

**T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEİN İLK 12 SAATİNDE SAPTANAN
DİFÜZYON-PERFÜZYON MR'DAKİ MISMATCH
VARLIĞININ GİRİŞ KAN ŞEKERİ VE KAN BASINCI
DEĞERLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Selen Gür Özmen

TIPTA UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL – 2012

**T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI**

**AKUT İSKEMİK İNMENİN İLK 12 SAATİNDE SAPTANAN
DİFÜZYON-PERFÜZYON MR'DAKİ MISMATCH
VARLIĞININ GİRİŞ KAN ŞEKERİ VE KAN BASINCI
DEĞERLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Selen Gür Özmen

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Özlem Güngör Tunçer

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2012

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Selen Gür Özmen

İÇİNDEKİLER:

1	ÖZET.....	1
2	SUMMARY.....	2
3	GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
3.1	Hipertansiyon ve Akut İnme.....	3
3.2	Hiperglisemi ve Akut İnme.....	5
4	GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	6
4.1	Serebrovasküler Hastalıklar.....	6
4.1.1	Beyin kan dolaşımının fizyolojisi.....	8
4.1.2	Serebral İskemi ve Serebral İnfarktın Fizyopatolojisi.....	10
4.1.3	İnme Klasifikasyonu.....	11
4.1.4	İnmede Risk Faktörleri.....	15
4.2	Akut İskemik İnme ve Kan Basıncı Kontrolü	21
4.2.1	Akut İnmede Hipertansiyonun Patofizyolojisi.....	21
4.2.2	Akut İnmede Hipertansiyon ve İnsüler Korteks Tutulumu.....	22
4.2.3	Akut İnmede Hipertansiyon ve Prognoz.....	23
4.3	Akut İskemik İnme ve Kan Glukoz Seviyesinin Kontrolü.....	25
4.3.1	Akut İnmede Stres Hiperglisemisinin Patofizyolojisi.....	25
4.3.2	Akut İnmede Stres Hiperglisemi ve İnsüler Korteks Tutulumu.....	26
4.3.3	Akut İnmede Stres Hiperglisemi ve Prognoz.....	26
5	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
6	ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE METOD.....	30
6.1	Değişkenlerin Belirlenmesi.....	30
6.2	Değişkenler Belirledikten Sonra İstatistiğe Uygun Hale Getirilmesi.....	32
7	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	34
8	BULGULAR.....	37
8.1	Kan Basıncı-Deskriptif Analizler.....	37
8.2	Kan Basıncı-Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli.....	38
8.5	Kan Basıncı- Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	39
8.6	Bütün Grup Kan Şekeri-Deskriptif Analizler.....	40
8.7	Bütün Grup Kan Şekeri- Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli.....	41

8.9	Bütün Grup Kan Şekeri- Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	42
8.10	DM Olmayan Grupta Kan Şekeri- Deskriptif Analizler.....	45
8.11	DM Olmayan Grupta Kan Şekeri- Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli.....	46
8.12	DM Olmayan Grupta Kan Şekeri- Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	47
9	TARTIŞMA.....	48
10	SONUÇ.....	59
11	TEŞEKKÜR.....	60
12	KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

ACA: Ön serebral arter
AF: Atrial fibrilasyon
AICA: Antero-inferior serebellar arter
ANTI-HT: Anti-hipertansif
ANTI-DM: Anti-diyabetik
BT: Bilgisayarlı tomografi
DM: Diabetes Mellitus
DWI: Difüzyon MR
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
GİA : Geçici iskemik ataktan
HBA1C: Hemoglobin A1c
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL: Hiperlipidemi
HT: Hipertansiyon
KH: Kalp Hastalıkları
ICA: Karotis interna
LACI: Laküner infarktlar
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
MCA : Orta serebral arter
MI: Myokard enfarktüsü
MR: Manyetik Rezonans
NIHSS: National Institute of Health inme skorlaması
NMDA:N-metil D-aspartat
PACI: Parsiyel anterior sirkülasyon infaktları
PICA: Postero-inferior serebellar arter
PCA: Arka serebral arter
POCI: Posterior sirkülasyon infaktları
PWI: Perfüzyon MR
SAK: Subaraknoid kanama
SSS : Santral Sinir Sistemi
SVH: Serebrovasküler hastalık
TACI: Total anterior sirkülasyon infaktları
TOAST: Akut inme tedavisinde Org 10172 tedavisinin denendiği çalışma (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

Etik Kurul Onay Tarihi: 12.08.2011 **Sayı:** 45

1. ÖZET:

Acil servise başvuran akut inme hastalarının yaklaşık %20-50'sinde hiperglisemi saptanmaktadır (1,2) ve bu hastaların çoğunda bilinen diyabetes mellitus (DM) hikâyesi yoktur (3). Acile girişte potansiyel kurtarılacak penumbral beyin dokusu olan hastalarda kan şekeri daha yüksek olabilir. Bu hastalara uygulanan insülin tedavisinin güvenli olup olmadığı tartışmalıdır. Benzer olarak acil servise başvuran %75 (4) ila %81 (5) akut inme hastasının kan basıncı yüksek saptanmaktadır ve yaklaşık %50'sinde hipertansiyon (HT) hikâyesi yoktur (5). Akut inmede saptanan yüksek kan basıncının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Acile girişte potansiyel kurtarılacak penumbral beyin dokusu olan hastalarda daha yüksek kan basınçları ortaya çıkıyor olabilir. Bu nedenle de bu hastalara uygulanacak anti-hipertansif tedavi stratejisi belirsizdir.

Bu çalışmada inmenin hiperakut dönemi olan ilk 12 saatinde başvurmuş hastaların giriş kranyal MR'ında saptanan DWI/PWI mismatch varlığı ile acilde ilk ölçülen giriş kan basıncı ve kan şekeri değerleri arasındaki ilişki araştırıldı.

2006-2009 yılları arasında Florence Nightingale İnme Merkezi Veri Bankasına ardışık ve prospektif olarak kaydedilmiş hastaların verileri incelenerek istatistiksel analize alındı. Gözle karşılaştırılan difüzyon ve perfüzyon incelemelerindeki uyumsuzluk %20'den fazla olduğu takdirde mismatch varlığı olarak kabul edildi. Giriş kan şekeri düzeyi >140 mg/dl ve ≤ 140 mg/dl; giriş kan basıncı düzeyi $>140/90$ mm Hg ve $\leq 140/90$ mm Hg olmak üzere kategorize edildi. Mismatch ile giriş kan şekeri ve kan basıncı arasındaki ilişki multivaryat lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, DM hikayesi, HT hikayesi, HbA1c düzeyi, DM tedavisi, anti-hipertansif kullanımı, giriş proksimal damar oklüzyonu gibi özellikler ile kan şekeri ve kan basıncıyla ilişkili olabilen diğer özellikler (acile giriş dakikası, NIH skoru, bilinç bozukluğu, inme tipi ve etyolojisi) analize alındı.

Toplam 192 hastanın 87'si kadın, 105'i erkekti, yaş ortalaması 70 (SD:13) idi. Ortalama giriş kan şekeri değeri 137 mg/dl (SD:44), ortalama giriş sistolik kan basıncı 149 mm Hg (SD:29), diastolik kan basıncı 84 mm Hg (SD:14) idi. Yüz altı hastanın (%55) mismatch'i, 121 (%63) hastanın proksimal damar oklüzyonu vardı.

Mismatch varlığının bütün grupta yüksek giriş kan şekeri düzeyini tahmin etme olasılığını gösteren odds oranı 2,507 ($p=0,050$, 95%CI 0 1,000-6,286) idi. Stres hiperglisemisinin araştırıldığı, DM hastası içermeyen grupta ise odds oranı 3,801 ($n: 132$, %68) ($p= 0,033$, 95%CI 1,110-13,015) idi. Bilinç bozukluğu ($p \leq 0,0001$), kardiyembolik inme ($p=0,037$), bilinen AF ($p=0,030$), posterior sirkülasyon enfarkti ($p=0,026$) ve HbA1c ($p =0,007$)

yüksekliği girişteki yüksek kan şekeri ile ilişkiliydi. İskemik inmenin ilk 12 saatinde başvuran hastalarda mismatch varlığının giriş kan basıncı değeri üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı. Kadın cinsiyet ($p=0,046$) ve klinik sendromlardan total anterior sirkülasyon infarktı (TACİ) ($p=0,010$) akut kan basıncı yüksekliği ile ilişkiliydi.

Çalışmamızda saptanan bulgular “difüzyon/perfüzyon mismatch”, yani penumbral doku varlığı olan hiperakut iskemik inme hastalarının başvurularında hiperglisemi olma eğilimi olduğunu göstermektedir. Parenteral insülin tedavisinin güvenli olup olmadığı bu hasta popülasyonunda araştırılmalıdır. Girişteki kan basıncı yüksekliğinin mismatch varlığı ile ilişkili bulunmamış olması aynı bağlamda beklenin aksine şaşırtıcı bulunmuştur.

2. SUMMARY

Hyperglycemia is detected in nearly 20-50% of acute stroke patients admitted to the emergency room, most of whom don't have diabetes mellitus (DM). In hyperglycemia of acute critical illness, intravenous insulin is actually considered the mainstay of therapy but its safety in acute ischemic stroke patients is not well known. Similarly 75% of acute stroke patients admitted to the emergency room have high blood pressure and about 50% of them have history of hypertension (HT). The pathophysiology of high blood pressure in acute stroke is not well known and the studies trying to explain it have conflicting results. The strategy of treatment of these patients is uncertain. Patients with salvageable brain tissue at admission can have higher glycemic levels and potentially be harmed by or on the contrary benefit the most from insulin therapy. Similarly patients with penumbral tissue at admission can have higher blood pressure levels and potentially be harmed by antihypertensive treatment.

In this study we examined the relationship between the existence of diffusion/perfusion mismatch, a potential marker of penumbral tissue, and admission blood glucose (ABGL) or blood pressure level (ABPL) in patients admitted in the first 12 hours after ischemic stroke onset.

Data of patients prospectively and consecutively registered to Florence Nightingale Stroke Unit acute stroke database between the years of 2006-2009 were used for the analysis. A PWI/DWI mismatch was considered as present if estimated at least to be approximately 20% by eyeballing the lesions. The ABGL was categorized as >140 mg/dl vs ≤ 140 mg/dl and ABPL was categorized as $>140/90$ mm Hg vs $\leq 140/90$ mm Hg. Correlation between mismatch and ABGL or ABPL was analyzed with multivariate logistic regression analysis. Age, gender, DM history, HT history, HbA1c level, treatment for DM, treatment for HT, index

proximal vessel occlusion (iPVO) and other potential correlates of blood glucose and blood pressure level (onset to door time, NIHSS, level of consciousness, stroke type and stroke etiology) were included in the analysis.

The sample consisted of 192 patients (105 men and 87 women) with a mean age of 70 (SD: 13). Mean ABGL and ABPL were 137 mg/dl (SD: 44) and 149/84 mmHg (SD:29), respectively. One hundred and six individuals (55%) had mismatch and 121 individuals (63%) had iPVO. The adjusted odds of mismatch in predicting high ABPL was 2,507 (p=0,050, 95%CI 0 1,000-6,286) in the whole group, and it reached the level of 3,801 in the group of patients with stress hyperglycemia (n: 132, 68%) (p= 0,033, 95%CI 1,110-13,015). Lower level of consciousness, Hba1c level, history of atrial fibrillation, cardioembolic etiology and posterior circulation syndrome were the other independent predictors of high ABGL. Existence of mismatch was not associated with ABPL. Female gender (p=0,048) and total anterior circulation syndrome (p=0,008) were the only independent predictors found to be associated with higher ABPL.

Our findings indicated that hyperacute ischemic stroke patients with PWI/DWI mismatch which is considered as potentially harboring salvageable penumbral brain tissue are more likely to present with hyperglycemia. The safety of parenteral insulin therapy should be specifically investigated in this subpopulation. On the other hand, we have not been able to demonstrate a similar relationship with mismatch and ABPL.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

3.1. HİPERTANSİYON VE AKUT İNME

Akut inme nedeniyle acil kliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %75'inde kan basıncı yüksektir ve bu olguların %50'sine yakın bir bölümünde hipertansiyon anamnezi vardır. En yüksek basınç değerleri inmenin erken döneminde hastaneye başvuran hastalarda, hipertansiyon anamnezi olan hastalarda ve hemorajik inmeli olgularda saptanır (6, 7, 8). Hastaların büyük bir bölümünde kan basıncı değerleri yaklaşık 4-10 gün içinde kendiliğinden belirli ölçülerde düşüş gösterir. En belirgin düşüş başlangıçta en yüksek kan basıncı değerleri olan hastalarda görülür. Bu bulgular çoğunlukla acillerde ilk 24-48 saat içinde görülen hastalar için geçerlidir, hiperakut dönemde, yani ilk saatlerde kan basıncını etkileyen faktörler ile ilgili literatürdeki veriler çok net değildir.

