarının çoğunu besler(203).

2.3.2. Arka Dolaşım Sistemi (Posterior Sirkülasyon)

Posterior Serebral Arter (PSA)

Çoğunlukla baziler arterin terminal dalıdır. Oksipital loblar ile temporal lobların alt iç kısımlarını besler. Çok sayıda diğer dalları, mezensefalon ve talamusa kan akımı sağlar. PSA'nın dalları üç gruba ayrılır: (a) mezensefalon, talamus ve diğer derin yapıların penetran arterleri (b) dorsal kallosal arter (c) kortikal dallar. PSA'nın 4 ana kortikal dalı vardır: ön

temporal, arka temporal, parieto-okspital ve kalkarin. Kalkarin arter, görme korteksini besler (203). Beyin sapı ve serebellumun ana arterleri Tatu ve Arkları tarafından tanımlanmıştır (204). Beyin sapını besleyen ana arteriyal yapılar; vertebral arter, anterior spinal arter, posterior inferior serebellar arter (PİCA), baziler arter, anterior inferior serebellar arter (AİCA), superior serebellar arter (SCA), posterior serebral arter, posterior komunikan arter, anterior koroidal arteri (AKoA) içerir (204).

Vertebral Arter

Subklavian arterden genellikle tiroservikal trunkus yanında, nadiren de arkus aortadan çıkar. Üst 6 servikal vertebranın transvers foraminaları içinde yukarı doğru seyreder. Kranium boşluğuna foramen magnumdan girer ve medullanın ventrolateralinde seyreder. Her iki vertebral arter ponsun anterior yüzünde orta hatta bulunan baziler sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziler arteri oluştururlar. Bu birleşmeden önce vertebral arterin verdiği dallar; posterior spinal arter, anterior spinal arter ve PİCA'dır. Posterior spinal arter medullanın ve spinal kordun arka 1/3 yüzünün dolaşımını sağlarken, anterior spinal arter medullanın pramidleri ve spinal kordun ön 2/3 kısmının dolaşımını sağlar. PİCA ise medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, 4. ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nukleusların dolaşımını sağlar(6).

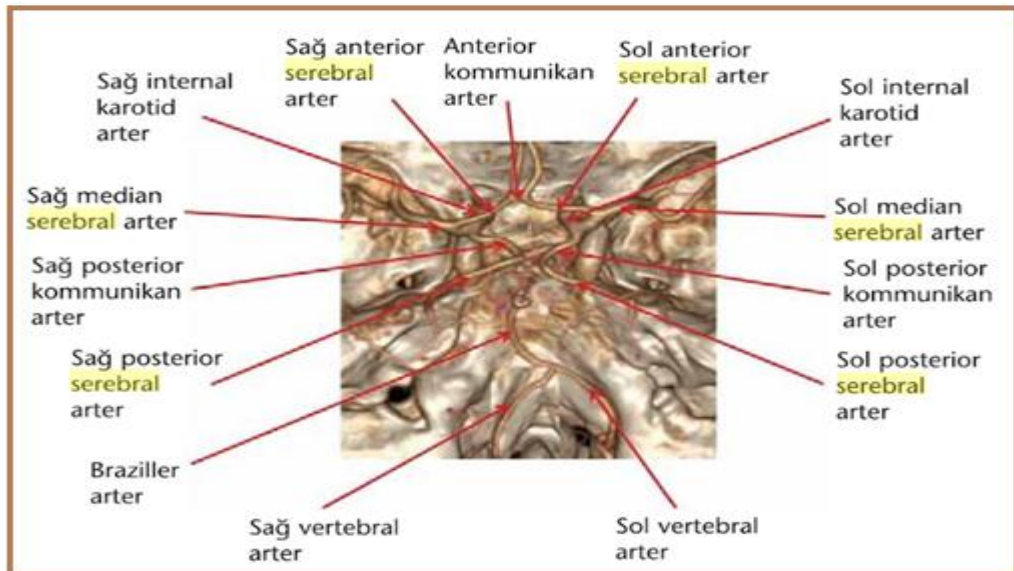
Baziler Arter

Ponsun ventral yüzünde kaudalde başlar ve rostral uçta ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri oluşturur. Baziler arterin ikiye ayrılmadan önce verdiği dalları; AİCA, labirentin arter, pontin arterler, SCA'dır. AİCA, serebellumun antero-inferior yüzünün, brakium pontisin, restiform cismin, pons tegmentumunun ve üst medullanın dolaşımını sağlar. Labirentin (oditer) arter, fasiyal sinirin kök liflerinin ve iç kulağın dolaşımını sağlar. SCA, serebellumun superior yüzü, nukleus dentatusun bir kısmı, brakium pontis, konjuktivum, üst pons tegmentumu ve inferior kollikulusların dolaşımını sağlar. PSA (posterior serebral arter) ise, kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal superior parietal lobülün dolaşımını sağlar. PSA'nın başlıca iki dalı vardır: posterior temporal arter ve internal oksipital arter. PSA'nın perforan dalları talamogenikulat arter ve posterior koroidal arterlerdir. Bunlar serebral pedinkül, mamiller

cisimler ve mezensefalunun dolaşımını sağlar. Ayrıca talamogenikulat arter, posterior talamusun ve lateral genikulat cismin; posterior korodial arter ise, 3. ve 4. ventrikülün koroid pleksusları, tektum ve talamusun dolaşımını sağlar. Anterior ve posterior serebellar arterler ve superior serebellar arter, “uzun sirkumferensiyel” arterler olarak bilinirler(6).

2.3.3. Kollateral Dolaşım

Beynin, karotid veya baziler arter oklüzyonu durumunda kompensasyonu sağlayan üç ana kollateral dolaşım vardır: (a) internal karotid arter ve vertebrobaziler arteriyel sistemleri birbirine bağlayan Willis poligonu (b) ekstrakranial ve intrakranial arterler arasındaki anastomozlar (c) serebrum ve serebellumun ana arterlerinin uç dalları arasındaki leptomeningeal anastomozlar. En önemli anastomozlar Willis poligonundakilerdir(203). Willis poligonu, sağ ve sol karotis sistemlerin hem birbirleri ile hem de vertebrobaziller sistemle anastomoz yapması ile oluşan ve optik kiazma, hipotalamus ve mezensefalonu çevreleyen poligondur. Bu poligonda anterior kommunikan arter, her iki ASA'yı bağlarken; posterior kommunikan arter ise, İKA'yıPSA'ya bağlar(6). Willis poligonunun en sık görülen anatomik varyasyonları; fötal posterior komunikan arter varlığı ve ASA'nın proksimal segmentinin hipoplazisidir (209).



Şekil 6. Willis poligonu (210).

2.4. SEREBRAL KAN AKIMI VE SEREBRAL METABOLİZMA

2.4.1. Serebral Kan Akımı

Beyin, vücut ağırlığının %2'sini oluşturduğu halde metabolik olarak en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin kan akımına ihtiyaç duyar. Erişkinlerde kardiyak debinin %15-17 kadarı beyne gider ve bu sayede akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin %20'si kullanılır. Beyin toplamda dakikada 750-800 ml kan kullanıp 46 ml kadar oksijen tüketimi yapmaktadır. Serebral kan akımı (SKA) miktarı 100 gram beyin dokusu için ifade edilir ve 50 ml/dk'dır. Bu değer fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde daha yüksektir. Gri cevherde SKA ort. 70-80 ml/100 gr/dk iken beyaz cevherde 30 ml/100 gr/dk'dır(6). Beyin için en büyük enerji kaynağı glukozdur. Fizyolojik şartlarda 100 gr beyin dokusu 1 dakikada 5 mg glukoz tüketmektedir. 1300-1400 gr ağırlığındaki beyin dokusu yaklaşık 125 gr/gün glukoz kullanmaktadır. Glukozun SKA'ya etkisi, oksijen ile karşılaştırıldığında daha azdır. İnsülinin serebral glukoz alımını veya metabolizmasını etkilemediği düşünülmektedir. Fizyolojik kan konsantrasyonlarında glukoz, kan beyin bariyerinden kolaylaştırılmış difüzyon adı verilen bir sistem ile taşınır. Kandan alınan glukozun %80'i enerji üretmek için kullanılırken, geri kalan kısmın yaklaşık 15'i nörotransmitter, lipid ve proteinlerin sentezinde kullanılan laktata metabolize olmaktadır. Beyin anaerobik metabolizma yeteneği iyi ve yeterli olan bir organ değildir. Bunun nedenlerinden biri, nöronların metabolik hızlarının yüksek olması ve bunun sonucunda ihtiyaç duyulan enerjinin çok fazla olmasıdır. Diğer bir neden de, nöronlardaki depolanmış glikojen miktarının önemsiz olması ve glikozun anaerobik yıkımının çok fazla enerji sağlamamasıdır. Beynin oksijen deposunun önemsiz düzeyde olması ve glikolitik yoldaki bu yetersizlik, beynin devamlı oksijen ihtiyacını açıklamaktadır (6). Normal istirahat halindeki erişkin bir insanda 100 gr beyin dokusu 1 dakikada 3-3,5 ml (160 mmol) oksijen tüketmektedir. Arteriyel oksijen basıncı ve glukoz konsantrasyonunun normal olduğu durumlarda, normal serebral kan akımı ile 100 gr beyin dokusuna 350 mmol oksijen ve 300 mmol glukoz sağlanmaktadır. Normal şartlar altında beyne gelen oksijenin yaklaşık üçte biri, glukozun da onda biri kullanılmaktadır. Oksijen ve glukozun bu kan rezervi sürekli ve yüksek oranda enerji kullanımı olan beyin dokusu için oldukça düşüktür(211). Bu

nedenle oksijen oranının düşmesi veya kesintiye uğraması durumunda beyin hızlı bir şekilde cevap vermekte ve hipoksiye karşı oldukça duyarlılık göstermektedir (6). Beynin yüksek enerji gereksinimi ve sınırlı depolama kapasitesi, hasarın ve ölümün önlenmesi için süregelen bir serebral kan akımının sağlanması kritik hale getirir. Bu, toplam vücut ağırlığının sadece % 2'sini oluşturmasına rağmen, beynin toplam kalp debisinin neden % 20'sinin serebral kan akımına atandığını açıklar (212). Yeterli beyin perfüzyonunu sağlamak için çeşitli koruyucu mekanizmalar mevcuttur. Bu mekanizmalardan biri, sabit SKA'yı sürdürmeyi amaçlayan serebral oto-regülasyondur. İkincisi, beyni besleyen arterler, yani internal karotid arterler ve vertebrobaziler sistemin oluşturmak üzere birleştiği, beyin dolaşımında teminatlar yaratan "Willis poligonu"dur. Willis poligonu, kan akışının bir beyin yarımküreden diğerine geçişini, karotis ve baziler arteryel sistemler arasındaki kan akışının sağlanmasını ve intrakranial ve ekstrakranial sınırlar arasında dolaşımın yönünün ayarlanmasını sağlar.

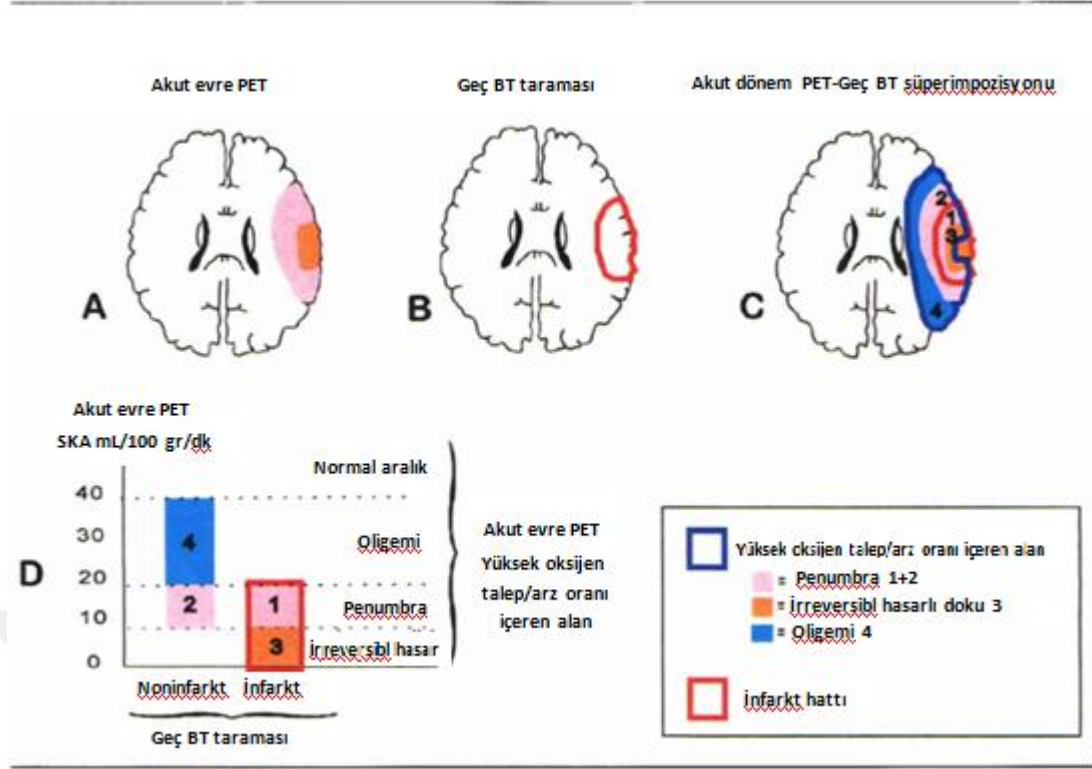
2.4.2. Kritik Serebral Kan Akımı Eşikleri

Normal şartlar altında, 50-55 ml/100 gr/dk düzeyindeki bölgesel serebral kan akımı, hassas bir regülasyon ile sabit tutulur ki bu düzeylerde nöronların ve diğer serebral hücrelerin fonksiyonları kesintisiz olarak devam eder. Kan akımı yaklaşık 30-35 ml/100 gr/dk düzeyine geldiğinde ekstrasellüler hidrojen iyon konsantrasyonunda artma olur. Bölgesel serebral kan akımı yaklaşık 20 ml/100 gr/dk'nın üzerinde olduğu sürece, beyin metabolizmasında ve fonksiyonlarında bir değişiklik olması beklenmez. Fakat bu düzeylerde oksijen ekstraksiyon fraksiyonu maksimal olur, kortikal nöronal fonksiyonlar etkilenir ve EEG'de yavaşlama görülür. Bölgesel serebral kan akımı 20 ml/100 gr/dk'nın altına düştüğünde, beynin elektriksel aktivitesi yetersiz kalır ve nörolojik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Oksijen yetersizliğine bağlı olarak enerji kaynağı yetersizleşir ve normal hücre biyokimyası bozulur. Hücre içi depolardan ve geri kalan kan akımından sağlanan az miktardaki artık glukozun anaerobik metabolizmayla yıkılması ile enerji sağlanmaya çalışılır ancak bu durum laktik asidoz ile sonuçlanır. Değişik çalışmalarda farklı oranlar verilmekle birlikte, serebral kan akımı 10-12 ml/100 gr/dk düzeyine indiğinde EEG izoelektrik hale gelir ve bu düzey irreversibl hücre hasarının başladığı kritik eşik değer olarak kabul edilir(6).

2.4.3. İskemik Penumbra

Beyinde bir damar tıkanıdığı zaman, merkezdeki çekirdek bölgede kan akımı kritik seviyenin altına düşer ve bu doku hızla nekroza gider. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerde isekollateral damarlarca sağlanan ve periferde doğru gidildikçe artış gösteren kan akımı bölgeleri mevcuttur(6). Çevredeki bu bölge, enerji metabolizması bozulan ve bu nedenle elektriksel aktivitesini sürdürmeyen, buna karşılık hücre içi ve dışı iyon dengesini koruyabilen irreversibl hücre ölümünün başlamadığı bir bölgedir. Elektriksel olarak sessiz, ancak yaşamını sürdürmekte olan bu beyin bölgesine “iskemik penumbra” denir (1). Kurtarılabilir bir doku olan iskemik penumbra bölgesi, akut iskemik inmede erken tedavi çalışmalarının önde gelen ilgi alanıdır. Günümüzde akut iskemik inmede manyetik rezonans görüntüleme (MRG) diffüzyon ağırlıklı yöntem (DWI) ve perfüzyon ağırlıklı yöntem (PWI) birlikte kullanıldığında, PWI’da saptanan perfüzyonun kısıtlı olduğu alan, DWI ile saptanan diffüzyon defekti alanından daha geniş ise bu iki alan arasında kalan beyin dokusunun bir bakıma iskemik penumbra bölgesini yansıttığı kabul edilmektedir (1). Penumbra’nın içindeki histopatolojik sekeller, aynı zamanda “tamamlanmamış enfarktüs” olarak da adlandırılan çeşitli dağınık nöronal yaralanma derecelerinden oluşur. Enfarkt sınırındaki nöronal yoğunluğun azaltılması, glial hücrelerin erken tepkisi eşlik eden akışa ve zamana bağlı bir olaydır. Vasküler oklüzyondan 3 saat sonra, ipsilateral korteks boyunca yayılan bir mikrogial aktivasyon tespit edilebilir. İskemik hemisferin sağlam kısımlarında 6 saat sonra astrositik aktivasyon gözlenir. Bu nedenle, penumbra, lokal iskemik hasara cevaben nöronal fonksiyonun yanı sıra glial aktivasyonu içeren kompleks patofizyolojik değişiklikler ile karakterize, sınırlı canlılığa sahip mekansal olarak dinamik bir beyin bölgesidir (213). İskeminin canlılık eşiklerinin klasik konsepti iki kritik serebral akım noktası ile belirlenir; elektriksel eşik ve membran yetmezliği eşiği. Bu eşikler, işlevsel olmayan ancak yapısal olarak bütünlüğünü koruduğu sanılan iskemik penumbra’nın üst ve alt akım sınırlarını gösterir. Azalan serebral kan akımında, protein sentezi ilk önce (yaklaşık 0.55 ml/gr/ dk’lık bir eşik değerinde) inhibe olur, ardından anaerobik glikoliz (0.35 ml/gr/dk) tetiklenir, sonrasında enerji metabolizması (yaklaşık 0.20ml/dk) inhibe olur ve en son olarak da anoksik depolarizasyon

gerçekleşir(<0.15 ml/gr/dk)(214). Maymunlarda OSA tıkanmasından sonra, geri dönüşü olmayan hasar, en yoğun iskemik çekirdektedir ve bu alan penumbranın içine kademeli olarak genişler, ancak araya giren reperfüzyon, bu genişlemeyi durdurabilir ve nörolojik iyileşmeyi teşvik edebilir(215). MRG ve PET çalışmaları, inme hastalarında, semptomların başlamasından 24 saat sonraya kadar zaman noktalarında ve hatta 48 saate kadar canlı dokuların varlığını göstermiştir(216-218). Kan akımının ileri derecede azalmış olduğu penumbra bölgesinde zaman içerisinde nekroz gelişecektir. Bu dönüşümde rol oynayan en önemli faktör penumbranın hemodinamisidir. Penumbra bölgesindeki kan akımı, sistemik kan basıncına ve kan viskozitesine bağımlı hale gelir. Kan basıncında azalma (antihipertansif tedavi) veya kan viskozitesinde artma (artmış hematokrit, immünglobulinler, fibrinojen), bölgesel kan akımı azalmasına ve penumbra dokusunun kaybedilmesine yol açar (6). Günümüzde nöroprotektif ilaç çalışmalarında tedavi penceresi genellikle ilk 6 saat olarak ayarlanmaktadır. Bu, hayvan modellerinde en son koruyucu etkinin izlendiği 3. saat ile insan PET çalışmalarındaki daha uzun zaman aralıkları arasında yer alan, ampirik olarak belirlenmiş bir zaman noktasıdır. Ancak 12, hatta 24 saat içerisinde verilen nöroprotektif ajanlarla yapılan klinik çalışmaların bazı alt grup analizlerinde faydalı etki gözlenmesi, penumbrayı korumaya yönelik tedavi penceresinin aslında 6 saatten daha geniş olabileceğini düşündürmektedir (6). İskemik inmenin akut tedavisinde güncel yaklaşımlar (intravenöz trombolitik tedavi, mekanik trombektomi) penumbra dokusunun kurtarılabilirliği ve terapötik zaman aralığı üzerine yoğunlaşmıştır.



Şekil 7. İskemik Penumbra (219).

2.5. SEREBROVASKÜLER HASTALIK PATOFİZYOLOJİSİ

Serebrovasküler Hastalık Patofizyolojisinde Trombositler

Serebrovasküler tıkanmanın en yaygın mekanizması olan tromboembolizm, vasküler hasar ve sistemik enflamatuvar bozuklukların bir komplikasyonu olarak kabul edilir(220). Trombositler, kemik iliği megakaryositlerinin fragmanları olarak türetilmiş, kanda dolaşan anükleotidlerdir. Dolaşımda 7-10 gün kalarak endotel aktivasyonu veya subendotelyal hücre dışı matriks proteinlerinin açığa çıkması gibi ani değişikliklere cevap vermeye hazır olarak endotel ile yakın temastadırlar (221). Trombositler, ateroskleroz, enflamasyon ve hematolojik değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli koşullar altında aktive olduktan sonra tromboz sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (222). Trombositlerin ana fizyolojik işlevi, vasküler yaralanma sonrası hemostazdır (223). Trombositler vasküler yaralanma bölgesinde, hasarlı bölgeye hızla yapışıp birikerek tromboz oluşturur ve pıhtılaşmayı teşvik etmek için trombin oluşumunu artırır (224). Trombositlerin hemostatik özellikleri ilk olarak 1880'lerde yaralanma bölgesinde adezyon, agregasyon ve ardından fibrin pıhtı oluşumunu gözlemleyen Bizzozero

tarafından tanımlandı (225). Endotel hasarını takiben, farklı trombosit reseptörleri için bir dizi ligand sunan temel endotel hücre matriksi ortaya çıkar. İki primer trombosit reseptörü, glikoprotein(GP)Ib-IX-V ve GPVI, başlangıç trombosit adezyonunu düzenlemek için sırasıyla von Willebrand faktörü (vWF) ve kollajene bağlanır (226-228). VWF, endotel hücreleri ve megakaryositler tarafından sentezlenen büyük, multimerik bir glikopeptiddir. Plazmada bol miktarda bulunur ancak dolaşımdaki trombositlerle etkileşime girmez (229). Ancak, hemodinamik kuvvetlere maruz kalmanın ardından, immobilize edilmiş kollajen ile ilişkili vWF, A1 alanı içinde yapısal değişikliklere uğrar ve GPIb-IX-V'nin ana ligand bağlayıcı alt birimi GPIb ile etkileşimi kolaylaştırır (230, 231). Bu ilk trombosit-vWF etkileşimi geri dönüşümlüdür, ancak trombosit hızını azaltarak yuvarlanma ve stabil trombosit yapışmasını kolaylaştırma ve aktivasyonunun sıralı aşamaları için çok önemlidir (232). Kollajen, endotel matriksinin en trombojenik bileşeni olarak kabul edilir ve adezyonu stabilize etmek için trombositleri $\alpha 2\beta 1$ (doğrudan) ve $\alpha \text{IIb}\beta 3$ (dolaylı olarak vWF aracılığıyla) aracılığıyla birleştirir (233). Bununla birlikte, kararlı integrin etkileşimi, GPVI ile kollajen aracılı ilişkilendirme yoluyla elde edilen yüksek afiniteli bir duruma geçmelerini gerektirir (228). Kollajen bağımlı trombosit yanıtlarıyla alakası hala tartışmalı olan $\text{GPa}\alpha 2\beta 1$ 'in aksine, GPVI'nın trombosit-kollajen etkileşimleri için vazgeçilmez olduğuna inanılmaktadır (234-236). Kollajen ile GPVI ilişkisi, kalsiyum mobilizasyonu ile sonuçlanan bir hücre içi sinyal olayları zincirini tetikler. Bu da granül salgılanmasını, reaktif oksijen türlerinin üretimini, prokoagülan özelliği olan fosfatidilserine maruziyeti ve integrinler ile trombositlerin etkileşimini düzenler. Bu etkileşim, trombosit aktivasyonunu daha da güçlendirmek ve trombosit şekli değişimini düzenlemek için tüm dış ünitelere sinyal iletimini kolaylaştırır (221). Salgılanan moleküller arasında, tromboksan A2 ve adenosin difosfat (ADP), trombosit aktivasyonunu artıran kritik otokrin ve parakrin mediatörleridir. Araşidonik metabolizmanın bir yan ürünü olan tromboksan A2, trombositleri tromboksan prostanoid (TP) reseptörleri, TP-a ve TP-b, ile aktive eder (237). ADP, P2Y1 ve P2Y12 purinerjik reseptörleri yoluyla trombosit aktivasyonunu güçlendirmek için trombosit-dense granüllerinden salgılanır (238). Ayrıca, doku faktörünün trombositlerden ve endotelial hücrelerden salınması, proteazla aktive edilmiş reseptörler(PAR)-1 ve PAR-4 yoluyla trombosit agregasyonunu arttıran lokalize trombin

üretimine yol açar. Trombin üretimi, çözümlenür fibrinojeni çözümlenmeyen fibrine dönüştürme, trombüsü pekiştirme ve stabilize etme yoluyla, trombosit agregasyonunu tromboz ile ilişkilendiren önemli bir mekanizmadır (239-241). Hasarlı endoteliositlerin bölgesinde, vasküler kollajen maruziyeti, trombosit gelişimine katkıda bulunan trombositlerle temas alanını arttırır. Bu süreçte trombositlerin fibrinojen ile toplanması (agregasyonu) kritik bir rol oynamaktadır (242, 243).

2.6. İNME VE NÖROVASKÜLER SENDROMLAR

2.6.1. Karotis İnterna ile İlişkili Sendromlar

İnternal karotid arterin iskemik hastalıkları oldukça değişkendir. Willis poligonunun geniş kollateral dolaşımına bağlı olarak oklüzyonların%30 ile %40'ına kadarı klinik olarak sessiz olabilir(244). Hastaların bir bölümünde ise, geçici iskemik ataklar veya değişik ağırlıkta inmeler görölür(1). İKA'nın tıkanması en sık aterosklerotik plağa sekonder ve servikal bifurkasyon düzeyinde kritik stenoza veya karotis T lezyonu olarak adlandırılan distal karotidin tromboembolik tıkanması olarak ortaya çıkar(245). Ateroskleroz beyaz ırkta İKA'nın en sık ilk 2 cm'lik bölümünde görölür. Sarı ırkta ve siyah ırkta ise ateroskleroz İKA'nın ekstrakranial kısmından çok intrakranial kısmını tutar(1). Karotis İnterna tıkanmaları sonucunda iki mekanizma ile serebral fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir(6). Birincisi; tıkanan yerden köken alan tromboemboli, orta veya ön serebral arterlerde tıkanmaya yol açabilir. İkincisi; karotis internada oluşun tıkanma sebebiyle distal perfüzyon yetersizliği meydana gelebilir. Karotis T lezyonu senaryosunda, ipsilateral yarım küre iskemik hale gelir ve hızlı reperfüzyon kurulamadıkça kontralateral hemiplejide ASA/OSA bölgesi enfarktüsüne neden olur(245). Sınır bölge enfarktleri, tutulan bölge homonkulus bölgeleri sıklıkla proksimal ekstremite ve gövdeyi etkilediğinden dolayı proksimal kol ve bacaklarda güç kaybına neden olabilirler ("fiçi içindeki adam" sendromu)(6). Bu damarın tıkanması proksimalde ve yavaşça aterosklerotik plak birikiminden meydana gelebilir. Bununla birlikte, akut diseksiyon da damarın tıkanmasına neden olabilir(244). Olguların 2/3'ünde tromboembolik mekanizma, 1/3'ünde de distal perfüzyon yetersizliği etkili olur(6). Servikal bifurkasyondaki semptomatik İKA darlığı, genellikle ipsilateral karotis bölgesine arterden arter embolisine ikincil küçük inme

veya geçici iskemik atak olarak kendini gösterir(245). Karotis sistemi darlık ve tıkanmalarında en sık görülen tablo geçici iskemik ataklardır, bunlar kısa süreli (genellikle 5-15 dakika) hemiparezi ve geçici görme kaybı tablosudur(6). Vakaların büyük bölümünde ataklar stereotipiktir ve ileri stenozlu hastalarda çok sık tekrarlayabilir (1). Karotis darlığı durumunda, hemisferik belirti ve semptomlara ek olarak, santral retinel arter etkilenimine bağlı, ipsilateral amorazis fugaks, monooküler körlük veya net tanımlanamayan spesifik olmayan görme bozuklukları gelişebilir(245). Bu sendrom karşılaşıldığında, endarterektomi veya stent gerektirebilecek semptomatik karotid arter darlığının ekarte edilmesi için karotis bifurkasyonunun derhal görüntülenmesini gerektirir(245).

2.6.2. Orta Serebral Arter İnfarktı

Serebral hemisferlere primer perfüzyon kaynağı olan OSA, akut inmeli hastalarda en sık tutulan intrakranial arterdir(245). Dil merkezleri, bazal ganglionlar, internalkapsül ve korona radiata dahil olmak üzere beyin yarım kürelerin kan akımının en büyük bölümünü sağlar(244). OSA'nın tıkanması, genellikle internal karotidin proksimal oklüzyonuna neden olan trombotik sürecin aksine tipik olarak embolik bir fenomendir(246, 247). OSA tıkanmalarında tıkanan yere göre ağır motor, duyuusal bozukluklar ile görme alanı defektleri ve konuşma bozuklukları görülebilir(6). OSA inmeleri genellikle klinik olarak en belirgin olan gruptur, çünkü damarın tıkanması hastaların rutin bağımsız fonksiyonlarını etkiler(244). OSA oklüzyonunda klinik tablo, oklüzyonun olduğu bölgenin kökte, üst divizyonda, alt divizyonda ya da lentikülostriat dallarda olmasına göre değişkenlik gösterir(2). OSA kökten tıkanıldığında, genellikle kontralateral hemipleji, baş ve gözlerde lezyon tarafına zorlu deviasyon, hemianestezi ve homonim hemianopsi ile birlikte geniş bir hemisferik infarkt gelişir(2). Frontal göz alanlarını içeren inmeler, gözlerin ipsilateral iskemik yarımküreye zorunlu deviasyonuna neden olur, buna "Hasta inmesine bakıyor." denir(245). Hemisferin dominant ya da nondominant olmasına bağlı olarak; eğer dominant hemisfer etkilenmişse afazi, nondominant hemisfer etkilenmişse ihmal (neglect) kliniğe eşlik eder(2). OSA'nın üst divizyonu, frontal lob ile superior parietal lobları besler(1). Üst divizyon OSA enfarktı ile kök enfarktı arasındaki klinik farklılık; üst divizyon enfarktında lezyonun, alt ekstremiteden çok yüz ve üst ekstremitayı etkilemesidir. Yine Broca tipi

afazi, dominant hemisferin OSA üst divizyon enfarktlarında yaygındır. Bukofasial apraksi, ipsilateral ekstremitelerde ideomotor apraksi görülebilir(1). OSA'nın alt divizyonu, temporal lobun lateral yüzünü ve inferior parietal lobları besler (1). Dominant hemisferde OSA alt divizyon enfarktlarında Wernicke tipi afazi sık görülürken, nondominant hemisferde konstrüksiyonel apraksi ve davranış bozuklukları izlenebilir ve homonim hemianopsi kliniğe eşlik edebilir. OSA'nın M1 parçasından çıkan lateral lentikülostriat arterler (sıklıkla 6-12 adet), perforan damarlardır(1). Globus pallidus, putamen, nukleus kaudatus başı, internal kapsül ön bacağı beslerler. Lentikülostriat arter (LSA)oklüzyonu, internal kapsülü içine alan laküner bir enfarkta neden olabilir ve bu durum pür motor hemiparezi ile birlikte dir. OSA ana trunkusunda oklüzyon oluştuğunda LSA'nın tüm dalları tutulur, üçgen veya virgül şeklinde enfarkt ortaya çıkar; bu enfarkta striatokapsüler enfarkt denir(1). Geçici veya kalıcı olabilen hemikore, atetoz, distonileri içeren hareket bozuklukları OSA'yı tutan enfarktlarda sık değildir, eğer mevcutsa en sık sebep lentikülostriat arter tutulumu sonucu oluşan lakünlerdir(6). Agrafili aleksi, sol angular girus lezyonlarında görülebilir(2). Gerstman Sendromu (parmak agonizisi, akalkuli, sağ-sol ayırımında bozukluk, agrafi), dominant hemisfer parietal lob lezyonlarında tespit edilebilir(2). Dominant hemisfer enfarktlarında, etkilenen bölgeye göre, motor afazi, sensöriyel afazi, kondüksiyon afazisi, transkortikal afazi, global afazi gibi sendromlar gelişebilir(2). Afaziye ensefalopati veya deliryumdan ayırt etmek zor olabilir. Bu iki sunum arasındaki anahtar fark, hastanın ne kadar farkında ve dikkatli görüldüğüdür. Afazi hastaları genellikle bozukluğun farkındadır ve hayal kırıklığına uğrar, sohbet etmeye ve komutları takip etmeye çalışır. Öte yandan, ensefalopatik veya deliryumda olan hastalar, diğer fokal belirtilerden veya semptomlardan yoksun olmanın yanı sıra, genellikle dikkatsizdir ve durumlarından habersizdirler(245). Anozognozi (hemiparezinin inkarı), daha çok nondominant hemisfer inmeleri ile ilişkilidir(2). Nondominant hemisfer enfarktları, görsel söndürme, anozognozi, anozodiafori, apraksi, bozulmuş prozodi ve nadiren de akut konfüzyon ve ajite deliryuma neden olabilir. Kontralateral homonim hemianopsi veya kontrilateral inferior kuadranopsi, her iki hemisfer lezyonlarında da gelişebilir (2). OSA alanı enfarktında kontrilateral vücut yarısında aşırı terleme şeklinde otonomik bozukluklar nadiren görülebilir (6).