Akut inmede izlenen yüksek kan basıncı değerlerinin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu dönemde tespit edilen yüksek katekolamin ve kortizol seviyeleri artmış sempatik sistem aktivitesini gösterebilir (9). Kan basıncının sürekli kontrolünü sağlayan kardiyak baroreseptör sensitivitesi (10) akut inmede azalmakta ve refleks arkın vazomotor yolu bu şekilde bozulmaktadır (7, 10). Sempatik sistem, otonomik sistem ve baroreseptör refleksi arkındaki fonksiyonel bozukluklar birlikte kan basıncında artışa yol açabilmektedir. Beyin lezyonuna sekonder sempatik sistem aktivasyonu ve diğer mekanizmalar iskemik penumbraya kan akımını arttıran faydalı bir homeostatik fizyolojik yanıt olabilir ancak bu iyi bilinmemektedir.

Bazı çalışmalarda yüksek kan basıncının akut iskemik inmede prognozu kötü etkilediği (8, 11, 12, 13) bazılarında prognozu iyileştirdiği (14, 15), bazılarında ise etkilemediği (16, 17) gösterilmiştir. Bu çelişki çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Olguların kan basınçlarının tek ölçümle veya 24 saatlik monitorizasyonla kaydedilmesi farklı sonuçlara neden olabilmektedir.

Bir çalışmada sistolik kan basıncında tedavi ile elde edilen >20 mm Hg lik düşüşün prognozu kötü etkileyen en önemli değişken olduğu bulunmuştur (18). Bu çalışmada girişte sistolik kan basıncı >180 mm Hg olup antihipertansif tedavi alan ve giriş kan basıncı ≤ 180 olup antihipertansif tedavi başlanmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu bulgu olgunun girişte hipertansif olmasından ziyade akut antihipertansif tedavi altına alınmasının ve bu tedavinin sonuçlarının kötü prognozla daha ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Akut inmeden sonra özellikle iskemik dokuda serebral otonoregülasyon bozulduğu için serebral kan akımının sistemik kan basıncı değişikliklerine duyarlı hale geldiği düşünülmektedir. Bu nedenle akut dönemde kan basıncı yüksekliğinin beyindeki iskemik bölgelere serebral kan akımını arttırarak faydalı olabileceği düşünülebilir. Ancak tam tersi olarak da yüksek kan basıncı enfarkt bölgesinde hemorajik transformasyon ve serebral ödem riskini arttırabilir (19). Birbiriyle çelişik gibi gözükse de otonoregülasyonu bozulmuş iskemik dokuda penumbranın korunması veya yeni iskemik alanların ortaya çıkışının engellenmesi akut iskemi sonrası ilk saatlerde önemliyen, beyin ödemi ve hemorajik transformasyonun önlenmesi günler içinde önem kazanmaktadır. Teorik olarak bu düşünce doğru gibi görünse de akut iskemi sonrasında dokuda ortaya çıkan değişiklikleri zamansal olarak öngörmek ve bu değişiklikleri göz önüne alacak dinamik tedavileri yapılandırmak bugün için zor bir hedefdir. Ancak trombolitik tedavi ile veya spontan olarak rekanalizasyon gelişen olgularda rekanalizasyonun olmadığı olgulara göre çok daha hızlı bir sistolik kan basıncı düşüşünün izlenmesi akut iskeminin ilk saatlerinde iskemik dokunun korunmasına yönelik bir refleksi bir akut kan basıncı cevabı geliştiği

düşüncesini destekler niteliktedir. Öte yandan; 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı yüksekliğinin beyin ödemiyle, beyin ödeminin de zayıf rekanalizasyonla ilişkili olduğuna dair gözlemler, kan basıncında düşme eğilimi görülen hastalarda beyin ödemi oluşma riskinin daha düşük olması, aynı düşünce ile uyumludur (20).

Akut iskemik inmede en yüksek kan basıncı değerleri akut damar oklüzyonu veya damar oklüzyonundan da bağımsız olarak penumbral beyin dokusu olan hastalarda gözlemlenebilir. Böyle hastalarda akut kan basıncını düşürücü tedaviler sakıncalı olabilir. Bu çalışmada akut iskemik inmenin hiperakut döneminde kan basıncını etkileyen faktörler araştırılacaktır. Bu faktörler içinde giriş kranyal manyetik rezonans anjiyografik görüntüleme ile ortaya konan proksimal damar oklüzyonu ile giriş parenkim görüntülemelerinde penumbral dokuyu da kapsadığı düşünülen DWI/PWI mismatch bulguları ve giriş kan basıncı değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

3.2. HİPERGLİSEMİ VE AKUT İNME

Akut inme nedeniyle acil kliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %50'den fazlasında hiperglisemi saptanmaktadır (1). Girişte saptanan yüksek kan glukozunun yaş, inmenin ağırlığı veya inme alt grubundan bağımsız olarak kötü prognoz ile bağlantılı olduğu ve doku plazminojen aktivatörü aracılı rekanalizasyonun yararını olumsuz etkilediği düşünülmektedir (21, 22, 23). Çoklu merkez içeren bir çalışmada diyabeti olmayan ve girişte serum glukozu >166 mg/dl ölçülen hastaların serum glukozu <103 mg/dl ölçülenlere göre 4 kat daha daha mortal seyrettiği gözlenmiştir (24). 2009 yılında yapılan başka bir vaka-kontrollü prospektif çalışmada 477 hastanın giriş kan şekerleriyle mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde iki cinsiyet arasında belirgin fark gözlenmemişse de yüksek giriş kan şekerinin kadınlarda 5 yıllık mortalitede artışa neden olduğu saptanmıştır (25). Yine 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada akut iskemik inmede hipergliseminin tromboliz uygulanan hastalarda erken hemorajik transformasyona ve parenkimal hematoma yol açtığı, bu nedenle 3 aylık sağ kalımda düşmeye neden olduğu ve bu ilişkinin lineer olduğu tespit edilmiştir (26).

Akut inmeden sonra özellikle iskemik dokuda glüköz ihtiyacının sistemik kan şekeri değişikliklerine duyarlı hale geldiği düşünülebilir. Bu nedenle akut dönemde kan şekeri yüksekliğinin beyindeki iskemik bölgelere lokal glüköz düzeyini arttırarak faydalı olabileceği düşünülebilir. Ancak tam tersi olarak da yüksek kan şekeri enfarkt bölgesinde hemorajik transformasyon ve serebral ödem riskini arttırabilir. Birbiriyle çelişik gibi gözükse de tıkalı damar nedeniyle gelişen iskemik dokuda penumbranın korunması veya yeni iskemik alanların

ortaya çıkışının engellenmesi akut iskemi sonrası ilk saatlerde önemliyken, beyin ödemi ve hemorajik transformasyonun önlenmesi günler içinde önem kazanmaktadır. Teorik olarak bu düşünce doğru gibi görünse de akut iskemi sonrasında dokuda ortaya çıkan değişiklikleri zamansal olarak öngörmek ve bu değişiklikleri göz önüne alacak dinamik bir hiperglisemi tedavisi yapılandırmak bugün için zor bir hedeftir. Ancak trombolitik tedavi ile veya spontan olarak rekanalizasyon gelişen olgularda rekanalizasyonun olmadığı olgulara göre çok daha hızlı bir kan şekeri düşüşünün izlenmesi, akut iskeminin ilk saatlerinde iskemik dokunun korunmasına yönelik bir refleks bir kan şekeri cevabının geliştiği düşüncesini destekler niteliktedir.

Akut iskemi sonrası hiperglisemi nedeniyle gelişen nöronal hasarın ağırlığını araştıran bir araştırmada MCA oklüzyonu sonrasındaki ilk 48 saatte sürekli intravenöz insülin verilmesiyle oluşan hasarın azaltılabileceği yapılan hayvan deneyiyle gösterilmiştir (27). Ancak günümüzde akut iskemik inmede kan şekeri düzeylerinin nasıl tedavi edilmesi gerektiği iyi bilinmemektedir.

Akut inmeden sonra özellikle iskemik dokuda glukoz ihtiyacının sistemik kan şekeri değişikliklerine duyarlı hale geldiği düşünülebilir. Bu nedenle akut dönemde kan şekeri yüksekliğinin beyindeki iskemik bölgelere lokal glukoz düzeyini arttırarak faydalı olabileceği düşünülebilir. Bu bağlamda akut iskemik inmede en yüksek kan şekeri değerleri akut damar oklüzyonu ve penumbral beyin dokusu olan hastalarda gözlemlenebilir. Ancak tam tersi olarak da yüksek kan şekeri enfarkt bölgesinde hemorajik transformasyon ve serebral ödem riskini arttırabilir, penumbral doku varlığında infarkt volümünün artışına neden olabilir.

Bu çalışmada akut iskemik inmenin hiperakut döneminde kan şekerini etkileyen faktörler araştırılacaktır. Bu faktörler içinde giriş kranyal manyetik rezonans anjiyografik görüntüleme ile ortaya konan proksimal damar oklüzyonu ile giriş parenkim görüntülemelerinde penumbral dokuyu da kapsadığı düşünülen DWI/PWI mismatch bulguları ve giriş kan şekeri değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

4. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

4.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

İnme, spesifik olarak SVH'ya bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli fokal nörolojik bir sendromu ifade eder. SVH ise, kan damarlarını ilgilendiren patolojik bir süreç sonucu beyinde oluşan

tüm bozuklukları anlatmaktadır. Patolojik sürecin geniş bir anlamı olup, lümenin emboli veya trombüsle tıkanması, bir damarın rüptürü, damar duvarının permeabilite değişikliği, viskozite artışı veya kan içerisindeki diğer değişiklikler sonucu oluşabilir (28).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlamasına göre inme; vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, beyin kan akımının bozulması sonucunda fokal veya global serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ve bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Bu tanımlamaya göre subaraknoid hemoraji (SAK) inmeye dahil edilirken, subdural hematoma, travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar (GİA) tanımlama dışı bırakılmıştır (29, 30).

İnme, kalp hastalıkları ve kanserden sonra tüm dünyada en sık 3. ölüm sebebidir (28). Dünya sağlık örgütünün istatistiklerine göre dünya çapında her sene 15 milyon kişi inme nedeniyle hastaneye başvurmaktadır. Bunlardan 5 milyonu kaybedilmekte, 5 milyonu da kalıcı disabiliteye sahip olmaktadır. Yine dünya çapında 12.7 milyon inme hastasında yüksek kan basıncı saptanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık inme insidansının kan basıncı kontrolü ve sigara bıraktırma çalışmaları nedeniyle düştüğü gözlenmiştir (31).

İnme insidansı; belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnsidans çalışmalarında ideal sonuçlar elde etmek için; inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak (GİA) dışlanmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, ilk atak olmalı, yaşlara göre insidans incelenmeli ve inceleme kayıtları iyi tutulmalıdır.

Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş ve üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Kırkbeş yaş öncesi gelişen inmeler tüm inmelerin %3-5'ini oluşturdukları için inme insidansını tahmin etmek güçtür. Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır (32). Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (33).

İnme prevalansı ; belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen bir orandır. İnme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olan bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Batı toplumunda inme prevalansı 65 yaş üstü için 8/1000 olarak bildirilmiştir (32). Henüz ülkemizde sağlıklı veriler yoktur.

Son on yılda yapılan çalışmalarda batı ülkelerinde inmeye bağlı ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir. İnmeye bağlı ölümlerin azalması ortalama yaşam süresinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlanmaktadır (34). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranında yükselme olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni iskemik inmelerde risk

faktörlerini belirleme ve korunmaya yönelik çalışmalarının daha çok üzerinde durulması ve uygulanıyor olması olabilir.

Valery ve arkadaşları 1970-2008 yılları arasında yapılan yayınlardan yaptıkları sistematik derlemede inme insidansında yüksek gelir ülkelerinde %42 lik bir düşme ve düşük ve orta gelir ülkelerinde %100'lük bir artış saptamışlardır. 2000-2008 yılları arasında düşük-orta gelir ülkelerindeki inme insidansında ilk kez yüksek gelir ülkelerine göre %20'lik artış görülmüştür (35).

İnmede yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen ve hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, kalp hastalıkları, sigara kullanımı, asemptomatik karotis stenozu gibi değiştirilebilir risk faktörleri ile tekrarlayan inmeler prognozu etkileyen etmenlerdir. Tüm bunlara rağmen, inmenin seyirinde altta yatan patolojinin doğası prognozu belirleyen en önemli faktördür. Ancak, acil servise gelen hastanın etyolojisi ne olursa olsun, ilk dönemde inme ünitesinde izlenmeli, daha sonra etyolojik araştırmalara yönelinmelidir. İnme sebebinin belirlenmesi ikincil korumada önem kazanmaktadır. Akut iskemik inmeli hastalarda ilk dönem için yapılacak tedavinin amacı, mortalite, morbidite ve özürlülük oranını azaltmaktır (36).

4.1.1 Beyin kan dolaşımının fizyolojisi

Beyin metabolik ihtiyacı yüksek bir organdır. İnsan beyni metabolik ihtiyacını karşılayacak olan enerjiyi diğer organlardan farklı olarak sadece glikozdan elde eder. İşlevini sürdürebilmesi için beyin, yeterli oksijen ve glikoz içeren sürekli kan akımına muhtaçtır.

Metabolik ihtiyacı fazla olan gri maddede bölgesel kan akımı metabolik ihtiyacı daha az olan ak maddeden fazladır. Serebral korteksin oksijen kullanımı 6 ml/100 gr/dk, buna karşılık ak maddenin oksijen kullanımı 2 ml/100 gr/dk dır.

Glikoz kullanımı 100 gr beyin için dakikada 4.5 ile 7 miligram arasında değişir. Beyin gerekli sabit oksijen ve glikozu kardiyak debinin %15'ini oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılar. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gr beyin için dakikada 40-60 mililitredir. Beyin kan akımı, kandaki oksijen basıncı, karbondioksit basıncı, kafa içi basınç değişiklikleri gibi çeşitli nöronal ve kimyasal olaylardan etkilenir.

Normal şartlarda beyindeki kan akımını kafa tabanındaki serebral perfüzyon basıncı (CPP) ile serebrovasküler direnç belirler. Ortalama serebral perfüzyon basıncı (mean CPP) , ortalama arteryel kan basıncı (sistolik kan basıncı/3+2diastolik kan basıncı/3) ile venöz basınç arasındaki farka eşittir.

Fizyolojik şartların korunduğu durumlarda beyin kan akımı sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mm Hg değerleri arasında kaldığı sürece beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan mekanizma otoregülasyon olarak adlandırılır. Otoregülasyon başlıca prekapiller damarlardaki direnç değişikliği ile sağlanır. Sistemik kan basıncı yükseldiğinde beyin kan akımını sabit tutmak üzere pial damarlar daralır. Kan basıncının düştüğü durumda ise pial damarlar genişler. İskemik inme, subaraknoid kanama, kafa travması, kanda parsiyel karbondioksit basıncının artması gibi serebral otoregülasyonun bozulduğu durumlarda beyin kan akımı, perfüzyon basıncındaki değişikliklere bağımlı duruma gelir.

Serebral iskemiyeye yol açan bir patolojik süreç sonucunda beyin kan akımı 100 gr beyin için dakikada 20 mililitrenin altına düşerse elektrofizyolojik sessizlik hali ortaya çıkar. Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Bir süre içinde hücre bütünlüğü korunabilir fakat iskemi uzarsa hücre ölümü başlar. Bu sırada dokunun kandan aldığı oksijen miktarı artarken dokunun oksijen kullanma kapasitesi düşmeye başlar.

Beyin kan akımı 100 gr beyin için 15 ml/dk olduğunda elektroensefalografide aktivite kaydedilmez ve uyarılmış potansiyeller kaybolur. Beyin kan akımı 10 ml/100 gr/dk olduğunda hücre harabiyeti başlar. Normal şartlarda hücre içinde bulunan potasyum iyonu ile ekstrasellüler bölgede bulunan sodyum ve kalsiyum iyonları arasındaki dengeyi sağlayan iyon pompasının ihtiyacı olan enerji sağlanamadığından potasyum hücre dışına çıkar. Bu sırada kalsiyum ve sodyum iyonları suyla birlikte hücre içine girer. Sitotoksik ödem ve giderek geriye dönüşümsüz hücre ölümü süreci başlamış olur. Elektriksel sessizlik ile hücre zarının iyon dengesini koruyamayacak duruma gelmesi için gereken zamanı iskeminin şiddeti ve süresi belirler.

Akut iskemik olaylarda merkezde iskemiden en çok zarar gören bir alan ve çevresinde enerji metabolizması bozulan ve bu nedenle elektriksel aktivitesini sürdüremeyen buna karşılık hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesini koruyabilen irreversibl hücre ölümünün başlamadığı bir bölge vardır. Elektriksel olarak sessiz, ancak metabolizmasını devam ettirebilen bu canlı beyin bölgesi “iskemik penumbra” olarak adlandırılır. Kurtarılabilir bir doku olan iskemik penumbra bölgesi akut iskemik inmede erken tedavi çalışmalarının önde gelen ilgi alanıdır (37, 38).

4.1.2 Serebral iskemi ve serebral infarktın fizyopatolojisi

Serebral infarkt temel olarak iki patolojik süreçten oluşur:

- 1- Vasküler oklüzyona sekonder olarak beyin dokusuna oksijen ve glukoz sağlanamaması.
- 2- Enerji üreten süreçlerdeki bozulma nedeniyle gelişen ve sonunda hücre membranının parçalanmasına yol açan bir dizi hücre metabolizma değişikliği.

1. Vasküler faktörler:

İskemik beyin dokusunun merkezinde infarkt bölgesi bulunur. Hücre içindeki ve dışındaki su birikimine bağlı olarak nekrotik doku hızla şişer. Gelişen ödemin nedeni oksijen eksikliğidir. İskeminin sonuçları, yani fonksiyonel ve geri dönüşlü mü yoksa yapısal ve geri döndürülemez mi olacağı iskeminin derecesi ve süresine bağlıdır (29).

Bu durumda arterin tıkanmasına bağlı olarak oluşan ödemin tipi sitotoksik ödemdir. Serebral iskemi sonucu hücre zarında transportu sağlayan Na-K-ATPaz enzimi enerji azalması ya da kaybı sonucu işlev göremez. Hücre içinde sodyum birikmeye başlar. Yine iske miyle birlikte hücre zarında bulunan eksitator aminoasit reseptörleri (başlıcası NMDA) normal sinaptik iletiyi sağlayan glutamatın sinaptik aralıkta birikmesi sonucu aşırı uyarılırlar. Böylece önce Na ardından da Ca yüksek miktarlarda hücre içine akar. Hücre şişer. Kalsiyumun hücre içinde inaktif olarak bulunan fosfolipazları tetiklemesiyle hücre membranı yıkılır. Membranı oluşturan yağ asitlerinin (başlıcası araşidonik asit) metabolize olmasıyla ortaya çıkan serbest radikaller ve lipid peroksidleri kısır bir döngüye yol açarak zincirleme reaksiyonlarla membran hasarını artırır. Reperfüzyon gerçekleşmezse geri dönüşümsüz hasar oluşur (39).

2. Metabolik Faktörler:

İskemik inme patofizyolojisinde Krebs siklüsünün glikolitik ara ürünlerinden gelişen eksitator nörotransmitterler, özellikle glutamat ve aspartatın rolleri gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmalarda, glutamata bağlı membran kanallarının hücre zedelenmesinden direkt sorumlu oldukları gösterilmiştir. İskemide glutamat salınımı artmakta, glutamat nöronları uyararak sodyum ve kalsiyumun hücre içine geçişine neden olmaktadır. Bunun sonucunda nörotoksik etkisiyle iskemik hasarı arttırmaktadır (39).

Günümüzdeki glutamat reseptörünün blokajı yoluyla infarkt genişliğini sınırlamaya yönelik tedavi girişimleri, özellikle iskemik koşullarda aktive olarak nöron ölümüyle sonlanan bir dizi hücrel olayı tetikleyen NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörlerini hedef almaktadır. Fakat tam blokajda bile hücre ölümü engellenememiştir. Bunun sebebi başka çeşit kalsiyum kanal disfonksiyonunun devam ediyor olmasından kaynaklı olabilir (39).

ATP kaybını beyin hücreleri bir saat kadar tolere edebilir. Oksijen yokluğu nedeniyle laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar. Hidrojen iyonları demire bağlı serbest radikal oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi artırır. Bu kompleks moleküler olayların anlaşılması olası potansiyel terapötik girişimlerin denenmesi açısından önemlidir. Örneğin ATP üretiminde bozulmayla beyin dokusunda biriken laktik asitin nörotoksik olduğu ve anaerobik koşullardaki yüksek kan şekerinin beyin dokusundaki laktik asiti arttırarak nörotoksisiteyi arttırdığı Myers ve Yamaguchi tarafından öne sürülerek yapılan hayvan deneyleriyle desteklenmiştir. Plum ise bu hipotezden yola çıkarak kan şekerinin agresif tedavisiyle diabetik veya inme riski yüksek bireylerde inme riskinin azaltılabileceğini öne sürmüştür (39).

4.1.3 İnme klasifikasyonu

İnme serebrovasküler hastalığın patolojik mekanizmasına göre öncelikle iskemik ve hemorajik olmak üzere iki gruba ayrılır. İskemik inmede klinik prezantasyon, klinik gidiş, oluşum mekanizması ve damar sulama alanı akut ve kronik dönemde takip, tedavi ve prognozu etkileyen etmenler olduklarından zaman içinde bu faktörlere göre ayrı ayrı sınıflandırmalar yapılmıştır. Buna göre inme sınıflaması şöyledir:

- A. İnme tipine göre
- B. Mekanizmaya göre
- C. Klinik gidişe göre
- D. Arter alanına göre
- E. Klinik kategorilere göre

A) İnme tipine göre

- 1) İskemik inme
- 2) Hemorajik inme

B) Mekanizmaya göre:

- 1) Trombotik infarkt
- 2) Embolik infarkt
- 3) Hemodinamik infarkt

Trombotik infarkt, genellikle bir aterosklerotik plak üzerine bir tromboz eklendiğinde gelişir. Embolik infarkt, bir emboli ile arterin tıkanması neticesinde distalinde kan akımı yeterli olmadığında meydana gelir. Hemodinamik infarkt ise en sık olarak beynin bir bölümünün kanını sağlayan, proksimal arterin tıkanma ya da ağır stenozunda ve global serebral perfüzyonun kritik düzeyde azalmasında, kompensatuar kolleteral kan akımının yetersiz olduğunda oluşmaktadır (32).

C) Klinik gidişe göre:

- 1) Tamamlanmış inme
- 2) İlerleyen inme

D) Arter alanına göre

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutarak bu sınıflandırmayı yapmışlardır.

- 1) Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
- 2) Parsiyel anterior sirkülasyon infaktları (PACI)
- 3) Laküner infarktlar (LACI)
- 4) Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

TACI: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (afazi, diskalkuli, vizospasyal bozukluk vb.), homonim hemianopsi ve motor-duyusal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

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

LACI: Pür motor inme, pür duyuşsal inme, ataksik hemiparezi ve dizartri-beceriksiz el sendromunu içerir.

POCI: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziller tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grupta yer alır.

Bu sınıflamaya göre görüntüleme normal olsa bile olgular klinik olarak değerlendirilebilmektedir.

E) Klinik kategorilere göre

- 1) Kardiyoembolizm
- 2) Büyük arter ateroskleroðu (tromboz veya emboli)
- 3) Küçük damar oklüzyonu (laküner)
- 4) Diğer belirlenen etyolojiler
- 5) Sebebi belirlenemeyenler

1993 yılında Adams ve arkadaşları tarafından yayınlanan TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan bu sınıflandırma, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiğinden günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

1. Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin %15-20’sini oluşturur. Gençlerde bu oran %35’lere çıkmaktadır. Arteriyel oklüzyonun sebebi, kalpten kaynaklanan embolilerdir. Başlıca klinik bulgular, ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiğı inmelerdir. BT veya MR’de, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değışik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı veya sistemik embolizm ayırıcı tanıda yol göstericidir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, “yüksek riskli” ve “düşük riskli” olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.

2. Büyük arter ateroskleroðu: Tüm iskemik inmelerin %50’si büyük arter ateroskleroðuna bağılıdır. Bu durum özellikle ekstrakranial ve daha nadir olarak intrakranial damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen ateroskleroz plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla gelişen trombozlara bağılı olarak meydana gelir. Ortaya

çıkan aterotrombotik lezyon, damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerinde (watershed area) infaktlara da yol açabilir. Yine aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür.

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) ve kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)' de bir arter alanına veya dalına uyan, 1.5 cm'den büyük infarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge infarktları göze çarpar.

Tablo-1: Kardiyoembolizm açısından düşük ve orta risk oluşturan durumlar

Yüksek embolik riskli kardiyak patolojiler	İlk 4 hafta içinde MI Akinetik sol ventrikül segmenti, anevrizma Sol ventriküler veya sol atriyal trombus Dilate kardiomyopati AF Hasta sinüs sendromu Mekanik protez kapak Enfektif endokardit Sol atriyal miksooma
Orta embolik riskli kardiyak patolojiler	Miyokard infarktüsü (MI) (>4 hafta <6 ay) Hipokinetik sol ventrikül segmenti Konjestif kalp yetmezliği Atriyal flutter Biyoprotez kapak AF olmaksızın mitral stenoz Nonbakteriyel endokardit Atriyal septal defekt Patent foramen ovale Atriyal septal anevrizma Spontan eko kontrastı Mitral anulus kalsifikasyonu Mitral valv prolapsusu

3.Küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar): Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Büyük serebral arterlerin, küçük penetran terminal dallarının oklüzyonu sonucunda oluşurlar. Artmış arteriyel basınç, küçük penetran arter duvarında yavaş ilerleyen bir hasara yol açmaktadır. Bu arteriopatiye “lipohyalinozis” adı verilir.

4. Diğer belirlenen etyolojiler: Bu grupta Santral Sinir Sistemi (SSS)’nin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5’inden azını oluşturur.

5.Sebebi belirlenemeyenler: Ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar bu grupta yer alır. Ayrıca yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik faktör bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir.