2.6.3. Anterior Serebral Arter İnfarktı

Anterior serebral arter (ASA), internal karotisin dalıdır ve Willis poligonunun ön dairesinin çoğunu oluşturur(244). ASA'nın A1 segmenti ve anterior kommunikan arterden ayrılan perforan dallar, globus pallidus, nukleus kaduatus, putamenin ön ve alt bölümlerini, anterior hipotalamus ve internal kapsülün ön bacağı ile paraolfaktor bölge ve anterior kommissürün medial bölümünü besler (1). ASA enfarktüsü en sık karotis oklüzyonu ve OSA enfarktüsü ile bağlantılı olarak ortaya çıkar(245). ASA infarktleri izole olarak sık görülmez, görüldüğünde en sık trombüse veya insitu darlığa ikincil olarak gelişir(245). ACA veya anterior kommunikan arter anevrizmalarına bağlı subaraknoid kanamadan sonra gelişen vazospazma bağlı da gelişebilirler. Bu nedenler dışlandığında, ASA sulama alanında görülen enfarkt oranı tüm iskemik inmele içinde %3'ten azdır(2). ASA'nın proksimal tıkanmaları, karşı taraf ASA'dan anterior kommunikan arter aracılığıyla kan alındığı için iyi tolere edilir (6). ASA enfarktında gelişen kontrateral hemiparezi özellikle alt ekstremitelerde baskındır. ASA sulama alanında gelişen enfarktlerin bir diğer karakteristik özelliği de abuli, akinetik mutizm (bilateral meziyotemporal hasar ile birlikte ise) yapabilmeleridir(2). Hafıza ve emosyonel bozukluklara, transkortikal motor afaziye (dominant hemisferde ise), baş ve gözlerde lezyon tarafına deviasyon, diskriminatif ve proprioseptif duyu kaybı (özellikle alt ekstremitelerde baskın) gelişebilir. Sfinkter inkontinans görülebilir(2). Tek taraflı ASA tıkanmalarında çok değişik konuşma bozuklukları ortaya çıkabilir; kelime bulmakta güçlük, anlama güçlüğü, ekolali, palilali, transkortikal afazi gibi(6). Anterior korpus kallozum etkilenir ise, sol kolda apraksi ile birlikte giden anterior diskonneksiyon sendromu saptanabilir. Perikallosal dalların etkilenimi, sol elde apraksi, agrafi ve taktıl anomiyeye neden olabilir. ASA'nın bazal dallarının infarktı hafıza bozuklukları, anksiyete, ajitasyon ile sonuçlanabilir. Medial lentikülostriat arter (Heubner arteri) enfarktı, internal kapsül ön bacağın etkilenimine bağlı olarak duyuusal kayıp olmaksızın yüz ve kolda güçsüzlüğe neden olabilir(2). Bazen hasarın suplemeter motor alan ve frontal lobun diğer alanlarına da yayılımı ile kontrateral kolda "alien hand sendromu" gibi istemli olarak kontrol edilemeyen otomatik hareketler ortaya çıkabilir. Anterior koroidal arter sendromunda, internal kapsülün arka bacağının etkilenimine bağlı

hemiparezi, talamus posterolateral nukleusu ve talamokortikal liflerin etkilenimine bağlı hemihipoestezi, lateral genikülat cisim veya genikülokalkarin traktusun etkilenimine bağlı hemianopsi görölür. Anterior koroidal arter infarktına bağlı gelişen görme alanı defektinin karakteristik özelliği, horizontal meridyenin korunduğu üst veya alt homonim defektidir. Anterior koroidal arterin iki taraflı infarktında, psödobulber mutizm ve fasial dipleji, duyu kusuru, letarji, ihmal, affekt bozuklukları gibi bulgular görülebilir(2).

2.6.4. Laküner Sendromlar

Lakünleri ilk tanımlayan, 1838'de, Paris'te Salpetries Hastanesi'ndeki stajyer Amedee Dechambre oldu(248). Serebral küçük damarlardaki enfarktları tanımlamak için 1800'lerde "lakün" terimi kabul edildiğinde, altta yatan patofizyolojik temelleri Charles Miller Fisher inme hastalarında birkaç otopsi incelemesi yaptığı 1960'lara kadar belirsiz kaldı(249). Lakünlerin farklı bir damarsal lezyona bağlı, tanı ve tedavi aşamalarında farklı bir tutum izlenmesi gereken klinikopatolojik bir antite olarak popülerize olması Fisher'ın 1965'ten başlayarak yayınladığı bir dizi yazı sonunda gerçekleşmiştir(250). Bu çalışmalarla belirlenen laküner enfarkt kavramı başlıca iki hipoteze dayandırılmıştır. Bunlardan birincisi semptomatik laküner enfarktların spesifik laküner sendromlarla kendini gösterdiği; ikincisi ise lakünlerin oluşumundan küçük penetran arterlere ait farklı bir vaskülopatinin sorumlu olduğudur(1).Bu hipotezlere takip eden süreçte birçok eleştiri gelmiş olsa da, semptomatik laküner enfarktların spesifik laküner sendromlarla kendini gösterdiği hipotezi "genellikle" kelimesi eklenerek kendini doğrulamış sayılır. Yeni çalışmalarda laküner sendrom ile başvuran hastaların sadece %5-10'unda laküner enfarkt ile uyumlu olmayan görüntüleme bulguları saptanmıştır(1). Laküner infarktlar, beynin veya beyin sapının derin bölgelerinde yerleşim gösteren ve boyutları 0,5 ile 15 mm arasında değişen küçük iskemik enfarktüslerdir. Bu enfarktüsler, penetran arterlerin, özellikle ön koroidal, orta serebral, ön serebral ve baziler arterlerin tıkanmasından kaynaklanır. Laküner enfarktlar ayrıca penetran arterlerin ateroskleroza veya mikroembolizm ile tıkanması sonucu oluşabilir(2). Laküner enfarkt terimi, patolojik bir tanım olmasına karşın, sıklıkla küçük derin penetran arterlerin tuulumuna bağlı oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik kategori olarak kullanılır(1). Lakünler

tek veya birden fazla sayıda; semptomatik veya asemptomatik olabilir(2). Her ne kadar CSVD (serebral küçük damar hastalığı) birkaç klinik ve radyografik belirtiyeye sahip olsa da laküner inme prototipiktir ve iskemik inmelerin%20 ile %30'unu oluşturur(251). Klinik olarak, laküner enfarkt lezyon konumuna bağlı olarak çeşitli sendromlarla kendini gösterebilir(252). Sessiz Laküner enfarktlar sağlıklı yaşlıların%20 ile %50'sinde bulunur(253). En azından 20 laküner sendrom tanımlanmıştır, bunlardan en fazla bilinen 5 sendrom; pür motor hemiparezi, pür duyuusal inme, sensörimotor inme, homolateral ataksi ve ekstremitte parezisi (ataksik hemiparezi) ve dizartri-beceriksiz el sendromudur. Multipl lakünler kognitif fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olabilir, laküner enfarktüsülü hastalar demanstan normal popülasyona göre 4-12 kat daha sık muzdariptir(254). Pür motor hemiparezi sıklıkla internal kapsül, bazis pontis veya korona radiata yerleşimlidir ve karakteristik klinik özellikleri hafif dizartrin eşlik ettiği yüzü, kolu ve bacağı içine alan kontrateral hemiparezi/hemiplejidir. Afazi, apraksi ya da agnozi olmamalıdır ve duyuusal, görsel veya diğer yüksek kortikal işlevler ile ilgili bulgu saptanmamalıdır. Pür duyuusal inme en az görülenidir ve talamusun ventroposterolateral nükleusunda yerleşimli laküner enfarktlarda görülür. Ancak, postsantral girus yerleşimli kortikal enfarktlarda da benzer klinik ortaya çıkabilir. Pür duyuusal inme; parestezi, uyuşma ve yüz, kol, gövde ve bacağı içine alan unilateral hemisensöriyel defisit ile karakterizedir. Sensörimotor inme sıklıkla internal kapsül ve talamus veya internal kapsülün arka bacağına içine alan bölgede yerleşimli laküner lezyonlarda görülür, geniş striatokapsüler enfarktlarda da benzer klinik izlenebilir. Hemisensöriyel defisit üzerine eklenen kontrateral motor defisit ile karakterizedir. Ataksik hemiparezi sıklıkla internal kapsül arka bacağı veya bazis pontis yerleşimli lezyonlarda görülür. Özellikle kontrateral alt ekstremitede olmak üzere güçsüzlük, ipsilateral kol ve bacakta koordinasyon kusuru ile karakterizedir. Dizartri-beceriksiz el sendromu, sıklıkla bazis pontisin derin bölgelerini içeren laküner lezyonlarda görülür ve supranükleer fasial güçsüzlük, dizartri, disfaji, elin motor kontrolünde kayıp ve Babinski bulgusu ile karakterizedir(2). Laküner sendromlarda gelişen enfarktların boyutları küçük olmasına rağmen, zihinsel ve fiziksel engelli birçok hasta bırakmalarıönemli bir sağlık problemidir(255). %20 nüks oranı,%25 beş yıllık mortalite ve vasküler kognitif bozukluk gibi ilişkili morbiditeler söz konusudur (256). Yaşlanma,

oksidatif stres, mekanik stres, genetik yatkınlık ve diğer vasküler risk faktörlerinin göreceli rolleri, ilerleyen dönemde daha fazla çalışılmalıdır(255).

2.6.5. Vertobaziler Sistem ile İlişkili Sendromlar

AHA/ASA inme istatistiklerine göre, yılda yaklaşık%20 oranında inme, ABD'de her yıl yaklaşık 70.000 ile 100.000 olguda posterior dolaşımı içerir(12). Bu sendromlar, vertebral ve baziler arter ve dalları tarafından sulanan alanlarda meydana gelen iskemik tablolar ve buna bağlı olarak gelişen klinik tabloları ifade eder(6). Anterior ve posterior dolaşım sendromlarını ayırt etmek, akut inme mekanizmasını tanımlamak ve sekonder inme profilaksisini yönlendirmek için gereklidir(245). Ayrıca, anterior dolaşımın oklüzyonu daha büyük hemisferik felçleroluşturabilirken, posterior dolaşımı içeren inmeler, beyin sapı ve serebellum hayati yapıları içerdiğinden, eşit derecede yıkıcı olabilir(245). Genel olarak, posterior dolaşım felçleri koordinasyon güçlüğü, görme bozuklukları, nistagmus, konuşma bozukluğu, vertigo ve bulantı gibi semptomlarla ortaya çıkar(244). Bu sistemin ana arterleri, vertebral ve baziler arterler medulla, pons, serebellum ve birçok kranial sinir çekirdeğini besler(244). Beyin sapındaki inme sendromları üç anatomik seviyeye trikotomize edilebilir: orta beyin, pons ve medulla(245). Baziler tepe sendromu, iki taraflı orta beyin ve talamik bölgelerin enfarktüsünü içerdiği ve koma veya ölümlü sonuçlanan retiküler aktive edici sistemde hasara neden olabileceği için bu olayların en yıkıcı olanıdır(245). Vertebral arter, proksimal subklaviadan çıkar, proksimal subklavianın ciddi darlığı veya oklüzyonu, ipsilateral vertebral arter ve ipsilateral üst ekstremité arterlerinde basıncın düşmesine neden olur. Kontrilateral vertebral arter ve baziler arterden kan retrograd olarak tıkalı vertebral arteri besler, buna "subklavian çalma sendromu" denir. Eğer semptomatik olursa en sık belirtisi ipsilateral kol ve el ile ilgilidir; kolun kullanımı ile kolda soğukluk, kuvvetsizlik ve ağrı olur. İpsilateral kolda nabız amplitüdü düşüktür, kan basıncı azalmıştır. Dizziness da sık belirtilerden biridir, ancak beyin sapı ve serebellumda infarkt gelişmesi nadirdir(1).

PICA intrakraniyal vertebral arterden çıkar. Serebellumda PICA tarafından dolşımın sağlandığı alanlar değişkendir(2). Serebellumun alt bölümünü

besler. Bulbusun lateral bölümü, PİCA veya vertebral arterin V4 segmentinden çıkan perforan dallarla beslenir(1). Eğer vermis ve vestibüloserebellumu içeren medial dalların sulama alanları etkilenirse, klinik ön planda vertigo, ataksi ve nistagmus ile şekillenir(2). Eğer lateral serebellar hemisfer etkilenirse, hastalarda vertigo, gait ataksi, dismetri, bulantı-kusma, konjuge veya diskonjuge bakış paralizisi, miyozis ve dizartri görülebilir. Eğer infarkt geniş ise, beyin sapı basısına ve obstrüktif hidrosefaliye neden olan serebellar ödeme bağlı şuur değişiklikleri meydana gelebilir(2). 1895'te Wallenberg, lateral medulla enfarktı olan olgularda yaptığı otopsi ve vasküler çalışmada PİCA'nın tıkanmış olduğunu göstermiştir. Fischer'in 1961'de yaptığı çalışmada ise lateral medüller enfarktı olan olguların çok az bir kısmında PİCA tutulması tespit edilmiş, diğer olgularda VA oklüzyonu saptanmıştır(6). PİCA oklüzyonu Wallenberg Sendromu'na (lateral medüller sendrom) neden olabilese de, bu sendrom daha sıklıkla vertebral arter oklüzyonları ile ilişkilidir(2). Klasik olarak, lateral medüller sendrom, disfaji-disfoni (nukleus ambiguus, vagal ve glossofarengeal sinirler), vertigo-dengesizlik (vestibüler nükleus), ipsilateral okülosempatik Horner sendromu (pitozis/miyozis, inen sempatik traktus), ipsilateral yüz ve kontrateral vücut yarısında ağrı ve sıcaklık ilişkili duyu kaybı (trigeminal ve spinotalamik yol) ve ipsilateral ekstremitate ataksisi (spinoserebellar yol) ile karakterizedir(245). Anterior inferior serebellar arter (AİCA) bölge infarktlarının nadir olduğu ifade edilmekle birlikte sıklıkla tanı konamaması nedeni ile de nadir görüldükleri düşünülmektedir(257). Adams tarafından tek bir hastada tarif edilen sendrom; vertigo, kusma, dizartri, kulak çınlaması ile ipsilateral işitme kaybı, masif periferik yüz felci, trigeminal duyusal kayıp, Horner sendromu, dismetri ve yüzün korunduğu kontrateral vücut yarısında sıcaklık ve ağrı duyusu kaybını içeriyordu (258). Başka bir raporda, ipsilateral konjuge bakış paralizisi, ekstremitelerde motor güçsüzlük ve disfaji de kaydedildi(257). AİCA enfarktları, kaudal pons, serebellum, orta serebellar pedinkül ve flokulusu etkiler. AİCA enfarktlarında sıklıkla inferolateral pontin alan tutulur. AİCA oklüzyonunda 4 farklı klinik tablo oluşur. Kasık AİCA tutulmasında vertigo, tinnitus, kusma, dizartri görülür. İpsilateral fasial paralizi, işitme kaybı, trigeminal duyusal kayıp, Horner sendromu ile birlikte kontrateral ağrı ve ısı duyusu kaybı oluşur. İpsilateral konjuge bakış paralizisi flokulus tutulumuna bağlı gelişir. Komaya giden şuur bozuklukları, izole vertigo,

izole serebellar sendrom bulguları görülebilir(6). Kranial sinir tutulumu klinik belirtilere, özellikle VII, VIII ve V olmak üzere katılır (259). SCA tıkanmaları, serebellar enfarktının en sık sebebidir. Tüm serebellar enfarktının %50-65'i bu alanda görülür (6). Klasik SCA sendromları ilk kez Mills tarafından tanımlandı. Sendromun karakteristik belirtileri ipsilateral ekstremitte dismetrisi, ipsilateral Horner Sendromu, kontralateral ağrı-ısı duyusu kaybı ve kontralateral 4. kranial sinir paralizisidir (260). SCA ve PİCA enfarktına ait klinik özelliklerin karşılaştırıldığı, 66 hastanın incelendiği bir çalışmada(261), sık görülen bir semptom olan baş ağrısı, PİCA enfarktı olan hastalarda (%64), SCA (%40) enfarktı olan hastalara göredaha sık rapor edildi. Vertigo her zaman ani başlangıçlıydı ve PİCA'da (%78), SCA (%37) enfarktlarından daha sık ve belirgin bir özellikti. Her iki grupta da vertigo ile ilişkili kusma sık görüldü (%61 PİCA,%40SCA).Bununla birlikte, başlangıçta kusma yaşayan 12 SCA hastasının yedisinde vertigo yoktu. Yürüme ya da ayakta durma konusundaki ani yetersizlikle kendini gösteren gait ataksi, her iki grupta da eşit olarak gerçekleşti (% 75 PİCA,% 67 SCA).Yürüme ataksisi her iki grupta da sık rastlanan bir bulgu iken, ekstremitte ataksisi SCA'da (%73), PİCA (%50) enfarktüs hastalarına göre daha sık bulundu. Lateral medüller sendrom belirtileri PİCA olgularının sadece üçte birinde birliktelik gösterdi (ipsilateral ekstremitte ataksisi, Horner sendromu, palatal zayıflık, yüzde ağrı-sıcaklık duyu kaybı ve ekstremitelerle gövdede ağrı ve sıcaklığa karşı kontralateral hipoestezi).Nistagmus, her iki tipte serebellar enfarktüsün ortak bir özelliği olup, PİCA infarktı durumlarında biraz daha sık görüldü. Her iki grupta da baskın nistagmus formu, PİCA vakalarında etkilenen yarım küre yönünde ve SCA vakalarında iki taraflı veya ilgili yarım küre yönünde olmak üzere horizontaldı.

Beyin sapı posterior kranial fossada bulunur ve 3 transvers bölgeye ayrılır. En kaudal medulla, orta kısım pons ve en rostral kısım orta beyin veya mezensefalon olarak adlandırılır. Longitudinal olarak da 3 ayrı bölgeye ayrılır (Posteriorda tektum, anteriorda bazis ve merkezde tegmentum olmak üzere). 12 kranial sinirden 9'u, serebellum tarafından örtülen ve serebellar pedinküller ile bağlantılı olan beyin sapında bulunur. Dördüncü ventrikül boşluğu tegmentum ve tektum arasına yerleşmiştir (262, 263). Beyin sapının lezyonları serebellar, somatosensoriyel, motor semptomlar ve ayrıca

kranial sinir fonksiyon bozukluğu şeklinde kendini gösterebilir. Lezyonun seviyesi genellikle hasarlı kranial sinir bulgularına göre belirlenebilir. Etkilenen kranial sinir veya fasiküller, lezyonu medulla, pons veya orta beyinde lokalize eder. Eğer glossofaringeal, vagus, aksesuar ve hipoglossal sinirler (IX, X, XI, XII) tutulursa, lezyon medullada demektir. Etkilenen kranial sinirler V, VI, VII veya VIII ise, lezyon pons içindedir; son olarak eğer lezyon orta beyin içinde ise, etkilenen kranial sinirler III ve IV'tür (264). Bu lezyonların çoğu ipsilateral kranial sinir felci ile birlikte longitudinal trakt tutulumuna bağlı hemiparezi, hemihipoestezi gibi kontrateral bulgular gösterir. Beyin sapı hastalığına işaret eden diğer semptomlar, baş dönmesi, ataksi, dizartri-beceriksiz sendromu, blefarospazm, hıçkırık, palatal miyoklonus, solunum fonksiyon bozukluğu, özel bir halüsinoz tipi (pedinküler halüsinozis) ve hemiparezi yönüne konjuge göz deviasyonudur(264). İskemik vertebobaziler inmelere, tüm ilk iskemik inmelerin %23'ünü oluşturur ve bunların%48'i beyin sapını etkiler(265). İskemik beyin sapı infarktlarının çoğu ponsu (%27) içerir, bunu bulbus (%14) ve orta beyin (%7) takip eder (266-268). Beyin sapı inmelerinin en yaygın mekanizması embolizm ve lipohyalinozistir (266, 267). Arteriyel diseksiyon, medüller inmelerin %20 ile %30'una ve mezensefalik inmelerin yaklaşık%5'ine neden olur, ancak pontin inmelerinde oldukça nadir görülür (269). Ventral mezensefalon lezyonlarında 3 klasik sendrom tanımlanır: Weber Sendromu, Foville Sendromu ve Benedikt Sendromu (263). Weber sendromu, posterior serebral arterin penetran dallarının dağılımında enfarktüsün neden olduğu, özellikle medial olarak serebral pedinkülün etkilenmesi, kranial sinir III fasikülü ve piramidal liflerin hasar görmesi ile birliktelik gösteren bir beyin sapı sendromudur (270). Klinik olarak kortikospinal ve koritkobulber yolların tutulumuna bağlı kontrateral yüz, kol ve bacakta hemipleji ve ipsilateral okülomotor parezi ile sonuçlanır. Bu sendromun hafif bir varyasyonu, Foville'in beyin sapı sendromudur (265, 271). Bu sendromda, horizontal bakışın supranükleer lifleri medial pedinkülde kesintiye uğrar. Bu da karşı tarafa bakışta konjuge bakış paralizisi ile sonuçlanır. Benedikt Sendromu ise, mezensefalik tegmentum, red nukleus, brakium konjuktivum, CN III fasiküllerini etkileyen lezyonlar sonucunda gelişir. Bu sendrom PCA penetran dallarının sulama alanı içindeki enfarktlarda görülür. Klinik olarak ipsilateral okülomotor parezi, kontrateral tremor, hemiateatoz veya hemikore ile prezente olur (2). Dorsal

mezensefalon lezyonlarında 2 klasik beyin sapı sendromu tanımlanır: Parinaud Sendromu ve baziler tepe sendromu (263). Parinaud'un sendromu, yukarı bakış paralizisi, büyük ve düzensiz pupiller, göz kapağı retraksiyonu, konverjans nistagmusu ve akomodasyon kaybı ile karakterizedir(203). Baziler tepe sendromu, pupil bozuklukları ve görsel bozukluklar, vertikal bakış paralizisi, deliryum ve halüsinoz, duyuusal ve motor defisitler ile karakterizedir(268). Bu sendrom dev baziler arter anevrizması, vaskülit veya serebral anjiyografinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir(263). Ponsun anterolateral/anteromedial lezyonlarında tanımlanan klasik 3 beyin sapı sendromu vardır(263). Raymond Sendromu, ipsilateral 6. kranial sinir paralizisi ve kontrateral hemiparezi ile prezente olur(265). Millard-Gubler Sendromu'nda ipsilateral olarak hem 6 hem de 7. kranial sinir felci ve kontrateral hemiparezi mevcuttur. Cheiro-oral sendromunda, kontrateral el ve perioral bölgede duyu kaybı görülür (272). Ponsun dorsolateral lezyonları ile ilişkili 3 beyin sapı sendromu tanımlanmıştır (263). Marie-Foix sendromu ataksi, kontrateral hemiparezi ve kontrateral ağrı-ısı duyu kaybı ile kendini gösterir(2). Foville sendromu ipsilateral horizontal bakış parezisi, ipsilateral fasial paralizi ve kontrateral hemiparezi ile karakterizedir(205). 3. sendrom ise, ataksi, kontrateral yüz ve vücut yarısında duyu kaybı kaybı ve kontrateral hemipareziyi içeren Raymond-Cestan-Chenais sendromudur(265). Ponsun bilateral lezyonlarında en karakteristik klinik semptomatoloji, psödobulber sendrom ve locked-in (içe kilitlenme) sendromudur(267). Her iki tarafta etkilenen major yapılar; motor traktuslar (kortikosinal, kortikobulbar, kortikopontin),abdusens sinirlerinin fasikülleri, paramedian pontin retiküler formasyon (horizontal bakış merkezi) ve retiküler formasyondur (266). Hasar nedeniyle hasta hareket edemez (kuadripleji), konuşamaz (afoni) haldedir ve bilateral fasiyal paralizi ve bilateral horizontal bakış felci vardır. Hasta gözlerin vertikal hareketleri ve göz kapaklarını kırpmaya ile iletişim kurabilir. Alt ponsların bazal kısmındaki bu bilateral lezyon ile oluşan klinik "locked-in sendrom" olarak bilinir(263). Medüller sendromlar; medial medüller sendrom, lateral medüller sendrom, diğer hemimedüller sendromlar ve bilateral medial medüller sendrom olarak ayrılabilir. Medial medüller sendrom, diğer adı ile Déjerine sendromu, nadir bir klinik durumdur, genellikle vertebral arterin distal kısmının veya anterior spinal arterin üst kısmının tıkanması ile gelişir (272, 273). Medial medulladaki

piramidal traktusun etkilenimi kontralateral kol ve bacakta parezi ile sonuçlanır ve bazen (%50) kontralateral yüz yarısı da etkilenebilir. Genellikle hipoglossal sinir hasar görülür ve ipsilateral dil güçsüzlüğü oluşturur. Ağrı ve sıcaklık algısının korunmasıyla birlikte, kontralateral ekstremitelerde pozisyon-vibrasyon kaybı ve astereognozi vardır. Bazen, medial longitudinal fasikülün etkilenimine bağlı nistagmus veya skew deviasyon görülebilir (272-274). Lateral medüller sendrom, medulla oblongatada en sık görülen sendromdur. Bu sendrom Wallenberg sendromu olarak da bilinir ve Marx'ın bulgularına göre klinik öneme sahip tek çapraz sendromdur(270). Vertebral arter trombozu en sık nedendir (%67) ve PİCA'nın izole tutulumu daha az görülür (%10) (275). Vertebral arterin spontan diseksiyonu yaygın bir nedendir(269). Lateral medüller sendromun en karakteristik belirtileri; inferior serebellar pedinkül, restiform cisim, dorsal spinoserebellar traktus tutulumuna bağlı ipsilateral ataksi, vestibüler nukleus tutulumuna bağlı vertigo, spinotalamik traktus ve trigeminal sinir çekirdeği tutulumuna bağlı ipsilateral yüz yarısında hipoaljezi-termoanestezi, sempatik yolların tutulumuna bağlı Horner sendromu, nukleus ambiguus ve vagus sinir liflerinin tutulumuna bağlı ipsilateral damak, farinks, larinks paralizi ve buna bağlı disfaji, dizartri, azalmış gag refleksi, ses kısıklığıdır(276, 277). Bazı olgularda inferior olive disfonksiyonuna bağlı palatal miyoklonus görülebilir(263). Üst posterior servikal bölgenin tutulumuna bağlı tek taraflı baş ağrısı sıktır(203). Vestibüler nukleus etkilenimine bağlı horizontal veya vertikal nistagmus ve medial longitudinal fasikül etkilenimine bağlı skew deviasyon ve diplopi görülebilir(278). Farklı hemimedüller sendromlar da tanımlanmıştır. Bunlar kontralateral hemiparezi, kontralateral hemisensoriyel kayıp, ipsilateral Horner sendromu, ipsilateral ataksi, ipsilateral yüz duyu kaybı, ipsilateral dil parezisi, dizartri, bulantı ve kusmaya neden olabilir. Medulla lezyonlarıyla ilişkili 3 eponim vardır; bunlardan Reinhold sendromu hemimedüller bir sendromdur. Diğer 2 sendrom, Babinski-Nageotte ve Cestan-Chenais sendromlarıdır. Medullanın bu 2 intermediolateral sendromu, tümüyle (Babinski-Nageotte) veya neredeyse tümüyle (Cestan-Chenais) lateral medüller sendromunun özelliklerini taşımakla birlikte, aynı zamanda medial medüller sendromunun hemiparezi özelliğini taşır (279).

2.7. İNME TANI YÖNTEMLERİ

2.7.1. NIH (National Institutes of Health) İnme Ölçeği

1980'lerin sonunda, birkaç inme defisiti derecelendirme ölçeği kullanılıyordu(280, 281). UlusalSağlık Enstitüsü'nden araştırmacılar Cincinnati Üniversitesi'nde Naloxone ile ilgili bir çalışmada, Kanada nörolojik ölçeği, Edinburgh-2 koma ölçeği ve Oxbury başlangıç şiddeti ölçeği gibi daha önce geliştirilen ölçekleri birleştirdi(282). Büyük skorlar daha büyük enfarktüslerle korele idi (283). NINDS rtPA çalışması tasarlanırken, NIH inme ölçeğinin daha büyük bir klinik çalışmada kullanılmasını kolaylaştırmak için bu ölçeklerin üzerinde önemli değişiklikler yapıldı (284). 1995'te, çalışmanın yayınlanmasından sonra NIH inme ölçeği, inme çalışmalarında klinik defisiti değerlendirmek için standart olarak kullanılan bir ölçek haline geldi(285). Bu ölçek klinik çalışmalarda kullanılmak üzere tasarlanmış olsa da, kliniklerde inme ekiplerinin ihtiyaç duyduğu şekilde kullanılmak üzere günümüze kadar evrilmiştir(Tablo 3)(285). Bugün kullanılan sürüm en son versiyonudur ve Cincinnati/Naloxone çalışmasında kullanılan ilk NIH inme ölçeğinden önemli şekillerde farklılık gösterir(285). İnme şiddeti derecelendirilirken ölçeklendirme sistemlerinin, tercihen de NIH inme ölçeğinin kullanılması önerilir. Standart bir skalanın kullanılması, nörolojik defisit derecesini objektif olarak belirler, iletişimi kolaylaştırır, trombolitik veya mekanik müdahale için hastaları tespit etmeye yardımcı olur, değişen klinik durumun objektif ölçümüne izin verir ve intraserebral kanama gibi komplikasyon riski yüksek olan hastaların belirlenmesini sağlar(286-288). NIH inme ölçeği, akut inme sonrası nörolojik defisitlerin ölçümü için en yaygın kullanılan puanlama sistemidir ve akut inme prognozu ve tedavi kararı için vazgeçilmez bir araçtır(289, 290). Bu ölçek, uzun dönem inme sonucu ve enfarktüs hacmini öngörme dahil birçok yerde kullanım için onaylanmıştır(291). NIH inme ölçeği gibi inme skorları veya ölçekleri hızlı bir şekilde yapılabilir, yeterli doğruluk ve güvenilirliğe sahiptir ve bir sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından uygulanabilir(292, 293). Şimdiye kadar bu ölçeğin son versiyonunun, enfarktüs hacimleri ilekorelasyonu doğrulandı (294). Birkaç ölçek parametresi sağlam bir dil işlevi gerektirdiğinden, NIH inme ölçeğinde sol hemisfer ile sağ hemisfer inmelerinde bazı skor açığı oluşur (294, 295). Bu nedenle, sol hemisfer inmelerinde, benzer boyuttaki sağ hemisfer

inmelerinden 4 puan daha fazla skor hesaplanabilir (296). Bu ölçeğin fonksiyonel sonuçları öngörmedeki prediktör değeri de önceki çalışmalarda belgelendi (281, 297). Bu çalışmalarda, olumsuz uzun vadeli fonksiyonel sonuç için ortalama NIH puanı cut-off değerleri sırasıyla 13 ve 17 olarak bulundu. Ancak, bu çalışmalarda hastalar intravenöz tromboliz ile tedavi edilmedi. İntravenöz trombolitik tedavi verilen akut iskemik inme hastalarında yapılan bir çalışmada, bazal NIH skoru >13 olan hastaların üç aylık takipte median mRS skoru 3 olduğubulundu (298). Toplam NIH inme ölçeği skoru sonucu, büyük damar tıkanıklıklarının varlığını tahmin edebilir(299, 300). Bununla birlikte, posterior sirkülasyona ait inme sırasında, skor klinik şiddeti yeterince yansıtmayabilir(301). Posterior sirkülasyon sistemine ait felci olan hastalar sıklıkla düşük skorlar gösterir ve bu da trombolitik tedavinin bu hastalardan verilmesininönünü kesebilir (302). Aslında, NIH inme ölçeğinde posterior sirkülasyona ait felçlerde görülebilen bazı önemli klinik özellikler(örneğin; diplopi, disfaji, işitme kusuru ve nistagmus) hiç puan almamaktadır (303). Önceki çalışmalar, NIH inme ölçeğinin orta serebral arter bölgesinde gelişen felçlerde enfarktın büyüklüğü ile iyi bir korelasyona sahip olduğunu ancak posterior sirkülasyon felçlerinde klinik şiddeti iyi yansıtamadığını bildirdi(304). Doktorlar acil servise düşük NIH skoru ile başvuran hastaların arka dolaşım sistemine ait inme geçirebilir olabileceğini düşünmelidirler. Acil serviste yapılan doğru bir nörolojik muayene, arka dolaşım sistemi inmelerinin klinik özelliklerini tanımlamaya yardımcı olabilir. Şu an için mevcut NIH skorunu değiştirmek ve posterior sirkülasyoninmelerinin değerlendirilmesinde daha uygun hale getirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(303).

Tablo 2.2. NIH(National Institutes of Health) İnme Ölçeği

NIH İnme Ölçeği	
1A. 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
1B. Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşınasın? Hangi aydayız?)	0 İki soruya doğru cevap
	1 Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri, dilimizi bilmiyor)
	2 İki soruya yanlış cevap
1C. Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç-kapa, sağlam eli aç-kapa)	0 İkisini de yapıyor
	1 Birini yapıyor
	2 Hiçbirini yapamıyor
2. Bakış	0 Normal
	1 Parsiyel bakış parezisi
	2 Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi
3. Görme Alanı	0 Vizüel kayıp yok
	1 Parsiyel hemianopsi
	2 Komplet hemianopsi
	3 Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)
4. Fasiyel Parezi (Bilinç kapalı ise ağrılı uyarana grimas)	0 Yok
	1 Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimetrik gülümseme
	2 Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)
	3 Yüzün üst ve altında tek taraflı tam parezi veya çift taraflı parezi veya koma
5. Motor (Kollar) (Oturarak 90 derece, yatarak 45 derece 10 saniye havada tutulur) 5a. Motor Sol Kol 5b. Motor Sağ Kol	0 Normal
	1 Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)
	2 Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
	3 Minimal hareket var
	4 Hiç hareket yok
	X Ampute
6. Motor (Bacaklar) (Yatarak 30 derece, 5 saniye havada tutulur) 6a. Motor Sol Bacak 6b. Motor Sağ Bacak	0 Normal
	1 Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)

Tablo 2.2'nin devamı;

	2 Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
	3 Minimal hareket var
	4 Hiç hareket yok
	X Ampute
7. Ataksi	0 Normal
	1 Tek ekstremitede var
	2 Üst ve alt ekstremitede var
	X Değerlendirilemiyor
8. Duyu	0 Normal
	1 Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu
	2 Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 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
	1 Tek modalitede söndürme
	2 Birden fazla modalitede ihmal

(Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu tarafından hazırlanmış "Akut İskemik İnmede İntravenöz Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) Kullanım Cep Kitabı"ndan faydalanarak oluşturulmuştur.)