4.1.4 İnmede risk faktörleri

İnme risk faktörleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (40, 41)

A) Değiştirilemeyen risk faktörleri

- a)Yaş
- b)Cinsiyet
- c)İrk
- d)Aile öyküsü
- e)Düşük doğum ağırlığı

B) Değiştirilebilen risk faktörleri

Kesinleşmiş faktörler

1. Hipertansiyon
2. Diyabetes mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı
3. Kalp hastalıkları
4. Hiperlipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu

7. Geçici iskemik ataklar
8. Obezite
9. Beslenme alışkanlıkları
10. Fiziksel inaktivite
11. Orak hücreli anemi

Kesinleşmemiş faktörler

1. Alkol kullanımı
2. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
3. Enflamasyon-Enfeksiyonlar
4. Migren
5. Hiperhomosistinemi
6. Hormon tedavisi (oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi)
7. Hemostatik faktörler (hiperkoagülabilité, fibrinojen yüksekliği, polisitemi, Protein C-S eksikliği , antifosfolipit antikor varlığı)

A) Değiştirilemeyen risk faktörleri

a) Yaş: Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. Erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaşıın üzerinde olmak önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Elli beş yaşıından sonraki her dekatta iki cinsiyet için de bu risk iki kat artmaktadır (42,43).

b) Cinsiyet: İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1,26 daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda yaşam süresi daha uzun olduğundan her yıl inme nedeniyle hayatını kaybeden kadın sayısı daha fazladır.

c) Irk: Siyah ırkta inme insidansı beyazlara göre iki kat fazladır (44). Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir (45).

d) Aile öyküsü: Benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları yanı sıra bazı herediter özellikler aile öyküsünün risk faktörü oluşunda rol oynayabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Framingham çalışmasında hem paternal hem de maternal inme öyküsünün inme riskini arttırdığı saptanmıştır (46).

e) Düşük doğum ağırlığı: İngiltere ve Galler ülkesinde yetişkinlerde düşük doğum ağırlığı olanlarda inme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (47). Başka bir çalışmada da 50 yaş

altında inme geçirmiş bir hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmış ve <2500 gr doğum kilosu olanların >4000 gr doğum kilosu olanlara göre 2 kat daha fazla inme geçirme riski olduğu gösterilmiştir (48). Yöresel doğum ağırlıklarının farklı olması, inme mortalitesinin coğrafi dağılım farklılığına kısmen açıklama getirirse de bunun nedeni henüz açıklanamamaya ve bulunan istatistiksel ilişki gerçek bir ilişkiyi kesin olarak ispatlayamamaktadır (41).

B) Değiştirilebilen risk faktörleri

Kesinleşmiş Risk Faktörleri

a)Hipertansiyon: HT, toplumda prevalansı en yüksek olan, hem serebral infarkt, hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür. Bir bireyde sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yüksekliği, hemorajik, tromboembolik, laküner ve GİA riskinin de artması ile birlikte (49,50,51). Hipertansiyon, endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Kan basıncı hem birincil, hem de tekrarlayan inmelerde rol oynar. Kan basıncı düşürülmesi ise, özellikle birincil inme gelişme riskini azaltmaktadır (52).

b)Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı: Çeşitli çalışmalarda diyabetin, iskemik inme riskini 1,8-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (53). Hemorajik inme riskinde ise değişiklik görülmemiştir. Ciddi kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların, mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken, inme riskinde bir düşme görülmemiştir (53,54).

c)Kalp Hastalıkları (KH): İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Atrial fibrilasyon (AF) iskemik inmelerde en çok saptanan ve aynı zamanda en tedavi edilebilir kardiyak embolizm nedenidir. Kardiyak embolilerin yaklaşık yarısının AF'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Elli beş yaş üzerindeki her dekada AF ortaya çıkma riski iki katına çıkar (55). Atrial fibrilasyonun inmeye neden olma yüzdesi 50-59 yaş arasında %1,5 iken, 80-89 yaş arasında %23,5 dir (40).

Orta yaş ve üzerinde en sık görülen diğer kardioemboli sebebi myokard enfarktüsüdür (MI). MI'dan sonra inme gelişme riski ilk iki hafta içerisinde yüksek olup, ileri yaş ve ventriküler disfonksiyon riski artırmaktadır.

Gençlerde, kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerdeki en önemli embolijenik kalp hastalıkları, AF ile birlikte ya da yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı, infektif endokardit, tek başına veya interseptal

anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon, mitral valv prolapsusu ve dilate kardiyomyopatilerdir.

d)Hiperlipidemi: Serum kolesterolü düzeyi ile aterosklerotik damar hastalığı sıklığı arasında sürekli ve kuvvetli bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (56). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşük oluşu koroner kalp hastalıkları ile ilişkiliyken, SVH ile ilişkisi çok açık değildir. Honolulu Heart Program çalışmasında, kolesterol düzeyindeki artışın, hem koroner arter hastalığı, hem de tromboembolik inme riskini artırdığı gösterilmiştir.

Deney hayvanlarında kolesterolden zengin diyetle ateroskleroz meydana getirilebilmektedir. Diyet, fibrat, statin ve diğer yöntemlerle kolesterol seviyesi düşürüldüğünde koroner olay ve inme sıklığının azaldığı da bilinmektedir. HDL kolesterolün 35 mg/dl altında olması ateroskleroz gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. HDL düşüklüğü ile birlikte olan trigliserid yüksekliği, kardiyovasküler olay sıklığı bakımından bir risk faktörüdür (57). Aterosklerotik plaklar, kandaki lipoproteinlerden meydana gelen kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengindir. LDL, kolesterolden en zengin lipoproteindir. VLDL'den zengin hipertrigliseridemide de risk artmaktadır. Bunlara karşın HDL ile risk ilişkisi ters orantılıdır.

Yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada (58), yüksek HDL seviyelerinin yaşlılarda (75 yaş üzeri) iskemik inme riskini azalttığı ve koruyucu etki için HDL'nin 35mg/dl'nin üzerinde olması gerektiği tespit edilmiştir. Serum kolesterol düzeyi 240-279 mg/dl değerlerinde, risk 1.8, 280 mg/dl üzerinde ise 2.6 olarak bulunmuştur.

Honolulu Heart Program çalışmasında ise kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ekstrakraniyal doppler USG kullanılarak yapılan çalışmalarda da, kolesterol seviyesi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Son zamanlarda, lipid düşürücü ajan olan statinlerle yapılan çalışmalarda iskemik inme riskinin %32-50 arasında azaldığı gösterilmiştir (59). Bu çalışmalarda serum kolesterol düzeyi normal olan kişilerde de riskin azalması, statinlerin antitrombotik ve nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir.

e)Sigara: Tüm inmeler için oldukça önemli bir risk faktörü olup, yapılan çalışmalarda iskemik inme için relatif riski 2 kat artmış olarak bulunmuştur (60). Risk, sigaranın bırakılmasından 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Bu risk azalması çalışmalardaki hastaların gözlendiği sürede meydana gelmiştir ve ağır ve orta düzeydeki tüm sigara içicilerinde saptanmıştır

f)Aseptomatik karotis stenoza: Genel popülasyonda Doppler USG ile yapılan çalışmalarda 65 yaştan yukarısında, %50'den fazla aseptomatik karotis stenoza % 4-5

oranında bulunmuştur (61). İnme riski, stenozun derecesinin artmasıyla yükselmektedir (62). Üfürüm duyulan taraf ile infarkt alanı her zaman paralellik göstermemektedir. Eğer eşlik eden hipertansiyon, diyabet veya koroner kalp hastalığı varsa riskin daha fazla olduğu görülmektedir.

Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) çalışmasında, endarterektomi yapılan vakalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık mutlak risk azalması %5.9'dur. Bu durumda, %60-99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde operasyon önerilmektedir (63).

g)Orak hücreli anemi: Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı %11'dir. Orak hücreli anemisi olan çocuklar 2 yaşlarından itibaren transkranyal doppler ile kontrol edilmelidir. Sık kan transfüzyonu uygulananlarda ise, riskin %1'lere düştüğü saptanmıştır.

h)Geçici iskemik atak: Geçici iskemik ataktan (GİA) geçen bir hastanın inme geçirme riski ortalama %4'tür. İstatistiksel olarak diğer bütün faktörler kontrol altına alındıktan sonra bakıldığında GİA tek başına ve bağımsız olarak inme ve myokard enfarktüsü açısından önemli bir risk faktörüdür (64).

Yeni başlayan ve kreşendo GİA eski GİA'ya göre iskemik inme açısından daha yüksek riske sahiptir. Yüksek dereceli karotis darlığının neden olduğu GİA'da inme riski daha hafif stenoza göre daha fazladır. Hemisferik iskemik semptomları olan GİA'nın inme riski de retinal iskemik semptomu olanlara göre daha yüksektir (65).

i)Yaşam stili (Obezite,fizik aktivite, diyet, akut tetikleyiciler): Birçok yaşamsal faktör artmış inme riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bunlar obezite, fizik aktivite, diyet ve duygusal strestir. Obesite tüm yaş gruplarında ve her iki cinsten, kardiyovasküler hastalıklar, HT ve DM için risk faktörüdür. 47-55 yaşları arasında, 7402 sağlıklı kişinin 28 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada, orta yaşa, vücut kitle indeksindeki artışın, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Orta dereceli fizik aktivitenin iskemik inme insidansını hem kadın hem de erkek cinsiyette azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (66, 67). Düzenli fizik aktivite ile kardiyovasküler olay gelişme sıklığı belirgin şekilde azalmaktadır. Bu yararı sağlayabilmek için orta derecede olan bir fizik aktivitenin her gün yapılması ve her aktivitenin en az 30 dakika sürmesi gereklidir (National Institute Health tarafından belirlenmiştir).

Fizik aktivite ile birlikte diyet alışkanlıklarında değişiklik, kilo verme ve sigarayı bırakma gibi olumlu gelişmeler inme sıklığında azalmaya neden olabilir (66, 68).

Diyetin iskemik inme insidansını etkileyip etkilemediği ise çalışmalarda çok net bir sonuca varılmamış bir konudur. Yeşil çay, süt ve balık tüketiminin koruyucu olabileceğini, yüksek kolesterol içeriği besin alımının zararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (69).

Kesinleşmemiş Risk Faktörleri:

a)Alkol kullanımı: Hafif veya orta dereceli alkol tüketimi iskemik inme ve kardiyovasküler hastalıkları azaltabilir. Son dönem epidemiyolojik çalışmalarda koroner kalp hastalığı mortalitesi ve alkol tüketimi arasında U şeklinde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hafif-orta düzey alkol tüketiminde koroner hastalığa bağlı mortalite en az görülmektedir. Kronik alkol kullanımı tüm inmeler için risk faktörüdür. Sürekli ve fazla miktar alkol alımı anevrizmal ve nonanevrizmal intraserebral kanamalarda 3 kat artışa yol açmaktadır (70).

b)Hiperhomosisteinemi: Düzeyi genetik faktörler ve B6, B12 vitamini ve folik asit alımı ile belirlenen homosistein yüksekliğinin aterosklerotik ve tromboembolik olaylar için modifiye edilebilir ve bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Perry ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada orta yaşlı erkeklerde homosistein ile inme riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Boysen ve arkadaşlarının 2003' te yayınladıkları başka bir çalışmada, 1039 hastanın 15 aylık takibinde, total homosistein ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (71).

c)İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin hem hemorajik, hem de iskemik inmeye yol açtığı bilinmektedir. Bu maddelerin etkinliği multifaktöriyel olup, ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluğa yol açmaları önde gelen inme nedenleridir (71).

d)Hiperkoagülabilitate: Hiperkoagülabilitateye yol açan trombofililer (protein C ve S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu gibi) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik inmelere de neden olabilir. Özellikle çocuklar ve genç erişkinlerde tekrarlayıcı inmelere neden olan bir diğer hastalık, antifosfolipid antikor sendromudur (39).

e)İnflamasyon: İntersellüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede, endotel tarafından eksprese edilmesi ve endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir (71). Enfeksiyonlar arasında tüberküloz, malarya, sifiliz, leptospiroz, helmantik enfeksiyonlar iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle son bir hafta içinde geçirilmiş bakteriyel enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında inme için risk faktörü olabilir.

g) Migren: Migren nörovasküler disfonksiyonel bir hastalıktır ve özellikle migrenli genç kadınlarda iskemik inme sıklığının arttığı tesbit edilmiştir. Bu da migrenin iskemik inme için bir risk olma olasılığını akla getirmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle auralı migren ile inme arasında ilişki olduğu saptanmıştır (72).

h) Hormon tedavisi: Oral kontraseptiflerin inme riski, içeriklerindeki estradiol ile ilişkilidir. Estradiol trombositler ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek tromboza eğilimi artırmaktadır. 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir. Son zamanlarda kullanılan kombine ve düşük estradiollü ilaçlar riski hafif artırmaktadır (73).

4.2 AKUT İSKEMİK İNME VE KAN BASINCI KONTROLÜ

Akut inme nedeniyle acil kliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %75'inde kan basıncı yüksektir ve bu olguların %50'sine yakın bir bölümünde hipertansiyon anamnezi vardır.

Hastaların büyük bir bölümünde kan basıncı değerleri yaklaşık 4-10 gün içinde kendiliğinden belirli ölçülerde düşüş gösterir. En belirgin düşüş başlangıçta en yüksek kan basıncı değerleri olan hastalarda görülür (74). Bu bulgular çoğunlukla acillerde ilk 24-48 saat içinde görülen hastalar için geçerlidir, hiperakut dönemde, yani ilk saatlerde kan basıncını etkileyen faktörler ile ilgili literatürde net bir bilgi yoktur.

4.2.1 Akut inmede hipertansiyonun patofizyolojisi

En yüksek basınç değerleri inmenin erken döneminde hastaneye başvuran hastalarda, hipertansiyon anamnezi olan hastalarda ve hemorajik inmeli olgularda saptanır (8,7,6).

Enfarktın yerleştiği bölge (75), mental stres (76, 77), inme öncesi alkol alımı (78), siyah ırka mensup olmak (8, 79), yaş (80), artmış kardiyak output, beyaz önlük hipertansiyonu (81), önceden bilinen hipertansiyon hastası olmak ve anti-hipertansif tedavi kullanmak (19,82), inmenin ağırlığı ve ileri yaş (19) şimdiye kadar akut inme hastalarında girişte ölçülen yüksek kan basıncı ile ilişkilendirilmiş faktörlerdir.

Britton ve arkadaşlarının 1986 yılında yaptığı bir çalışmada acil servise başvuran 209 akut inme hastasına karşılık, acil servise başka nedenlerle başvuran 209 kontrol hastasının ilk ölçülen tansiyon değeri kıyaslanmıştır. Gruplar hipertansiyon hikayesi olan ve olmayan olarak ayrıca iki gruba ayrılarak toplam dört grup oluşturulmuştur. Her iki grupta da hipertansiyon hikâyesi olanların tansiyonu daha yüksek iken, en yüksek grup akut inmeyle başvuran ve

hipertansiyonu olan grup olmuştur. Taburculukta da en yüksek kan basıncı yine inmeyle yatırılan ve özgeçmişinde hipertansiyonu bilinen grup idi. Bu durumda genel olarak akut inme hastalarında kan basıncında yükselme eğilimi olduğunu görüyoruz.

Akut inmede izlenen yüksek kan basıncı değerlerinin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu dönemde tespit edilen yüksek katekolamin ve kortizol seviyeleri artmış sempatik sistem aktivitesini gösterebilir (9, 83). Nöroendokrin sistem aktivasyonunun kan basıncında artışa neden olduğuna işaret eden bazı çalışmalar vardır (sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin aksı, glukokortikoid sistem) (84, 85), Diurnal kan basıncı değişikliklerindeki azalma da otonomik sinir sistemi disfonksiyonunu düşündürmektedir (6, 86, 87). Kan basıncının sürekli kontrolünü sağlayan kardiyak baroreseptör sensitivitesi (10) akut inmede azalmakta ve refleks arkın vazomotor yolu bu şekilde bozulmaktadır (7, 10). Sempatik sistem, otonomik sistem ve baroreseptör refleks arkındaki fonksiyonel bozukluklar birlikte kan basıncında artışa yol açabilmektedir. Beyin lezyonuna sekonder sempatik sistem aktivasyonu ve diğer mekanizmalar iskemik penumbraya kan akımını arttıran faydalı bir homeostatik fizyolojik yanıt olabilir ancak bu iyi bilinmemektedir

Hayvan modellerinde geçici bilateral karotis oklüzyonu ile oluşturulan beyin iskemisinin önemli derecede kan basıncında yükselmeye yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca serebral perfüzyonda düşüş olmasının kompensatuvar kan basıncı yüksekliğine neden olduğu ve reaktif hipertansiyonun ihtiyaç derecesiyle ilgili olduğu gösterilmiştir (88).

Mattle ve arkadaşları 2005 yılında yaptığı bir çalışmada intravenöz trombolizle oklüde damarda rekanalizasyon sağlandığı zaman trombolizden 12 saat sonra sistolik kan basıncının rekanalize olmayana göre çok daha hızlı düştüğünü saptamışlardır. Trombotik veya embolik oklüzyon akut iskemik inmenin nedeni olduğuna göre aynı zamanda kan basıncı yüksekliğine neden olan zincirin ilk halkası da olabilir.

4.2.2 Akut inmede hipertansiyon ve insüler korteks tutulumu

Son zamanlarda insüler korteks ve amigdalayı içine alan serebral enfarktüslerde kan basıncının daha yüksek olabildiği bunun sebebinin de artmış norepinefrin ve sempatik sinir sistemi aktivitesiyle azalmış parasempatik sinir sistemi aktivitesi olduğu düşünülmektedir (89). İnsulada bazı spesifik merkezler stimüle edildiğinde (90), amobarbital ile geçici olarak fonksiyon kaybına uğratıldığında (91) veya deneysel lezyon yaratıldığında (92) kan basıncı, kalp hızı ve kalp ritminde değişiklikler olabileceği gösterilmiştir. Özellikle sağ insüler

kortekste oluşan akut iskeminin girişte ve izleyen beş günlük periyotta normalden daha yüksek sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp hızı ve plazma katekolamin düzeylerine neden olduğu bir çalışmada gösterilmişti (93).

Pettersen ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı başka bir çalışmada (94) insüler korteks tutulumuyla artmış kan basıncı ve kan şekeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

4.2.3 Akut inmede hipertansiyon ve prognoz

Bazı çalışmalarda yüksek kan basıncının akut iskemik inmede prognozu kötü etkilediği (8, 5, 11, 12, 13, 19, 81, 95), bazılarında da prognozu iyileştirdiği (14, 15, 96), bazılarında ise etkilemediği (16, 17) gösterilmiştir. Bu çelişki çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Olguların kan basınçlarının tek ölçümle sadece giriş değerinin alınması, hiperakut dönemdeki kan basıncı ortalamalarının alınması veya 24 saatlik monitorizasyonla kaydedilmesi farklı sonuçlara neden olabilmektedir.

2002 yılında Leonardi Bee ve arkadaşları tarafından yürütülen IST çalışmasında (5) yüksek kan basıncının prognozu kötü etkilemesinin altında yatan sebepler ilk 14 gün içinde inme rekürrensine neden olması ve serebral ödem ihtimalini arttırması olarak sıralanmıştır. Bazı alınan kan basıncı ve erken ölüm ile geç ölüm arasında U şeklinde bir ilişki olduğu vurgulanmıştır. sSistolik kan basıncı 150 mm Hg'nin üzerine eklenen her 10 mm Hg de erken ölüm riskinin %3,8 arttığı; 150 mm Hg sistolik kan basıncında her 10 mm Hg düşüşün erken ölüm riskini %17,9 arttırdığı saptanmıştır. Bir çalışmada sistolik kan basıncında tedavi ile elde edilen >20 mm Hg lik düşüşün prognozu kötü etkileyen en önemli değişken olduğu bulunmuştur (18). Bu çalışmada girişte sistolik kan basıncı >180 mm Hg olup antihipertansif tedavi alan ve giriş kan basıncı <180 olup antihipertansif tedavi başlanmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu bulgu girişte hipertansif olmadan ziyade akut antihipertansif tedavi altına alınmanın ve bu tedavinin sonuçlarının kötü prognozla daha ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada kan basıncında büyük düşüş veya artışlar daha kötü prognozla ilişkiliyken, hafif değişikliklerin daha iyi prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (97). Birçok çalışmada ilk 24 saatteki kan basıncı ortalamalarıyla prognoz etkileşimi değerlendirilmiştir.

ECASS I “hiperakut dönemde” kan basıncı yüksekliğiyle prognoz etkileşimine bakan nadir çalışmalardandır. İlk 5 saatte ölçülen sistolik kan basıncıyla prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada >180/110 mm Hg tansiyon değerine sahip olgular değerlendirmeye alınmamıştır.

Gillian M Sare ve arkadaşlarının 2009'da oluşturduğu VISTA database'de yine "*hiperakut dönemde*" ölçülen sistolik ve ortalama kan basıncı artışının kötü prognoza neden olduğu saptanırken, diastolik kan basıncı yüksekliğinin kötü prognozla ilişkisi bulunmamıştır. İnme subtipine göre kan basıncı yüksekliğinin prognoza etkisi değişiyor mu sorusu bu çalışmada cevaplanmamıştır. Daha önce yapılan birçok çalışmanın inme sonrası ortalama 24 saatte yapılmış olduğu da vurgulanmıştır.

SITS-ISTR (12) çalışmasında tromboliz sonrası ilk 24 saatte ölçülen sistolik kan basıncı değişikliklerinin diastolik kan basıncı değişikliklerine göre daha fazla prognoz üzerinde etkili olduğu ve yüksekliğinin semptomatik hemoraji, mortalitede artış, fonksiyonellikte azalmaya yol açtığı, kötü prognozla ilişkinin çok yüksek ve çok düşük düzeylerde devam ettiği ve bu ilişkinin "U-şeklinde" olduğu saptanmıştır. 141-150 mm Hg arasındaki sistolik kan basınçlarının en iyi klinik durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

565 hastayı içeren bir başka çalışmada ise akut iskemik inme hastalarından özellikle kardiyembolik natürde olanlarda giriş veya ilk 6 saatte değil fakat 12 ve 36. saatler arasındaki sistolik kan basınçlarının iskemik inmeden sonraki ilk 3 haftadaki nörolojik prognozu belirlediği gösterilmiştir (13).

Andrea Semplicini ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada (96) klinik gidişin en çok inme tipi ve ciddiyetine ve ilk 24 saatteki kan basıncı düzeyine bağlı olduğu gösterilmiştir. Bütün inme subtiplerinde geçici kan basıncı yüksekliği görülse de girişte sistolik kan basıncı 140-220 mmHg, diastolik kan basıncı 70-110 mm Hg olan ve kan basıncı en yüksek grup olan LACI subtipinde en iyi prognoz olduğu, en düşük kan basıncı ve en kötü prognoz ise POCI'de olduğu gösterilmiştir.

Akut inmeden sonra özellikle iskemik dokuda serebral otonöregülasyon bozulduğu için serebral kan akımının sistemik kan basıncı değişikliklerine duyarlı hale geldiği düşünülmektedir. Fizyopatoloji ve prognoz ile ilişkili çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde akut dönemde kan basıncı yüksekliğinin beyindeki iskemik bölgelere serebral kan akımını arttırarak faydalı olabileceği düşünülebilir (98, 99, 100). Ancak tam tersi olarak da yüksek kan basıncı enfarkt bölgesinde hemorajik transformasyon ve serebral ödem riskini arttırabilir (19). Birbiriyle çelişik gibi gözükse de otonöregülasyonu bozulmuş iskemik dokuda penumbranın korunması veya yeni iskemik alanların ortaya çıkışının engellenmesi akut iskemi sonrası ilk saatlerde önem kazanmaktadır. Teorik olarak bu düşünce doğru gibi görünse de akut iskemi sonrasında dokuda ortaya çıkan değişiklikleri zamansal olarak öngörmek ve bu değişiklikleri göz önüne alacak dinamik tedavileri yapılandırmak bugün için zor bir hedefdir. Ancak trombolitik tedavi

ile veya spontan olarak rekanalizasyon gelişen olgularda rekanalizasyonun olmadığı olgulara göre çok daha hızlı bir sistolik kan basıncı düşüşünün izlenmesi akut iskeminin ilk saatlerinde iskemik dokunun korunmasına yönelik bir refleks bir akut kan basıncı cevabı geliştiği düşüncesini destekler niteliktedir. Öte yandan; 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı yüksekliğinin beyin ödemiyle, beyin ödeminin de zayıf rekanalizasyonla ilişkili olduğuna dair gözlemler, kan basıncında düşme eğilimi görülen hastalarda beyin ödemi oluşma riskinin daha düşük olması, aynı düşünce ile uyumludur (20).

4.3 AKUT İSKEMİK İNME VE KAN GLUKOZ SEVİYESİNİN KONTROLÜ

Akut inme nedeniyle acil kliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %50'sinde hiperglisemi saptanmaktadır. Çalışmalarda sınır değerler farklı olabildiğinden bu yüzde değişebilmektedir. (1). Bu hastaların çoğunda da bilinen DM hikâyesi yoktur (3), %8 ila 20'sinin özgeçmişinde DM var iken, %6 ila 42'sinde akut inme öncesinde bilinmeyen ve yeni saptanan DM vardır (1, 101, 102, 103). Önceden DM hikayesi olmayan veya diyabet hikayesi var iken HbA1c değeri normal olan hastalarda ölçülen kan şekeri yükseliğine ise stres hiperglisemisi denir. Stres hiperglisemisi %5-36 akut inme hastasında görülür (104). Stres hiperglisemisinin sınır değeri çeşitli çalışmalarda farklı belirlenmiştir (108-180 mg/dl) ve bu değer bazı çalışmalarda inmenin ertesi gününde açlıkta bakılan kan şekeri olarak, bazısında ise girişte ölçülen random değer olarak alınmıştır (105).

4.3.1 Akut inmede stres hipergliseminin patofizyolojisi

Yükselmiş sempato-renal aktivite, artan kortizol ve noradrenalin gibi stres hormonları, santral-otonomik kontrol bölgelerine gelen hasar kan şekerinde yükselmeye neden oluyor olabilir (106,107,108).

Bazı çalışmalarda akut inmenin ciddiyeti ve ağırlığının veya bazı inme subtiplerinin stres hiperglisemiye neden olabileceği gösterilmişken (101, 104, 108, 109, 110, 111), bazılarında ise bu ilişkinin olmadığı (21, 112, 113) gösterilmiştir.

Stres hipergliseminin santral kaynaklı olabileceğini düşündüren bazı kanıtlar vardır (114). Hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın nöroendokrin stres cevabı yaratarak santral olarak stres hiperglisemiye neden olabileceği düşünülerek glukoz metabolizmasıyla en çok ilişki kurulan bölge hipotalamus olmuştur. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun uyarılmasının hiperglisemiye yol açtığı görülmüştür (114). Fakat kortikal bir bölgenin glukoz homeostazını sağladığı varsayılsa da özel bir lokalizasyon daha önce belirlenmemiştir (114, 115, 116).