2.7.2. Modifiye Rankin Skalası

İlk olarak 1957'de Dr. John Rankin (1923–1981) tarafından erken rehabilitasyon amaçlı inme ilaçlarını tanımlayan bir İskoç Tıp Dergisi'nde yayımlanan Rankin Skalası, hastaları 5 sakatlık derecesinden birine atayan bir derecelendirme sistemi kullandı(305, 306). Buna göre 1'den 5'e kadar kategori mevcuttu. Bu skala, 1980'lerde Birleşik Krallık Geçici İskemik Atak

Çalışması'nın bir parçası olarak Charles Warlow ve diğerleri tarafından yeniden düzenlendi ve modifiye Rankin Skoru adını aldı(307). İngiltere ekibi, daha iyi güvenilirlik sağlamak için kademelerin ifadesini değiştirdi ve iki kategori ekledi (semptom yok için 0, ölüm için 6 olmak üzere). Takip eden süreçte birçok akut inme çalışmasında inmenin birincil sonuç ölçüğü olarak kullanılmaya başlandı (305). Bu “modifiye Rankin Skalası” (mRS) ilk Uluslararası İnme Deneme ve Avrupa Kooperatif Akut İnme Çalışması (ECASS) ile Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme (NINDS) alteplaz denemelerinde de kullanıldı (308-310). NINDS (Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsü) rTPA İnme Çalışmaları, akut iskemik inme için etkili bir tedavi gösterdi ve mRS, çalışmalarda kullanılan 4 primer son noktadan biriydi (311). 0'dan 1'e kadar bir mRS'ye sahip olan deneklerin oranı (semptomsuz veya hafif semptomlar var ancak fonksiyonel kısıtlanma yok) birincil çalışma son noktası olarak seçildi, çünkü hastalar ve hekimler için kolayca ifade edilebilir ve anlaşılabilirdi. NINDS çalışmalarındaki dört sonucun hepsi de pozitif olmasına rağmen, araştırmacılar araştırmaların olumlu sonuçlarını doktorlara ve hastalara iletmek için öncelikle mRS'yikullandılar(312). Modifiye Rankin Skalasının (mRS) birçok güçlü yanı vardır: semptomsuz durumdan ölüme kadar bütün fonksiyonel sonuçları kapsar, kategorileri hem klinisyenler hem de hastalar tarafından kolayca anlaşılır, inme patolojisi ölçümleriyle (örneğin; enfarkt hacmi) güçlü korelasyon gösterir (313). Önemli özellikleri; göreceli basitliği, adil yeniden üretilebilirliği ve major zemin veya tavan etkilerinden kaçınmasıdır(314). Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), mRS ölçüğünü sonraki akut inme denemeleri için birincil sonuç ölçütü olarak kabul etti(312). İnme başlangıcından 90 gün sonra hesaplanan mRS, kurumlar tarafından tedavi etkinliğini belirleyen bir sonuç olarak kabul edildi ve şimdi akut inme denemelerinde tercih edilen sonuç ölçütü haline geldi(315). MRS için yatay yığılmış çubuk grafikler, NINDS tPA denemesinde kullanılmasını öneren Dr. James Grotta'nın ardından “Grotta barları” olarak bilinir hale geldi(316). 2006'da SAINT-I Çalışması her bir mRS puanının yığılmış çubuk grafikte 0-6 olduğunu bildirdi ve o zamandan beri, bu stil, mRS sonuçlarının görselleştirilmesi için geleneksel yöntem haline geldi (317). Günümüzde Modifiye Rankin Skalası (mRS) çağdaş inme araştırmalarında en yaygın kullanılan fonksiyonel sonuç ölçütü olmaya devam etmektedir(318). Bu derecelendirmenin bir zayıf

noktası, gözlemciler arası skor değişkenlik potansiyelidir (312). Değişkenlik, son noktada yanlış sınıflandırma anlamına gelir ve ist

atistiksel gücü zayıflatabilir(318). Yine de inme başlangıcından 90 gün sonra ölçülen modifiye Rankin Skalası (mRS), akut inme denemelerinde, girişimsel tedavilerin son denemeleri de dahil olmak üzere hala tercih edilen sonuç ölçütü olmaya devam etmektedir (316).

Tablo 2.3. Modifiye Rankin Skalası

0	Semptom yok.
1	Belirgin sakatlık yok. Hasta semptomlarına rağmen günlük yaşam aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor.
2	Hafif sakatlık. Hastalık öncesi yaptığı bütün aktivite ve görevlerini yerine getiremiyor ama yardım olmaksızın kişisel işlerini yapabiliyor.
3	Orta derecede sakatlık. Kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor.
4	Ağır sakatlık. Yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
5	Çok ağır sakatlık. Yatağa bağımlı, inkontinans, devamlı bakıma ve dikkate muhtaç.
6	Ölüm.

(Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu tarafından hazırlanmış “Akut İskemik İnmede İntravenöz Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) Kullanım Cep Kitabı”ndan faydalanarak oluşturulmuştur)

2.7.3. Görüntüleme Yöntemleri

Akut inme şüphesi ile hastaneye kabul edilen tüm hastalar, hastaneye varışta beyin görüntüleme değerlendirmesi almalıdır. Çoğu durumda, kontrastsız BT, akut yönetim hakkında karar vermek için gerekli bilgileri sağlayacaktır. Tanısal testler, tedavide sonuçları iyileştiren bir değişikliğe yol açtığında en uygun ve maliyetli testtir. Difüzyon ağırlıklı MRG akut iskemik infarktı saptamada BT'den daha duyarlı olmasına rağmen (319), akut iskemik inmeli tüm hastalarda rutin kullanımı maliyet açısından uygun değildir(320). Akut inmeli tüm hastaların kontrastsız BT taramasının, öncelikle akut intraserebral hemoraji (İSH)dışlanabilmesi ve bu hastalarda antitrombotik tedavinin önlenmesi nedeniyle maliyet etkin olduğu gösterilmiştir(321). Birçok hastada iskemik inme tanısı, dikkatli bir değerlendirme ile, klinik ve erken iskemik değişiklikler gösteren veya negatif

kontrastsız BT varlığında doğru bir şekilde konabilir(322-324). IV alteplaz ve/veya mekanik trombektomi için aday olabilecek hastaların en az %50'sinde acil serviste 20 dakika içinde beyin görüntüleme çalışmaları yapılabilecek şekilde sistemler kurulmalıdır. Hem IV alteplaz hem de mekanik trombektominin faydası zamana bağlıdır ve terapötik pencerede daha erken tedavi ile daha büyük oranda fayda sağlar (325). İSH'yi dışlayan bir beyin görüntüleme çalışması, bu tedaviler için potansiyel olarak uygun olan hastaların ilk değerlendirmesinin bir parçası olarak önerilmektedir. Acil servis başvurusundan başlangıç beyin görüntülemeye kadar geçen zaman aralığının azaltılması tedaviye başlama süresini azaltmaya yardımcı olabilir. Çalışmalar, çeşitli hastane ortamlarında ortalama 20 dakikalık kapı-görüntüleme süresinin elde edilebileceğini gösterdi (326-328). Akut iskemik inme için IV alteplazın randomize klinik çalışmalarından elde edilen verilerin analizi, alteplaz tedavisi ve bazal BT hipodansitesi veya hipoatenuasyonu arasındaki klinik sonuçlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olmadığını gösterdi (329, 330). NINDS (In the National Institute of Neurological Disorders) rtPA çalışmasının analizleri, alteplazın BT üzerindeki aşağıdaki bulgularla etkisinde anlamlı bir değişiklik olmadığını gösterdi: erken iskemik değişiklikler (gri/beyaz madde ayrımı kaybı, hipoatenuasyon veya beyin omurilik sıvısı boşluklarının kompresyonu), Alberta İnme Programı Erken Bilgisayarlı Tomografi Skoru (ASPECTS) veya lökoriyozis için Van Swieten skoru (331). NINDS rtPA, ECASS II, PROACT II ve IST-3 çalışmalarının meta-analizi, ASPECTS alt grupları için fonksiyonel sonuçlarla IV alteplaz için anlamlı bir etkileşim göstermedi(329). NINDS rtPA, ECASS I, ECASS II ve IST-3'ün havuzlanmış bir analizi, bazal BT lökoriyozisi ile IV alteplazın etkisi arasında anlamlı bir etkileşim olmadığını gösterdi(332). Orta serebral arter bölgesinin üçte birinden daha fazla bazal BT hipoatenuasyon olan hastalar hem ECASS I hem de ECASS II'de hariç tutuldu, ancak NINDS rtPA ve IST-3'te çalışmaya dahil edildi. BT'de dens orta serebral arter işareti, IV alteplazı durdurmak için bir kriter olarak kullanılmamalıdır. Akut iskemik inme için IV alteplaz randomize kontrol çalışmalarından gelen verilerin analizleri, alteplaz tedavisi ile bazal BT'de hiperdens orta serebral arter (hiperdens MCA) belirtisi arasında klinik sonuçlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olmadığını gösterdi. NINDS rtPA çalışmasında hiperdens MCA işareti ile, 3 aydaki 4 klinik skaladan (Modifiye Rankin Skalası, NIHSS

skoru, Barthel İndeksi, Glasgow Sonuç Ölçeği Puanı) herhangi biri arasında bir etkileşim yoktu(333). IST-3'te, alteplaz sonrası 6 aylık dönemde ölçülen Oxford Handikap Skoru ile hiperdens MCA işareti arasında anlamlı bir etkileşim gözlenmedi (329, 332). IV alteplaz uygulanmadan önce serebral mikrohemorajileri dışlamak için manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) rutin kullanımı da önerilmez. IV alteplazdan sonra bazal serebral mikrohemorajilerin, semptomatik intraserebral hemoraji (sİSH) riski ile ilişkisinin iki meta-analizi, bazal serebral mikrohemorajili hastalarda sİSH'nin daha yaygın olduğunu gösterdi(334, 335). Bununla birlikte, NINDS rtPA çalışmasında, bazal serebral mikrohemorajili hastalarda sİSH daha yaygın saptanmadı(336). Wake-up inme veya semptom başlangıç zamanı net olmayan iskemik inme hastalarını seçmek için görüntüleme kriterlerinin kullanılması, IV alteplaz ile tedavi için önerilmemektedir. Perfüzyon görüntüleme de dahil olmak üzere multimodal BT ve MRG, IV alteplazın uygulanmasını geciktirmemelidir. IV fibrinolitikler için gelişmiş, multimodal, tedavi öncesi görüntüleme kullanılarak yapılan denemelerin analizi, çeşitli tedavi öncesi görüntüleme biyobelirteçleri (penumbra görüntüleme, difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğu veya damar görüntüleme dahil) olan hastalarda, bu belirteçleri olmayanlara kıyasla klinik etkinlik açısından farklılık gösteremedi(337-340). EVT (endovasküler tedavi) kriterlerini karşılayan akut inme hastaları için, ilk görüntüleme değerlendirmesinde invaziv olmayan bir intrakranial vasküler çalışma önerilmektedir, ancak bu sırada IV alteplaz geciktirilmemelidir. EVT kriterlerini karşılayan, intrakraniyal büyük damar oklüzyonu olduğundan şüphelenilen hastalarda, böbrek yetmezliği öyküsü yoksa serum kreatinin sonucunu beklemeden BTA (Bilgisayarlı tomografi anjiyografi) ile devam etmek mantıklıdır. Bir dizi gözlem çalışmasından elde edilen analizler, özellikle renal yetmezlik öyküsü olmayan hastalarda, BTA görüntülemeye ikincil kontrast kaynaklı nefropati riskinin nispeten düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca, bu laboratuvar sonuçlarını beklemek mekanik trombektomi işleminde gecikmelere neden olabilir(341-344). Mekanik trombektomi için potansiyel aday olan hastalarda, ekstrakranial karotis ve vertebral arterlerin görüntülenmesi, intrakranial dolaşıma ek olarak, hastanın işleme uygunluğu ve endovasküler prosedürel planlama hakkında yararlı bilgiler sağlamak için makuldür. Anterior dolaşımda büyük damar oklüzyonu bulunan, son sağlıklı bilinen sürenin üzerinden 6 ile 24 saat geçmiş akut

iskemik inmeli seçilmiş hastalarda, BT perfüzyon, Diffüzyon ağırlıklı MRG veya MRG perfüzyon görüntüleme yapılması, hastanın mekanik trombektomi için seçiminde yardımcı olması için tavsiye edilir. DAWN çalışmasında, son sağlıklı bilinen sürenin üzerinden 6 ile 24 saat geçmiş akut iskemik inmeli geniş ön sirkülasyon damarı tıkanması olan hastalar arasında mekanik trombektomi uygunluk kriteri olarak klinik-görüntüleme uyumsuzluğu (BT perfüzyon veya Diffüzyon ağırlıklı MRG ile NIHSS bulgularının bir kombinasyonu) kullanıldı(345). Bu çalışma, tedavi grubunda 90 günde fonksiyonel sonuçta genel bir fayda gösterdi (345). DEFUSE 3 çalışmasında ise, son sağlıklı görülen sürenin üzerinden 6-16 saat geçmiş olan büyük ön sirkülasyon tıkanıklığı olan hastaların mekanik trombektomi uygunluğu açısından seçimi için görüntüleme kriteri olarak perfüzyon/çekirdek uyumsuzluğu ve maksimum çekirdek boyutu kullanıldı. Bu çalışma, tedavi edilen grupta 90 günde fonksiyonel sonuçta bir yarar gösterdi (346). Mekanik trombektomi uygunluğunu belirlemek için bazı adaylarda kollateral akış durumunu klinik karar verme sürecine dahil etmek makul olabilir.MR CLEAN ve IMSIII'ten ikincil analizler de dahil olmak üzere birçok çalışma, mekanik trombektomiden fayda sağlayacak hastaların tanımlanmasında kollateral dolaşım değerlendirmelerinin rolünü destekleyen veri sağlar (347, 348).

2.7.4. Diğer Tanı Testleri

Tüm hastalarda yalnızca kan şekeri değerlendirmesi IV alteplaz başlatılmasından önce yapılmalıdır. Diğer testler, örneğin INR (uluslararası standardize oran), aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve trombosit sayısı, bazı durumlarda koagülopati şüphesi varsa gerekli olabilir. Beklenmeyen anormal trombosit sayısı veya bir popülasyondaki pıhtılaşma çalışmalarının aşırı düşük riski göz önüne alındığında, anormal bir testten şüphelenmek için bir neden yoksa, IV alteplaz tedavisi hematolojik veya pıhtılaşma testlerini beklerken ertelenmemelidir. Akut iskemik inme ile başvuran hastalarda bazal EKG değerlendirmesi önerilir, ancak IV alteplaz başlatılmasını geciktirmemelidir. Akut iskemik inme ile başvuran hastalarda bazal troponin değerlendirmesi önerilmektedir, ancak IV alteplaz başlamasını geciktirmemelidir. Akut pulmoner, kardiyak veya pulmoner vasküler hastalık bulgusu olmadığında hiperakut inme döneminde akciğer

grafilerinin kullanılabilirliği belirsizdir. Grafi çekilecek ise, gereksiz şekilde IV alteplaz verilmesini geciktirmemelidir(332).

2.8. AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİSİ

İnme, küresel olarak büyük sağlık ve ekonomik yükler üretmektedir (12). ABD'de her yıl 800.000'den fazla yeni veya tekrarlayan inme vakası vardır ve bu da dördüncü önde gelen ölüm nedeni ve ciddi fiziksel ve bilişsel engelliliğin önde gelen nedeni olmuştur(349). Akut iskemik inme yönetimi için birincil stratejilerden biri, semptomların başlamasından sonraki 3 ile 4.5 saat içinde doku plazminojen aktivatörü (TPA) verilmesini içeren trombolizdir (350). Son on yılda, görüntüleme ve girişimsel teknolojilerdeki gelişmeler ile akut iskemik inme için endovasküler tedaviler geliştirildi. Başlangıçta, endovasküler tromboliz rTPA ile birlikte yapıldı. Daha yakın zamanlarda, mekanik trombektomi yapmak için stent retriever'ların kullanımı, akut iskemik inme tedavisinde hızla ortaya çıkan bir tedavi haline geldi(350). Yeni yüksek kaliteli kanıtlar, 2013 yılında yayınlanan "Akut İskemik İnme Hastalarının Erken Tedavi Rehberi" nin yayınlanmasından bu yana akut iskemik inmeli hastaların kanıta dayalı tedavisinde önemli değişiklikler yarattı (351). Tek başına veya kombinasyon halinde fibrinolitik tedavi ve mekanik trombektomiye değerlendiren çok sayıda çalışma, birçok ülkede akut inme tedavisinin önemli maliyet etkinliği olduğunu gösterdi. Veriler ABD'de, mekanik trombektomi öncesi tromboliz tedavisi alan tüm iskemik inme hastalarının oranı %8'e çıkarıldığında yaklaşık 30 milyon ABD Doları tutarında maliyet tasarrufunun gerçekleşeceğini gösterdi(352, 353).

2.8.1. İntravenöz Trombolitik Tedavi

Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA, 1996 yılında iskemik inmeli 624 hastanın plasebo veya intravenöz rtPA ile tedavi edildiği 2 parçalı NINDS rtPA İnme Çalışması'nın sonuçlarına dayanarak, semptom başlangıcının ilk 3 saati içerisinde olan iskemik inme hastalarında intravenöz rtPA kullanımını onayladı. İlk denemede, birincil son nokta ilk 24 saatteki nörolojik iyileşme oldu (tam nörolojik iyileşme veya NIH inme ölçeği skorunda 4 puan ve daha fazla düşüş). İkinci denemede sonlanım noktası inmeden 3 ay sonra tam veya tama yakın iyileşme idi. Bu denemelerin

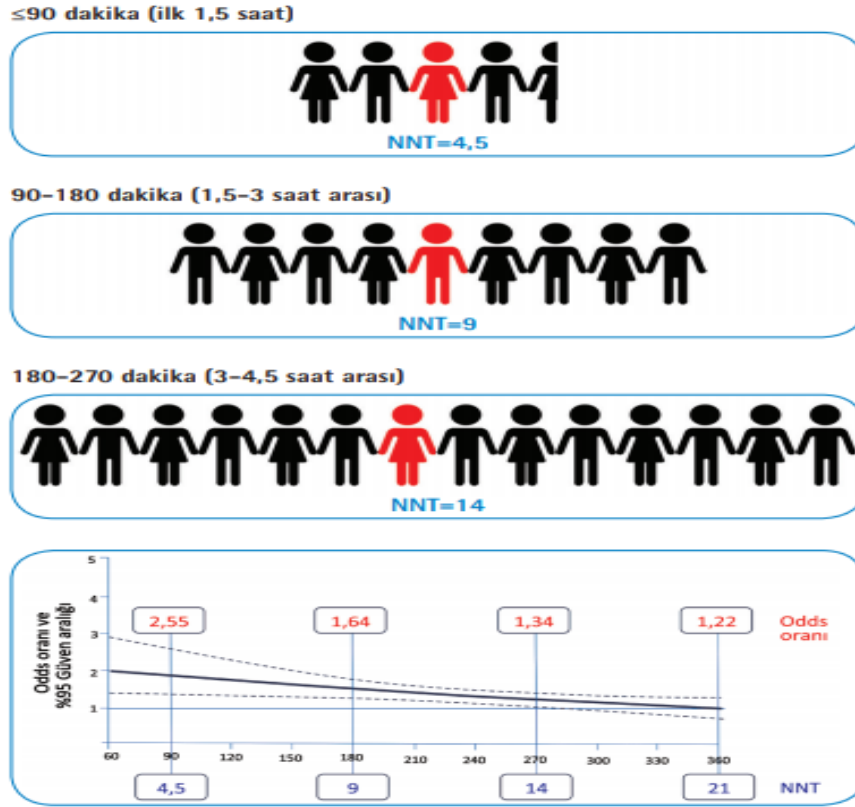
sonucunda; intravenöz rtPA ile tedavi, olumlu sonuç oranındaki artışla ilişkiliydi. Bu çalışmada, erken minimal nörolojik semptomlar veya intraserebral hemoraji ile ilişkili nörolojik bozulma, intravenöz rtPA ile tedavi edilen hastaların %6.4'ünde ve plasebo verilen hastaların %0.6'sında meydana gelmişti. Ancak, 2 tedavi grubundaki mortalite 3 ay için benzerdi (%17'ye karşı %17) ve 1 yıl (%28'e karşı %24) (311, 354). NINDS denemelerinin ardından 5 klinik çalışmanın başlangıcından 6 saat sonra intravenöz rtPA kullanımını test etti. İlk 4 deneme, ECASS I, ECASS II, ATLANTIS A ve ATLANTIS B, 3 ile 6 saatlik süre periyodundaki 1847 hastayı kaydetti. Bu 4 çalışmanın hasta düzeyinde bireysel analizinde, 3-4.5 saatlik pencerede tedavinin, hem mükemmel sonuç oranını arttırmada hem de inme sonrası engellilik düzeyini iyileştirmede faydası olduğu bulundu (355, 356). Tüm denemeler arasında 3-4.5 saatlik pencerede radyolojik parankimal hemoraji oranları fibrinolitik tedavi ile daha yüksekti (%5.9'a karşı %1.7), ancak mortalite oranları arasında anlamlı farklılık olmadı (%13'e karşı %12). 4.5-6 saatlik pencerede verilen fibrinolitik tedavi ise hem radyolojik parankimal hemoraji (%1.0'a karşı %6.9) hem de mortalite (%10'a karşı %15) oranını arttırdı (351). Amerika'da inme başlangıcından itibaren ilk 3 saat içerisindeki tedaviyi test eden NINDS-2 çalışması ve Avrupa'da inme başlangıcından itibaren ilk 3-4.5 saat içerisindeki tedaviyi test eden ECASS-III çalışması akut serebral iskemi hastalarında IV rtPA ile erken tedavinin önemli faydasını gösterdi (336, 357).

ECASS III çalışması, önceki 4 çalışmanın birleştirilmiş analizi tarafından önerilen semptom başlangıcından itibaren ilk 3-4.5 saatlik pencerede verilen intravenöz rtPA'nın etkisini tekrar değerlendirmek için yapıldı. Çalışmada doz rejimi, toplam doz 0.9 mg/kg (en fazla 90 mg), %10'u başlangıçta bolus şeklinde, geri kalan dozu 1 saatlik infüzyon olarak verilecek şekilde düzenlendi (358). Denemede dahil etme ve hariç tutma kriterleri, zaman dilimi dışında, mevcut AHA İnme Konseyi kılavuzlarında belirtilenlere benzerdi. Denemede 80 yaşından büyük, NIHSS skoru >25 olan, oral antikoagülan kullananlar (INR'leri <1.7 olsa bile) ve öyküsünde inme ve diabetes mellitus kombinasyonuna sahip olanlar hariç tutuldu. İntrakraniyal kanama nedeniyle erken nörolojik bozulma, intravenöz rtPA ile tedavi edilen 10 kişide (%2,4) ve plasebo uygulanan 1 kişide görüldü (%0,2) (359). Bununla birlikte, 2 tedavi grubundaki mortalite önemli ölçüde

farklılık göstermedi (359). ECASS III'teki birincil etkinlik sonucu mRS global sakatlık ölçeğinde 90 günlük mükemmel bir sonuçtu(mRS skoru 0-1).Bu sonuç intravenöz rtPA'da (%52.4), plaseboya göre (%45.2) daha sıktı. ECASS III bulguları, intravenöz rtPA ile tedaviden yararlanmada zamana bağlılık gösteren prelinik ve klinik verilerle uyumlu bulundu. ECASS III'te görülen fayda derecesine ilişkin nokta tahmini, intravenöz rtPA'nın önceki çalışmalarında 3-4.5 saatlik pencerelerde kaydedilen sonuçların havuzlanmış analizine benzerdi (360-362). Genel olarak, ECASS III sonuçları, intravenöz rtPA'nın, inmeden 3 ile 4.5 saat sonra tedavi edilen uygun hastalara güvenli bir şekilde verilebileceğini ve hastaların inme sonrası sonuçlarını iyileştirebileceğini gösteren önceki çalışmaların sonuçları ile tutarlıydı (351, 356, 363). Haziran 2012'de, intravenöz rtPA tarihinde o döneme kadar yapılan en büyük randomize, plasebo kontrollü çalışma olan Üçüncü Uluslararası İnme Çalışması (IST-3) sonuçları açıklandı (364). Çalışmaya aktif kolda 0.9 ml/kg doz ile semptomların başlamasından sonraki 6 saat içinde tedavi edilen 3035 hasta dahil edildi. Uygunluk kriterleri, yaş için üst sınırın olmaması ve daha geniş kan basıncı aralığının uygunluk (sistolik kan basıncı 90-220 mmHg ve diyastolik kan basıncı 40-130 mmHg) kriterlerine dahil edilmesi gibi birkaç istisna dışında diğer intravenöz rtPA denemelerine benzerdi. 7 gün içinde, ölümcül veya ölümcül olmayan sİSH, tedavi kolunda plasebo kollarına karşı sırasıyla %7 ve %1 olarak saptandı. 7 gün içerisinde intravenöz rtPA grubunda (% 11), kontrol grubuna (% 7) göre daha fazla ölüm görüldü, ancak 6 ayda her iki grupta da hastaların%27'si öldü. Yine Haziran 2012'de Sandercock ve arkadaşları, semptomların başlamasından 6 saate kadar intravenöz rtPA verilen, toplam 7012 hastanın kaydedildiği 12 çalışmanın bir meta analizini yayınladı(364). Sonuçlar semptomların başlamasından sonraki 6 saat içinde verilen intravenöz rtPA'nın faydalarını doğruladı. Veriler aynı zamanda zamanında tedavinin önemini de pekiştirdi, çünkü IV rtPA'nın faydası, semptomların başlamasından sonraki 3 saat içinde tedavi edilen hastalarda en fazlaydı. IST-3 çalışmasında belirtildiği gibi, sİSH olayları intravenöz rtPA grubunda daha yaygındı, ancak son takipte ölüm sayısı benzerdi (351).

Bugün, intravenöz rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörün (rtPA) uygun hastalara hızlı uygulanması, akut iskemik inmenin erken medikal tedavisinin temelini oluşturur (351). Trombolitik tedavinin amacı, geri

dönüşümsüz olarak hasar görmüş enfarkt çekirdeği çevresinde kritik derecede hipoperfüzyonlu, fakat hala canlı olan beyin dokusuna karşılık gelen iskemik penumbranın arteriyel rekanalizasyonun sağlanarak kurtarılmasıdır(365). İskemik penumbra, inme başlangıcından sonraki 3 saat içinde hastaların en az %80'inde bulunur, ancak bu oran zamanla azalır (366). Alteplazdan elde edilen potansiyel klinik kazanımlar, geri dönüşümsüz hasarın derecesine ve iskemik penumbranın varlığına ve kapsamına bağlı olarak, doku reperfüzyonunun sağlanması ve infarkt alanının genişlemesinin engellenmesi ile ilgilidir (365). Rekanalizasyon oranları intraarteriyel çalışmalarda %35.9 ile %83.0, intravenöz çalışmalarda %34.0 ile %50.0 arasında değişmektedir(367, 368). İntravenöz rtPA tedavisinin başlama zamanı hakkındaki tartışma dikkat edilmesi gereken bir konudur (351). Toplanan verilerin analizi, inmede tedavinin başlangıcına kadar geçen süre arttıkça tedaviden faydalanmanın azaldığını gösterdi(356). NINDS araştırmacıları, NINDS rtPA İnme Çalışmasının bir alt grup analizinde tedavi-zaman etkileşimi olduğunu bildirdi (369). Semptom başlangıcından 90 dakika sonra başlayan intravenöz rtPA ile tedavi, plaseboya kıyasla 3 ayda olumlu bir sonuç için 2.11 OR (% 95 CI, 1.33-3.55) ile ilişkiliydi. Buna karşılık, 90-180 dakika içinde başlatılan intravenöz rtPA ile tedavi için 3 ayda iyi sonuç için OR 1.69 idi (% 95 CI, 1.09-2.62). Araştırmacılar, tedaviye ne kadar erken başlanırsa sonucun o kadar iyi olacağı görüşüne vardı(351). Akut inme için intravenöz rtPA'nın tüm büyük, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmalarının daha sonra toplanmış bir analizi, zaman etkisini doğruladı (351)



Şekil 8. İlk 4.5 saatte verilen IV rTPA'nın sonuçlara olan etkisi (Türk Nöroloji Derneği "Trombolitik Tedavi Cep Kılavuzu"ndan alınmıştır)(NNT: Number need to treat (tedavi için gerekli sayı))

Yakın zamanda güncellenen AHA/ASA (American Heart Association/American Heart Association) Akut İnme Yönetimi Kılavuzunda, inme şüphesi olan hastaların acil değerlendirilmesi için organize bir protokolün oluşturulması, kapı-iğne zamanı hedeflerinin belirlenmesi önerildi. İskemik inme hastalarında erken tedavinin sağlanabilmesi için, hastaların \geq %50'sinde 60 dakika içinde kapı-iğne zamanı süreleri elde etmek temel amaç olarak belirlendi(332). GWTG-İnme hastanelerinde alteplaz yönetimi için ortalamakapı-iğne süresi, 2003-2011 arası girişim öncesi dönemde 77 dakikadan 2010-2013 arası girişim sonrası dönemde 67 dakikaya düştü. Kapı-iğne zamanı \leq 60 dakika olan alteplaz ile tedavi edilen hastaların yüzdesi %26.5'ten %41.3'e yükseldi(370). 2014-2015 yılları arasında bir hastane kohortunu değerlendiren bir çalışmada, hastaların %59.3'üne 60 dakikalık kapı-iğne süresi içinde IV alteplaz uygulandı(371). Haziran 2014 - Nisan 2015 tarihleri arasında ankete katılan 888 GWTG-İnme hastanesinin bir kohortunda iskemik inmeli 16.901 hasta, semptomların başlamasından 4.5 saat içinde IV alteplaz ile tedavi edildi.

Ortalama kapı-iğne zamanı 56 dakika idi,%30.4'ü hastaneye varıştan sonraki 45 dakika içinde tedavi edildi (371). Randomize çalışmalardan elde edilen havuzlanmış veriler, yararın büyüklüğünün artan tedavi gecikmesi ile azaldığını vurgulandı. Bununla birlikte, yaşlı hastalara veya çok şiddetli veya minör inme olan hastalara alteplaz verildiğinde fayda ve risk dengesiyle ilgili belirsizlikler gündeme geldi (372). Temel amacı, yaş veya inme şiddetinin tedaviyi etkileyip etkilemediğini tespit etmek olan bir analizde; orantılı yararlar, genç hastalarla karşılaştırıldığında 80 yaşından büyük hastalar için ve diğer hastalarla karşılaştırıldığında hafif veya ağır felçli hastalar için benzerdi. Orantılı faydanın, erken tedavi ile arttığı veya yaş veya inme ciddiyetine bakılmaksızın, ilk inme semptomlarından sonra en az 4.5 saate kadar istatistiksel olarak anlamlı kaldığı tespit edildi (372). Bugün için, ulusal ve uluslararası uygunluk kurallarına uyan hastalar için intravenöz rtPA, verildiğinde 3 ile 6 ayda fonksiyonel sonuçları iyileştirdiğinden, iskemik inme başlangıcındaki 4.5 saat içinde uygulanmalıdır. Tedavinin başlangıcındaki gecikmeleri azaltmak için her türlü çaba gösterilmelidir, çünkü erken tedavi artan faydalarla ilişkilidir. İntravenöz rtPA için uygun olan hastalar başlangıç değerlendirmelerinin bir parçası olarak intrakranial vasküler görüntülemeye sahip değilse, ek görüntüleme için taşınmadan önce ve endovasküler tedavi için transfer edilmeden önce intravenöz rtPA almaya başlamalıdır. Bu yaklaşım, rtPA'nın etkinlik için kilit bir faktör olan başlangıçtaki tedavi sürelerini en aza indirmeye yardımcı olacaktır (351, 372-374).

Tablo 2.4. Akut İskemik İnme ile Başvuran Hastalarda TPA Uygunluk Kriterleri

Akut İskemik İnme Hastalarında IV Alteplaz İçin Uygunluk Önerileri	
Endikasyonlar (Sınıf I)	
3 saat içinde	İskemik inme semptomunun başladığı ya da hastanın son sağlıklı görüldüğü zamandan itibaren 3 saat içinde tedavi edilebilecek seçilmiş hastalar için IV alteplaz tavsiye edilir. Hasta uygunluğunu belirlemek için doktorlar bu tabloda belirtilen kriterleri gözden geçirmelidir.
Yaş	Tıbbi olarak uygun hastalar ≥ 18 yaş olmalıdır, 3 saat içinde IV alteplaz uygulaması < 80 ve > 80 yaş arasındaki hastalar için eşit olarak önerilmektedir.
İnme şiddeti	Ciddi inme semptomları için, IV alteplaz, iskemik inmenin semptomlarının başlamasından itibaren 3 saat içinde endikedir. Artan hemorajik transformasyon riskine rağmen, ciddi inme semptomları olan hastalar için IV alteplaz tedavisinin hala kanıtlanmış klinik faydası vardır.
	Hafif ancak dizabilite oluşturacak inme semptomları olan hastalarda, IV alteplaz iskemik inmenin semptomlarının başlamasından itibaren 3 saat içinde endikedir. Hafif ve dizabilite oluşturucu semptomları olmayan hastalar tedaviden hemen dışlanmamalıdır, bu hastalarda tedavi edici hekimin görüşüne göre IV alteplaz tedavisi verilebilir, çünkü bu hastalar için kanıtlanmış klinik fayda vardır.
3-4.5 saat	İskemik inme semptomunun başladığı 3 ve 4.5 saat içerisinde tedavi edilebilen seçilmiş hastalar için de IV alteplaz önerilmektedir. Hasta uygunluğunu belirlemek için doktorlar bu tabloda belirtilen kriterleri gözden geçirmelidir.
Yaş, Diyabetes Mellitus, Geçirilmiş İnme, İnme Şiddeti, Oral antikoagülanlar, Görüntüleme	IV alteplaz tedavisi 3-4.5 saatlik pencere içerisinde, 80 yaş ve altı hastalarda; hem geçirilmiş inme hem de diyabetes mellitus öykü birlikteliği olmaması, NIHSS skoru 25 ve daha düşük olması, herhangi bir oral antikoagülan alınmıyor olması ve enfarkt alanının MCA sulama alanının 1/3'ünden fazla alan kaplamaması şartı ile önerilmektedir.
Aciliyet	Tedavi, yukarıda belirtilen zaman dilimlerinde, mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır, çünkü tedavi süresi ile sonuçlar güçlü bir şekilde ilişkilidir.
Kan Basıncı	Antihipertansif ilaçlar ile kan basıncı güvenli bir şekilde ($< 185/110$ mm Hg'ye kadar) düşürülebilen hastalarda IV alteplaz tavsiye edilir, IV alteplaz başlamadan önce doktorun KB stabilitesini değerlendirmesi gereklidir.
Kan Glukozu	IV alteplaz başvuru glukoz düzeyi > 50 mg / dL olan hastalarda önerilir.
Bilgisayarlı Tomografi	IV alteplaz, kontrastsız bilgisayarlı tomografide hafif ve orta dereceli erken iskemik değişikliklerin varlığında önerilir.

Tablo 2.4'ün devamı (1);

İnme Öncesi Antiplatelet Tedavi	İnme öncesi antiplatelet ilaç monoterapisi alan hastalarda, alteplazın yararının, olası küçük bir semptomatik İSH riskinden daha ağır bastığına dair kanıtlara dayanarak, IV alteplaz önerilir.
	İnme öncesi antiplatelet ilaç kombinasyon tedavisi (örn: ASA, klopidogrel vb) alan hastalarda, alteplazın yararının, muhtemel bir semptomatik İSH riskinden daha ağır bastığına dair kanıtlara dayanarak, IV alteplaz önerilir.
Endikasyonlar (Sınıf I) -Devamı	
Son Dönem Böbrek Hastalığı	Son dönem böbrek hastalığı olan hemodiyaliz hastalarında ve normal aPTT'de IV alteplaz tavsiye edilir (Sınıf I; LOE C-LD). Bununla birlikte, aPTT'si yüksek olanlar hemorajik komplikasyonlar için yüksek riskli olabilir.
Kontrendikasyonlar (Sınıf III)	
Başlangıç zamanı	Semptom başlangıcı belirsiz olan ve semptom başlangıcının üzerinden geçen süre > 3 veya 4.5 saat olduğu bilinen iskemik inme hastalarında IV alteplaz önerilmemektedir. (Sınıf III: Fayda Yok)
	Son sağlıklı görüldüğü zaman üzerinden 3 veya 4.5 saat süre geçtiği bilinen inme ile uyanan (wake-up stroke) hastalarda IV alteplaz önerilmemektedir. (Sınıf III: Fayda Yok; LOE B-NR)
Bilgisayarlı tomografi	BT'de akut intrakraniyal kanama gösteren bir hastaya IV alteplaz uygulanmamalıdır. (Sınıf III: Zararlı)
	Alteplazlara tedavi yanıtını etkileyen bir hipoatenuasyon şiddet eşiğini veya derecesini belirlemek için yeterli kanıt mevcut değildir. Bununla birlikte, BT beyin görüntülemesinde net ve geniş hipoatenuasyon bölgeleri sergileyen hastalara IV alteplaz uygulanması tavsiye edilmez. Bu hastalarda IV alteplazlara rağmen prognoz kötüdür ve bariz hipodensite olarak tanımlanan şiddetli hipoatenuasyon geri dönüşümsüz hasarı temsil eder. (Sınıf III: Fayda Yok)
3 ay içinde iskemik inme	3 ay içinde iskemik inme öyküsü olan akut iskemik inme ile başvuran hastalarda IV alteplaz kullanımı zararlı olabilir. (Sınıf III: Zararlı)
3 ay içinde şiddetli kafa travması	Son 3 ay içinde ağır kafa travması öyküsü olan akut iskemik inme hastalarında IV alteplaz kontrendikedir. (Sınıf III: Zararlı)
	Altta yatan ciddi kafa travmasından kaynaklanan kanama komplikasyonları göz önüne alındığında, hastanede akut dönemde meydana gelen travma sonrası enfarktüste IV alteplaz uygulanmamalıdır. (Sınıf III: Zararlı)
3 ay içinde intrakranial/ intraspinal cerrahi	3 ay içinde intrakranial/ intraspinal cerrahi geçirmiş olan hastalarda IV alteplaz potansiyel olarak zararlıdır. (Sınıf III: Zararlı)
İntrakranial kanama öyküsü	İntrakranial kanama öyküsü olan akut iskemik inmeli hastalarda IV alteplaz potansiyel olarak zararlıdır. (Sınıf III: Zararlı)

Tablo 2.4'ün devamı (2);

Subaraknoid hemoraji	IV alteplaz, SAK ile uyumlu semptom ve bulguları olan hastalarda kontrendikedir. (Sınıf III: Zararlı)
Gastrointestinal sistem malignitesi veya son 21 gün içinde geçirilmiş GİS kanama	GİS malignitesi veya son 21 gün içinde geçirilmiş GİS kanama öyküsü olan hastalar yüksek riskli kabul edilmelidir ve IV alteplaz uygulaması potansiyel olarak zararlıdır. (Sınıf III: Zararlı)
Koagülopati	Trombositleri <100 000 / mm ³ , INR> 1.7, aPTT> 40 s veya PT> 15 s olan akut inme hastalarında IV alteplazın güvenliği ve etkinliği bilinmemektedir ve IV alteplaz uygulanmamalıdır. (Sınıf III: Zarar; LOE C-EO) (Trombositopeni öyküsü bulunmayan hastalarda, IV alteplaz ile tedavi, trombosit test sonuçlarının elde edilmesinden önce başlatılabilir, ancak trombosit sayısı <100 000 / mm ³ gelirse kesilmelidir. Son zamanlarda OAK veya heparin kullanımı olmayan hastalarda, IV alteplaz ile tedavi, pıhtılaşma test sonuçlarının elde edilmesinden önce başlatılabilir, ancak INR> 1.7 veya PT yerel laboratuvar standartlarına göre anormal şekilde yüksek gelirse kesilmelidir.)
DMAH	Son 24 saat içerisinde tedavi dozunda DMAH almış olan hastalara IV alteplaz uygulanmamalıdır. (Sınıf III: Zararlı)
Trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri	Direkt trombin inhibitörleri veya direkt faktör Xa inhibitörleri alan hastalarda IV alteplaz kullanımı iyi tanımlanmamıştır, ancak zararlı olabilir (Sınıf III: Zararlı). aPTT, INR, trombosit sayısı, ekarin pıhtılaşma zamanı, trombin zamanı veya uygun doğrudan faktör Xa aktivite testleri gibi laboratuvar testleri normal değilse veya hasta < 48 saat boyunca bu ajanlardan bir doz aldıysa direkt trombin inhibitörleri veya direkt faktör Xa inhibitörleri alan hastalara IV alteplaz uygulanmamalıdır (48 saatlik zaman, hastanın böbrek metabolizmasının normal olduğu varsayılarak ifade edilmiştir). APTT, INR, ekarin pıhtılaşma zamanı, trombin zamanı veya direkt faktör Xa aktivite düzeyi gibi laboratuvar testleri normal olduğunda veya hasta bu ilaçların bir dozunu >48 saat boyunca almadığında ve böbrek fonksiyonu normal olduğunda alteplaz düşünülebilir.
Glikoprotein IIb / IIIa reseptör inhibitörleri	Glikoprotein IIb / IIIa reseptörünü inhibe eden antiplatelet ajanlar, klinik çalışmalar dışında IV alteplaz ile aynı anda uygulanmamalıdır. (Sınıf III: Zararlı)
İnfektif endokardit	İnfektif endokarditle uyumlu semptomları olan akut iskemik inme hastalarına, intrakranial kanama riskindeki artış nedeniyle IV alteplaz ile tedavi uygulanmamalıdır. (Sınıf III: Zararlı)
Aortik ark diseksiyonu	Aortik ark diseksiyonunda şüphelenilen veya olduğu bilinen hastalarda alteplaz potansiyel olarak zararlıdır ve uygulanmamalıdır. (Sınıf III: Zararlı)
İntra-aksiyal intrakranial neoplazm	İntra-aksiyal intrakranial neoplazmı olan hastalar için IV alteplaz tedavisi potansiyel olarak zararlıdır. (Sınıf III: Zararlı)

Tablo 2.4'ün devamı (3);

Ek Öneriler (Sınıf II)	
3 - 4,5 saat arası genişletilmiş pencere	3 ile 4.5 saatlik pencerede; 80 yaşından büyük hastalar için IV alteplaz daha genç hastalarda olduğu kadar güvenlidir ve daha genç hastalarda olduğu kadar etkili olabilir. (Sınıf IIa)
	3 ile 4.5 saatlik pencerede; Varfarin alan ve INR <1.7 olan hastalar için, IV alteplaz güvenli görünmektedir ve faydalı olabilir. (Sınıf IIb)
	Geçirilmiş inme ve DM öyküsü birlikte olan hastalarda 3-4,5 saatlik pencerede IV alteplaz, 0-3 saat penceresindeki tedavi kadar etkili olabilir ve bu nedenle makul bir seçenek olabilir. (Sınıf IIb)
İnme şiddeti 0-3 saatlik pencere	Semptomun başlamasından sonraki 3 saat içerisinde, hafif iskemik inme semptomları olan ve dizabilitesiz olarak değerlendirilen hastaların tedavisi düşünülebilir. ancak, risk-fayda oranını daha da tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. (Sınıf IIb)
İnme şiddeti 3-4,5 saatlik pencere	3- 4.5 saatlik pencerede hafif inme şikayeti bulunan uygun hastalar için IV alteplaz 0-3 saatlik pencerede verilen tedavi kadar etkili olabilir, bu nedenle makul bir seçenek olabilir. Tedavi riskleri olası yararlarla karşı tartılmalıdır. (Sınıf IIb)
	Çok şiddetli inme semptomları (NIHSS> 25) olan hastalarda semptom başlangıcından 3 ile 4,5 saat arasında IV alteplazın yararı kesin değildir. (Sınıf IIb)
Önceden varolan dizabilite	Önceden varolan sakatlık, IV alteplazdan sonra sICH riskini bağımsız olarak arttırmıyor gibi görünmektedir, ancak daha az nörolojik iyileşme ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olabilir. Akut inmeli hastalarda IV alteplaz ile trombolitik tedavi önceden var olan engellilik (mRS skoru ≥2) durumunda makul olabilir, ancak kararlarda yaşam kalitesi, sosyal destek, ikamet yeri, bakıcı ihtiyacı, hastalar ve ailelerin tercihleri ve bakım amaçları gibi ilgili faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. (Sınıf IIb)
	Demans hastaları IV alteplazdan yarar görebilirler. Alteplazın klinik olarak anlamlı bir yarar sağlayıp sağlayamayacağını belirlemek için yaşam beklentisi ve premorbid fonksiyon düzeyi gibi bireysel düzeyde değerlendirme önemlidir. (Sınıf IIb)
Erken düzelme	IV alteplaz tedavisi, orta-şiddetli iskemik inme semptomları ile başvuran ve erken iyileşme gösteren ancak klinisyenin kararına göre orta derece fonksiyonel bozukluk devam eden ve dizabilite potansiyeli olan hastalar için uygundur. (Sınıf IIa)
Başlangıçta nöbet	IV alteplaz, akut inme başlangıcında nöbet geçiren hastalarda, muayene bulgularının postiktal bir fenomen değil inmeye ikincil olduğunun gösterilmesi durumunda makuldür. (Sınıf IIa; LOE C-LD)
Kan glukozu	Başlangıçta başlangıç glikoz seviyeleri <50 veya> 400 mg / dL olan Daha sonra normalize edilen AIS'li hastalarda IV alteplaz ile tedavi yapılması makul olabilir. (Sınıf IIb)

Tablo 2.4'ün devamı (4);

Koagülopati	Potansiyel kanama diyatezi veya koagülopatisi klinik öyküsü olan akut inmeli hastalarda IV alteplazın güvenliği ve etkinliği bilinmemektedir. IV alteplaz, ancak vaka bazında düşünülebilir. (Sınıf IIb)
	IV alteplaz warfarin kullanım öyküsü ve INR ≤ 1.7 ve / veya PT < 15 s olan hastalarda makul olabilir. (Sınıf IIb)
Dural ponksiyon	Önceki 7 gün içinde lomber dural ponksiyon geçirmiş olsalar bile, akut iskemik inme ile başvuran hastalarda IV alteplaz düşünülebilir. (Sınıf IIb)
Arteriyel ponksiyon	IV alteplazın, önceki 7. Gün içinde komprese edilemez bir atardamar ponksiyonu geçirmiş olan akut inme hastalarına uygulanmasının güvenliği ve etkinliği kesin değildir. (Sınıf IIb)
Yakın zamanlı major travma	Kafa travması olmaması şartıyla son 14 gün içinde travma geçiren inme hastalarında, IV alteplaz, iskemik inmenin ciddiyeti ve potansiyel sakatlığına karşı travma ile ilgili yaralanmalardan kaynaklanan kanama riskleri tartılarak dikkatlice düşünülebilir. (Sınıf IIb)
Yakın zamanlı major cerrahi	Son 14 gün içinde büyük cerrahi geçiren inme ile başvuran hastalarda dikkatle seçilerek IV alteplaz kullanımı düşünülebilir, ancak cerrahi alan kanaması riski ile tedaviden beklenen yarar tartılmalıdır. (Sınıf IIb)
Gastrointestinal veya genitoüriner kanama	Rapor edilen literatür, geçmiş GI / genitoüriner kanama durumunda IV alteplaz uygulamasıyla düşük kanama riski olduğunu göstermektedir. Bu hasta popülasyonunda IV alteplaz uygulaması makul olabilir. (Sınıf IIb)
Menstrüasyon	IV alteplaz muhtemelen AIS ile başvuran ve menoraji öyküsü bulunmayan menstrüasyonlu kadınlarda endikedir. Bununla birlikte, kadınlar alteplaz tedavisinin adet sırasında kan kaybı derecesini artırabileceği konusunda uyarılmalıdır. (Sınıf IIa)
	IV alteplazın potansiyel yararları, klinik olarak önemli anemi veya hipotansiyon olmadan yakın zamanda veya aktif menoraji öyküsü olan hastalarda ciddi kanama risklerinden ağır bastığından, IV alteplaz uygulaması düşünülebilir. (Sınıf IIb)
	Klinik olarak önemli bir kansızlığa neden olan yakın zamanda veya aktif bir vajinal kanama öyküsü varsa, bir jinekolog ile acil konsültasyon yapılması IV alteplaz hakkında bir karar verilmeden önce endikedir. (Sınıf IIa)
Ekstrakraniyal servikal diseksiyonlar	İnmenin ekstrakraniyal servikal arter diseksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen ya da şüphelenilen hastalarda IV alteplaz 4,5 saat içinde güvenlidir ve önerilmektedir.
İntrakraniyal arter diseksiyonu	İntrakraniyal arter diseksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen veya şüphelenilen inme hastalarında IV alteplaz kullanışlılığı ve hemorajik risk bilinmemektedir, şu an belirsiz ve iyi tespit edilmemiştir. (Sınıf IIb)
Rüptüre olmamış intrakraniyal anevrizma	Küçük veya orta büyüklükte (< 10 mm) rüptüre olmamış intrakraniyal anevrizması olan hastalar için, IV alteplazın uygulanması makuldür ve tavsiye edilir. (Sınıf IIa)
	Rüptüre olmamış dev intrakraniyal anevrizması olan hastalar için, IV alteplazın kullanımı ve riskleri iyi belirlenmemiştir. (Sınıf IIb)

Tablo 2.4'ün devamı (5);

İntrakranial vasküler malformasyonlar	Rüptüre olmamış ve tedavi edilmemiş bir intrakraniyal vasküler malformasyon barındırdığı bilinen hastalar için, IV alteplaz uygulamasının yararı ve riskleri tam olarak belirlenmemiştir. (Sınıf IIb)
	Bu hasta popülasyonunda artan İSK riski nedeniyle, IV alteplaz, ciddi nörolojik defekti olan inmeli hastalarda ve trombolize ikincil İSK riskinden daha ağır basması muhtemel yüksek morbidite ve mortalite olasılığı bulunan hastalarda düşünülebilir. (Sınıf IIb)
Serebral mikrohemorajiler	MR'da daha önce az sayıda (1-10) serebral mikrohemoraji gösterilen uygun hastalarda, IV alteplaz uygulaması makul olabilir. (Sınıf IIa)
	MR'da daha önce yüksek oranda serebral mikrohemoraji (> 10) yükü olan uygun hastalarda, IV alteplaz ile tedavi, semptomatik İSK riskinin artmasıyla ilişkili olabilir ve tedavinin yararları belirsizdir. Önemli fayda potansiyeli varsa, tedavi makul olabilir. (Sınıf IIb)
Ekstra-aksiyal intrakranial neoplaziler	Ekstra aksiyal intrakranial neoplazmi barındıran AIS hastalarında IV alteplaz tedavisi muhtemel olarak önerilmektedir. (Sınıf IIa)
Akut miyokard infarktüsü	Eş zamanlı akut iskemik inme ve akut MI ile başvuran hastalar için serebral iskemi için uygun dozda IV alteplaz ile tedavi, ardından perkütan koroner anjiyoplasti ve eğer endikeyse stent uygulanması makuldür. (Sınıf IIa)
Geçirilmiş miyokard infarktüsü	Son 3 ayda geçirilmiş MI öyküsü bulunan hastalarda, IV alteplaz ile tedavi, eğer son MI non-STEMI ise, makuldür. (Sınıf IIa)
	Son 3 ayda geçirilmiş öyküsü bulunan hastalarda, IV alteplaz ile tedavi, eğer son MI sağ veya inferior miyokardı içeren STEMI ise makuldür. (Sınıf IIa)
	Son 3 ayda geçirilmiş öyküsü bulunan hastalarda, IV alteplaz ile tedavi, eğer son MI sol anterior miyokardı içeren STEMI ise makul olabilir. (Sınıf IIb)
Diğer kalp hastalıkları	Akut perikarditi olan ve ciddi dizabiliteye neden olması muhtemel major inmeli hastalar için, IV alteplaz ile tedavi makul olabilir. Bu durumda acil kardiyoloji konsültasyonu önerilir. (Sınıf IIb)
	Akut perikarditi olan ve hafif dizabiliteye neden olması muhtemel orta şiddette inmeli hastalar için, IV alteplaz ile tedavinin yararı net değildir. (Sınıf IIb; LOE C-EO)
	Bilinen sol atriyal veya ventriküler trombüsü olan ve ciddi dizabiliteye neden olması muhtemel major inmeli hastalar için IV alteplaz ile tedavi makul olabilir. (Sınıf IIb)
	Bilinen sol atriyal veya ventriküler trombüsü olan ve hafif dizabiliteye neden olması muhtemel orta şiddette inmeli hastalar için, IV alteplaz ile tedavinin yararı net değildir. (Sınıf IIb)
	Kardiyak miksoması olan ve ciddi dizabiliteye neden olması muhtemel major inmeli hastalar için, IV alteplaz ile tedavi makul olabilir. (Sınıf IIb)
	Papiller fibroelastoması olan ve ciddi dizabiliteye neden olması muhtemel major inmeli hastalar için, IV alteplaz ile tedavi makul olabilir. (Sınıf IIb)

Tablo 2.4'ün devamı (6);

Prosedürel inme	IV alteplaz, genel uygunluk kriterlerine bağlı olarak, kardiyak veya serebral anjiyografik işlemlerin akut iskemik inme komplikasyonlarının tedavisinde makuldür. (Sınıf IIa)
Sistemik malignensi	Günümüzde malignitesi olan hastalarda alteplazın güvenliği ve etkinliği iyi tespit edilmemiştir. Sistemik malignitesi olan ve makul (> 6 ay) yaşam beklentisi olan hastalar; koagülasyon anomalileri, yakın zamanda major cerrahi veya sistemik kanama gibi diğer kontrendikasyonların bir arada bulunmaması durumunda IV alteplazdan yararlanabilir. (Sınıf IIb)
Gebelik	IV alteplaz uygulaması, orta şiddetli veya şiddetli inme tedavisinin beklenen faydaları, uterus kanaması riskinin beklenen riskinden ağır bastığında gebelikte düşünülebilir. (Sınıf IIb; LOE C-LD)
	Doğum sonrası erken dönemde (doğum sonrası ilk 14 gün) IV alteplazın güvenliği ve etkinliği iyi tespit edilmemiştir. (Sınıf IIb)
Oftalmolojik durumlar	Diyabetik hemorajik retinopati veya diğer hemorajik oftalmik durumları olan hastalarda IV alteplaz kullanımını önermek makuldür, ancak, tedaviden beklenen yarar, görme kaybı riskindeki olası artışa ağır basmalıdır. (Sınıf IIa)
Orak hücreli anemi	Bilinen orak hücre hastalığı olan ve akut iskemik inme ile başvuran yetişkinler için IV alteplaz faydalı olabilir. (Sınıf IIa)
Yasadışı madde kullanımı	IV alteplaz, yasa dışı madde kullanımı ile ilişkili akut iskemik inme vakalarında, başka kontrendike durumu olmayan hastalarda makuldür. (Sınıf IIa)
İnme taklitçileri	İnmeyi taklit edebilen durumlarda semptomatik intrakraniyal kanama riski oldukça düşüktür; bu nedenle alt tanı testleri ile gecikme oluşturulmadan IV alteplaz tedavisinin başlatılması önerilir. (Sınıf IIa)

2.8.2. Diğer IV Trombolitikler ve Sonotromboliz:

IV defibrinojenleştirici ajanların ve alteplaz ve tenekteplaz dışındaki IV fibrinolitik ajanların yararı kanıtlanmamıştır; Bu nedenle, klinik bir çalışma dışında uygulama önerilmemektedir(332). Randomize plasebokontrollü çalışmaların iskemik penumbrası veya büyük intrakraniyal arter tıkanması veya ciddi darlığı olan hastalarda inme başlangıcından sonraki 3 saat içinde IV streptokinaz uygulamasından veya desmoteplaz uygulamasından fayda sağlayamadığı gösterilmiştir (375, 376). 0.4 mg/kg'lık bir tek IV bolus olarak uygulanan tenekteplazın, alteplazlara göre daha üstün veya daha düşük olduğu kanıtlanmadı, ancak minör nörolojik defisiti olan ve majör intrakraniyal damar tıkanıklığı olmayan hastalarda alteplaza bir alternatif olarak düşünülebilir(332). Tenekteplaz, 1 saatlik alteplaz infüzyonunun tersine, tek bir IV bolus olarak verilir. İnme başlangıcından sonraki 6 saat

içerisinde verilen IV tenekteplaz, üç faz II ve bir faz III üstünlük çalışmasında IV alteplaz ile karşılaştırıldı; tenekteplaz benzer şekilde güvenli görüldü, ancak alteplaz kadar etkili veya alteplazdan daha etkili olup olmadığı açık değildir (377, 378). 1100 hastanın dahil edildiği en büyük tenekteplaz çalışmasında, 0.4 mg/kg'lık bir dozda tenekteplaz, alteplaza üstünlük gösteremedi, sadece baskın olarak minör nörolojik defisiti olan ve majör intrakranial damar tıkanıklığı olmayan hastalardan oluşan inme popülasyonunda alteplazinkine benzer bir güvenlik ve etkinlik profiline sahip olduğu görüldü(378). IV tromboliz ile adjuvan tedavi olarak sonotrombolizin kullanılması önerilmez(332). 2013 AHA/ASA Akut iskemik İnme Yönetimi Kılavuzu'nun yayınlanmasından bu yana, IV tromboliz için adjuvan tedavi olarak sonotrombolizin randomize klinik çalışmalarında yararı gösterilemedi (379).

2.8.3. Mekanik Trombektomi

Proksimal anterior intrakranial dolaşımın tıkanması nedeniyle akut iskemik inmelerde IV rTPA tedavisi, hastaların% 50'sinden daha azında erken reperfüzyon ve fonksiyonel bağımsızlığa yol açar.(380, 381). Endovasküler trombektomi için yapılan erken müdahalelerde başlangıçta düşük başarı oranları görüldü, ancak yeni geliştirilen stent retriever'ların hızlı reperfüzyon ve azalmış sakatlık oranları sağladığı bulundu(380, 381). Bir dizi randomize kontrollü çalışma, akut iskemik inme için tıbbi tedaviyle karşılaştırıldığında endovasküler tekniklerin etkinliğini değerlendirdi(382). SYNTHESIS Expansion(383)ve MR RESCUE (384)çalışmaları gibi ilk denemeler, akut iskemik inmeyi takiben endovasküler tedaviyi tPA'dan daha üstün bulamadı(373). Bununla birlikte, geliştirilmiş görüntüleme ve endovasküler teknolojinin ortaya çıkmasıyla birlikte, yakın zamanda MR CLEAN(385), EXTEND-IA(386), ESCAPE(387), REVASCAT(388) ve SWIFT PRIME(389) çalışmalarının tümü, mortalite ve intraserebral kanamada farklılık göstermeksizin, endovasküler tedavi ile inme sonrası daha iyi fonksiyonel sonuçlar ortaya koydu. Bir metanaliz uygun hastalar için IV TPA da dahil olmak üzere tıbbi yönetim ile birleştirilen endovasküler müdahalenin, uygun şekilde seçilmiş akut iskemik inmeli hastaların sonuçlarını iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar sundu(390). DAWN ve DEFUSE-3 çalışmalarında, BT perfüzyon veya MRG gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanıldı ve özenle seçilmiş hastalarda trombektomi

uygulamasının semptom başlangıcından 24 saat sonrasına kadar dahi sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterdi(391). EVT kriterlerini karşılayan akut inme hastaları için DAWN çalışmasında, son sağlıklı bilinen sürenin üzerinden 6 ile 24 saat geçmiş akut iskemik inmeli geniş ön sirkülasyon damarı tıkanması olan hastalar arasında mekanik trombektomi uygunluk kriteri olarak klinik-görüntüleme uyumsuzluğu (BT perfüzyon veya Diffüzyon ağırlıklı MRG ile NIHSS bulgularının bir kombinasyonu) kullanıldı(345). Bu çalışma, tedavi grubunda 90 günde fonksiyonel sonuçta genel bir fayda gösterdi. DEFUSE 3 çalışmasında ise, son sağlıklı görülen sürenin üzerinden 6-16 saat geçmiş olan büyük ön sirkülasyon tıkanıklığı olan hastaların mekanik trombektomi uygunluğu açısından seçimi için görüntüleme kriteri olarak perfüzyon/çekirdek uyumsuzluğu ve maksimum çekirdek boyutu kullanıldı(346). Bu çalışma, tedavi edilen grupta 90 günde fonksiyonel sonuçta bir yarar gösterdi. EVT kriterlerini karşılayan, intrakraniyal büyük damar oklüzyonu olduğundan şüphelenilen hastalarda, böbrek yetmezliği öyküsü yoksa serum kreatinin sonucunu beklemeden BTA ile devam etmenin mantıklı olduğu görüşü mevcuttur(332). Bir dizi gözlem çalışmasından elde edilen analizler, özellikle renal yetmezliği öyküsü olmayan hastalarda, BTA görüntülemeye ikincil kontrast kaynaklı nefropati riskinin nispeten düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca, bu laboratuvar sonuçlarını beklemek mekanik trombektomi işleminde gecikmelere neden olabilir(341, 343, 344). IV alteplaz için uygun hastalar, EVT düşünülse bile IV alteplaz almalıdır. Mekanik trombektomi düşünülen hastalarda, klinik cevabı değerlendirmek için IV alteplazdan sonra gözlem yapılarak vakit kaybedilmemelidir(332). 2018 AHA/ASA Akut İskemik İnmeli Hastalarda Erken Tedavi Yönetimi Kılavuzu'na göre hastalar, Tablo 5'teki tüm kriterlere uyuyorlarsa stent retriever ile mekanik trombektomi tedavisi almalıdır (332).

Tablo 2.5. Mekanik trombektomi uygunluk kriterleri (Hastalar bu kriterlerin tümünü karşılamalıdır) (332)

(1) İnme öncesi mRS skoru 0-1
(2) İnternal karotid arter ve orta serebral arter M1 segmentinin nedensel tıkanıklığı
(3) ≥ 18 yaş
(4) NIH inme ölçeği puanı ≥ 6
(5) ASPECTS ≥ 6
(6) Süre (Semptom başlangıcından itibaren geçen süre < 6 saat)

2015 kılavuzlarında, ağırlıklı olarak stent retriever cihazları kullanılarak yapılan 6 randomize mekanik trombektomi çalışmasının (MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT, THRACE) sonuçları trombektomiye desteklemektedir (385-389, 392). HERMES işbirliğiyle bildirilen bu çalışmaların 5 tanesinde IV alteplaz ile tedavi edilmemiş 188 hastanın alt grup değerlendirmesinde de tedavi etkisi gösterildi; bu nedenle, IV alteplaz ile ön tedavi şartı önceki öneriden kaldırıldı. HERMES çalışmasındaki veriler aynı zamanda mekanik trombektominin ≥ 80 yaş arası hastalarda da standart bakım üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu gösterdi (315). Solitaire'ın tek ya da baskın cihaz olduğu denemelerden toplanan hasta düzeyinde verilerde, bir metaanaliz mekanik trombektominin ≥ 80 yaş arası hastalarda standart bakım üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu gösterdi (393). 5 randomize klinik çalışmanın (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT) bir metaanalizinde, mekanik trombektomi ile hasta yaşı alt grupları arasında etki heterojenitesi olmadan standart bakım üzerinde olumlu bir etki vardı (394). Ancak, bu çalışmalarda ≥ 90 yaş hasta sayısı çok azdı ve ≥ 90 yaş hastalarda mekanik trombektominin standart bakıma sağladığı fayda net değildir. 2018 AHA/ASA Akut İskemik İnmeli Hastalarda Erken Tedavi Yönetimi Kılavuzu'na göre; yaşlı bir hastada herhangi bir tedavi kararında olduğu gibi, mekanik trombektomi için karar verirken, komorbidite ve risklerin göz önünde bulundurulması önerilir. Ayrıca, anterior dolaşımda büyük damar oklüzyonu olan ve diğer DAWN veya DEFUSE 3 uygunluk kriterlerini karşılayan, inme başlangıcından 6 ile 16 saat içindeki akut iskemik inmeli seçilmiş hastalarda mekanik trombektomi önerilirken; 16 ila

24 saat içindeki hastalarda mekanik trombektomi seçili hastalar için makul olabilir(332). DAWN çalışmasında, son sağlıklı bilinen sürenin üzerinden 6 ile 24 saat geçmiş akut iskemik inmeli geniş ön sirkülasyon damarı tıkanması olan hastalar arasında mekanik trombektomi uygunluk kriteri olarak klinik-görüntüleme uyumsuzluğu (BT perfüzyon veya Diffüzyon ağırlıklı MRG ile NIHSS bulgularının bir kombinasyonu) kullanıldı(345). Bu çalışma, tedavi grubunda 90 günde fonksiyonel sonuçta genel bir fayda gösterdi DAWN'da tanıklı başlangıçlı az sayıda inme vardı (%12). DEFUSE 3 çalışmasında ise, son sağlıklı görülen sürenin üzerinden 6-16 saat geçmiş olan büyük ön sirkülasyon tıkanıklığı olan hastaların mekanik trombektomi uygunluğu açısından seçimi için görüntüleme kriteri olarak perfüzyon/çekirdek uyumsuzluğu ve maksimum çekirdek boyutu kullanıldı(346). Bu çalışma, tedavi edilen grupta 90 günde fonksiyonel sonuçta bir yarar gösterdi DAWN ve DEFUSE 3, 6.saatten sonra mekanik trombektomiden faydalanan tek randomize kontrollü çalışmalardır. Bu nedenle, hasta seçimi için sadece bu çalışmalardan birinden veya diğerinden uygunluk kriterleri kullanılmalıdır. Gelecekteki randomize kontrollü çalışmalar mekanik trombektomiden yararlanan hastaları seçmek için ek uygunluk kriterlerinin kullanılabileceğini gösterebilse de, günümüzde DAWN veya DEFUSE3 uygunluk kriterlerine klinik uygulamada kesinlikle uyulması gerekmektedir(332). Mekanik trombektomi, sadece rekanalizasyon değil reperfüzyona ulaşmayı amaçlar. Çeşitli reperfüzyon skorları vardır, ancak mTICI skoru (Tablo 6), klinik sonuçları tahmin etmede kanıtlanmış bir değere sahip, mevcut seçim aracıdır (395, 396). Tüm son endovasküler denemeler, mTICI 2b/3 eşiğini yeterli reperfüzyon için kullandı. HERMES'te 570 hastanın 402'si (%71) başarıyla mTICI 2b/3'e reperfüze edildi (315). IV alteplazda olduğu gibi, semptomların başlangıcından endovasküler tedavilerle reperfüzyona kadar geçen zaman, daha iyi klinik sonuçlarla yüksek oranda ilişkilidir. Fayda sağlamak için, TICI 2b/3 derecesine reperfüzyonun terapötik pencerede mümkün olduğunca erken yapılması gerekir(332). Stent retriever dışındaki mekanik trombektomi cihazlarının birinci basamak cihazlar olarak kullanılması bazı durumlarda makul olabilir, ancak stent retrieverlar ilk seçenek olarak kalır. Stent retrieverlar ile birlikte proksimal bir balon kılavuz kateterin veya tek başına bir servikal kılavuz kateter yerine büyük delikli bir distalerişim kateterinin kullanılması yararlı olabilir. Arter içi tromboliz içeren kurtarma

teknik yardımcı maddelerinin kullanılması, mTICI 2b/3 anjiyografik sonuçları elde etmek için makul olabilir(332).