Öte yandan bilinen DM tanısı olmayan ve normal HbA1c düzeyi olan hastalarda inmenin akut dönemindeki idiyopatik hipergliseminin stres nedeniyle olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Van Kooten ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışmada (112) inmenin ilk 24 saatinde başvuran 91 hasta dört subgruba ayrılmıştır. 1)DM hikayesi olan hiperglisemikler, 2) Non-diyabetik, yüksek HbA1c düzeyi olan ve hiperglisemik (latent DM grubu), 3) Normal HbA1c değeri olan hiperglisemikler (idiyopatik hiperglisemikler), 4)Normoglisemikler. Bu subgruplar arasında katekolamin düzeyi, kan şekeri, HbA1c değeri ve inme subtipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ağır inme subtiplerinde daha yüksek katekolamin seviyesi var iken, hiperglisemik gruplarda üçüncü gün katekolamin düzeyi normoglisemik olanlara göre çok daha düşük bulunmuştur. Hipertansiyon varlığı ise katekolamin düzeyiyle yüksek derecede anlamlı ilişkide bulunmuştur. Bu çalışmada akut inmede girişte saptanan hiperglisemiye açıklamak üzere stres dışında başka mekanizmaların da araştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

4.3.2 Akut inmede stres hiperglisemi ve insüler korteks tutulumu

İnsüler korteks hipotalamusu da içeren subkortikal otonomik merkezlerle interkoneksiyonları olan bir bölgedir (117, 118). İnsülinin sempatik sinir sistemi etkileyebilen bir kortikal bölge olduğu gösterilmiştir (117, 118). Allport ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada (104) insüler bölgenin ne kadarının tutulduğuyula ilişkili olmaksızın insüler iskemisi olanlarda giriş glukoz değerleri olmayanlara göre 1,4 kat daha yüksek bulunmuştur fakat lateralizasyon saptanmamıştır (104). Pettersen ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları başka bir çalışmada (94) insüler korteks tutulumuyla artmış kan basıncı ve kan şekeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada kan şekeri akut inmenin ilk 3 saatinde içinde intravenöz tromboliz verilmeden önce ölçülmüştür. Allport ve arkadaşlarının (104) yaptığı çalışmada ölçüm zamanı median 7,5 inci saattir. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçlarına göre hiperakut dönemde insüler korteks tutulumunun kan şekeri ve kan basıncı düzeylerinde artışa neden olmadığı söylenebilir.

4.3.3 Akut inmede stres hiperglisemi ve prognoz

Girişte saptanan yüksek kan glukozunun yaş, inmenin ağırlığı veya inme alt grubundan bağımsız olarak kötü prognoz ile bağlantılı olduğu ve doku plazminojen aktivatörü aracılı rekanalizasyonun yararını olumsuz etkilediği düşünülmektedir (21, 22, 119).

Çoklu merkez içeren bir çalışmada diyabeti olmayan ve girişte serum glukozu >166 mg/dl ölçülen hastaların serum glukozu <103 mg/dl ölçülenlere göre 4 kat daha mortal seyrettiği gözlenmiştir (24).

İnsanlarda yapılan retrospektif ve gözlemsel çalışmalarda akut inme sırasındaki hipergliseminin olumsuz klinik sonuçlara neden olduğu saptandıktan sonra bu çalışmalar DM varlığı, inmenin ciddiyeti gibi multipl faktörler açısından kontrol edilerek tekrar analiz edildiğinde diğer faktörlerden bağımsız olarak akut dönemdeki hipergliseminin klinik sonucu kötüleştirdiği saptanmıştır (3, 23, 106, 120, 122, 123, 124, 125, 126).

2009 yılında yapılan başka bir vaka-kontrollü prospektif çalışmada 477 hastanın giriş kan şekerleriyle mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde 2 cinsiyet arasında belirgin fark gözlenmişse de yüksek giriş kan şekerinin kadınlarda 5 yıllık mortalitede artışa neden olduğu saptanmıştır (25). Yine 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada akut iskemik inmede hipergliseminin tromboliz uygulanan hastalarda erken hemorajik transformasyona ve parenkimal hematoma yol açtığı bu nedenle 3 aylık sağ kalımda düşmeye neden olduğu ve bu ilişkinin lineer olduğu tespit edilmiştir (26). Benzer şekilde hiperakut dönemde giriş kan şekeri >8,0 mmol/l olan hastalarda IV tromboliz sonrası mortalite artışı, semptomatik intraserebral kanama ve 90. günde ağır fonksiyonel bozukluk gösterilmiştir (127).

Yapılan birçok çalışmada “girişteki kan glukoz değeri”nin prognoza etkisi araştırılırken; son zamanlarda yapılan az sayıdaki çalışmada ise inme ünitesinde ardı sıra kaydedilen glukoz değerlerinin prognoza etkisi araştırılmıştır. 2009 yılında yapılan GLIAS çalışmasında (128) akut inmede ilk 48 saatte >155 mg/dl saptanan kapiller glukozun yaş, inme derecesi ve enfarkt volümünden bağımsız olarak kötü prognoz açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 2 ayrı hiperglisemi fazı tanımlanmıştır. Birincisi ilk 8 saatte olan erken hiperglisemi fazıdır ve non-diabetik hastaların %50’sini ve diabetiklerin %100’ünü etkilerken; ikincisi inme sonrası 48-88. saatleri kapsayan non-diabetiklerin %27’sini, diabetiklerin %78’ini kapsayan geç hiperglisemi fazıdır.

Hiperglisemi iskemik beyin dokusuna direkt olarak toksik olabilir. Anaerobik serebral glukoz metabolizması sonucu oluşan (129) laktat birikimi ve iskemik dokudaki intraselüler asidoz zarara katkı sağlar. İntraselüler asidoz lipid peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumuyla intraselüler kalsiyum birikimine (130) ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olarak iskemik hasarı artırır.

Anderson ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada (131) hayvan modellerinde oluşturulan iskemik “penumbra” da hiperglisemi varlığında selüler asidoz gelişimi nedeniyle enfarktüs dokusunun “insülin tedavisi uygulanan hipoglisemik hayvanlara” göre daha fazla

genişlediği gösterilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak Parsons ve arkadaşlarının 2002 yılında insanlar üzerinde yaptıkları başka bir araştırmada da (122) 63 akut inme hastasının 40'ında hiperakut dönemde difüzyon-perfüzyon MR mismatchi saptanmıştır. Bu 40 olguda mismatch olarak saptanan penumbral dokunun enfarkta dönüşmesinin hiperglisemi varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan akut ve subakut MR-spektroskopi incelemesiyle, difüzyon-perfüzyon mismatchi olan ve kan glukoz düzeyi daha yüksek olan olgularda daha fazla akut-subakut laktat oluşumu olduğu ve bunun da mismatch dokusunda daha fazla enfarkta dönüşme olasılığı yarattığı görülmüştür.

Akut iskemi sonrası hiperglisemi nedeniyle gelişen nöronal hasarın ağırlığını araştıran bir araştırmada MCA oklüzyonu sonrasındaki ilk 48 saatte sürekli intravenöz insülin verilmesiyle oluşan hasarın azaltılabileceği yapılan hayvan deneyiyle gösterilmiştir (27). Ancak günümüzde akut iskemik inmede kan şekeri düzeylerinin nasıl tedavi edilmesi gerektiği iyi bilinmemektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmada 2006-2009 yılları arasında Florence Nightingale İnme Merkezi Veri Bankasına ardışık ve prospektif olarak kaydedilmiş hastaların verileri gözden geçirildi. İnmenin ilk 12 saatinde akut nörolojik defisit nedeniyle kaydedilen toplam 276 hasta dosyası yeniden değerlendirildi.

5.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ

Çalışmaya alınan 16 tane olgunun giriş incelemesi pacemaker varlığı, eski valvuloplasti gibi çeşitli nedenlerden ötürü bilgisayarlı tomografi olduğundan çalışmadan çıkarıldı. 45 olgu girişte kranyal MR yapılmasına rağmen perfüzyon incelemesi olmadığından ve mismatch varlığı değerlendirilemediğinden çalışmadan çıkarıldı. (28 olguda damar incelemesi yoktu.)

6+17 olgu hem giriş kan basıncı hem de giriş kan şekeri kayıtları olmaması nedeniyle çalışmaya dâhil edilmedi. Toplam 84 olgu çalışmadan çıkartıldı.

Olguların toplam 192'sinin giriş kan basıncı değeri olduğundan tansiyon grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Olguların toplam 190'nının giriş kan şekeri değeri olduğundan kan şekeri grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Belirtilen nedenlerle çalışmadan çıkartılan 84 hastanın özellikleriyle ilişkili olarak “önyargı-bias” olmaması için çalışmaya alınan (192 olgu) ve alınmayan hasta grupları arasında özelliklerin kıyaslandığı **Tablo 2** aşağıda görülmektedir.

Tablo 2 : Çalışmadan çıkartılan olgular ile çalışmaya dahil edilen olguların Ki-kare,T-testi ve Mann-Whitney-U analizleri ile kıyaslanması

Bağımsız Değişkenler	Bütün Olgular N=192	Çıkartılan Olgular N=84	Mann-Whitney-U Z değeri	P değeri
Kadın, n (%)	87 (%45)	33 (%39)	-	0,353
Yaş,median, (IQR) (ortalama rank)	70 (13)	68 (13)	-	0,401
Acile giriş süresi, ortalama (SD)	229(187)	229 (198)	-	0,989
Giriş NIH, ortalama (SD)	10(7)	9 (8)	-	0,584
Bilinç durumu etkilenmiş, n (%)	25 (%13)	16 (%19)	-	0,241
PACI, n (%)	63 (%32)	21 (%25)	-	0,341
TACI, n (%)	65 (%33)	28 (%33)	-	0,889
POCI, n (%)	32 (%16)	16 (%19)	-	0,494
LACI, n (%)	31 (%16)	14 (%16)	-	0,765
İnsüler Kortekste Enfarkt varlığı, n (%)	76 (%39,5)	21 (%25)	-	0,375
Sol ventrikül hipertrofisi varlığı, n (%)	72(%37,5)	29 (%34)	-	0,894
EKO'daki EF değeri, ortalama (SD)	55 (8)	54 (8)	-	0,817
Bilinen AF varlığı, n (%)	50 (%26)	23 (%27)	-	0,863
Eski+yeni AF, n (%)	82 (%42)	35 (%41)	-	0,859
Bilinen HT, n (%)	147 (%76)	68 (%80)	-	0,323
Anti-HT, n (%)	141(%73)	63 (%75)	-	0,786
Kardiyoemboli, n (%)	112(%58)	49 (%58)	-	0,999
Büyük damar, n (%)	24(%12,5)	6 (%7)	-	0,219
Küçük damar, n (%)	9(%4)	6 (%7)	-	0,368
Nedeni belirlenemeyen, n (%)	45(%23)	18 (%21)	-	0,828

Hba1c, median, (IQR) (ortalama rank)	6,03 (1,3)	6,04 (1,1)	0,898
BÜTÜN DM, n (%)	67 (%35)	31 (36,9)	0,823
ANTI-DM İLAÇ KULLANIM, n (%)	36 (%18)	15 (%17)	0,899

Deskriptif analizlerde görüldüğü gibi; bahsedilen nedenlerle çalışmadan çıkartılan hastalar ile çalışmaya alınanlar arasında şüphe uyandıracak önemli farklılık gözlenmemektedir.

6. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE METOD

Florence Nightingale İnme Ünitesine 2006-2009 yılları arasında prospektif ve ardışık olarak başvuru hastalarının kayıtları istatistiksel analizler için kullanıldı. Kranyal MR’da saptanan “PWI/DWI mismatch” gözle yapılan incelemede %20’nin üzerinde olduğu takdirde “mismatch varlığı” olarak kabul edildi. Giriş kan basıncı $\leq 140/90$ mm Hg ve $>140/90$ mm Hg olmak üzere, giriş kan şekeri ≤ 140 mg/dl ve >140 mg/dl olmak üzere kategorilere ayrıldı. Mismatch ile giriş kan basıncı ve mismatch ile giriş kan şekeri arasındaki korelasyon multivaryat lojistik regresyon analiziyle analiz edildi. Yaş, cinsiyet, DM öyküsü, HT öyküsü, Hba1c düzeyi, DM tedavisi, HT tedavisi, proksimal damar tıkanıklığı ve giriş kan şekeri ve giriş kan basıncıyla korele olabilecek diğer potansiyel faktörler (başvuru süresi, NIHSS, bilinç bozukluğu varlığı, inme tipi ve inme etiyojisi) analize alındı.

6.1 DEĞİŞKENLERİN BELİRLENMESİ

6.1.1 Bağımlı Değişkenler

- Girişte ölçülüp kaydedilmiş olan kan basıncı değeri
- Girişte ölçülüp kaydedilmiş olan kan şekeri değeri

Araştırmamızda hasta grubunda “tansiyon” bağımlı değişkeni iki kategoriye ayrılarak (tansiyon $>140/90$ mm Hg ve $\leq 140/90$ mm Hg) , “kan şekeri” ise yine iki kategoriye ayrılarak (>140 mg/dl ve ≤ 140 mg/dl) analize alındı.