Tablo kaynağı: <https://radiopaedia.org/articles/modified-treatment-in-cerebral-ischaemia-mtici-score>

Tablo 2.6. mTICI Sınıflandırması

Grade 0	Perfüzyon yok.
Grade 1	Başlangıç tıkanıklığının ardından antegrad reperfüzyon, ancak çok az veya yavaş distal reperfüzyon ile sınırlı distal dal dolumu
Grade 2a	Tıkanmış hedef arterin ve suladığı alanın yarısından daha azının antegrad reperfüzyonu (örneğin, orta serebral arterin bir major divizyonu ve suladığı bölgede reperfüzyon)
Grade 2b	Tıkanmış hedef arterin ve suladığı alanın yarısından daha azının antegrad reperfüzyonu (örneğin, orta serebral arterin iki major divizyonu ve suladıkları bölgede reperfüzyon)
Grade 3	Tam anterograd reperfüzyon (hiçbir distal dalda tıkanma olmadığının gösterilmesi)

İntraarteriyel litik tedavi ise, son endovasküler çalışmalarda sınırlı bir rol oynamış olup, başlangıç tedavisi olarak tercih edilmeyip sadece kurtarma tedavisi olarak kullanıldı (332).

2.8.4 Antiplatelet Tedavi

Akut iskemik inme hastalarına başlangıçtan 24 ile 48 saat sonra aspirin verilmesi önerilir. IV alteplaz ile tedavi edilenlerde, aspirin uygulaması genellikle 24 saat sonrasına ertelenir, ancak IV alteplaz yokluğunda verilen bu tedavinin, önemli yarar sağladığı veya böyle bir tedavinin kesilmesinin önemli bir risk oluşturduğu bilinmektedir. Hastaların tedavisinde aspirinin güvenliği ve yararı 160 ile 300 mg arasında dozları uygulayan 2 büyük klinik çalışma ile belirlendi(308, 397). Bu, aspirin çalışmalarının geniş bir incelemesi ile de doğrulandı (398). Yutmanın güvenli veya mümkün olmadığı hastalarda rektal veya nazogastrik uygulama uygundur. Güncel kılavuzlara göre; akut iskemik inme tedavisinde alternatif antiplatelet ajanların kullanımıyla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Bununla birlikte, aspirin kontrendikasyonu olan hastalarda, alternatif antiplatelet ajanlarının uygulanması makul olabilir. IV alteplaz veya mekanik trombektomi için uygun olan hastalarda aspirinin akut inme tedavisinin yerini alması

önerilmez. IV tirofiban ve eptifibatidin etkinliği ise net tespit edilememiştir. Akut iskemik inme tedavisinde absiksimab dahil diğer glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin uygulanması potansiyel olarak zararlıdır ve yapılmamalıdır(332). Akut iskemik inme tedavisinde intravenöz glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin yeni bir incelemesi, bu ajanların ölüm veya sakatlıkta ölçülebilir bir iyileşme olmadan önemli bir İSH riski ile ilişkili olduğunu buldu (399). Absiksimab ile ilgili verilerin çoğu, AbESTT çalışmasından elde edildi. Faz III denemesi, olumsuz bir risk-fayda analizi nedeniyle erken durduruldu (400). Minör inme ile başvuran hastalarda, 24 saat içinde başlatılan ikili antiplatelet tedavisi (aspirin ve klopidogrel) ile 21 gün süreyle tedavi erken sekonder profilaksi için faydalı olabilir. CHANCE çalışması, Çin'de, minör inme (NIHSS puanı ≤ 3) ve yüksek riskli geçici iskemik atak (ABCD2 [Yaş, Tansiyon, Klinik Özellikler, Süre, Diyabet] skoru ≥ 4) hastalarında, 21 gün boyunca klopidogrel ile birlikte aspirin, ardından 90 gün tek başına klopidogrel uygulaması ile 24 saat içinde başlayan kısa süreli ikili antiplatelet tedavinin etkinliğini değerlendiren randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmaydı. 90 günde tekrarlayan inmenin (iskemik veya hemorajik) primer sonucuna göre, sadece aspirin yerine ikili antiplatelet tedavi üstün bulundu (401). Bu müdahalenin Asya dışı popülasyonlara genelleştirilebilirliği açısından, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avrupa ve Avustralya'da devam eden büyük bir faz III çok merkezli çalışma mevcuttur(402). Güncel kılavuzlarda minör inmeli hastaların akut tedavisinde tikagrelor (aspirin yerine) önerilmez. Yeni tamamlanan SOCRATES çalışması; minör inmeli (NIHSS puanı ≤ 5) veya geçici iskemik atak (ABCD2 [Yaş, Tansiyon, Klinik Özellikler, Süre, Diyabet] skoru ≥ 4) hastalarında ilk 24 saat içerisinde başlanan tikagrelor ile aspirini karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaydı. Çalışmada tikagrelor aspirinden daha üstün bulunmadı (403). Bununla birlikte, 2 grupta önemli güvenlik farklılıkları olmadığı için, aspirin kontrendikasyonu olan inme hastalarında tikagrelor makul bir alternatif olabilir.

2.8.5. Antikoagülanlar

Akut iskemik inmeli hastaların tedavisinde, erken rekürrensi önlemek, nörolojik kötüleşmeyi durdurmak veya fonksiyonel sonuçları iyileştirmek amacıyla acil antikoagülasyon önerilmez.2013 kılavuzlarında bulunan bu

öneriyi, acil antikoagülasyonun faydası olmadığını doğrulayan 2 güncellenmiş metaanaliz desteklemektedir(404, 405). Acil antikoagülasyonun iskemik inme ile birlikte etkilenen hemisfer ile aynı tarafta internal karotid arterin ciddi darlığı varlığındaki faydası net değildir. Ekstrakranial intraluminal trombus için kısa süreli antikoagülasyonun güvenliği ve kullanılabilirliği net değildir. Radyolojik olarak nonoklüziv intraluminal trombus (örneğin, servikal karotis, vertebrobaziler arterler) bulguları olan akut iskemik inmeli hastaların optimal tıbbi yönetimi belirsizliğini koruyor. Bazı küçük gözlemsel çalışmalar, kısa süreli IV heparin veya DMAH'ın güvenli olduğu sonucuna vardı(406, 407). Ancak güvenlik ve etkinlik sağlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Şu an için argatroban, dabigatran veya diğer trombin inhibitörlerinin akut iskemik inmeli hastaların tedavisi için yararı iyi tespit edilmemiştir, daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Birçok gözlemsel çalışma, akut iskemik inmeyi trombin inhibitörleriyle (tek başına veya alteplaz tedavisine adjuvan olarak) tedavi etmenin emniyetini ve uygulanabilirliğini gösterdi. Oral direkt trombin inhibitörü dabigatran, GİA veya minör inmeli (NIHSS skoru ≤ 3) 53 hastada, 30 güne kadar sİSH oluşumu olmadan incelendi (408). ARTSS-1, transkranyal doppler ile tanı konan tam veya kısmi tıkaçıcı trombus bulunan 65 hastada, iv alteplaza ek olarak uygulanan argatroban infüzyonunun değerlendirildiği açık etiketli, pilot güvenlik çalışmasıydı (407). ARTSS-2 faz II çalışmasında alteplaz ile tedavi edilen akut iskemik inmeli hastalar plasebo veya argatroban infüzyonu ile randomize edildi. sİSH oranları kontrol, düşük doz ve yüksek doz kollarında benzerdi (409). Faktör Xa inhibitörlerinin akut iskemik inme tedavisinde güvenliği ve kullanılabilirliği halen iyi tespit edilmemiştir. İskemik inmeli hastaların akut tedavisinde faktör Xa inhibitörlerinin (örn., Rivaroksaban, apiksaban, edoxaban) kullanımı hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (410). Birkaç prospektif gözlemsel çalışma ve erken faz denemeleri devam etmektedir.

2.8.6. Hacim Genişletme/Hemodilüsyon, Vazodilatörler ve Hemodinamik Agumentasyon

Akut iskemik inmeli hastaların tedavisinde hacim genişlemesi ile hemodilüsyon önerilmemektedir. Çok sayıda randomize klinik çalışmadan 4174 hastanın yakın tarihli bir Cochrane incelemesi, hemodilüsyon

tedavisinin akut iskemik inmeli hastalarda anlamlı bir fayda göstermediğini tespit ederek önceki kılavuz önerisini doğruladı (411). Ayrıca akut iskemik inmeli hastaların tedavisinde yüksek doz albumin verilmesi önerilmez(332, 351). Bu hastalarda yüksek doz albumin infüzyonu ile plasebonun karşılaştırıldığı ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke-Akut İskemik İnmede Albumin) part II çalışması erken sonlandırıldı (412). ALIAS I ve II denemelerinin birleşik analizi, 90 günlük dizabilite açısından gruplar arasında fark olmadığını gösterdi(413). Pentoksifilin gibi vazodilatör ajanların uygulanması da yine akut iskemik inmeli hastaların tedavisi için önerilmez(373).

2.8.7. Nöroprotektif Ajanlar

Halen, olası nöroprotektif etkilerle farmakolojik veya farmakolojik olmayan tedaviler, iskemik inmeden sonra sonuçların iyileştirilmesinde etkinlik göstermemiştir, bu nedenle diğer nöroprotektif ajanlar önerilmemektedir(332). Akut iskemik inmede hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan nöroprotektif tedavilerin son denemeleri negatif olmuştur. FAST-MAG hiperakut magnezyum infüzyon çalışması, ambulans ile nakil sırasında hastaları kaydeden ilk akut inme nöroprotektif ilaç çalışmasıydı, ancak müdahale grubu ile plasebo kontrol grubu arasında fark görülmedi (389). Akut iskemik inmede nöroproteksiyon denemelerinin yakın zamanda yapılan bir Cochrane incelemesi, bugüne dek daha önce çalışılmış müdahalelerle hiçbir fayda sağlanmadığını teyit etti (414).

2.8.8. Hastane İçi Yönetim

Havayolu, Solunum ve Oksijenlendirme

Akut felci olan ve bilinç kaybı olan veya solunum yolunun yetersizliğine neden olan bulber disfonksiyonu olan hastaların tedavisi için hava yolu desteği ve ventilatör yardımı önerilir (332). Oksijen doygunluğu >%94'ü korumak için ilave oksijen sağlanmalıdır. Akut iskemik inmeli hipoksik olmayan hastalarda ek oksijen önerilmemektedir. Hava embolizasyonunun neden olduğu durumlar haricinde, akut iskemik inme hastalarında hiperbarik oksijen önerilmez(332). Hiperbarik oksijen tedavisi klostrofobi ve orta kulak barotravmasının yanı sıra artmış nöbet riski ile ilişkilidir (415).

Kan basıncı

Organ fonksiyonunu desteklemek için gerekli sistemik perfüzyon seviyelerini korumak için hipotansiyon ve hipovolemi düzeltilmelidir(373). En iyi sonucu almak için akut iskemik inme hastalarında korunması gereken kan basıncı seviyesi bilinmemektedir. Bazı gözlemsel çalışmalar, daha kötü sonuçlar ile daha düşük kan basıncı değerleri arasında bir ilişki olduğunu gösterirken, diğerlerinde bu ilişki gösterilemedi(416-419). İnme hastalarında düşük KB tedavisine yönelik hiçbir çalışma yapılmamıştır(332). Kolloidleri kristalloidlerle karşılaştıran 12 çalışmanın sistematik bir analizinde ölüm veya bağımlılık oranları benzerdi. Parenteral sıvı dağıtımının hacmini ve süresini yönlendirecek veri de bulunmamaktadır(420). Farklı izotonik sıvıları karşılaştıran çalışma yoktur(332). KB yükselmiş ve IV alteplaz ile tedavi için uygun olan hastalarda KB, fibrinolitik tedaviye başlamadan önce sistolik KB<185 mmHg ve diyastolik KB<110 mmHg olacak şekilde dikkatlice indirilmiş olmalıdır(351). IV alteplazın randomize klinik çalışmaları, KB'nin tedaviden önce <185 mm Hg sistolik ve <110 mm Hg diastolik olmasını ve tedaviden sonraki ilk 24 saat boyunca <180/105 mm Hg olmasını gerektirdi(332). Bazı gözlemsel çalışmalar, alteplazın uygulanmasından sonra kanama riskinin KB yüksek hastalarda ve KB değişkenliğinin yüksek olduğu hastalarda daha yüksek olduğunu gösterdi (421-425). Tromboliz sonrası kanama riskinin arttığı tam kan basıncı bilinmemektedir. Bu nedenle, IV trombolizin randomize klinik çalışmalarında kullanılan kan basıncı değerlerini hedeflemek makuldür(332). Mekanik trombektomi uygulanan hastalarda işlem sırasında ve işlemden sonra 24 saat boyunca KB≤180/105 mmHg'yi korumak makul olur (299). Başarılı bir reperfüzyon ile mekanik trombektomi uygulanan hastalarda KB<180/105 mmHg düzeyinde tutulması makul olabilir. Mekanik trombektomi uygulanan hastalarda işlem sırasında ve sonrasında KB tedavisini yönlendirecek çok sınırlı veri vardır (299). Bu ayarda en uygun KB yönetim yaklaşımlarına ilişkin randomize klinik çalışma verileri mevcut değildir. ESCAPE protokolü, sistolik KB>150 mmHg'nin, arter tıkalı kalırken kollateral akımı desteklemede ve korumada büyük olasılıkla yararlı olduğunu belirtir. Reperfüzyon sonrası kan basıncı kontrolü sağlanması gerektiğinde labetalol veya düşük dozlarda metoprolol gibi bir IV beta bloker ajan kullanılması önerilir(387). DAWN protokolü,

mekanik trombektomi sonrası reperfüze edilen deneklerde ilk 24 saatte sistolik KB<140 mmHg'nin korunmasını önerir (426). IV alteplaz veya EVT tedavisi almayan ve akut antihipertansif tedavi gerektiren komorbid koşulları olmayan KB 220/120 mmHg olan hastalarda, ilk 48 ile 72 saat içinde hipertansiyon tedavisinin başlatılmasının faydası belirsizdir(351). İnmenin başlamasından sonraki ilk 24 saat boyunca KB'yi %15 oranında azaltmak makul olabilir (318).Şiddetli hipertansiyonu olan hastalar (>220/120 mmHg) akut iskemik inme sonrası KB düşürülmesini değerlendiren klinik çalışmaların dışında bırakıldı (427-429). Bu vakalar için geleneksel olarak KB azaltılması tavsiye edilmiştir, ancak şiddetli hipertansiyon tarafından akut olarak alevlenebilecek komorbid koşulların yokluğunda bu tedavinin yararı resmi olarak incelenmemiştir. Nörolojik olarak stabil olan KB>140/90 mmHg hastalarda hastanede yatış sırasında antihipertansif tedaviye başlamak güvenlidir ve kontrendike durum olmadıkça uzun vadeli KB kontrolünü iyileştirmek için makul bir yöntemdir. Antihipertansif ilaçların başlatılması ya da yeniden başlatılmasının 2 denemede taburcu edildikten sonra kan basıncı kontrolünün iyileştirilmesi ile ilişkili olduğu gösterildi(394, 395). Bu nedenle, hasta hipertansif kaldığında ve nörolojik olarak stabil olduğunda, hastanede antihipertansif ilaçları başlatmak mantıklıdır. Bu soruyu değerlendiren çalışmalar, sadece önceden hipertansiyon tanısı olan veya daha önce geçmiş hipertansiyonu olan hastaları kaydedenleri içermiştir(428). Ancak, hipertansiyon ilk kez hastaneye yatış sırasında nadiren teşhis edilmediğinden, bu öneriyi önceden var olan hipertansiyonu olmayan hastalara da uygulamak makul olacaktır.

Sıcaklık

Hipertermi (sıcaklık> 38 ° C) kaynakları belirlenmeli, tedavi edilmeli ve inmeli hipertermik hastalarda antipiretik ilaçlar uygulanmalıdır(299). 2013 Akut iskemik inmeyönergelerinden farklı olarak bu öneriyeye yönelik ek destek, 2005 - 2013 yılları arasında Avustralya, Yeni Zelanda ve Birleşik Krallık'ta yoğun bakım ünitelerine başvuran hastaların katıldığı büyük retrospektif bir kohort çalışması ile sağlanmaktadır. İlk 24 saatteki vücut sıcaklığının <37°C ve >39°C olduğu akut iskemik inme hastalarında, normotermi ile karşılaştırıldığında hastanede ölüm riski artışı ile ilişki saptandı (430). İskemik inme hastalarını tedavi etmek için uyarılmış

hipoterminin faydası iyi tespit edilmemiştir. Hipotermi sadece devam etmekte olan klinik denemeler bağlamında önerilmektedir(332). Hipotermi umut verici bir nöroprotektif stratejidir, ancak akut iskemik inmeli hastalarda yararı kanıtlanmamıştır. Çoğu çalışma, hipoterminin indüklenmesinin, pnömoni de dahil olmak üzere enfeksiyon riskindeki bir artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir (431, 432).

Kan şekeri

Kanıtlar, akut iskemik inmeden sonraki ilk 24 saat boyunca hastanede kalıcı hipergliseminin normoglisemiden daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir ve bu nedenle, hem hiperglisemi hem de hipoglisemiden korunmak için hastaların kan glukoz değerlerinin 140-180 mg/dL aralığında tutulması ve yakın monitorizasyonu önerilir(332). Akut iskemik inmeli hastalarda hipergliseminin yanısıra hipoglisemi (kan şekeri <60 mg / dL) de tedavi edilmelidir(351).

Disfaji Takibi

Disfaji taramasının bir konuşma dili fizyoloğu veya diğer eğitimli sağlık hizmetleri sağlayıcısı tarafından yapılması mantıklıdır. Enstrümantal bir değerlendirme, aspirasyonun varlığını/yokluğunu doğrulamak ve disfajinin tedavi planını yönlendirmesi için fizyolojik nedenleri belirlemek için aspirasyondan şüphelenilen hastalar için makuldür. Hangi aracın yutkunmayı değerlendirmek için seçileceği kesin olarak belirlenememiştir, fakat seçim cihazın uygunluğuna veya diğer hususlara (örneğin fiberoptik endoskopik değerlendirme, videofluoroskopi) dayalı olabilir.

Beslenme

Enteral diyete, akut inme sonrası 7 gün içinde başlanması gerekir. Disfajili hastalar için, başlangıçta ilk inme döneminde besleme için nazogastrik tüpleri; disfajinin uzun süreceği(>2-3 hafta) ve kalıcı olabileceği düşünülen hastalarda perkütan gastrostomi tüplerini kullanmak uygundur. 18 ülkede 131 hastanede tamamlanan FOOD Faz I-III çalışmalarında, ek diyet ölüm riskinde %0.7 mutlak azalma ile ilişkiliydi ve ilk 7 gün içerisinde nazogastrik tüp ile beslenmeye geçmenin ölüm riskinde %5.8 oranında azalma ile ilişkili olduğu saptandı (433). Nazogastrik ile beslenme ve

perkütan endoskopik gastrostomi ile beslenme karşılaştırıldığında, perkütan endoskopik gastrostomi ile beslenme mutlak ölüm riskinde %1.0 oranında artma ve %7.8 oranında kötü fonksiyonel sonuç ile ilişkilendirildi (433). 2012 yılında bir Cochrane incelemesi, disfaji tedavisi, beslenme stratejileri ve zamanlaması (ilk 7 güne karşılık 7 günden sonra), sıvı ve beslenme takviyesinin akut ve subakut inmeli hastalar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için 6779 hastayı içeren 33 randomize klinik çalışmayı analiz etti (434). Sonuçta veriler kesin cevaplar sunmak için yetersiz kalmış olsa da, mevcut bilgiler ile perkütan endoskopik gastrostomi ile beslenme ve nazogastrik tüp ile beslenme arasında ölüm veya bağımlılık açısından anlamlı farklılık saptanmadı, ancak perkütan endoskopik gastrostomi daha az tedavi başarısızlığı, daha az gastrointestinal kanama ve daha yüksek gıda sunumu ile ilişkilendirildi. İnmeden sonra pnömoni riskini azaltmak için oral hijyen protokollerinin uygulanması makul olabilir. Sınırlı çalışmalar yoğun oral hijyen protokollerinin aspirasyon pnömonisi riskini azaltabileceğini göstermektedir.

Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Kontrendikasyonu olmayan hareketsiz inme hastalarında, derin ven trombozu riskini azaltmak için rutin bakıma (aspirin ve hidrasyon) ek olarak aralıklı pnömatik kompresyon önerilir. Aralıklı pnömatik kompresyon kontrendikasyonları arasında dermatit, gangren, ağır ödem, venöz staz, ciddi periferik vasküler hastalık, postoperatif ven ligasyonu gibi durumlar bulunur (435). Akut iskemik inmeli immobil hastalarda profilaktik doz subkutan heparinin (fraksiyone heparin veya DMAH) yararı iyi tespit edilmemiştir. Akut iskemik inmedeki venöz tromboembolizm profilaksisi için farmakolojik müdahalelerin en son ve kapsamlı metaanalizine, bir geniş kapsamlı çalışma (hasta sayısı 14578) ve 4 küçük fraksiyone heparin çalışması, 8 küçük DMAH veya heparinoid çalışması ve 1 heparinoid çalışması dahil edildi ve son takipte profilaktik antikoagülanların mortalite veya fonksiyonel durum üzerine anlamlı etkisi gösterilemedi (436). Semptomatik pulmoner embolilerde ve çoğu asemptomatik olan DVT'lerde istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı. Bununla birlikte semptomatik intrakraniyal ve ekstrakraniyal kanamalarda istatistiksel olarak anlamlı artış vardı (436). Profilaktik antikoagülasyon kullanıldığında, profilaktik doz DMAH'nin profilaktik doz fraksiyone heparin

göre yararı kesin değildir. Ayrıca güncel kılavuzlarda iskemik inmede elastik kompresyon çorapları kullanımı önerilmemektedir (332).

Depresyon Taraması

Yapısal bir depresyon envanteri ile, inme sonrası depresyonun rutin olarak taranması tavsiye edilir, ancak optimal tarama zamanlaması belirsizdir. İnme sonrası depresyon tarama araçlarını değerlendiren çalışmaların metaanalizi inme sonrası depresyonun saptanması için yüksek duyarlılığa sahip birkaç envanter bulmuştur (437). Bununla birlikte, inme sonrası depresyonun teşhisi ve tedavisi için en uygun tarama yöntemini ve zamanlamasını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. İnme sonrası depresyon tanısı konan hastalar kontrendikasyon olmaması şartıyla antidepressanlarla tedavi edilmeli ve etkinliği doğrulamak için yakından izlenmelidir.

2.8.9. Diğer

Transkranyal kızılötesi lazer tedavisi akut iskemik inme tedavisi için önerilmez. Önceki veriler, inme için transkranyal kızılötesi lazer tedavisinin, NEST-1 ve NEST-2'de yayınlanan veriler yoluyla terapötik bir müdahale olarak vaat ettiğini ileri sürdü (438-440). Bu tür temel bilim ve preklinik veriler, NEST-3 çalışmasında sonuçlandı. Bu çalışma, IV alteplaz almaya orta şiddette inmesi (NIHSS skoru 7-17) olan hastalarda, ilk 4.5-24 saat arasında akut iskemik inme tedavisi olarak transkranyal lazer tedavisinin kullanımını araştırdı (441). Bu çalışma, ilk 566 hastanın analizinden sonra herhangi bir fayda saptanmaması üzerine sonlandırıldı. Şu anda iskemik inme tedavisinde transkranyal lazer tedavisinin faydalı olduğuna dair kanıt yoktur. Profilaktik antibiyotiklerin rutin kullanımının yararlı olmadığı gösterilmiştir. Kalıcı mesane kateterlerinin rutin yerleştirilmesi, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları ile ilişkili risk nedeniyle yapılmamalıdır. Hastanede yatış ve yatan hasta rehabilitasyonu sırasında, Braden skalası gibi objektif risk ölçekleriyle düzenli cilt değerlendirmeleri önerilmektedir. Cilt sürtünmesini en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, cilt basıncını en aza indirmek, uygun destek yüzeyleri sağlamak, aşırı nemi önlemek ve cildin bütünlüğünün devamı için yeterli beslenmeyi ve hidrasyonu sürdürme önerilir. Hareketlilik geri dönene kadar düzenli döndürme, iyi cilt hijyeni ve özel şilteler, tekerlekli sandalye

minderleri kullanılması önerilir. İnmeli hasta ve ailelerin palyatif bakım kaynaklarına uygun şekilde yönlendirilmeleri makuldür.

2.8.10. Akut Komplikasyonların Tedavisi

Serebellar ve Serebral Ödem

Serebellar enfarktüstten sonra obstrüktif hidrosefali tedavisinde ventrikülostomi önerilmektedir. Beraberinde veya daha sonra dekompresif kraniyektomi; infarkt boyutu, nörolojik durum, beyin sapına bası derecesi ve tıbbi tedavinin etkinliği gibi faktörler temelinde gerekli olabilir veya olmayabilir. Ventrikülostomi, akut obstrüktif hidrosefali tedavisi için iyi bilinen ve etkili bir tedavi yöntemidir ve akut iskemik serebellar inmeli hastalarda da semptomların hafifletilmesinde sıklıkla etkilidir (442, 443). Bu nedenle, serebellar inmeli, obstrüktif hidrosefali belirtileri gelişen hastalarda acil ventrikülostomi, cerrahi tedavi paradigmasında makul bir ilk adımdır. Ventrikülostomi ile yeterli nörolojik iyileşme olmaz ise, dekompresif suboksipital kraniyektomi yapılmalıdır(442-444). Sadece ventrikülostomi ile yukarı herniasyon riski olsa da, serebellar infarkt önemli ödem veya kitle etkisine neden olursa bu risk konservatif serebrospinal sıvı drenajı veya ardından dekompresyon ile en aza indirilebilir (442, 443). Serebellar enfarktüs için dekompresif suboksipital kraniyektomi düşünüldüğünde, aile üyelerine serebellar infarkt sonrası sonucun suboksipital kraniyektomi sonrası iyi olabileceğini bildirmek makul olabilir. Supratentoryal enfarktüsleri büyük olan hastalar beyin ödemi ve kafa içi basıncı artışı açısından yüksek risk altındadır. Beyin ödemi, geniş bölgesel supratentoryal enfarktüslü hastalarda ciddi ve hatta hayatı tehdit edici komplikasyonlara neden olabilir. Daha az ciddi ödem tıbbi olarak idare edilebilse de, cerrahi tedavi çok ağır vakalar için tek etkili seçenek olabilir; bu gibi durumlarda zamanında dekompresif cerrahinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (445). Bununla birlikte, kalıcı morbiditenin yaygın olduğuna dair kanıtlar vardır ve bireysel kararlar dikkate alınmalıdır. Major enfarktüslü hastalar, beyin ödemi komplikasyonu haline getirme konusunda yüksek risk altındadır. Ödem riskini azaltmak ve hastanın felçten sonraki ilk günlerde nörolojik kötüleşme belirtileri açısından yakından izlenmesi için önlemler önerilmektedir. Malign beyin ödemi riski olan hastaların erken beyin cerrahisi uzmanlığı olan bir kuruma transfer edilmesi

düşünülmelidir. Medikal tedaviye rağmen 48 saat içinde nörolojik olarak kötüleşen tek taraflı orta serebral arter enfarktüsü olan ≤ 60 yaş hastalarda, dural genişlemeli dekompresif kraniyektomi makul bir tercihtir. Mortalite oranını %50'ye kadar düşürürken, cerrahi sağ kalanların %55'i orta düzeyde sakatlık ya da daha iyi fonksiyonel sonuca ulaşır ve hastanın 12 ayda %18 oranında bağımsızlık elde etme ihtimali vardır (446). Randomize klinik çalışmaların havuzlanmış verilerine göre, medikal tedaviye rağmen 48 saat içinde nörolojik olarak kötüleşen tek taraflı orta serebral arter enfarktüsü olan ≤ 60 yaş hastalarda, dekompresif kraniyektomi uygulanması, 12 aylık mortalitede %50 azalma ile ilişkilidir (445). Bu bulgular, dahil etme ve hariç tutma kriterleri, dahil olan orta serebral arter bölgesinin yüzdesi ve cerrahi zamanlama açısından klinik çalışmalardaki farklılıklara rağmen diğer çalışmalarda da doğrulanmıştır (447, 448). Medikal tedaviye rağmen 48 saat içinde nörolojik olarak kötüleşen tek taraflı orta serebral arter enfarktüsü olan 60 yaş ve üstü hastalarda dural genişlemeli dekompresif kraniyektomi, 60 yaş altı kadar kesin olmasa da düşünülebilir. Dekompresif kraniyektomi için en uygun tetikleyici bilinmemekle birlikte, seçim kriterleri olarak beyin ödeme atfedilen bilinç seviyesinde düşüş takibinin kullanılması makul olacaktır. Serebral enfarktüsle ilişkili serebral ödemden kaynaklanan klinik kötüleşme olan hastalarda osmotik tedavinin kullanılması makul bir tercihtir. Hiperventilasyon, beyin ödemi hızlı bir şekilde iyileştirmek için çok etkili bir tedavi yöntemidir, ancak hipokapnin devam etmesi veya derinleşmesi durumunda iskemiye kötüleştirilen serebral vazokonstriksiyon tetiklenebilir (449). Bu nedenle, hiperventilasyon hızlı bir şekilde indüklenmeli, ancak mümkün olduğunca kısa kullanılmalı ve aşırı hipokapniden (<30 mmHg) kaçınılmalıdır. Akut iskemik inme tedavisi için hipotermi ve barbitürat kullanımı hakkındaki veriler sınırlı kalmaya devam etmektedir. Bu veriler sadece az sayıda hasta ile yapılan çalışmalardır ve inme başlangıcına ilişkin müdahalenin zamanlamasını belirsiz bir şekilde içermektedir. Hipotermi kullanımının yakın zamanda 6 randomize klinik çalışmanın meta analizinde inme sonuçları üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (450). Etkinlik kanıtı eksikliği ve enfeksiyöz komplikasyon riskini artırma potansiyeli nedeniyle, kortikosteroidlerin (konvansiyonel veya büyük dozlarda), beyin ödemi ve artmış intrakraniyal basınç tedavisi için uygulanmaması gerekir.

Nöbetler

İnme sonrası tekrarlayan nöbetler, diğer akut nörolojik durumlarda ortaya çıktıklarına benzer şekilde tedavi edilmeli ve antiepileptik ilaçlar, spesifik hasta özelliklerine göre seçilmelidir. Antiepileptik ilaçların profilaktik kullanımını önerilmez.

2.9. REHABİLİTASYON

İnme, erişkin başlangıçlı özür lülüğün en sık nedenleri arasındadır (451).2000-2010 arasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde inmeye bağlı ölüm oranı%35.8 düştü(452). Bununla birlikte, her yıl inme yaklaşık 800.000 kişiyi etkilemektedir ve çoğu hayatta kalan kişi günlük işlerde doğrudan güçlük çekmektedir. İnmeden kurtulanların üçte ikisinden fazlası hastanede yatmadan sonra rehabilitasyon hizmeti almaktadır(453).İnme hastalarının yüzde 40'ı orta derecede fonksiyonel bozukluğu,%15 ile 30'u ciddi sakatlığı ile kalır (454). İlk inmelerin %70-85'ine tek taraflı kol ve/veya bacakta motor güç kaybı eşlik eder (455). İnmeden 6 ay sonra, yatarak rehabilitasyona ihtiyaç duyan hemiparezi olan kişilerin sadece%60'ı, tuvalet ve kısa mesafeli yürüme gibi günlük yaşam aktivitelerinde basit bir şekilde işlevsel bağımsızlığa ulaşır (456, 457).Sensorimotor ve görme alanı kaybı olan hastalar da bakıcılara saf motor bozukluğu olanlar kadar hatta daha fazlabağımlı olabilir (451). İnme sonrası erken başlayan etkili rehabilitasyon müdahaleleri iyileşme sürecini geliştirebilir ve fonksiyonel sakatlığı en aza indirebilir (454). İnme rehabilitasyonu, akut hastaneye yatış sırasında, inme teşhisi konulduktan ve yaşamı tehdit edici problemler kontrol altına alındığı anda başlar. Hemiplejik inme için rehabilitasyon, stabil hastalarda inme başlangıcından 48 saat sonra başlayan, multidisipliner ve destekleyici organize hizmetleri içermektedir (451). Bu erken aşamada en yüksek öncelikler, tekrarlayan inme ve komplikasyonları önlemek, genel sağlık fonksiyonlarının uygun şekilde yönetilmesini sağlamak, hastayı harekete geçirmek, öz bakım faaliyetlerinin sürdürülmesini teşvik etmek ve hasta ile ailesine psikolojik destek sağlamaktır. İnme bakımının “akut” evresinden sonra, bakımın odağı, herhangi fiziksel ve bilişsel defisit değerlendirilmesi ve toparlanmasının yanı sıra, rezidüelfonksiyon kaybının telafisine dönüşür(458). İdeal olarak rehabilitasyon hizmetleri, nöroloji, rehabilitasyon hemşireliği, mesleki terapi, konuşma ve dil terapisi

konularında eğitim veren çok disiplinli bir sağlık hizmeti ekibi tarafından verilmelidir. Bu tür ekipler, fiziksel tıp ve rehabilitasyonda eğitim almış hekimlerin öncülüğünde veya rehabilitasyon tıbbında uzmanlaşmış eğitim veya kurul sertifikası almış nörologlar tarafından yönetilmektedir(458). Bu süreçte önemli bir rol oynayan diğer sağlık çalışanları arasında sosyal hizmet uzmanları, psikologlar, psikiyatristler ve danışmanlar bulunmaktadır (459). Hastanede yatan inmeli hastalara erken rehabilitasyonun organize, meslekler arası inme bakımı olan ortamlarda yapılması önerilmektedir(332). Fonksiyonel defisitleri olan akut inmeli hastalar için rehabilitasyon konusunda uzman bir klinisyen tarafından fonksiyonel bir değerlendirme yapılması önerilir. İnme rehabilitasyonu tipik olarak, aşağıdakileri içeren bir döngüsel işlem gerektirir: 1) hastanın ihtiyaçlarını belirlemek ve ölçmek için değerlendirme; 2) iyileştirme için gerçekçi ve ulaşılabilir hedefleri tanımlamak için hedef belirleme; 3) amaçlara ulaşılmasına yardımcı olmak için müdahale; 4) kararlaştırılan hedeflere karşı ilerlemeyi değerlendirmek için yeniden değerlendirme(460). İnmenin neden olduğu en yaygın görülen bozulma, kas hareketinde veya hareketlilikte işlevi kısıtlayan motor bozukluktur(461). Diğer yaygın bozukluklar arasında konuşma ve dil, yutma, görme, duyu ve kognisyon sayılabilir(460). İnme hastalarının beklenen yarar ve tolerans ile orantılı bir yoğunlukta rehabilitasyon almaları önerilir. İnme başlangıcından sonraki 24 saat içinde yüksek doz, çok erken mobilizasyon yapılmamalıdır çünkü 3 ayda olumlu bir sonuç olasılığını azaltabilir(332). AVERT (A Very Early Rehabilitation Trial) randomize klinik çalışmasında standart bakım mobilitesi ile erken ve yüksek doz mobilizasyon karşılaştırıldı (462). Sonuçlar gösterdi ki, yüksek dozda, çok erken mobilizasyon grubundaki hastalar, normal bakımdakilerden daha az olumlu sonuçlara sahipti. Fluoksetin veya diğer seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin motor geri kazanımını arttırmadaki etkinliği ise iyi tespit edilmemiştir(332).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu retrospektif çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve iskemik inme tanısı ile intravenöz trombolitik tedavi (rekombinant doku plazminojen aktivatörü) verilen hastaların verileri elektronik ortamda taranarak yapıldı. 01.05.2016-01.02.2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yatarak takip edilen hastaların demografik özellikleri, görüntüleme bulguları, muayene bulguları ve biyokimyasal parametreleri incelendi. Etkinlik için kullanılan muayene verileri, kliniğe iskemik inme tanısı ile yatırılan ve intravenöz trombolitik tedavi verilen hastaların başvuru muayene verileri ve yatış sürecinde tekrarlanan ardışık muayene verilerinden elde edildi. Prognoz için kullanılan 90. gün muayene verileri, hastaların poliklinikte yapılan rutin kontrol muayenelerinden elde edildi. Tedavi etkinliğinin değerlendirmesi, iskemik inme ile başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi alan hastaların başvuru NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) skoru ile tedavi sonrası NIHSS skoru karşılaştırılarak yapıldı. Prognoz değerlendirmesi, tedavi sonrası 90. gün mRS (Modifiye Rankin Skalası) skoruna göre yapıldı.