Neden sınır değerler KB $>140/90$ ve KŞ >140 mg/dl olarak alındı?

Kan Basıncı:

140/90 mm Hg'nin üzeri ölçülen kan basıncı değerleri "guideline"larda hipertansiyon tanısı almaktadır (132, 133). 11 080 hastanın dahil edildiği SITS-ISTR çalışmasında kan basıncı değeri sistolik 140 mm Hg nin üzeri yüksek tansiyon olarak sayılmış ve olgu sayısı yeterli olduğu için onun üzerindeki değerler de ayrıca kategorize edilmiştir. Akut inme hastalarında tromboliz uygulananlarda 185/110 mm Hg 'nin üzerinde, damar açıcı tedavi verilmeyenlerde ise 220/120 mm Hg'nin üzerindeki kan basıncı değerlerine anti-HT önerilmektedir (134).

Çalışmamız tedaviye yönelik değil fakat tıbbi bir durumu tanımlamaya yönelik olduğundan, bağımlı değişkenleri iki kategoriye ayırırken tedavi değerlerine göre değil, normal ve yüksek değerlere göre sınıflandırmayı daha anlamlı bulduk.

Kan Şekeri:

Hastanede yatan hastalarda hiperglisemi tanımı 140 mg/dl'nin üzerinde ölçülen bütün kan şekeri değerleri olarak tanımlanmıştır (135) . Bu değer belirlen ve sürekli olarak üzerinde ölçülen kan şekeri değerlerinin yatan hastalarda tedavi gerektirdiği vurgulanmıştır. İnsülin infüzyon tedavisinin kritik hasta grubunda 180 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde başlanması gerektiği ve hedef değer 140-180 mg/dl olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamız tedaviye yönelik değil fakat tıbbi bir durumu tanımlamaya yönelik olduğundan, bağımlı değişkenleri iki kategoriye ayırırken tedavi değerlerine göre değil, normal ve yüksek değerlere göre sınıflandırmayı daha anlamlı bulduk.

6.1.2 Bağımsız Değişkenler

Kan basıncıyla ilişkisi değerlendirilecek bağımsız değişkenler:

Proksimal damar tıkanıklığı ve mismatch varlığına ek olarak, daha önce yapılan araştırmalarda giriş kan basıncı yüksekliğiyle korele bulunmuş faktörlerden bilinen hipertansiyon hastası olmak, enfarktın yerleştiği bölge (PACS, TACS, POCS, LACS), inmenin ağırlığı (giriş NIH, bilinç durumu) gibi faktörlerin yanı sıra, cinsiyet, yaş, acile giriş süresi, insülin kortekste infarkt varlığı, bilinen AF varlığı, eski+yeni AF, anti-HT ilaç

kullanımı ve inme etiyojisi (TOAST'a göre; kardiyemboli, büyük damar, küçük damar, nedeni belirsiz) bağımsız değişkenler olarak belirlenerek, analize alındı.

Kan şekeriyle ilişkisi değerlendirilecek bağımsız değişkenler:

Proksimal damar tıkanıklığı ve mismatch varlığına ek olarak, daha önce yapılan araştırmalarda giriş kan şekeri yüksekliğiyle korele bulunmuş faktörlerden bilinen DM hastası olmak, HbA1c düzeyi, enfarktın yerleştiği bölge (PACS, TACS, POCS, LACS), inmenin ağırlığı (giriş NIH, bilinç durumu) gibi faktörlerin yanı sıra, cinsiyet, yaş, acile giriş süresi, insüler kortekste infarkt varlığı, bilinen AF varlığı, eski+yeni AF, anti-DM ilaç kullanımı ve inme etiyojisi (TOAST'a göre; kardiyemboli, büyük damar, küçük damar, nedeni belirsiz) bağımsız değişkenler olarak belirlenerek, analize alındı.

Stres hiperglisemisinin araştırılması

İlk 12 saatinde akut inmeyle başvuran hasta grubumuzda stres hiperglisemisinin varlığının mismatch ile ilişkili olup olmadığının gösterilmesi de planlandı. Mismatch varlığının neden olabileceği stres hiperglisemisini daha iyi ortaya çıkartabilmek için istatistiksel çalışmalar, DM tanısı olan hasta grubu çıkartılarak geriye kalan, HbA1c değeri $\leq 6,5$ olan 132 kişilik grupta tekrarlandı.

Proksimal damar tıkanıklığı ve mismatch varlığına ek olarak, daha önce yapılan araştırmalarda giriş kan şekeri yüksekliğiyle korele bulunmuş faktörlerden, HbA1c düzeyi, enfarktın yerleştiği bölge (PACS, TACS, POCS, LACS), inmenin ağırlığı (giriş NIH, bilinç durumu) gibi faktörler dışında, cinsiyet, yaş, acile giriş süresi, insüler kortekste infarkt varlığı, bilinen AF varlığı, eski+yeni AF ve inme etiyojisi (TOAST'a göre; kardiyemboli, büyük damar, küçük damar, nedeni belirsiz) bağımsız değişkenler olarak belirlenerek analize alındı.

6.2 BELİRLENEN DEĞİŞKENLERİN İSTATİSTİĞE UYGUN HALE GETİRİLMESİ:

İnme başlangıç saati olgunun nörolojik disfonksiyonun ilk başladığı saat olarak alınırken, uykudan uyandığı sırada nörolojik fonksiyon kaybı fark edilen olgularda inme başlangıcı olgunun en son iyi olduğu bilinen saat olarak alındı.

Kan basıncı ve hipertansiyon varlığı: İlk ölçülen kan basıncı değerini etkileyebilecek bilinen hipertansiyon hikayesi ve önceden antihipertansif ilaç kullanımı varlığı hastanın kendisinden veya yakınlarından alınan bilgilere dayanılarak dosyalarına kaydedilmişti. Bu verilerden yararlanıldı.

Kan şekeri ve diyabetes mellitus varlığı: Giriş kan şekeri değerini etkileyecek bilinen diyabetes mellitus öyküsü ve oral antidiyabetik veya insülin kullanımı yine hastanın kendisinden veya yakınlarından alınan bilgiye dayanılarak dosyalarına kaydedilmişti. Bu verilerden yararlanıldı.

Önceden bilinmeyen ve yeni saptanan diyabetes mellitus tanısı da giriş kan şekeri değerini etkileyebileceğinden, kliniğimizde yatış süresince kaydedilen kan şekeri profili ve HbA1c değerlerinin endokrinoloji bölümü tarafından değerlendirilmesiyle konmuştu.

Nörolojik defisit varlığını belirten giriş NIHSS skoru (National Institutes of Health Stroke Scale) hasta dosyalarından kaydedildi. Bilinç değerlendirmesi NIHSS skoru baz alınarak yapıldı.

NIH bilinç durumunda uyanık olanlar yani “0” puan alanlar “bilinci açık grup”; hafif uyarıya cevap veren, ağrılı uyarıya cevap veren ve cevapsız olanlar “bilinci etkilenmiş grup” olarak değerlendirmeye alındı.

MRG Protokolü: İstatistiksel analizler MR görüntülemeleri eksiksiz olan olgularla yapıldı. Difüzyon MR, perfüzyon MR ve beyin MR-anjio incelemeleri bir radyolog ve bir nörolog ile tekrar gözden geçirilerek mismatch ve damar tıkanıklığının varlığı birlikte belirlendi.

İnsüler korteks tutulumu: İnsüler korteks; anatomik olarak frontopariyetal ve temporal operkulumun medialinde, Sylvian fissürün bazisindeki kortikal gri madde olarak tanımlandı. Difüzyon MR incelemesinde bu bölgenin herhangi bir yerindeki iskemik ödem varlığı insüler korteks tutulumu olarak değerlendirildi.

Mismatch varlığının belirlenmesi: Akut inmede girişte yapılan difüzyon MR incelemesinde akut enfarktın boyutu ve perfüzyon MR ile oluşturulan MTT haritasında saptanan hemodinamik kısıtlılığın boyutu nöroradyolog ve nörolog eşliğinde yapılan görsel değerlendirmeyle karşılaştırıldı ve aradaki fark $> \%20$ ise “mismatch var” olarak kaydedildi.

Damar tıkanıklığının belirlenmesi : Beyin ve servikal MR-anjio incelemelerinde sol ve sağ anterior sirkülasyon ve posterior sirkülasyonda $> \%50$ dar veya tıkalı damar varlığı ayrı ayrı kodlandı. Ön sistem damar segmentleri, ICA distal, ICA supraklinoid, MCA M1 proksimal veya mid-striate, MCA M1 distal striate, MCA M2 superior ve MCA M2 inferior ,ACA A1, ACA A2, olarak belirlendi. Arka sistem damar segmentleri, sağ ve sol vertebral PICA proksimali, PICA distali, V3 ,baziler AICA proksimali, baziller orta, baziler AICA distali, sağ

ve sol PCA P1 olarak belirlendi. Darlık dereceleri semptomatik %50-69 darlık, %70-99 darlık, semptomatik tıkalı, asemptomatik %50-69 darlık, asemptomatik %70-99 darlık, asemptomatik tıkalı, belirlenemeyen olarak ayrı ayrı kodlandı. Çalışmadaki olgular damar tıkanıklığı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Damar incelemelerinde semptomatik ve tıkalı olarak kodlananlar ve %50'den fazla semptomatik dar olanlar “**damar tıkanıklığı olan**”, diğerleri de (“asemptomatik dar veya asemptomatik tıkalı olanlar”) “**damar tıkanıklığı olmayan**” grup olarak belirlendi.

Klinik sendromlar :Bamford ve arkadaşlarının 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutarak yaptığı sınıflandırmaya (136) göre olgular; Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI), Parsiyel anterior sirkülasyon infaktları (PACI), Laküner infarktlar (LACI), Posterior sirkülasyon infarktları (POCI) olarak dört gruba ayrılarak klinik sendromun giriş kan şekeri ve kan basıncı üzerindeki etkisi değerlendirildi.

İnme etiyojisi : Klinik bulguların yanı sıra etiyojiye de yer veren ve 1993 yılında yayınlanan TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında (137) kullanılan sınıflandırmadan yola çıkılarak olguların inme etyolojisi daha sınırlı sınıflandırma yapılarak; kardiyemboli, büyük damar, küçük damar, nedeni belirsiz olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Atrial fibrilasyon varlığı : Önceden bilinen paroksizmal veya kronik atrial fibrilasyonu (AF) olan olgular, girişte elektrokardigrafide AF si olanlar ve yatış boyunca yapılan tetkiklerde AF saptanan olgular belirlenerek AF varlığı önceden bilinen AF grubu ve yeni saptanan AF'nin de eklendiği bütün AF grubu olarak iki ayrı değişken olarak çalışmaya alındı.

Sol ventrikül hipertrofisi varlığı : Ekokardiyografi incelemesi yapılan olgularda kronik hipertansiyonun bir bulgusu olan sol ventrikül hipertrofisinin olup olmadığı belirlenerek bu bulgunun giriş kan basıncı üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Hba1c: Üç aylık kan şekeri regülasyonunu gösteren Hba1c düzeyinin giriş kan şekeri üzerindeki etkisi değerlendirildi.

7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı analizler

Deskriptif analizlerde seçilen bağımsız değişkenler ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiler her iki değişkenin kategorik olduğu durumlarda uygulanan non-parametrik testlerden Ki-kare, bir değişken kategorik diğeri sürekli iken yapılan Student's T-testi, T-testinde dağılım

homojen olmadığında uygulanan non-parametrik testlerden Mann-Whitney-U testi uygulanarak analiz edilmiştir.

Değişkenlerin istatistiksel olarak tanımlanması

Araştırmada, her iki örneklem grubunda 5 adet sürekli ölçekli değişken yer alırken, 17 adet kategorik ölçekli değişken bulunmakta ve kategorik değişkenler kendi içlerinde yalnız iki sınıftan oluşmaktadır.

Lojistik regresyon

Lojistik regresyon modeli, bağımlı değişkenin kategorik olması durumunda uygulan bir regresyon yöntemidir. Bağımlı değişken iki kategoriden oluşuyorsa ikili (binary) lojistik, ikiden fazla kategoriden oluşuyorsa multinomial lojistik model olarak adlandırılır (138).

Bağımsız değişken sayısı birden çok olan diğer bir anlatımla çok değişkenli lojistik regresyonda parametre tahminleri için: Enter, Forward-Conditional, Forward-Likelihood Ratio, Forward-Wald, Backward-Conditional, Backward-Likelihood Ratio, ve Backward-Wald olmak üzere değişik yöntemler kullanılabilir (139). Bağımsız değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar yoksa Enter yöntemi kullanılmaktadır. Eğer bağımsız değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunuyorsa Forward veya Backward adı verilen adımlı lojistik regresyon teknikleri kullanılmaktadır (139).

Her iki örneklem grubunda da özellikle kategorik değişkenler arasında oldukça fazla sayıda anlamlı istatistiksel ilişkiler belirlendiğinden, çok değişkenli lojistik regresyon modelinin oluşumunda Enter yöntemi yerine adımsal regresyon tekniklerinden İleri Doğru Seçim (Forward Selection) ve Geriye Doğru Eleme (Backward Elimination) tekniklerinin kullanılabilmesi bilinmektedir.