3.2. TANIMLAR

İskemik İnme: Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme; vasküler nedenler dışında saptanabilir bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Tıkaçıcı tipte gelişen inmeye iskemik inme denir.

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA): 1947'de Astrup tarafından keşfedilen tPA 68 kilodalton ağırlığında ve 527-530 aminoasit içeren glikopeptittir. Doku plazminojen aktivatörü normalde endotel

hücreleri tarafından sentezlenen ve endotel membranında bulunan bir serin proteazdır. Plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize eder. Plazmin de fibrini yıkar ve böylece intravasküler fibrinolitik (trombolitik) etki oluşur. tPA fibrine bağlı plazminojene 1000 kat veya daha fazla afinite gösterdiği için örneğin; ürokinazdan farklı olarak “fibrin selektif” ve “lokal” trombolitik etki yapmaktadır. Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen tPA, ilaç olarak trombotik/tromboembolik olayda sistemik yolla kullanılır.

NIH (The National Institutes of Health) İnme Ölçeği: Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geliştirilen, geçmişten günümüze revize edilerek gelen, inme şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan klinik değerlendirme ölçeğidir.

Modifiye Rankin Skalası (mRS): İlk olarak 1957'de Dr. John Rankin tarafından oluşturulan ve günümüze kadar revize edilerek gelen, (0 ile 6 arasında olmak üzere) 7 sakatlık derecesi içeren, inmeli hastaların uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek amacı ile kullanılan bir ölçektir.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. ≥ 18 yaş
2. İskemik inme tanısı ile intravenöz rTPA tedavisi almış olmak
3. 90. gün kontrol poliklinik takibine gelmiş olmak

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

1. < 18 yaş
2. Hemorajik inme tanısı almış olmak
3. İskemik inme tanısı olup intravenöz rTPA tedavisi almamış olmak
4. 90. gün kontrol poliklinik takibine gelmemiş olmak

3.3. ÇALIŞMA

Çalışmaya, acil servisimize kliniğinin ilk 4,5 saati içinde başvurup iskemik inme tanısı ile rtPA verilen 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastaların başvurularına ait demografik, laboratuvar, muayene bulguları ile, ayrıca 90. gün poliklinik kontrollerine ait muayene bulguları kaydedildi. Demografik özellik olarak; cinsiyet, yaş, özgeçmiş bilgilerinde hipertansiyon, diyabetes

mellitus, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi ve sigara kullanımı varlığı incelendi. Sigara kullanımı; sigara kullanmayan, halen kullanmakta olan ve en az 1 yıl öncesinde sigarayı bırakmış grup olarak ayrıldı. Laboratuvar incelemelerinde; hastaların başvuruları sırasında yapılan tetkiklerinde glukoz, HBA1C, kreatinin, üre, crp, INR, lökosit, trombosit, hemoglobun; kliniklerinin ilk 24 saati içerisinde yapılan tetkiklerinde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol değerleri ve kliniğinin 24. saatinde görülen kontrol hemogram kaydedildi. Ayrıca her hasta için tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere trombosit/lökosit oranları hesaplandı. Hastaların nöroloji kliniğinde yatışı sırasında tedavi sonrası uluslararası rtPA sonrası rutin şemaya uygun olarak 24. saatte görülen kontrol bilgisayarlı beyin tomografisi ile intraserebral hemoraji varlığı araştırıldı. Yine 24. saatte beyin diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile lezyon lokalizasyonları tespit edildi. Ayrıca hastaların yatışı sırasında oral alım durumu, nazogastrik ihtiyaı kaydedildi. Başvuru sırasında yapılan nörolojik muayeneye göre hastaların rtPA ncesi NIH inme leği skorları belirlendi. Tedavi sonrası 24. Saatte yapılan kontrol muayene ile tedavi sonrası NIH inme leği skorları kaydedilerek tedavi etkinliği belirlendi. 90. gün poliklinik kontrolünde tedavinin uzun dönem etkilerini değerlendirmek amacı ile hastaların modifiye Rankin Skor puanları hesaplandı. Mevcut veriler ile trombosit/lökosit oranının tedavi etkinliği ve prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Normal dağılım varlığı Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler içinse ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Çapraz tablolarda kategorik değişkenlerin dağılımı Ki-kare ya da Fisher kesin-kikare testleri ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arası karşılaştırılmasında bağımsız grupta t testi ya da Mann-Whitney U testi, bağımlı grupta karşılaştırılmasında ise bağımlı grupta t testi ya da

Wilcoxon testi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı değişkenler çok değişkenli analize alındı (lojistik regresyon). Trombosit/lökosit oranının bir tanı testi olarak mRS skoruna göre kötü prognozu göstermedeki en iyi kesim noktasını, duyarlılık ve seçiciliğini göstermek için Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi yapıldı. İki yönlü olarak p değerinin <0.05 olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

4.1. PROGNOZ

İncelemeye iskemik inme tanısı ile başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi verilen toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hastaların prognozları iskemik inme sonrası 90. günlerinde yapılan muayenelerde hesaplanan modifiye Rankin Skoruna (mRS) göre değerlendirilmiştir. mRS 3 puan ve altında olan hastalar iyi prognoz grubuna alınırken, skoru 3'ün üzerinde olan hastaların prognozu kötü kabul edilmiştir. İncelemeye alınan hastaların 27'si (%45) kadın, 33'ü (%55) erkektir. Kadınların %70,4'ü ve erkeklerin %51,5'i iyi prognoz grubunda yer almıştır. Ortalama başvuru NIHSS skoru 10 (6,5-15), tedavi sonrası ortalama NIHSS skoru 4 (1-10,5) olarak saptanmıştır. **Hastaların intravenöz trombolitik tedavi sonrası NIHSS skorlarında anlamlı düşüş saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,013)**. Başvuru NIHSS skoru 5'in altında olan hafif inme hastalarının %66,7'si 90. gün muayenelerinde iyi prognoz grubunda yer almıştır. Başvuru NIHSS skoru 5'in üzerinde olan orta ve ağır inme hastalarının %59,4'ü iyi prognoz gösterirken, %40,6'sının kötü prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir. Sigara kullanım durumu; inme sırasında sigara kullanmakta olan ve olmayan grup ile sigarayı bırakmış olan ve sigara kullanımı öyküsü bulunmayan grup olarak karşılaştırılmıştır. İnme sırasında sigara kullanımı bulunan ve sigarayı bırakmış olan hastalar ile hiç sigara kullanım öyküsü olmayan hastalar arasında inme sonrası prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,9 ve 0,5). Yapılan incelemelerde; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, hiperlipidemi için inme sonrası prognoz açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. **Intrakraniyal hemoraji gelişen hastaların %73'ü, gelişmeyen hastaların ise 32,7'sinde kötü prognoz saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.02)**. Lezyon lokalizasyonu; hastaların diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme tetkikine göre, ön dolaşım sistemine bağlı inmeler, arka dolaşım sistemine

bağlı inmeler ve hem ön hem de arka dolaşım sistemine bağlı inmeler olarak gruplandırılmıştır. İntravenöz trombolitik tedavi sonrası yapılan diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans incelemesinde diffüzyon kısıtlılığı olmayan hastalar için bu başlık altında ayrı bir grup oluşturulmuştur. **Buna göre ön dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %47'si, arka dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %90'ı, Hem ön hem de arka dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %80'inde kötü prognoz saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,01).**

Laboratuar incelemelerinde; hastaların başvuruları sırasında yapılan tetkiklerinde glukoz, HBA1C, kreatinin, üre, crp, INR, lökosit, trombosit, hemoglobin ve kliniklerinin ilk 24 saati içerisinde yapılan tetkiklerinde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol değerlerine bakılmış olup bu parametreler ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.1. IV TPA verilen akut iskemik inme hastalarında prognoz ile parametrelerin tek değişkenli analizi ve p değerleri

Değişkenler (%)	90.gün mRS-İyi Prognoz (n=36)	90.Gün mRS-Kötü Prognoz (n=24)	P değeri
Cinsiyet			0,14
Kadın	19 (70,4)	8 (29,6)	
Erkek	17 (51,5)	16 (48,5)	
Yaş			0,79
Başvuru NIHSS			1,00
Hafif (<5)	2 (66,7)	1 (33,3)	
Orta Ağır (>5)	34 (59,6)	23 (40,4)	
Hipertansiyon			0,75
Var	28 (58,3)	20 (41,7)	
Yok	8 (66,7)	4 (33,3)	
Kalp yetmezliği			0,07
Var	3 (%30)	7 (%70)	
Yok	33 (%66)	17 (%34)	
Atrial fibrilasyon			0,64
Var	11 (%64,7)	6 (%35,3)	
Yok	25 (%58,1)	18 (41,9)	
Koroner arter hastalığı			0,22
Var	11 (%50)	11 (%50)	
Yok	25 (65,8)	13 (34,2)	
Kronik böbrek yetmezliği			0,74
Var	6 (%54,5)	5 (%45,5)	
Yok	30 (%61,2)	19 (38,8)	
Aktif sigara kullanımı			0,89
Var	8 (%61,5)	5 (%38,5)	
Yok	28 (59,6)	19 (40,4)	
Geçmiş sigara öyküsü			0,48
Var	9 (52,9)	8 (%47,1)	
Yok	27 (62,8)	16 (37,2)	
İntrakranial hemoraji			0,02*
Var	3 (%27,3)	8 (%72,7)	
Yok	33 (67,3)	16 (32,7)	
Lezyon lokalizasyonu			0,01*
Diffüzyon kısıtlılığı yok	5 (%100)	-	
Ön sistem	21 (%52,5)	19 (%47,5)	
Arka sistem	9 (%90)	1 (%10)	
Ön+Arka Sistem	1 (%20)	4 (%80)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER

Tek değişkenli analizlerde prognoza etkisi olduğu saptanan intrakraniyal hemoraji, başvurudaki NIHSS skoru ve lezyon lokalizasyonu çok değişkenli analizlere alınmıştır (logistik regresyon). İntrakraniyal hemoraji varlığı, çok değişkenli analizde başlangıç NIHSS skoru ve lezyon lokalizasyonuna göre düzeltildiğinde anlamını korumuştur. İntrakraniyal hemorajisi olan hastalarda kötü prognoz gelişme olasılığı, intrakraniyal hemorajisi olmayanlara göre 7.2 kat daha yüksektir (OR: 7.2, %95 GA: 1.3-40.3). Çok değişkenli analizde modele sürekli değişken olarak alınan başlangıç NIHSS skorundaki bir birim artış, intrakraniyal hemoraji ve lezyon lokalizasyonuna göre düzeltildiğinde, kötü prognoz olasılığını 1.2 kat arttırmaktadır (OR: 1.2, %95 GA: 1.01-1.3). Lezyon lokalizasyonu çok değişkenli analizlerde anlamlılığını yitirmiştir.

Tablo 4.2. Çok değişkenli analiz

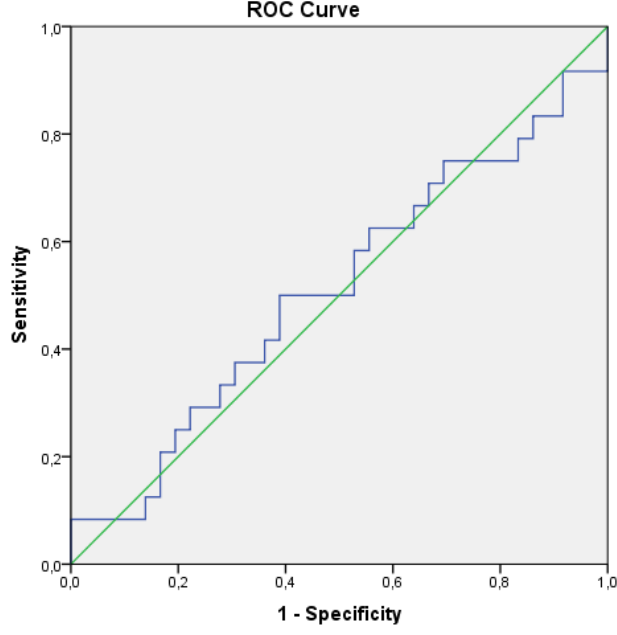
	Tek değişkenli Analiz OR (%95 GA)	Çok Değişkenli Analiz** OR (%95 GA)
İntrakraniyal hemoraji	5.5 (1.3-23.6)	7.2 (1.3-40.3)
Başvuru NIHSS skoru	-	1.2 (1.01-1.3)
Lezyon lokalizasyonu	-	-

(OR:Odds Ratio, NIHSS: NIH inme ölçeği)

**İntrakraniyal Hemoraji, başvurudaki NIHSS skoru ve lezyon lokalizasyonu çok değişkenli analizde modele alınmıştır.

4.3. RECIEVER OPERATOR CHARACTERISTIC (ROC) EĞRISI ANALIZI

Trombosit/lökosit oranının bir tanı testi olarak mRS skoruna göre kötü prognozu göstermedeki en iyi kesim noktasını, duyarlılık ve seçiciliğini göstermek için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,51 (%95 GA:0,36-0,66, p=0.89) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ROC eğrisi elde edilememiştir (şekil 9).



Şekil 9. Trombosit-lökosit oranı ROC eğrisi

4.4. TEDAVİ ETKİNLİĞİ

Tedavi etkinliği; başvuru ve intravenöz trombolitik tedavi sonrası hesaplanan NIHSS skorlarındaki farka bakılarak değerlendirilmiştir. NIHSS skorunda tedavi sonrası başvuruya göre, 4 puan ve daha fazla düşüş olan veya tedavi sonrası NIHSS skoru ≤ 1 olan hastaların tedavi yanıtı iyi olarak değerlendirilmiştir. Bu kriterleri karşılmayan hastalarda tedavi yanıtı kötü kabul edilmiştir. Buna göre; 60 hastanın 28'i (%46,7) tedaviye iyi yanıt vermiştir. Erkeklerin %39,4'ünde, kadınların %5,6'sında tedavi yanıtı iyidir. Tedavi yanıtı iyi olan hastaların ortanca başvuru trombosit/lökosit oranı 28,13(4-9,13)'tür. Tedavi yanıtı kötü olan hastaların ortanca başvuru trombosit/lökosit oranı 27,10(+7,58)'dir. Hastaların ilk trombosit/lökosit oranları ile tedavi sonrası trombosit/lökosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.001$). Tedavi sonrası grubun trombosit/lökosit oranları ortalaması (ya da ortancası) düşmüştür. Ancak trombosit/lökosit değerleri ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.3. IV TPA verilen akut iskemik inme hastalarında tedavi etkinliği ile parametrelerin tek değişkenli analizi ve p değerleri

Değişkenler (%)	Tedavi Yanıtı İyi (NIHSS skorun 4 puan düşme veya tedavi sonrası NIHSS skoru ≤1)	Tedavi Yanıtı Kötü	P değeri
Cinsiyet			0,2
Kadın	15 (%55,6)	12 (%44,4)	
Erkek	13 (%39,4)	20 (%60,6)	
Yaş	73 (66-82)	76 (61,25-83)	0,9
Başvuru NIHSS	10 (7,25-15)	8,5 (6,25-16,75)	0,9
TPA sonrası NIHSS	1,5 (1-4,75)	10 (5-16)	0,00*
Hipertansiyon			0,7
Var	23 (%47,9)	25 (%52,1)	
Yok	5 (%41,7)	7 (%58,3)	
Kalp yetmezliği			0,7
Var	6 (%60)	4 (%40)	
Yok	24 (%48)	26 (%52)	
Atrial fibrilasyon			0,5
Var	9 (%52,9)	8 (%47,1)	
Yok	19 (%44,2)	24 (%55,8)	
Koroner arter hastalığı			0,5
Var	9 (%40,9)	13 (%59,1)	
Yok	19 (%50)	19 (%50)	
Kronik böbrek yetmezliği			0,9
Var	5 (%45,5)	6 (%54,5)	
Yok	23 (%46,9)	26 (%53,1)	
Diabetes mellitus			0,6
Yeni tanı	1 (%25)	3 (%75)	
Tedavi altında	6 (%42,9)	8 (%57,1)	
Yok	21 (%50)	21 (%50)	
Hiperlipidemi			0,7
Var	3 (%60)	2 (%40)	
Yok	25 (%45,5)	30 (%54,5)	
Aktif sigara kullanımı			0,6
Var	7 (%53,8)	6 (%46,2)	
Yok	21 (%44,7)	26 (%55,3)	
Geçmiş sigara öyküsü			0,6
Var	7 (%41,2)	10 (%58,8)	
Yok	21 (%48,8)	22 (%51,2)	
İntrakranial hemoraji			0,006*
Var	1 (%9,1)	10 (%90,9)	
Yok	27 (%55,1)	22 (%44,9)	
Lezyon lokalizasyonu			0,08
Diffzyon kısıtlılığı yok	5 (%100)	-	
Ön sistem	16 (%40)	24 (%60)	
Arka sistem	5 (%50)	5 (%50)	
Ön+Arka Sistem	2 (%40)	3 (%60)	

*p<0,05 istatikselsel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.4. IV TPA verilen akut iskemik inme hastalarında tedavi etkinliği ile parametrelerin tek değişkenli analizi ve p değerleri

Değişkenler (%)	Tedavi Yanıtı İyi (NIHSS skorun 4 puan düşme veya son NIHSS skoru ≤1)	Tedavi Yanıtı Kötü	P değeri
Glukoz	112 (95,7-136,7) mg/dl	134 (106,5- 167,2) mg/dl	0,1
HBA1C	5,9 (5,75-6,5)	6,1 (5,7-7,15)	0,7
Kreatinin	0,88 (0,77-1,17) mg/dl	0,99 (0,77-1,26) mg/dl	0,5
Üre	40 (32,5-48,5) mg/dl	47 (30,5-61) mg/dl	0,2
Total Kolesterol	180,5 (142-210) mg/dl	167 (151-216) mg/dl	0,9
LDL Kolesterol	118,5 (83,25-139,5) mg/dl	111 (91-152) mg/dl	0,8
HDL Kolesterol	32,5 (28,25-42,75) mg/dl	38 (27-42) mg/dl	0,6
CRP	0,71 (0,09-1,22) mg/dl	0,73 (0,15-1,89) mg/dl	0,5
INR	1,14 (1,03-1,28)	1,12 (1,08-1,19)	0,8
Lökosit	8,63 (6,8-10,4)	8,85 (6,5-12)	0,7
Trombosit	234.000 (190.000-253.000)	220.000 (185.000-265.000)	0,7
Başvuru Trombosit/Lökosit Oranı	27,15 (21,15-34,19)	26,86 (22,64-34,49)	0,6
Tedavi sonrası Trombosit/Lökosit Oranı	22,95 (19,00-29,43)	22,16 (19,08-29,95)	0,8
Hemoglobün	12,4 (11,72-14,25) gr/dl	12,65 (10,72-13,55) gr/dl	0,6

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda intravenöz trombolitik tedavi verilen iskemik inme hastalarında trombosit/lökosit oranının tedavi etkinliği ve prognoz üzerine etkisi araştırıldı. Seçici olarak arterleri etkileyen inflamatuvar bir süreç olan ateroskleroz, insanda oldukça yaygındır ve tromboembolik komplikasyonları (inme ve miyokard enfarktüsü) sanayileşmiş dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri haline gelmektedir (463). Serebrovasküler tıkanmanın en yaygın mekanizması olan tromboembolizm, vasküler hasar ve sistemik inflamatuvar bozuklukların bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (220). Trombositler ve nötrofiller ateroskleroz, tromboz ve akut iskemik inmede hayati öneme sahiptir (464). Aterosklerotik plak rüptürü veya stenoz gibi kan akımının bozulması anormal trombosit fonksiyonuna neden olabilir (465). Trombositlerin aşırı aktivasyonu ve birikmesi, tromboz ve vasküler tıkanmaya ve bu şekilde kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara neden olabilir (466). Hasarlı endotel bölgesinde, vasküler kollajen maruziyeti, trombosit gelişimine katkıda bulunan trombositlerle temas alanını arttırır. Bu süreçte trombositlerin fibrinojen ile toplanması (agregasyonu) kritik bir rol oynamaktadır (242, 243). Trombositler vasküler yaralanma bölgesinde, hasarlı bölgeye hızla yapışıp birikerek tromboz oluşturur ve pıhtılaşmayı teşvik etmek için trombin oluşumunu artırır (224). Trombosit parametreleri arasında, MPV'nin artması, trombosit aktivasyon derecesini ve pıhtı oluşumunu teşvik etme yeteneğini yansıtır (467, 468). Araşidonik asit metabolizmasıyla yakından ilişkili olan bir endojen aktif fosforik asit aracı olan trombosit aktive edici faktör (PAF), alerjik ve enflamatuvar reaksiyona katılan çeşitli dokular ve hücreler tarafından üretilir. Trombositlerin aktivasyonu ve destrüksiyonu birlikte PAF plazmaya salınır ve daha fazla trombosit agregasyonuna neden olur. Parankimin iskemisi, endojen toksik bir sinir ajanı olabilen aşırı PAF üretimine yol açar (469, 470). Akut iskemik inme oluştuğunda, MPV ve PDW artar ve trombosit sayısı aşırı tüketim nedeni ile azalır (471).

D'Erasmus ve ark., trombositlerin inme başlangıcından sonraki 48 saat içinde artmış MPV ile azaldığını ve dokuzuncu günde normal seviyeye döndüğünü gösterdi (472). Ayrıca D'Erasmus ve ark. tarafından ölüm grubunda trombosit seviyelerinin, iskemik inme prognozu ile ilişkili olabilecek şekilde, hayatta kalan gruptakinden daha düşük olduğu gösterildi (473). Bununla birlikte, sonraki araştırmalar, trombosit ile uzun vadeli prognoz arasında belirgin bir korelasyon olmadan iskemik inmede trombosit sayısının azaldığını gösterdi (474). Son zamanlarda, Mayda Domac ve ark., serebral enfarktüs için MPV'nin patojenitesi ve prognostik özelliği üzerinde yoğunlaştı ve trombosit, önceki çalışmalardan farklı olarak iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterildi (475). Enflamasyonun, ateroskleroz, trombüs oluşumu ve iskemik inmenin patogeneğinde anahtar rol aldığı kabul edilmektedir (220). Bağışıklık hücreleri olarak da adlandırılan lökositler, vasküler enflamatuar hasar ve inme başlangıcından sonra ikincil parankim hasarı üzerinde önemli bir rol oynar (476). Sitokinler ve adezyon molekülleri, lökositlerin enfarktüs bölgesine göçünün artmasını düzenler (477). 6-24 saat içinde ortaya çıkan intraparenkimal perivasküler nötrofil göçü iskemik beyin hasarına ilk cevaptır. Bağışıklık hücreleri tarafından salınan çeşitli enflamatuar mediatörler ve toksik etkili maddeler, özellikle nötrofiller, beyin ödemi artırabilir veya iskemi ve reperfüzyon alanlarındaki nöronların ölümünü doğrudan teşvik edebilir (478). Bazı klinik çalışmalarda, erken lökositoz ve nötrofilinin, akut iskemik inme hastalarında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirildiğinde, enfarktüs hacmiyle ve ayrıca yüksek inme tekrarları ile ilişkili olduğu bildirildi (479, 480). Furlan ve arkadaşları, yüksek seviyelerde periferik lökosit varlığının kötü nörolojik prognoz belirteci olduğunu öne sürdü (481). Ayrıca, artmış monosit sayıları ile düşük lenfosit sayılarının inme sonrası enfeksiyona karşı fiziksel duyarlılığın artmasına katkıda bulunduğu ve böylece uzun süreli yatış süresine ve ağırlaşmış patojenetik duruma yol açtığı Klehmet ve arkadaşları tarafından söylendi (482). ST elevasyonu miyokard infarktüsü hastalarda artmış MPV ve trombosit dağılım genişliğinin tromboliz başarısızlığı ile ilişkili olduğu bildirildi (483). Önceki çalışmalar akut koroner sendromlu hastalarda daha düşük trombosit değerleri ve daha büyük trombosit hacimlerinin varlığını ve normal popülasyonlarda trombosit değerleri ile MPV arasında ters bir ilişki olduğunu gösterdi (484, 485). Daha yüksek

fizyolojik aktivite ve daha yüksek glikoprotein IIb-IIIa reseptörü ekspresyonu olan daha büyük trombositler, daha fazla protrombotik mediatör içerir ve trombozu teşvik etmede güçlü özelliklere sahip olan ve intravenöz trombolitik tedaviden sonra rekanalizasyonu etkileyebilen artmış aktif maddeleri serbest bırakır (222, 242). Ayrıca, yüksek lökosit seviyeleri, tromboresistans, azalmış epikardiyal kan akımı ve miyokardiyal perfüzyon ve trombolitik uygulamadan sonra akut miyokard infarktüsünün advers prognozu ile koreledir (486). Deneysel miyokard iskemisi-reperfüzyon modellerinde lökositler endotel disfonksiyonuna ve mikrovasküler tıkanmaya katkıda bulunabilir ve düşük miyokard perfüzyon durumuna yol açabilir (487, 488), bu iskemik inme ve reperfüzyonun sıçan modellerinde de tanımlanmaktadır (489, 490). Trombosit-lökosit etkileşimlerinin, inflamasyon ve iskemik olayların başlangıcı ile ilişkisi olduğu konusu giderek daha fazla aydınlanmıştır (466, 491). Periferik kandaki lökosit-trombosit agregatları aktif trombositlerin yeni bir belirteci olarak kabul edilmiştir (477), bunlar özellikle bazı kemokinler ve membran ligandları içeren trombosit salgılama bileşenleri aracılığıyla alınan lökositler gibi damarlardaki diğer hücreler için “köprü” etkisine sahiptir (466). Trombositlerin ve lökositlerin etkileşimi temel olarak, trombosit alfa granüllerinden ayrılan ve aktive trombositlerin yüzeyine taşınan adheziv bir molekül olan P-selektine atfedilir. P-selektin, P-selektin glikoprotein ligand-1 için temel reseptör, temel olarak lökosit zarında eksprese edilir (492). Aktive trombositler ayrıca çözünür CD40 ligand, eksprese edilen ve salgılanan normal T hücresi (RANTES) ve tromboksan A2 dahil, lökosit alımı ile ilişkili çeşitli protrombotik ve proinflamatuvar mediatörler salgırlar (466). Ayrıca, lökosit-trombosit agregatlarının (LTA) oluşumu, intravenöz trombolitik tedavinin terapötik etkisi ile ilişkili olabilecek iskemi-reperfüzyon hasarına katkıda bulunabilir(489, 490). Kupatt ve arkadaşları, lökosit-trombosit agregatlarının iskemik bir olayda kan damarlarında birikerek reperfüzyon hasarını artırma özelliklerine sahip olduğunu ileri sürdü(493). Ritter ve arkadaşları, iskemik inme ve reperfüzyon sonrası LTA’da yaklaşık 2 kat artış buldu ve bunun preiskemik değerlere kıyasla mikrovasküler tıkanmaya ve azalmış iskemi perfüzyonuna yol açtığını ifade etti (490). Bu süreçte lökositler, trombosit agregasyonu ile toplanır ve tüketilir. Bu nedenle, trombosit-lökosit oranı, enflamatuvar ve trombotik olayların derecesini temsil edebilir ve intravenöz trombolitik tedavi verilen

hastaların iskemik inme ciddiyetini ve prognozunu yansıtabilir (476). İntravenöz trombolitik tedavi verilen iskemik inme hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmanın sonuçları, başvuruda düşük trombosit seviyesi ile birlikte yüksek lökosit varlığının, başvuru sırasındaki inme şiddeti ve 90 günlük fonksiyonel sonuç açısından kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösterdi (476). Ayrıca aynı çalışmada, büyük arter ateroskleroza ile ilişkili inme alt tipine sahip hastalarda trombosit-lökosit değerlerinde olumlu ve olumsuz sonuçlar arasında belirgin fark saptandı. İnme hastalarında yapılan yakın zamanlı başka bir çalışmanın sonuçları da, düşük trombosit-lökosit seviyesinin kısa vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu ve trombosit-lökosit oranının akut iskemik inme hastalarında 90 günlük sonucun bir göstergesi olabileceğini gösterdi (464). Bu çalışmada da hastaların ilk trombosit/lökosit oranları ile tedavi sonrası trombosit/lökosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tedavi sonrası grubun trombosit/lökosit oranları ortalaması (ya da ortancası) düştü. Hastaların intravenöz trombolitik tedavi sonrası NIH inme ölçeği skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Ancak trombosit/lökosit değerleri ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi. Prognoz değerlendirme amacı ile yapılan tek değişkenli analizlerde inme sonrası 3. ayda prognozu etkilediği tespit edilen parametreler intrakranial hemoraji ve lezyon lokalizasyonu oldu. Çok değişkenli analizlerde lezyon lokalizasyonu istatistiksel anlamını yitirmekle birlikte, intrakranial hemorajinin anlamını koruduğu görüldü. Çalışmamızda literatürden farklı olarak trombosit/lökosit oranı ile tedavi etkinliği ve prognoz açısından istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamış olsa da, bunun nedeni çalışmanın kısıtlılıkları olabilir. Bu oran hala kolay ve rutin bir ölçümle, iskemik inmenin prognozu için erken, uygun ve önemli bir belirleyici olabilir. IV rTPA verilen ya da verilmeyen akut iskemik inme hastalarında, trombosit-lökosit oranının değeri prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile araştırılmalıdır. Çalışmamızda ayrıca sigara kullanımının intravenöz trombolitik tedavi verilen iskemik inme hastalarında tedavi etkinliği ve prognoz üzerine olan etkisi araştırıldı. Sigara kullanımı, miyokard enfarktüsü ve inme dahil olmak üzere kardiyovasküler olaylar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Sigara içicilerindeki vasküler tıkanıklıkların patogenezinin, aterojenikten daha fazla trombojenik olduğundan şüphelenilir, bu da miyokard enfarktüsünde trombolizin daha iyi

sonuçlarını açıklayabilir (494). Bazı çalışmalar, miyokard enfarktüsüne sigara içenlerin tromboliz sonrası mortalite oranlarının sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (495-498). Bazıları bu sigara tromboliz paradoksunun doğruluğunu sorgulamış ve etkilerini bu hastaların düşük klinik risk profillerine bağlamışlardır (499). Sonrasında, görüntüleme çalışmaları yaş ve diğer komorbiditelere rağmen sigara içenlerde tromboliz sonrası gelişen miyokard perfüzyonunu göstermiştir ve bu da sigara içme fenomeni için alternatif bir açıklama sunmaktadır (500). Sigara içenlerdeki gelişmiş doku reperfüzyonu, gelişmiş nedensel (enhanced causal) bir mekanizma ile açıklanabilir. Doku plazminojen aktivatörü (tPA), intravasküler trombüs oluşumunu önlemek için endotelden salınan bir fibrinolitik faktördür (501). Sigara içmek endojen tPA salınımını engeller ve dolaşımdaki fibrinojen seviyelerinin yükselmesine neden olur (502, 503). Çalışmalar, sigara dumanına maruz kalmanın trombüs dinamiklerini ve kompozisyonunu değiştirdiğini, dolayısıyla hiperkoagülabilitateye neden olduğunu göstermiştir (503, 504). Sigaraya bağlı iskemik kalp hastalığı riskinin artmasının, arteriyel fibrin konsantrasyonlarının artması ile büyük oranda ilişkili olduğu öne sürülmüştür (505). Bu, sigara içenleri erken damar tıkanmasına yatkın hale getirebilse de, sigara içicilerdeki fibrin bakımından zengin trombüs, fibrinolitik tedaviye karşı daha duyarlı olabilir (495). Bu nedenle, tPA sigara içenlerde daha spesifik etki göstererek, bu patofizyolojik risk faktörünün olumsuz etkilerini dengeleyebilir (506). Sigara kullanımının inme sonuçlarını etkileyebileceğine dair oybirliği mevcut değildir (507). Orta serebral arter bölgesinin akut serebral enfarktüsü olan 476 erkek hastayı içeren bir gözlem çalışması, sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre 6 ayda daha iyi fonksiyonel sonuçlara sahip olduğunu buldu (508). 2007 yılında Askevold ve ark. akut inmeden sonra intravenöz tromboliz ile tedavi edilen sigara içenlerde erken rekanalizasyon olasılığının arttığını gösterdi (509). Buna karşılık, inmede intravenöz magnezyum etkinliğinin değerlendirildiği IMAGE çalışmasında ikincil bir analiz, son 1 yıl içerisinde sigara içen iskemik inme hastalarının, sigara içmeyenlere göre akut iskemik inmeden sonra 3 aylık fonksiyonel sonuçlarının daha kötü olduğunu ortaya koydu (510). Birkaç klinik çalışma, akut miyokard infarktüsü için trombolitik tedavi alan sigara içen hasta grubunda erken mortalite oranlarının daha düşük olduğunu gösterdi (497, 498). Akut iskemik inme hastalarında sigara içmenin trombolize cevabı nasıl

etkilediğini araştıran bir çalışmada sigara içenlerin sigara imeyenler ile karşılaştırıldığında daha iyi bir erken sonuç yaşadıklarını doğruladı. Bununla birlikte, görüntüleme bulgularının eksikliği sigara içenlerde tPA'nın doğrudan etkinliği üzerine sonuçların alınmasına izin vermedi (511). Yakın zamanlı bir çalışmada ,benzer arter tutulumuna rağmen, sigara içen hastalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında enfarktüs büyümesinde kısmi azalma olduğu gösterildi (506). Aynı çalışmada, sigara içenler, inme sonrası 3. ayda, daha düşük klinik risk profilleri ve başvuru sırasındaki düşük NIHSS puanları nedeniyle daha iyi bir fonksiyonel sonuç elde etmişlerdi (506). İnme sonrası olumlu fonksiyonel sonuç, reperfüzyon ile pozitif ilişkiliydi; bu, sigara içicilerinde artan tPA etkinliğinin, kısmen gözlenen sigara tromboliz paradoks fenomenine katkıda bulunabileceğini öne sürdü. Benzer şekilde, NINDS çalışmasının ikincil bir analizi, tPA alan sigara içen inme hastalarının 24 saat ortanca NIH inme ölçeğinde, sigara içmeyenlere göre daha fazla klinik iyileşme olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, bu erken pozitif sigara içiciliği etkilerinin, 3 aylık daha iyi bir işlevsel sonuca çevrilmediği görüldü (511). NINDS çalışmasının bir başka alt grup analizinde, sigara içiminin TPA ile tedavi edilen hastalarda semptomatik ve asemptomatik İSH riskinde azalma ile ilişkili olduğu öne sürüldü (512). 24 saatte NIH inme ölçeğinde erken nörolojik iyileşmeye odaklanmadan, sigara kullanımının inme hastalarında 3 aylık fonksiyonel sonuçlara etkisine odaklanan bir çalışmada, akut inme nedeniyle tromboliz alan sigara içen hastalar ile içmeyen hastaların 3 aylık fonksiyonel sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmadı (513). Çalışmamızda özellikle yaş ve inme şiddeti gibi parametrelerin düzeltilmesi sonrası ortaya çıkan sonuçlar sigara kullanımının, iv rTPA alan iskemik inme hastalarında tedavi etkinliği ve prognoz ile bağımsız bir ilişkisinin olmadığını gösterdi. Çalışmamızda sigara kullanımı olan hastalar mevcut sigara kullanımı olan ve sigara bırakmış olan hastalar (en az 1 yıldır sigara kullanmayan) olarak iki ayrı grupta ele alındı. Ancak günlük kullanım miktarı ve pasif içicilik irdelenmedi. Mevcut sigara içme durumu hasta ve/veya yakınının bildiriimi ile belirlendi ve biyolojik olarak doğrulanmadı. Örneklem grubunun yeterli sayıda olmamasının, günlük kullanım miktarının kaydedilmemesinin, pasif sigara içicilerinin tespit edilmemesinin, sigara kullanımına dair verilerin hasta ve/veya yakınlarının beyanına göre düzenlenmiş olmasının sonuçları etkilemiş olabileceği düşünöldü. Sigara kullanımı yine de itarvenöz

trmbolitik tedavi verilen iskemik inme hastalarında kısa dönem veya uzun dönem sonuçlara etki ediyor olabilir. Daha büyük örneklem sayısı ile, günlük sigara kullanımına ait kantitatif verilerin ve pasif sigara içiciliği verilerinin de dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu, nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip tek bir üniversite hastanesinde yapılan bir çalışmaydı. Sınırlı örneklem boyutu, çok değişkenli lojistik regresyon ve diğer istatistiksel analizler için değişken taramaya yönelik bir sınırlama olabilir. Bazı veriler ileriye dönük olarak toplansa da, en önemli sınırlama çalışmanın retrospektif olarak tasarlanmasıydı. Ayrıca inme sonrası gelişebilen enfeksiyöz komplikasyonlar kaydedilmedi; bu, fonksiyonel sonuçları etkileyebilecek potansiyel bir parametre olabilir. Mevcut sigara içme durumu hasta ve/veya yakınının bildirimine ile belirlendi ve biyolojik olarak doğrulanmadı. Sigara kullanımı dışında yine sonuçlara etki gösterebilecek pasif sigara içiciliği ya da günlük sigara kullanım miktarı kaydedilmedi. Bu nedenle, sigaranın sonuç üzerindeki kantitatif etkisi tahmin edilemez. Son olarak, inmenin ciddiyeti, NIH inme ölçeği skoru ve enfarktüs hacmi ile gösterilir. Çalışmamızda NIH inme ölçeği başvurusunda farklı nöroloji hekimleri tarafından değerlendirildi. Enfarktüs hacmi ise ölçülmedi.

5.3. SONUÇ

Hastaların intravenöz trombolitik tedavi sonrası NIH inme ölçeği skorlarında anlamlı düşüş saptandı.

İntrakraniyal hemoraji gelişen hastalarda kötü prognoz saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Buna göre ön dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %47'si, arka dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %90'ı, Hem ön hem de arka dolaşım sistemi etkilenmiş olan hastaların %80'inde kötü prognoz saptandı.

Çok değişkenli analizde modele sürekli değişken olarak alınan başlangıç NIH inme ölçeği skorundaki bir birim artış, intrakranial hemoraji ve lezyon lokalizasyonuna göre düzeltildiğinde, kötü prognoz olasılığını 1.2 kat arttırmaktaydı.

Intrakranial hemorajisi olan hastalarda kötü prognoz gelişme olasılığı, intrakranial hemorajisi olmayanlara göre 7.2 kat daha yüksekti.

Lezyon lokalizasyonu çok değişkenli analizlerde anlamlılığını yitirmekle birlikte bunun alt gruplarda örneklem sayısının yeterli olmamasına bağlı olduğu düşünöldü.

Hastaların ilk trombosit/lökosit oranları ile tedavi sonrası trombosit/lökosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tedavi sonrası grubun trombosit/lökosit oranları ortalaması (ya da ortancası) düştü. Ancak trombosit/lökosit değerleri ile tedavi yanıtı ve prognoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Özellikle yaş ve inme şiddeti gibi parametrelerin düzeltilmesi sonrası ortaya çıkan sonuçlar sigara kullanımının, iv rTPA alan iskemik inme hastalarında tedavi etkinliği ve prognoz ile bağımsız bir ilişkinin olmadığını gösterdi.

Kaynaklar

1. Üyeleri İTFNADÖ. Nöroloji. İkinci Baskı ed. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2015. 235-65 p.
2. Daroff RB. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Seventh Edition ed2015. 920-1018 p.
3. Ay HJTJoN. Etiologic classification in ischemic stroke. 2011;17(1):1-6.
4. Zafar F, Tariq W, Shoaib RF, Shah A, Siddique M, Zaki A, et al. Frequency of ischemic stroke subtypes based on toast classification at a tertiary care center in Pakistan. 2018;13(4):984.
5. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. 2014;13(4):429-38.
6. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Üçüncü Baskı ed. Ankara: Öncü Basımevi; 2009. 1-97 p.
7. de Paiva Bezerra R, de Miranda Alves MA, Conforto AB, Rodrigues DLG, Silva GSJJoS, Diseases C. Etiological classification of stroke in patients with Chagas disease using TOAST, causative classification system TOAST, and ASCOD phenotyping. 2017;26(12):2864-9.
8. Lanfranconi S, Markus HSJJoS. Stroke subtyping for genetic association studies? A comparison of the CCS and TOAST classifications. 2013;8(8):626-31.
9. Montanaro VVA, da Silva CM, de Viana Santos CV, Lima MIR, Negro EM, de Freitas GRJJon. Ischemic stroke classification and risk of embolism in patients with Chagas disease. 2016;263(12):2411-5.
10. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, Brown WM, Case LD, Kissela BM, et al. Interobserver agreement in the trial of org 10172 in

acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. 2006;15(6):266-72.

11. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2019;18(5):439-58.
12. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. 2016;133(4):e38-e48.
13. 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. 2015;45(3):161-76.
14. Köseoğlu Toksoy C, Bölük C, Türk Börü Ü, Akın S, Yılmaz AY, Coşkun Duman S, et al. Stroke prevalence in a coastal town on the Black Sea Coast in Turkey: community based study. 2018;2018.
15. Şensöz NP, Börü ÜT, Bölük C, Bilgiç A, Çakmak ÖÖ, Duman A, et al. Stroke epidemiology in Karabük city Turkey: Community based study. 2018;10:12-5.
16. Altun Y, Aydın I, Algin AJTJoN. Demographic Characteristics of Stroke Types in Adiyaman/Adiyaman Ilinde Inme Tiplerinin Demografik Özellikleri. 2018;24(1):26-32.
17. Türk Börü Ü, Kulualp AŞ, Tarhan ÖF, Bölük C, Duman A, Zeytin Demiral G, et al. Stroke prevalence among the Turkish population in a rural area of Istanbul: A community-based study. 2018;6:2050312118797565.
18. Rajsic S, Gothe H, Borba H, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. 2019;20(1):107-34.

19. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2019.
20. Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, Gaziano T, Wu Y, Mbanya JC, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities. 2018;391(10126):1224-36.
21. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA, et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. 2003;12(3):119-26.
22. Katan M, Luft A, editors. Global burden of stroke. Seminars in neurology; 2018: Thieme Medical Publishers.
23. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. 2016;15(9):913-24.
24. Neurology CS. Official Guidelines for Diagnosis and Treatment in Cerebrovascular Diseases. Barcelona; 2011.
25. 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. 2015;45(3):190-202.
26. Struijs JN, Van Genugten ML, Evers SM, Ament AJ, Baan CA, Van Den Bos GA, et al. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. 2006;22(4):518-24.
27. Johnson BH, Bonafede MM, Watson CJC, et al. Short-and longer-term health-care resource utilization and costs associated with acute ischemic stroke. 2016;8:53.

28. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. 2011;21(10):718-79.
29. Cha Y-J, Johp, management. The economic burden of stroke based on South Korea's national health insurance claims database. 2018;7(10):904.
30. Asil T, Celik Y, Sut N, Celik AD, Balci K, Yilmaz A, et al. Cost of acute ischemic and hemorrhagic stroke in Turkey. 2011;113(2):111-4.
31. Lekander I, Willers C, Von Euler M, Lilja M, Sunnerhagen KS, Pessah-Rasmussen H, et al. Relationship between functional disability and costs one and two years post stroke. 2017;12(4):e0174861.
32. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. 2013;44(8):2361-75.
33. Committee ESOE, diseases EWCJC. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. 2008;25(5):457-507.
34. Martins SCO, Sacks C, Hacke W, Brainin M, de Assis Figueiredo F, Pontes-Neto OM, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. 2019.
35. Sakakibara BM, Kim AJ, Eng JJJ, Jobm. A systematic review and meta-analysis on self-management for improving risk factor control in stroke patients. 2017;24(1):42-53.
36. Dhamoon M, Sciacca R, Rundek T, Sacco RL, Elkind MJN. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. 2006;66(5):641-6.

37. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow CJS. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. 1994;25(2):333-7.
38. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2011;42(1):227-76.
39. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. 2012;125(1):e2-e220.
40. 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 INTERSTROKE study): a case-control study. 2010;376(9735):112-23.
41. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. 2004;364(9438):937-52.
42. Ga DJSL. Fisher m, macleod m, Davis Sm. 2008;371(9624):1612-23.
43. 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. 2016;388(10046):761-75.
44. Go ASJC. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. 2013;127:e6-e245.
45. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz IJD, Research MSC, Reviews. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. 2018;12(4):577-84.

46. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. 2012;308(8):796-803.
47. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WBJS. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. 1994;25(1):40-3.
48. Arboix AJWJoCCW. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. 2015;3(5):418.
49. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;63(25 Part B):2935-59.
50. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. 2012;79(17):1781-7.
51. George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DRJAon. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. 2011;70(5):713-21.
52. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJJTLN. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. 2010;9(2):167-76.
53. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. 2005;36(4):809-14.
54. Reeves MJ, Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Schwamm LHJS. Quality of care in women with ischemic stroke in the GWTG program. 2009;40(4):1127-33.

55. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. 2014;129(3):399-410.
56. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemela M, Broda G, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. 2009;40(7):2319-26.
57. Cruz-Flores S, Rabinstein A, Biller J, Elkind MS, Griffith P, Gorelick PB, et al. Racial-ethnic disparities in stroke care: the American experience: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2011;42(7):2091-116.
58. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GLJS. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. 1994;25(11):2120-5.
59. Kleindorfer D, Broderick J, Khoury J, Flaherty M, Woo D, Alwell K, et al. The unchanging incidence and case-fatality of stroke in the 1990s: a population-based study. 2006;37(10):2473-8.
60. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. 2004;35(2):426-31.
61. Zhang Y, Galloway JM, Welty TK, Wiebers DO, Whisnant JP, Devereux RB, et al. Incidence and risk factors for stroke in American Indians: the Strong Heart Study. 2008;118(15):1577.
62. Feinstein M, Ning H, Kang J, Bertoni A, Carnethon M, Lloyd-Jones DMJC. Racial differences in risks for first cardiovascular events and noncardiovascular death: the Atherosclerosis Risk in Communities study, the Cardiovascular Health Study, and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. 2012;126(1):50-9.

63. 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. 2011;24(2):194-9.
64. Howard VJ, Kleindorfer DO, Judd SE, McClure LA, Safford MM, Rhodes JD, et al. Disparities in stroke incidence contributing to disparities in stroke mortality. 2011;69(4):619-27.
65. Kimball MM, Neal D, Waters MF, Hoh BL, Johnson S, Diseases C. Race and income disparity in ischemic stroke care: Nationwide inpatient sample database, 2002 to 2008. 2014;23(1):17-24.
66. Kleindorfer D, Lindsell C, Alwell KA, Moomaw CJ, Woo D, Flaherty ML, et al. Patients living in impoverished areas have more severe ischemic strokes. 2012;43(8):2055-9.
67. Moon JR, Capistrant BD, Kawachi I, Avendaño M, Subramanian S, Bates LM, et al. Stroke incidence in older US Hispanics: is foreign birth protective? 2012;43(5):1224-9.
68. 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. 2016;86(7):637-42.
69. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSJ. Stroke risk factors, genetics, and prevention. 2017;120(3):472-95.
70. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American heart association/American stroke association stroke council: Cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council; clinical cardiology council; nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: The American academy of neurology affirms the value of this guideline. 2006;37(6):1583-633.
71. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. 2007;6(2):149-61.

72. Floßmann E, Schulz UG, Rothwell PMJS. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. 2004;35(1):212-27.
73. Touzé E, Rothwell PMJS. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. 2008;39(1):16-23.
74. Schulz U, Flossmann E, Rothwell PJS. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. 2004;35(4):819-24.
75. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. 2010;121(11):1304.
76. del Rio-Espinola A, Mendióroz M, Domingues-Montanari S, Pozo-Rosich P, Solé E, Fernández-Morales J, et al. CADASIL management or what to do when there is little one can do. 2009;9(2):197-210.
77. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TSJS. Age-and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40 102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study. 2010;41(12):2768-74.
78. Lubitz SA, Ozcan C, Magnani JW, Käåb S, Benjamin EJ, Ellinor PTJCA, et al. Genetics of atrial fibrillation: implications for future research directions and personalized medicine. 2010;3(3):291-9.
79. Traylor M, Farrall M, Holliday EG, Sudlow C, Hopewell JC, Cheng Y-C, et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. 2012;11(11):951-62.
80. Matarin M, Brown WM, Singleton A, Hardy JA, Meschia JFJS. Whole genome analyses suggest ischemic stroke and heart disease share an association with polymorphisms on chromosome 9p21. 2008;39(5):1586-9.

81. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, Styrkarsdottir U, Helgadóttir A, Gschwendtner A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. 2008;64(4):402-9.
82. Members WG, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. 2012;125(1):188-97.
83. Stansbury JP, Jia H, Williams LS, Vogel WB, Duncan PWJS. Ethnic disparities in stroke: epidemiology, acute care, and postacute outcomes. 2005;36(2):374-86.
84. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow CJB. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. 1996;313(7050):147.
85. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. 2008;39(5):1647-52.
86. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. 2002;287(8):1003-10.
87. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. 2003;289(19):2560-71.
88. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. 2010;375(9718):895-905.

89. Suchy-Dicey AM, Wallace ER, Elkind MS, Aguilar M, Gottesman RF, Rice K, et al. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. 2013;26(10):1210-7.
90. Zhao D, Liu J, Wang W, Zeng Z, Cheng J, Liu J, et al. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project. 2008;39(6):1668-74.
91. Guzik A, Bushnell CJ, Li N. Stroke epidemiology and risk factor management. 2017;23(1):15-39.
92. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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. 2014;45(7):2160-236.
93. Chen R, Ovbiagele B, Feng W, Jia T, et al. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. 2016;351(4):380-6.
94. 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. 2012;43(5):1212-7.
95. Sui X, Lavie CJ, Hooker SP, Lee D-C, Colabianchi N, Lee C-D, et al., editors. A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men. Mayo Clinic Proceedings; 2011: Elsevier.
96. Ashburner JM, Go AS, Chang Y, Fang MC, Fredman L, Applebaum KM, et al. Effect of diabetes and glycemic control on ischemic stroke risk in AF patients: ATRIA study. 2016;67(3):239-47.
97. Kaplan RC, Tirschwell D, Longstreth W, Manolio T, Heckbert S, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. 2005;65(6):835-42.

98. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. 2005;28(2):355-9.
99. Anselmino M, Malmberg K, Öhrvik J, Rydén L, Prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. 2008;15(2):216-23.
100. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. 2008;358(6):580-91.
101. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman AJ. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. 2016;164(8):542-52.
102. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. 1995;83-8.
103. Wilcox R, Bousser M-G, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). 2007;38(3):865-73.
104. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. 2016;374(14):1321-31.
105. Nishimura R. The study to prevent non-Insulin dependent diabetes mellitus trial (acarbose). 2005;63:478-82.

106. Yiin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. 2014;130(15):1236-44.
107. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. 2014;129(21):2094-9.
108. Kamel H, Elkind MS, Bhave PD, Navi BB, Okin PM, Iadecola C, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. 2013;44(6):1550-4.
109. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, Pilotto A, Narula N, Favalli V, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A. 2013;6(1):27-36.
110. O'Neal WT, Kamel H, Kleindorfer D, Judd SE, Howard G, Howard VJ, et al. Premature atrial contractions on the screening electrocardiogram and risk of ischemic stroke: the reasons for geographic and racial differences in stroke study. 2016;47(1):53-8.
111. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. 2016;50(5):e1-e88.
112. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern Manhattan Study. 2015;46(11):3208-12.
113. Kamel H, O'Neal WT, Okin PM, Loehr LR, Alonso A, Soliman EZJAon. Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study. 2015;78(5):670-8.
114. Okin PM, Kamel H, Kjeldsen SE, Devereux RBJJoh. Electrocardiographic left atrial abnormalities and risk of incident stroke in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. 2016;34(9):1831-7.

115. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola CJS. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. 2016;47(3):895-900.
116. Longstreth Jr W, Kronmal RA, Thompson JL, Christenson RH, Levine SR, Gross R, et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. 2013;44(3):714-9.
117. Özdemir MJAotTSoc. 2016 European Society of Cardiology Guidelines on Atrial Fibrillation: What is new? 2017;45(1):1-4.
118. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. 2007;68(8):556-62.
119. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin I-F, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. 2001;285(21):2729-35.
120. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim SJS. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. 2000;31(8):1882-8.
121. Tirschwell D, Smith N, Heckbert S, Lemaitre R, Longstreth W, Psaty BJ. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. 2004;63(10):1868-75.
122. Lee JS, Chang P-Y, 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. 2017;40(4):529-37.
123. Zhang X, Patel A, Horibe H. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. 2013;4:562-4.
124. Iso H, Jacobs Jr DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from

stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. 1989;320(14):904-10.

125. Hackam DG, Austin PC, Huang A, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. 2012;69(1):39-45.
126. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul P-JJS. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. 2004;35(12):2902-9.
127. Baigent CJL. Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. 2005;366:1267-78.
128. Lauer A, Greenberg SM, Gurol MEJCar. Statins in intracerebral hemorrhage. 2015;17(8):46.
129. Goldstein L, Amarenco P, Szarek M, Callahan Ar, Hennerici M, Sillesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. 2008;70(24 Part 2):2364-70.
130. Zhou M-l, Zhu L, Wang J, Hang C-h, Shi J-xJJoSR. The inflammation in the gut after experimental subarachnoid hemorrhage. 2007;137(1):103-8.
131. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. 1991;151(6):1141-7.
132. Appel LJ, Angell SY, Cobb LK, Limper HM, Nelson DE, Samet JM, et al. Population-wide sodium reduction: the bumpy road from evidence to policy. 2012;22(6):417-25.

133. Li XY, Cai XL, Bian PD, Hu LRJCn, therapeutics. High salt intake and stroke: Meta- analysis of the epidemiologic evidence. 2012;18(8):691-701.
134. Ascherio A, Rimm E, Hernan M, Giovannucci E, Kawachi I, Stampfer M, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. 1998;98(12):1198-204.
135. Larsson SC, Orsini N, Wolk AJTAjocn. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. 2011;95(2):362-6.
136. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo PJJotACoC. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. 2011;57(10):1210-9.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. 2013;368(14):1279-90.
138. He FJ, Nowson CA, MacGregor GAJTL. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. 2006;367(9507):320-6.
139. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. 1999;282(13):1233-9.
140. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WCJTAjocn. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. 2012;95(5):1190-9.
141. 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. 2012;345:e6698.
142. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hébert JR, Sanchez-Tainta A, Corella D, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric

- measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvencion con DIeta MEDiterranea) trial. 2015;113(6):984-95.
143. McGuire S. US department of agriculture and US department of health and human services, dietary guidelines for americans, 2010. Washington, DC: US government printing office, January 2011. Oxford University Press; 2011.
 144. Tsivgoulis G, Psaltopoulou T, Wadley VG, Alexandrov AV, Howard G, Unverzagt FW, et al. Adherence to a Mediterranean diet and prediction of incident stroke. 2015;46(3):780-5.
 145. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;63(25 Part B):2960-84.
 146. Suk S-H, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. 2003;34(7):1586-92.
 147. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. 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. Elsevier; 2014.
 148. Arenillas JF, Moro MaA, Dávalos AJS. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches. 2007;38(7):2196-203.
 149. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne DJS. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. 2005;36(7):1366-71.
 150. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PAJoim. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes

- mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. 2006;166(1):106-11.
151. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2014;45(5):1545-88.
 152. Kuo S-H, Lee Y-T, Li C-R, Tseng C-J, Chao W-N, Wang P-H, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis score as a prognostic indicator in patients with pyogenic liver abscess. 2013;31(6):916-21.
 153. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet LJA. Exploring the relationship between alcohol consumption and non- fatal or fatal stroke: a systematic review. 2001;96(12):1743-56.
 154. Rantakömi SH, Laukkanen JA, Sivenius J, Kauhanen J, Kurl SJJ. Alcohol consumption and the risk of stroke among hypertensive and overweight men. 2013;260(2):534-9.
 155. Hillbom M, Saloheimo P, Juvela SJ. Alcohol consumption, blood pressure, and the risk of stroke. 2011;13(3):208-13.
 156. Esse K, Fossati- Bellani M, Traylor A, Martin- Schild SJB, et al. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. 2011;1(1):44-54.
 157. Ho EL, Josephson SA, Lee HS, Smith WSJ. Cerebrovascular complications of methamphetamine abuse. 2009;10(3):295-305.
 158. Brust JCM. Neurological aspects of substance abuse: Butterworth-Heinemann; 2004.
 159. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. 2008;39(9):2439-43.
 160. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WBJ. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. 1991;22(3):312-8.

161. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2014;45(12):3754-832.
162. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJJJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. 2000;284(6):706-12.
163. Fagerström KJD. The epidemiology of smoking. 2002;62(2):1-9.
164. Robbins AS, Manson JE, Lee I-M, Satterfield S, Hennekens CHJAoIM. Cigarette smoking and stroke in a cohort of US male physicians. 1994;120(6):458-62.
165. Song Y-M, Cho H-JJS. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men. 2008;39(9):2432-8.
166. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LAJAjopm. Secondhand smoke exposure and stroke: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. 2015;49(6):e89-e97.
167. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JOJAom. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. 2012;44(6):588-97.
168. Heaton C, Fiore MCJRc. Treating tobacco use and dependence: 2008 update US Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. 2008;53(9):1217-22.
169. Yatsuya H, Folsom AR, epidemiology AIJAjo. Risk of incident cardiovascular disease among users of smokeless tobacco in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. 2010;172(5):600-5.

170. Hansson J, Galanti MR, Hergens M-P, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, et al. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. 2012;27(10):771-9.
171. Boffetta P, Straif KJB. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. 2009;339:b3060.
172. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, Bullen C, Chaloupka F, Piano MR, et al. Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. 2014;130(16):1418-36.
173. Lancet ERFCJT. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. 2010;375(9709):132-40.
174. Zhou Y, Han W, Gong D, Man C, Fan YJCa. Hs-CRP in stroke: a meta-analysis. 2016;453:21-7.
175. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Silleesen H, Nordestgaard BGJNEJoM. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. 2008;359(18):1897-908.
176. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen Y-C, Woollard KJ, Bassler N, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. 2009;105(2):128-37.
177. Thompson D, Pepys MB, Wood SPJs. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. 1999;7(2):169-77.
178. Fujita Y, Yamaguchi S, Kakino A, Iwamoto S, Yoshimoto R, Sawamura TJCc. Lectin-like oxidized LDL receptor 1 is involved in CRP-mediated complement activation. 2011;57(10):1398-405.
179. Libby PJA, thrombosis,, biology v. Inflammation in atherosclerosis. 2012;32(9):2045-51.

180. Elkind MS, Ramakrishnan P, Moon YP, Boden-Albala B, Liu KM, Spitalnik SL, et al. Infectious burden and risk of stroke: the northern Manhattan study. 2010;67(1):33-8.
181. Ovbiagele B, Nath AJN. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. 2011;76(5):444-50.
182. Chow FC, He W, Bacchetti P, Regan S, Feske SK, Meigs JB, et al. Elevated rates of intracerebral hemorrhage in individuals from a US clinical care HIV cohort. 2014;83(19):1705-11.
183. Gutierrez J, Goldman J, Dwork AJ, Elkind MS, Marshall RS, Morgello SJN. Brain arterial remodeling contribution to nonembolic brain infarcts in patients with HIV. 2015;85(13):1139-45.
184. Sabin CA, Ryom L, De Wit S, Mocroft A, Phillips AN, Worm SW, et al. Associations between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. 2013;27(17):2735-48.
185. Gutierrez J, Elkind MS, Marshall RSJAc. Cardiovascular profile and events of US adults 20–49 years with HIV: results from the NHANES 1999–2008. 2013;25(11):1385-91.
186. Elkind MSJCoin. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. 2007;20(1):51-7.
187. Elkind MS, Carty CL, O'Meara ES, Lumley T, Lefkowitz D, Kronmal RA, et al. Hospitalization for infection and risk of acute ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study. 2011;42(7):1851-6.
188. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar- Jahromi M, Rees KJCDoSr. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. 2015(5).
189. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance PJNEJoM. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. 2004;351(25):2611-8.
190. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJJc. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. 2014;146(5):1187-95.

191. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-CH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. 2015;313(3):264-74.
192. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, Kronmal R, Dwivedi G, Newman AB, et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. 2015;170(2):306-12. e6.
193. Dalager-Pedersen M, Søgaard M, Schönheyder HC, Nielsen H, Thomsen RWJC. Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. 2014;129(13):1387-96.
194. Tonne C, Halonen JI, Beevers SD, Dajnak D, Gulliver J, Kelly FJ, et al. Long-term traffic air and noise pollution in relation to mortality and hospital readmission among myocardial infarction survivors. 2016;219(1):72-8.
195. Mostofsky E, Schwartz J, Coull BA, Koutrakis P, Wellenius GA, Suh HH, et al. Modeling the association between particle constituents of air pollution and health outcomes. 2012;176(4):317-26.
196. O'Donnell MJ, Fang J, Mittleman MA, Kapral MK, Wellenius GAJE. Fine particulate air pollution (PM_{2.5}) and the risk of acute ischemic stroke. 2011;22(3):422.
197. Maheswaran R, Pearson T, Smeeton NC, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CDJS. Outdoor air pollution and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke: a small-area level ecological study. 2012;43(1):22-7.
198. Wing JJ, Adar SD, Sánchez BN, Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LDJE. Ethnic differences in ambient air pollution and risk of acute ischemic stroke. 2015;143:62-7.

199. Çevik Y, Doğan NÖ, Daş M, Ahmedali A, Kul S, Bayram HJ. The association between weather conditions and stroke admissions in Turkey. 2015;59(7):899-905.
200. İhsan Ökten A, Güzel A. Beynin Arteryel Anatomisi. 2012.
201. Menshawi K, Mohr JP, Gutierrez JJ. A functional perspective on the embryology and anatomy of the cerebral blood supply. 2015;17(2):144.
202. Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the supraclinoid portion of the internal carotid artery. 1981;55(4):560-74.
203. Paul W. Brazis, Jose C. Masdeu, Biller J. Nörolojide Klinik Lokalizasyonlar. Beşinci Baskı ed. Ankara: Öncü Basımevi; 2009. 521-57 p.
204. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy HJ. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. 1998;50(6):1699-708.
205. Duus P. Nörolojik Tanıda Lokalizasyon. Üçüncü Baskı ed. Ankara: Palme Yayınevi; 2001. 301-20 p.
206. Perlmutter D, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the distal anterior cerebral artery. 1978;49(2):204-28.
207. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Lenkey C, Mitchell RJ. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. 1981;54(2):151-69.
208. Cary D. Alberstone, Edward C. Benzel, Imad M. Najm, Steinmetz MP. Nörolojik Tanının Anatomik Temelleri. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2012. 514-42 p.
209. Stefani MA, Schneider FL, Marrone ACH, Severino AG. Influence of the gender on cerebral vascular diameters observed during the magnetic resonance angiographic examination of willis circle. 2013;56(1):45-52.

210. Özdemir DHİ. Temel Tıbbi Radyolojik Görüntüleme Teknikleri. İstanbul: Ezgi Matbaacılık; 2015. 211 p.
211. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PNJAJoP-R, Integrative, Physiology C. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. 2015;310(5):R398-R413.
212. Venkat P, Chopp M, Chen JJCmj. New insights into coupling and uncoupling of cerebral blood flow and metabolism in the brain. 2016;57(3):223-8.
213. Back TJC, neurobiology m. Pathophysiology of the ischemic penumbra—revision of a concept. 1998;18(6):621-38.
214. Hossmann KAJAoNOJotANA, Society tCN. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. 1994;36(4):557-65.
215. Johansson BB, Grabowski MJBP. Functional recovery after brain infarction: plasticity and neural transplantation. 1994;4(1):85-95.
216. Baron J-CJCoin. Recent advances in mesoscopic-scale imaging in animal models of ischemic stroke. 2016;29(1):104-11.
217. Baron J-CJCD. How healthy is the acutely reperfused ischemic penumbra? 2005;20(Suppl. 2):25-31.
218. Heiss W-DJIjos. The concept of the penumbra: can it be translated to stroke management? 2010;5(4):290-5.
219. Furlan M, Marchal G, Derlon JM, Baron JC, Viader FJAoNOJotANA, Society tCN. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. 1996;40(2):216-26.
220. Deb P, Sharma S, Hassan KJP. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. 2010;17(3):197-218.
221. Shattil SJ, Newman PJJB. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. 2004;104(6):1606-15.

222. Franco AT, Corken A, Ware JJB. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. 2015;126(5):582-8.
223. Packham MAJ. *Clinical pharmacology*. Role of platelets in thrombosis and hemostasis. 1994;72(3):278-84.
224. Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H. *J Thromb Haemostasis*. Platelets in hemostasis and thrombosis: novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. 2015;29(6):437.
225. Bizzozero G. *Atti della Società di Scienze Mediche di Padova*. Su di un nuovo elemento morfologico del sangue dei mammiferi e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione. 1881;17(3).
226. Andrews RK, Berndt MC. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Platelet physiology and thrombosis. 2004;114(5-6):447-53.
227. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. *Clinical Hematology*. Adhesion mechanisms in platelet function. 2007;100(12):1673-85.
228. Nieswandt B, Watson SP. *Blood*. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? 2003;102(2):449-61.
229. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. *Blood*. von Willebrand factor to the rescue. 2009;113(21):5049-57.
230. Gardiner EE, Arthur JF, Shen Y, Karunakaran D, Moore LA, Am Esch JS, et al. *Blood*. GPIIb/IIIa-selective activation of platelets induces platelet signaling events comparable to GPVI activation events. 2010;21(4):244-52.
231. Ruggeri ZM. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Structure and function of von Willebrand factor. 1999;82(08):576-84.
232. Fredrickson BJ, Dong J-F, McIntire LV, López JA. *Blood*. Shear-dependent rolling on von Willebrand factor of mammalian cells expressing the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. 1998;92(10):3684-93.

233. Farndale R, Sixma J, Barnes MJ, De Groot PGJJoT, Haemostasis. The role of collagen in thrombosis and hemostasis. 2004;2(4):561-73.
234. Nieswandt B, Brakebusch C, Bergmeier W, Schulte V, Bouvard D, Mokhtari-Nejad R, et al. Glycoprotein VI but not $\alpha 2\beta 1$ integrin is essential for platelet interaction with collagen. 2001;20(9):2120-30.
235. Kato K, Kanaji T, Russell S, Kunicki TJ, Furihata K, Kanaji S, et al. The contribution of glycoprotein VI to stable platelet adhesion and thrombus formation illustrated by targeted gene deletion. 2003;102(5):1701-7.
236. Massberg S, Gawaz M, Grüner S, Schulte V, Konrad I, Zohlnhöfer D, et al. A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall in vivo. 2003;197(1):41-9.
237. Li Z, Zhang G, Le Breton GC, Gao X, Malik AB, Du XJJoBC. Two waves of platelet secretion induced by thromboxane A₂ receptor and a critical role for phosphoinositide 3-kinases. 2003;278(33):30725-31.
238. Gachet CJT, haemostasis. ADP receptors of platelets and their inhibition. 2001;86(07):222-32.
239. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn HJBr. Platelets at work in primary hemostasis. 2011;25(4):155-67.
240. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HRJA, thrombosis,, biology v. Platelets and thrombin generation. 2002;22(9):1381-9.
241. Walsh TG, Metharom P, Berndt MCJP. The functional role of platelets in the regulation of angiogenesis. 2015;26(3):199-211.
242. Alexandru N, Andrei E, Dragan E, Georgescu AJBotc. Interaction of platelets with endothelial progenitor cells in the experimental atherosclerosis: Role of transplanted endothelial progenitor cells and platelet microparticles. 2015;107(6):189-204.

243. Fuentes Q E, Fuentes Q F, Andrés V, Pello OM, de Mora JF, Palomo G IJP. Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis. 2013;24(4):255-62.
244. Perry JM, McCabe KKJEmcoNA. Recognition and initial management of acute ischemic stroke. 2012;30(3):637-57.
245. Southerland AMJCLLiN. Clinical evaluation of the patient with acute stroke. 2017;23(1):40-61.
246. Caplan LRJN. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. 1989;39(9):1246-.
247. Fisher CMJAon. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. 1979;36(2):65-73.
248. Pearce JJJon, neurosurgery,, psychiatry. Dechambre's description of lacunes, 1838. 1990;53(2):134.
249. Regenhardt RW, Das AS, Ohtomo R, Lo EH, Ayata C, Gurol MEJJoS, et al. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. 2019.
250. Fisher CMJN. Lacunar strokes and infarcts: a review. 1982;32(8):871-.
251. Caplan LRJJos. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology. 2015;17(1):2.
252. Fisher CJAn. The arterial lesions underlying lacunes. 1969;12(1):1-15.
253. Vermeer SE, Longstreth Jr WT, Koudstaal PJJTLN. Silent brain infarcts: a systematic review. 2007;6(7):611-9.
254. Loeb C, Gandolfo C, Croce R, Conti MJS. Dementia associated with lacunar infarction. 1992;23(9):1225-9.
255. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LRJJn. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: A review. 2018;75(10):1273-81.

256. Norrving BJTLN. Long-term prognosis after lacunar infarction. 2003;2(4):238-45.
257. Amarenco P, HAUW J-JJB. Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery: a clinicopathological study of 20 cases. 1990;113(1):139-55.
258. ADAMS RDJAoN, Psychiatry. Occlusion of the anterior inferior cerebellar artery. 1943;49(5):765-70.
259. Amarenco PJN. The spectrum of cerebellar infarctions. 1991;41(7):973-.
260. Allan H. Ropper, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8. Baskı ed. Ankara: Öncü Basımevi; 2006.
261. Kase C, Norrving B, Levine S, Babikian V, Chodosh E, Wolf P, et al. Cerebellar infarction. Clinical and anatomic observations in 66 cases. 1993;24(1):76-83.
262. Strominger NL, Demarest RJ, Laemle LB. Brainstem: Medulla, Pons, and Midbrain. Noback's Human Nervous System, Seventh Edition: Springer; 2012. p. 217-38.
263. Querol-Pascual MR, editor Clinical approach to brainstem lesions. Seminars in Ultrasound, CT and MRI; 2010: Elsevier.
264. Blumenfeld H. Neuroanatomy through clinical cases. 2002.
265. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli FJS. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. 1988;19(9):1083-92.
266. Burger KM, Tuhirim S, Naidich TPJNC. Brainstem vascular stroke anatomy. 2005;15(2):297-324.
267. Kumral E, Bayülkem G, Evyapan DJJon. Clinical spectrum of pontine infarction. 2002;249(12):1659-70.

268. Kumral E, Bayulkem G, Akyol A, Yunten N, Sirin H, Sagduyu AJS. Mesencephalic and associated posterior circulation infarcts. 2002;33(9):2224-31.
269. Kameda W, Kawanami T, Kurita K, Daimon M, Kayama T, Hosoya T, et al. Lateral and medial medullary infarction: a comparative analysis of 214 patients. 2004;35(3):694-9.
270. Marx JJ, Thömke FJJon. Classical crossed brain stem syndromes: myth or reality? 2009;256(6):898-903.
271. Silverman IE, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SLJAon. The crossed paralyses: the original brain-stem syndromes of Millard-Gubler, Foville, Weber, and Raymond-Cestan. 1995;52(6):635-8.
272. Bassetti C, Bogousslavsky J, Barth A, Regli FJN. Isolated infarcts of the pons. 1996;46(1):165-75.
273. Pergami P, Poloni T, Imbesi F, Ceroni M, Simonetti FJNS. Dejerine's syndrome or Spiller's syndrome? 2001;22(4):333-6.
274. Kim JS, Kim HG, Chung CSJS. Medial medullary syndrome: report of 18 new patients and a review of the literature. 1995;26(9):1548-52.
275. Kim JSJB. Pure lateral medullary infarction: clinical-radiological correlation of 130 acute, consecutive patients. 2003;126(8):1864-72.
276. Sacco RL, Freddo L, Bello JA, Odel JG, Onesti ST, Mohr JJAon. Wallenberg's lateral medullary syndrome: clinical-magnetic resonance imaging correlations. 1993;50(6):609-14.
277. Nowak DA, Topka HRJJon. The clinical variability of Wallenberg's syndrome. 2006;253(4):507-11.
278. BRAZIS PW, editor Ocular motor abnormalities in Wallenberg's lateral medullary syndrome. Mayo Clinic Proceedings; 1992: Elsevier.
279. Mossuto-Agatiello L, Kniahynicki CJJon. The hemimedullary syndrome: case report and review of the literature. 1990;237(3):208-12.

280. Lyden PD, Lau GTJS. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. 1991;22(11):1345-52.
281. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KRJS. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. 1996;27(10):1817-20.
282. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. 1989;20(7):864-70.
283. Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams Jr HP, Tomsick T, Barsan WG, et al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. 1989;20(7):871-5.
284. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch K, Mascha E, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. 1994;25(11):2220-6.
285. Lyden PJS. Using the national institutes of health stroke scale: a cautionary tale. 2017;48(2):513-9.
286. Adams H, Davis P, Leira E, Chang K-C, Bendixen B, Clarke W, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). 1999;53(1):126-.
287. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. 2007;369(9558):275-82.
288. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, et al. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-day mortality in Medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. 2012;1(1):e000034.

289. Pezzella FR, Pozzessere C, Siniscalchi A, Gallelli L, Anticoli SJHt. The cloud stroke unit: 24-hour acute stroke expertise-on-demand. 2013;91(4):81-6.
290. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PDJS. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: prospective reliability and validity. 2002;33(5):1261-6.
291. Lyden P, Claesson L, Havstad S, Ashwood T, Lu MJAon. Factor analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in patients with large strokes. 2004;61(11):1677-80.
292. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler JJS. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. 2009;40(7):2507-11.
293. Josephson SA, Hills NK, Johnston SCJCD. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. 2006;22(5-6):389-95.
294. Woo D, Broderick JP, Kothari RU, Lu M, Brott T, Lyden PD, et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? 1999;30(11):2355-9.
295. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right-and left-hemisphere ischemic stroke? 2002;33(4):954-8.
296. Dewey HM, Donnan GA, Freeman EJ, Sharples CM, Macdonell RA, McNeil JJ, et al. Interrater Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: Rating by Neurologists and Nurses in a Community-Based Stroke Incidence Study. 1999;9(6):323-7.
297. Frankel MR, Morgenstern L, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley B, Broderick J, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. 2000;55(7):952-9.

298. Cooray C, Fekete K, Mikulik R, Lees KR, Wahlgren N, Ahmed NJJoS. Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis. 2015;10(6):822-9.
299. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M-L, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. 2013;44(4):1153-7.
300. Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soenne L, Ahmed N, Wahlgren N, et al. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. 2011;42(6):1638-43.
301. Nouh A, Remke J, Ruland SJFin. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. 2014;5:30.
302. Inoa V, Aron AW, Staff I, Fortunato G, Sansing LHJCD. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. 2014;37(4):251-5.
303. Siniscalchi A, Sztajzel R, Malferrari G, Gallelli LJHt. The National Institutes of Health Stroke Scale: its role in patients with posterior circulation stroke. 2017;95(4):79-81.
304. Gur AY, Lampl Y, Gross B, Royter V, Shopin L, Bornstein NMJCn, et al. A new scale for assessing patients with vertebrobasilar stroke—the Israeli Vertebrobasilar Stroke Scale (IVBSS): Inter-rater reliability and concurrent validity. 2007;109(4):317-22.
305. Quinn T, Dawson J, Walters MJSmj. Dr John Rankin; his life, legacy and the 50th anniversary of the Rankin Stroke Scale. 2008;53(1):44-7.
306. Rankin JJSmj. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. 1957;2(5):200-15.

307. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow CJoN, Neurosurgery, Psychiatry. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. 1991;54(12):1044-54.
308. Group ISTCJTL. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. 1997;349(9065):1569-81.
309. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). 1995;274(13):1017-25.
310. Greshman G, Alexander DJS. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke []. 1997;28(15):1522-6.
311. Marler JJNEJM. The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. 1995;333:1581-7.
312. Broderick JP, Adeoye O, Elm JJS. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials. 2017;48(7):2007-12.
313. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJJCia. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. 2013;8:201.
314. Lees KR, Bath PM, Schellinger PD, Kerr DM, Fulton R, Hacke W, et al. Contemporary outcome measures in acute stroke research: choice of primary outcome measure. 2012;43(4):1163-70.
315. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. 2016;387(10029):1723-31.
316. Goyal M, Ganesh A, Brown S, Menon BK, Hill MDJJoS. Suggested modification of presentation of stroke trial results. 2018;13(7):669-72.

317. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener H-C, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. 2006;354(6):588-600.
318. Quinn T, Dawson J, Walters M, Lees KJIJoS. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. 2009;4(3):200-5.
319. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DMJTJoem. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. 2012;42(5):559-65.
320. Wardlaw J, Brazzelli M, Miranda H, Chappell F, McNamee P, Scotland G, et al. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. 2014.
321. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock PJS. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. 2004;35(11):2477-83.
322. Barber P, Hill M, Eliasziw M, Demchuk A, Pexman J, Hudon M, et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. 2005;76(11):1528-33.
323. Heidenreich J, Hsu D, Wang G, Jesberger J, Tarr R, Zaidat O, et al. Magnetic resonance imaging results can affect therapy decisions in hyperacute stroke care. 2008;49(5):550-7.
324. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. 2007;369(9558):293-8.
325. Saver JL, Goyal M, Van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. 2016;316(12):1279-89.

326. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S, Kenmuir CL, Giurgiutiu D-V, Horev A, et al. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. 2017;9(4):340-5.
327. Messé SR, Khatri P, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Bhatt DL, et al. Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV tPA?: Results from a national registry. 2016;87(15):1565-74.
328. Zaidi SF, Shawver J, Morales AE, Salahuddin H, Tietjen G, Lindstrom D, et al. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. 2017;9(7):631-5.
329. Neurology I-CGJTL. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. 2015;14(5):485-96.
330. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SRJS. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. 2005;36(10):2110-5.
331. Demchuk AM, Khan F, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel S, et al. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: evaluation of the NINDS rt-PA Stroke Study. 2008;26(2):120-5.
332. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2018;49(3):e46-e99.
333. Qureshi A, Ezzeddine M, Nasar A, Suri M, Kirmani J, Janjua N, et al. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? 2006;66(8):1171-4.
334. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous

- thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. 2016;73(6):675-83.
335. Charidimou A, Shoamanesh A, Neurology IM-MIJ. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis. 2016;87(15):1534-41.
336. Disorders NIoN, Medicine Sr-PSSGJNEJo. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. 1995;333(24):1581-8.
337. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. 2006;60(5):508-17.
338. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJJCdosr. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. 2014(7).
339. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. 2012;366(12):1099-107.
340. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS) evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. 2006;37(5):1227-31.
341. Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ, Wintermark M, Worrall BB, Southerland AMJS. Safety of computed tomographic angiography in the evaluation of patients with acute stroke: a single-center experience. 2016;47(8):2045-50.
342. Lima F, Lev M, Levy R, Silva G, Ebril M, De Camargo É, et al. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. 2010;31(5):817-21.

343. Hopyan J, Gladstone D, Mallia G, Schiff J, Fox A, Symons S, et al. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. 2008;29(10):1826-30.
344. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, Puetz V, Subramaniam S, Coutts SB, et al. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. 2007;38(8):2364-6.
345. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. 2018;378(1):11-21.
346. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. 2018;378(8):708-18.
347. Berkhemer OA, Jansen IG, Beumer D, Fransen PS, Van Den Berg LA, Yoo AJ, et al. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. 2016;47(3):768-76.
348. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, et al. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the interventional management of stroke III trial. 2015;46(5):1239-44.
349. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. 2014;312(3):259-68.
350. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RAJJ. Acute stroke intervention: a systematic review. 2015;313(14):1451-62.
351. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, Bruno A, Connors J, 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. 2013;44(3):870-947.

352. Demaerschalk BM, Yip TRJS. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. 2005;36(11):2500-3.
353. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis KJS. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy using stent retrievers in acute ischemic stroke. 2015;46(9):2591-8.
354. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. 1999;340(23):1781-7.
355. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JLJS. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. 2009;40(6):2079-84.
356. ATLANTIS TJTL. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. 2004;363(9411):768-74.
357. Hacke WJNEJM. for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) Investigators. Alteplase compared with placebo within 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. 2008;359:1317-29.
358. Adams Jr HP, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. 2007;115(20):e478-e534.
359. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. 2008;359(13):1317-29.

360. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). 1998;352(9136):1245-51.
361. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton SJS. The rtPA (Alteplase) 0-to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) Results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. 2000;31(4):811-6.
362. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial. 1999;282(21):2019-26.
363. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. 1992;42(5):976-.
364. Lancet I-CGJT. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. 2012;379(9834):2352-63.
365. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. 2008;7(4):299-309.
366. Rother J, Schellinger P, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach J, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke < 6 hours. 2002;33(10):2438-45.
367. Hacke WJF. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke—an update. 1994;8:216-20.

368. del Zoppo GJ, Pessin MS, Mori E, Hacke W, editors. Thrombolytic intervention in acute thrombotic and embolic stroke. *Seminars in neurology*; 1991: © 1991 by Thieme Medical Publishers, Inc.
369. Marler JR, Tilley B, Lu M, Brott TG, Lyden P, Grotta J, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *2000*;55(11):1649-55.
370. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *2014*;311(16):1632-40.
371. Xian Y, Xu H, Lytle B, Blevins J, Peterson ED, Hernandez AF, et al. Use of strategies to improve door-to-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from target: stroke. *2017*;10(1):e003227.
372. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *2014*;384(9958):1929-35.
373. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *2015*;46(10):3020-35.
374. Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *2010*;375(9727):1695-703.
375. von Kummer R, Mori E, Truelsen T, Jensen J-KS, Grønning BA, Fiebich JB, et al. Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery

- occlusion stroke: the DIAS-4 trial (efficacy and safety study of desmoteplase to treat acute ischemic stroke). 2016;47(12):2880-7.
376. Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen J-KS, Ravn GM, Grønning BA, et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3–9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. 2015;14(6):575-84.
377. Haley Jr EC, Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. 2010;41(4):707.
378. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. 2017;16(10):781-8.
379. Nacu A, Kvistad CE, Naess H, Øygarden H, Logallo N, Assmus J, et al. NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study) Randomized Controlled Contrast-Enhanced Sonothrombolysis in an Unselected Acute Ischemic Stroke Population. 2017;48(2):335-41.
380. Ekizoğlu EJTJN. Stent-retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. 2016;22:35-6.
381. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafé A, Castaño C, Chapot R, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. 2013;44(10):2802-7.
382. Phan K, Zhao DF, Phan S, Huo YR, Mobbs RJ, Rao PJ, et al. Endovascular therapy including thrombectomy for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. 2016;29:38-45.

383. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. 2013;368(10):904-13.
384. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. 2013;368(10):914-23.
385. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. 2015;372(1):11-20.
386. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. 2015;372(11):1009-18.
387. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. 2015;372(11):1019-30.
388. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. 2015;372(24):2296-306.
389. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. 2015;372(24):2285-95.
390. Chen C-J, Ding D, Starke RM, Mehndiratta P, Crowley RW, Liu KC, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. 2015;85(22):1980-90.
391. Furie KL, Jayaraman MV. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. Am Heart Assoc; 2018.
392. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. 2016;15(11):1138-47.

393. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, et al. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. 2016;47(3):798-806.
394. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2016;11(1):e0147287.
395. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa MA, Fugate JE, et al. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. 2013;44(9):2509-12.
396. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, Kemp S, McTaggart R, Zaharchuk G, et al. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICI reperfusion with infarct growth and clinical outcome. 2014;6(10):724-8.
397. Chen Z-MJTL. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. 1997;349(9066):1641-9.
398. Gubitz G, Sandercock P, Counsell CJTCdosr. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. 2000(2):CD000029-CD.
399. Ciccone A, Motto C, Abraha I, Cozzolino F, Santilli IJS. Glycoprotein IIb-IIIa Inhibitors for Acute Ischemic Stroke. 2014;45(8):e155-e6.
400. Adams Jr HP, Effron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). 2008;39(1):87-99.
401. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. 2013;369(1):11-9.

402. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Battenhouse H, Conwit R, et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. 2013;8(6):479-83.
403. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. 2016;375(1):35-43.
404. Whiteley WN, Adams Jr HP, Bath PM, Berge E, Sandset PM, Dennis M, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. 2013;12(6):539-45.
405. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJJCDoSr. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. 2015(3).
406. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Radovic V, Siddiqui AH, Levy EI, et al. Intravenous heparin for the treatment of intraluminal thrombus in patients with acute ischemic stroke: a case series. 2013;5(2):144-50.
407. Vellimana AK, Kadkhodayan Y, Rich KM, Cross DT, Moran CJ, Zazulia AR, et al. Symptomatic patients with intraluminal carotid artery thrombus: outcome with a strategy of initial anticoagulation. 2013;118(1):34-41.
408. Kate M, Gioia L, Buck B, Sivakumar L, Jeerakathil T, Shuaib A, et al. Dabigatran therapy in acute ischemic stroke patients without atrial fibrillation. 2015;46(9):2685-7.
409. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, et al. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke). 2017;48(6):1608-16.
410. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, Hussain D, Kalashyan H, Buck B, et al. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in

- hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study. 2016;47(7):1917-9.
411. Chang TS, Jensen MBJCDoSR. Haemodilution for acute ischaemic stroke. 2014(8).
 412. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, Martin RH, Moy CS, Barsan WG, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) Part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. 2013;12(11):1049-58.
 413. Martin RH, Yeatts SD, Hill MD, Moy CS, Ginsberg MD, Palesch YYJS. Alias (albumin in acute ischemic stroke) trials: analysis of the combined data from parts 1 and 2. 2016;47(9):2355-9.
 414. Bennett MH, Weibel S, Wasiak J, Schnabel A, French C, Kranke PJCdosr. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. 2014(11).
 415. Heyboer III M, Sharma D, Santiago W, McCulloch NJAiwc. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. 2017;6(6):210-24.
 416. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, et al. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. 2015;33(2):339-45.
 417. Muscari A, Puddu GM, Serafini C, Fabbri E, Vizioli L, Zoli MJNr. Predictors of short-term improvement of ischemic stroke. 2013;35(6):594-601.
 418. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown RDJN. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. 2005;65(8):1179-83.
 419. Okumura K, Ohya Y, Maehara A, Wakugami K, Iseki K, Takishita SJJoh. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. 2005;23(6):1217-23.

420. Ko S-B. Critical and Medical Management in Acute Stage of Ischemic Stroke. *Stroke Revisited: Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke*: Springer; 2017. p. 157-69.
421. Butcher K, Christensen S, Parsons M, De Silva DA, Ebinger M, Levi C, et al. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. 2010;41(1):72-7.
422. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. 2012;43(6):1524-31.
423. Endo K, Kario K, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, et al. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. 2013;44(3):816-8.
424. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka I, Melkas S, Sairanen T, Sibolt G, et al. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. 2016;23(12):1757-62.
425. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou MJTs. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis. 2016;7(3):186-91.
426. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. 2017;12(6):641-52.
427. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. 2010;9(8):767-75.

428. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen C-S, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. 2014;311(5):479-89.
429. Lancet ETIJT. 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. 2015;385(9968):617-28.
430. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. 2015;41(5):823-32.
431. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, et al. Results of the ICTuS 2 trial (intravascular cooling in the treatment of stroke 2). 2016;47(12):2888-95.
432. Geurts M, Petersson J, Brizzi M, Olsson-Hau S, Luijckx G-J, Algra A, et al. COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial) A Multicenter, Open, Randomized, Phase II, Clinical Trial. 2017;48(1):219-21.
433. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, Forbes JJHTA-S-. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. 2006;10(2).
434. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PMJCDoSR. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. 2012(10).
435. Lancet CTCJT. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. 2013;382(9891):516-24.
436. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P, journal ESOJEs. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for

prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. 2016;1(1):6-19.

437. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJJNNP. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. 2014;85(2):198-206.
438. Lapchak PAJAom. Taking a light approach to treating acute ischemic stroke patients: transcranial near-infrared laser therapy translational science. 2010;42(8):576-86.
439. Stemer AB, Huisa BN, Zivin JAJCcr. The evolution of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke, including a pooled analysis of NEST-1 and NEST-2. 2010;12(1):29-33.
440. Zivin JA, Albers GW, Bornstein N, Chippendale T, Dahlof B, Devlin T, et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. 2009;40(4):1359-64.
441. Hacke W, Schellinger PD, Albers GW, Bornstein NM, Dahlof BL, Fulton R, et al. Transcranial laser therapy in acute stroke treatment: results of neurothera effectiveness and safety trial 3, a phase III clinical end point device trial. 2014;45(11):3187-93.
442. Raco A, Caroli E, Isidori A, Vangelista T, Salvati MJN. Management of acute cerebellar infarction: one institution's experience. 2003;53(5):1061-6.
443. Agarwalla PK, Stapleton CJ, Ogilvy CSJN. Craniectomy in acute ischemic stroke. 2014;74(suppl_1):S151-S62.
444. Mostofi KJSni. Neurosurgical management of massive cerebellar infarct outcome in 53 patients. 2013;4.
445. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. 2007;6(3):215-22.

446. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, Bhatnagar N, Chang Y, Fei Y, et al. Hemispherectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. 2016;6(11):e014390.
447. Maciel CB, Sheth KN. Malignant MCA stroke: an update on surgical decompression and future directions. 2015;17(7):40.
448. Yang M-H, Lin H-Y, Fu J, Roodrajeetsing G, Shi S-L, Xiao S-W. Decompressive hemispherectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: a systematic review and meta-analysis. 2015;13(4):230-40.
449. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. 2010;38(5):1348-59.
450. Wan Y-H, Nie C, Wang H-L, Huang C-Y. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis. 2014;23(10):2736-47.
451. Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. 2004;3(9):528-36.
452. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. 2017;135(10):e146-e603.
453. Buntin MB, Colla CH, Deb P, Sood N, Escarce JJ. Medicare spending and outcomes after post-acute care for stroke and hip fracture. 2010;48(9):776.
454. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, et al. Management of adult stroke rehabilitation care: a clinical practice guideline. 2005;36(9):e100-e43.
455. Dobkin BH. The clinical science of neurologic rehabilitation: Oxford University Press; 2003.
456. Patel AT, Duncan PW, Lai S-M, Studenski S. The relation between impairments and functional outcomes poststroke. 2000;81(10):1357-63.

457. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Støier M, Olsen TSJAopm, et al. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. 1995;76(5):399-405.
458. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2016;47(6):e98-e169.
459. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. 2010;41(10):2402-48.
460. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel GJTL. Stroke rehabilitation. 2011;377(9778):1693-702.
461. Langhorne P, Coupar F, Pollock AJTLN. Motor recovery after stroke: a systematic review. 2009;8(8):741-54.
462. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, Thrift AG, Ellery F, Collier J, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. 2015;386(9988):46-55.
463. Liu P, Zhou B, Gu D, Zhang L, Han ZJArr. Endothelial progenitor cell therapy in atherosclerosis: a double-edged sword? 2009;8(2):83-93.
464. Jin P, Li X, Chen J, Zhang Z, Hu W, Chen L, et al. Platelet-to-neutrophil ratio is a prognostic marker for 90-days outcome in acute ischemic stroke. 2019;63:110-5.
465. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. 2016;53(6):409-30.

466. Franks ZG, Campbell RA, Weyrich AS, Rondina MTJAotNYAoS. Platelet-leukocyte interactions link inflammatory and thromboembolic events in ischemic stroke. 2010;1207:11.
467. Oz II, Yucel M, Bilici M, Şerifoğlu İ, Sayın R, Ilikhan SU, et al. Is mean platelet volume a reliable marker to predict ischemic stroke in the follow-up of patients with carotid stenosis? 2016;25(2):404-9.
468. Balcik ÖS, Bilen S, Ulusoy EK, Akdeniz D, Uysal S, Ikizek M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. 2013;19(1):92-5.
469. Adunsky A, Hershkowitz M, Atar E, Bakoun M, Poreh AJNr. Infarct volume, neurological severity and PAF binding to platelets of patients with acute cerebral ischemic stroke. 1999;21(7):645-8.
470. Belayev L, Khoutorova L, Atkins K, Cherqui A, Alvarez-Builla J, Bazan NGJBr. LAU-0901, a novel platelet-activating factor receptor antagonist, confers enduring neuroprotection in experimental focal cerebral ischemia in the rat. 2009;1253:184-90.
471. Maegerlein C, Friedrich B, Berndt M, Lucia KE, Schirmer L, Poppert H, et al. Impact of histological thrombus composition on preinterventional thrombus migration in patients with acute occlusions of the middle cerebral artery. 2018;24(1):70-5.
472. D'erasmo E, Acca M, Celi F, Medici F, Palmerini T, Pisani DJJom. Plasma fibrinogen and platelet count in stroke. 1993;24(2-3):185-91.
473. D'erasmo E, Aliberti G, Celi F, Romagnoli E, Vecchi E, Mazzuoli GJJoim. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. 1990;227(1):11-4.
474. O'malley T, Langhorne P, Elton R, Stewart CJS. Platelet size in stroke patients. 1995;26(6):995-9.
475. Mayda-Domaç F, Mısırlı H, Yılmaz MJJoS, Diseases C. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. 2010;19(1):66-72.

476. Chen Z, Huang Y, Li S, Lin J, Liu W, Ding Z, et al. Platelet-to-white blood cell ratio: a prognostic predictor for 90-day outcomes in ischemic stroke patients with intravenous thrombolysis. 2016;25(10):2430-8.
477. Ishikawa T, Shimizu M, Kohara S, Takizawa S, Kitagawa Y, Takagi S, et al. Appearance of WBC-platelet complex in acute ischemic stroke, predominantly in atherothrombotic infarction. 2012;1201230469-.
478. Perez-de-Puig I, Miró-Mur F, Ferrer-Ferrer M, Gelpi E, Pedragosa J, Justicia C, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. 2015;129(2):239-57.
479. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Yun SW, Starkman S, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. 2008;39(2):355-60.
480. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. 2004;35(5):1147-52.
481. Furlan J, Vergouwen M, Fang J, Silver FJ, et al. White blood cell count is an independent predictor of outcomes after acute ischaemic stroke. 2014;21(2):215-22.
482. Klehmet J, Harms H, Richter M, Prass K, Volk H, Dirnagl U, et al. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. 2009;158(3):1184-93.
483. Cetin M, Bakirci EM, Baysal E, Tasolar H, Balli M, Cakici M, et al. Increased platelet distribution width is associated with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombolysis failure. 2014;65(8):737-43.
484. David Bessman J, Williams LJ, Ridgway Gilmer Jr PJ. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in

- normal subjects, and an artifact of other particles. 1981;76(3):289-93.
485. Lamparelli R, Baynes R, Atkinson P, Bezwoda W, Mendelow BJSAmjS-Atvg. Platelet parameters. Part I. Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. 1988;73(1):36-9.
486. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CMJC. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. 2000;102(19):2329-34.
487. Engler R, Schmid-Schönbein G, Pavelec RJTAjop. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. 1983;111(1):98.
488. Horwitz LD, Kaufman D, Kong YJAJop-H, Physiology C. An antibody to leukocyte integrins attenuates coronary vascular injury due to ischemia and reperfusion in dogs. 1997;272(2):H618-H24.
489. Ritter LS, Orozco JA, Coull BM, McDonagh PF, Rosenblum WJS. Leukocyte accumulation and hemodynamic changes in the cerebral microcirculation during early reperfusion after stroke. 2000;31(5):1153-60.
490. Ritter LS, Stempel KM, Coull BM, McDonagh PFJBRfN. Leukocyte-platelet aggregates in rat peripheral blood after ischemic stroke and reperfusion. 2005;6(4):281-8.
491. Marquardt L, Anders C, Buggle F, Palm F, Hellstern P, Grau AJCd. Leukocyte-platelet aggregates in acute and subacute ischemic stroke. 2009;28(3):276-82.
492. Huo Y, Xia LJTim. P-selectin glycoprotein ligand-1 plays a crucial role in the selective recruitment of leukocytes into the atherosclerotic arterial wall. 2009;19(4):140-5.

493. Kupatt C, Habazettl H, Hanusch P, Wichels R, Hahnel D, Becker BF, et al. c7E3Fab reduces postischemic leukocyte-thrombocyte interaction mediated by fibrinogen: implications for myocardial reperfusion injury. 2000;20(10):2226-32.
494. Gomez MA, Karagounis LA, Allen A, Anderson JL, cardiology T-IJTAjo. Effect of cigarette smoking on coronary patency after thrombolytic therapy for myocardial infarction. 1993;72(5):373-8.
495. Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW, George BS, Kereiakes D, Phillips HR, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. 1995;91(2):298-303.
496. Kirtane AJ, Martinezclark P, Rahman AM, Ray KK, Karmaliotis D, Murphy SA, et al. Association of smoking with improved myocardial perfusion and the angiographic characterization of myocardial tissue perfusion after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. 2005;45(2):321-3.
497. Purcell I, Newall N, Farrer MJQ. Lower cardiac mortality in smokers following thrombolysis for acute myocardial infarction may be related to more effective fibrinolysis. 1999;92(6):327-33.
498. Barbash G, White H, Modan M, Diaz R, Hampton J, Heikkila J, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. 1993;87(1):53-8.
499. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle DS, Otterstad JEJBM. The "smoker's paradox" in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. 2011;9(1):97.
500. Angeja BG, Kermgard S, Chen MS, McKay M, Murphy SA, Antman EM, et al. The smoker's paradox: insights from the angiographic substudies of the TIMI trials. 2002;13(3):133-9.
501. Rosenberg RD, Aird WCJNEJoM. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. 1999;340(20):1555-64.

502. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. 2003;107(7):973-7.
503. Barua RS, Sy F, Srikanth S, Huang G, Javed U, Buhari C, et al. Effects of cigarette smoke exposure on clot dynamics and fibrin structure: an ex vivo investigation. 2010;30(1):75-9.
504. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. 2001;103(15):1936-41.
505. Meade T, Imeson J, Stirling YJTL. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. 1987;330(8566):986-8.
506. Kufner A, Nolte CH, Galinovic I, Brunecker P, Kufner GM, Endres M, et al. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. 2013;44(2):407-13.
507. Levine SRJN. Smoke without fire: the complex effects of cigarette smoking on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. 2005;65(2):183.
508. Bang OY, Park HY, Lee PH, Kim GM, Chung CS, Lee KHJJotns. Improved outcome after atherosclerotic stroke in male smoker. 2007;260(1-2):43-8.
509. Askevold ET, Naess H, Thomassen LJJoS, Diseases C. Predictors for recanalization after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. 2007;16(1):21-4.
510. Ovbiagele B, Weir CJ, Saver JL, Muir KW, Lees KRJCD. Effect of smoking status on outcome after acute ischemic stroke. 2006;21(4):260-5.

511. Ovbiagele B, Saver JLJN. The smoking–thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. 2005;65(2):293-5.
512. Stroke Nt-PSSGJ. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. 1997;28(11):2109-18.
513. Aries M, Uyttenboogaart M, Koch M, Langedijk M, Vroomen P, Luijckx G, et al. Does smoking influence outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke? 2009;16(7):819-22.



Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 16.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İntavenöz Trombolitik Tedavi Verilen İskemik İnme Hastalarında Sigara Kullanımı ve Trombosit-Lökosit Oranının Tedavi Etkinliği ve Prognoz Üzerine Etkisi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hasan Hüseyin Karadeli			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0016	Tarih: 16.02.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

[Handwritten Signature]

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 16.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İntavenöz Trombolitik Tedavi Verilen İskemik İnme Hastalarında Sigara Kullanımı ve Trombosit-Lökosit Oranının Tedavi Etkinliği ve Prognoz Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