İleriye Doğru Seçim yönteminde öncelikle seçilen önem düzeyine bağlı olarak ilk aşamada en anlamlı olan değişken modele alınmakta, diğer aşamalarda ise anlamlılık sırasına göre birer değişken modele ilave edilerek, model oluşumu sonlandırılmaktadır.

Geriye Doğru Eleme yönteminde ise İleri Doğru Seçim yönteminin aksine, ilk aşamada tüm bağımsız değişkenler modele alınmakta ve daha sonraki her bir aşamada ise en anlamsız değişken modelden atılarak, anlamlı olan değişkenler modelde bırakılmaktadır.

Adımsal lojistik regresyonda hangi teknikle en iyi sonuç elde edilebilir sorusunun kesin bir cevabı yoktur. Çünkü bir veri grubu ile üç seçeneğe Forward ve yine üç seçeneğe Backward (Conditional, Likelihood ratio ve Wald seçenekleri) olmak üzere altı değişik yöntemle model

oluşturulabilir. Bu model sonuçlarından en uygun olanın belirlenmesi araştırmanın amacına bağlıdır. Araştırmamızda bağımlı değişkenin açıklanma miktarı veya modelin tahmin gücünün en yüksek olması gerektiği için **Backward yöntemi kullanılmıştır.**

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin kurulması aşamasında ilk adım olarak, modele girmeye aday değişkenlerin belirlenebilmesi amacıyla, bağımlı değişken ile ilişkili olduğu düşünülen bağımsız değişkenlerin her biri ile tek değişkenli regresyon modelleri kuruldu. Bu modellerde, bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak önemli olanını seçmede kullanılan Wald test istatistiğinin ya da olabilirlik oran test istatistiğinin sonucunda olasılık düzeyi 0,25'in altında ($p \leq 0.25$) bulunan değişkenler, başka çalışmalarda da yapıldığı gibi (140,141) çok değişkenli model için aday değişkenler olarak belirlendi. Sonrasında, belirlenmiş olan aday değişkenlerle çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve final modelde yer alması düşünülen aday değişkenlerin seçimi; adımsal seçim metodlarından olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (backward LR elimination method) kullanılarak yapıldı. Son olarak da final modelde yer alan sürekli değişkenlerin lojitle lineer ilişki içerisinde olup olmadığı histogramlarla kontrol edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 16,0 programı yardımıyla yapıldı. Söz konusu programa lojistik regresyon analizi için ise Analyze/Regression/Logistics/Bivariate/ seçenekleri uygulanarak; yaş, acile giriş süresi gibi sürekli ölçekteki bağımsız değişkenler "covariate", diğer kategorik bağımsız değişkenler ise "categorical" seçenekleri kullanılarak program koşturuldu. Değişkenlerin elenmesinde ve modele alınmasında ise giriş için 0.10 çıkış için ise 0.05 değerleri girildi.

Lojistik regresyon analizi sonrasında sürekli değişkenlerden birinin anlamlı çıkması durumunda sözkonusu sürekli değişkenle bağımlı değişken arasındaki ilişki grafik olarak analiz edilmiştir ve lineer olmayan bir ilişki çıkması durumunda sürekli değişkenlerin dikotomize edilmesi planlanmıştır.

8. BULGULAR

8.1 Demografik, klinik bulgular ve tüm grupta kan basıncı bağımlı değişken iken belirlenen bağımsız değişkenlerle yapılan deskriptif analizler:

Tablo 3: Kan basıncı bağımlı değişken iken belirlenen bağımsız değişkenlerle yapılan deskriptif analizler

Bağımsız Değişkenler	Bütün Olgular N=192	Tansiyon ≤140/90 mm Hg N=90	Tansiyon >140/90 mm Hg N=102	Mann Whitney-U Z değeri	P değeri
Kadın, n (%)	87 (%45)	34 (%37)	53 (%51)	-	*0,049
Yaş, median, (IQR) (ortalama rank)	70 (13)	67 (15)	72 (11)	-1,424	0,154
Acile giriş süresi, ortalama (SD)	229(187)	236(187)	229(191)	-	0,803
Giriş NIH, ortalama (SD)	10(7)	8 (7)	10 (7)	-	0,088
Bilinç durumu etkilenmiş, n (%)	25 (%13)	13 (%14)	12 (%11,7)	-	0,582
PACI, n (%)	63 (%32)	33 (36)	30 (%29)	-	0,307
TACI, n (%)	65 (%33)	22 (%24)	43 (%42)	-	*0,008
POCI, n (%)	32 (%16)	18 (%20)	14 (%13)	-	0,257
LACI, n (%)	31 (%16)	17 (%18)	14 (%13)	-	0,347
Proksimal Damar Tıkanıklığı, n (%)	121 (%63)	49 (%54)	72 (%70)	-	*0,016
Mismatch varlığı, n (%)	106 (%55)	45 (%50)	61 (%59,8)	-	0,173
İnsüler Kortekste Enfarkt varlığı, n (%)	76 (%39,5)	32 (%35)	44 (%43)	-	0,284
Sol ventrikül hipertrofisi varlığı, n (%)	72(%37,5)	27 (%30)	45 (%44)	-	*0,033
EKO'daki EF değeri, ortalama (SD)	55 (8)	55 (9)	54(8)	-	0,806
Bilinen AF varlığı, n (%)	50 (%26)	19 (%21)	31 (%30)	-	0,133
Eski+yeni AF, n (%)	82 (%42)	32 (%35)	50 (%49)	-	*0,038
Bilinen HT, n (%)	147 (%76)	63(%70)	84 (%82)	-	*0,044
Anti-HT, n (%)	141(%73)	62(%68,8)	79 (%77)	-	0,180
Kardiyoemboli, n (%)	112(%58)	48(%53)	64 (%62,7)	-	0,187
Büyük damar, n (%)	24(%12,5)	8 (%9)	16 (%15)	-	0,155
Küçük damar, n (%)	9(%4)	5 (%5)	4 (%4)	-	0,593
Nedeni belirlenemeyen, n (%)	45(%23)	26(%29)	19(%18)	-	0,094

*P≤0.05, istatistiksel olarak önemli değişkenler

8.2 Bağımsız değişkenlerin kan basıncıyla ilişkisini gösteren tek değişkenli lojistik regresyon modeli

Tablo 4: Bağımsız değişkenlerin kan basıncıyla ilişkisini gösteren tek değişkenli lojistik regresyon modeli

DEĞİŞKEN	B	Sig.	Exp(B)	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
CİNSİYET	0,577	*0,050	1,782	1,001	3,171
YAŞ	0,023	*0,041	1,023	1,001	1,045
ACİLE GİRİŞ DAKİKASI	0,000	0,802	1,000	0,998	1,001
GİRİŞ NİH	0,033	0,089	1,034	0,995	1,074
BİLİNÇ BOZUKLUĞU	-,236	0,582	0,790	0,340	1,832
PROKSİMAL DAMAR TIKANIKLIĞI	0,731	0,017	2,077	1,142	3,779
MISMATCH	0,397	0,174	1,488	0,840	2,637
INSULER KORTEKS TUTULUMU	0,318	0,284	1,375	0,768	2,463
EKODA SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ	0,657	*0,034	1,928	1,051	3,537
EKODA EF DEĞERİ	-,004	0,805	0,996	0,964	1,029
BİLİNEN HT	0,693	*0,046	2,000	1,013	3,948
BİLİNEN AF	0,504	0,134	1,655	0,856	3,201
BÜTÜN AF	0,618	*0,039	1,855	1,032	3,336
ANTI-HT İLAÇ KULLANIMI	0,439	0,182	1,551	0,815	2,954
KARDİYOEMBOLİ	0,388	0,188	1,474	0,828	2,623
BÜYÜK DAMAR HASTALIĞI	0,646	0,160	1,907	0,775	4,695
KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI	-,365	0,595	0,694	0,181	2,667
NEDENİ BİLİNMEYEN	-,574	0,096	0,563	0,287	1,107
PACİ	-,315	0,308	0,730	0,399	1,336
TACİ	0,829	*0,009	2,292	1,230	4,268
POCİ	-,441	0,259	0,644	0,300	1,383
LACİ	-,370	0,349	0,691	0,319	1,497

* $P \leq 0.05$, istatistiksel olarak önemli değişkenler

Bu modellerde, bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak önemli olanını seçmede kullanılan Wald test istatistiğinin ya da olabilirlik oran test istatistiğinin sonucunda olasılık düzeyi 0,25'in altında ($p \leq 0.25$) bulunan bağımsız değişkenler çok değişkenli model için aday

değişkenler olarak belirlendi ve bunlarla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Aday değişkenlerle kurulan çok değişkenli modele ilişkin sonuçlar Tablo 5’da verildi.

Tablo 5: Tüm grupta tansiyon için model parametreleri ve anlamlılık düzeyleri.

Bağımsız değişkenler	Parametre tahmin değeri	Standart hata	Wald değeri	Serbestlik derecesi	Önem düzeyi	Exp(B)	%95 alt güven sınırı	%95 üst güven sınırı
Kadın	0,649	0,325	3,979	1	*0,046	1,914	1,011	3,620
EKO’da sol ventrikül hipertrofisi	0,649	0,336	3,723	1	0,054	1,913	0,990	3,699
Bilinen HT	0,683	0,382	3,197	1	0,074	1,980	0,936	4,186
TACS	0,880	0,341	6,651	1	*0,010	2,412	1,235	4,709
Sabit	-1,308	0,409	10,227	1	0,001	0,270		

Tablo 6’ de kestirilen model yardımıyla deneklerin sınıflandırma tablosu yer almaktadır. Sınıflandırma tablosu yapılırken kestirilen olasılık için kesim noktası 0.50 olarak belirlenmiştir ve böylece kestirilen olasılık değeri 0.50’nin altında olan kişilerin kan basıncı normal, 0.50 ve üzerinde olan kişiler ise kan basıncı yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 6: Final model kullanılarak yapılan sınıflandırma tablosu

Final Model Kullanılarak Yapılan Sınıflandırma Tablosu				
Tansiyon Düzeyi		Beklenen Frekans		Doğru Sınıflandırma Yüzdeleri
		Normal	Yüksek	
Gözlenen Frekans	Normal	42	44	48,8
	Yüksek	16	74	82,2
Modeli Doğru Sınıflandırma Yüzdesi				65,9
Kesim Noktası: 0,50				

Amaç A denkleminin Hosmer Lemeshow doğru sınıflandırma oranı %65,9’dur $\{(42+74)/(176) = \%65,9\}$.

Denklemin spesifitesi (denklemini kullanarak giriş kan basıncı değerinde yükseklik yok dediğimizde gerçekten tansiyonda yükseklik olmama oranı) %48,8’dir $\{(42) / (44+42) = \%48,8\}$.

Denklemin sensitivitesi (denklemini kullanarak giriş kan basıncı değerinde yüksekliği var dediğimizde gerçekten tansiyon yüksekliği olma oranı) %82,2’dir. $\{(74) / (74+16) = \%82,2\}$.

Tablo 7: Tüm grupta oluşturulan modelde kan basıncı düzeyini tahmin etme olasılığı

g (x)	Nagelkerke	-2log likelihood	Doğru sınıflandırma yüzdesi	Spesifite	Sensitivite	
Girişteki tansiyon düzeyini belirleyen model	- 1,308+0,649(kadın)+0,880(TACS olma)	0,128	Başlangıç: 243,897 Son adım:226,162	%65,9	%48,8	%82,2

Tüm bu sonuçlar, kurulan modelin sensitivitesinin yüksek, spesifitesinin biraz daha düşük ancak %65,9 doğru sınıfladığını göstermektedir. Bu da demek oluyor ki kadın cinsiyet ve klinik sendrom TACS varlığında yüksek kan basıncını varlığını tahmin etmek yüksek oranda doğru bir tahmin yöntemidir.

8.3 Tüm grupta kan şekeri bağımlı değişken iken belirlenen bağımsız değişkenlerle yapılan deskriptif analizler:

Tablo 8: Kan şekeri bağımlı değişken iken belirlenen bağımsız değişkenlerle yapılan deskriptif analizler

Bağımsız Değişkenler	Bütün Olgular N=190	Şeker ≤140 mg/dl N=123	Şeker >140 mg/dl N=67	Mann Whitney- U: Z	P değeri
CİNSİYET KADIN, n (%)	88 (%46)	54(%43)	34 (%50)	-	0,366
YAŞ,ortalama, (SD)	70 (13)	68 (14)	73(9)	-1,680	0,093
ACİLE GİRİŞ SÜRESİ, ortalama (SD)	234 (189)	250 (195)	204(173)	-	0,125
GİRİŞ NİH, ortalama (SD)	9 (7)	9 (7)	10 (8)	-	0,252
BİLİNÇ BOZUKLUĞU, n (%)	24 (%12)	7(%5)	17(%25)	-	*<0,0001
PACS , n (%)	63(%33)	39(%31)	24(%35)	-	0,517
TACS, n (%)	65(%34)	44(%35)	21(%31)	-	0,585
POCS, n (%)	31(%16)	15(%12)	16(%23)	-	*0,033
LACS, n (%)	30(%15)	25(%20)	5(%7)	-	*0,022
PROKSİMAL DAMAR TIKANIKLIĞI, n (%)	121(%63)	76(%61)	45(%67)	-	0,383
MISMATCH, n (%)	105 (%55)	64 (%52)	41 (%61)	-	0,225
İNSÜLER KORTEKS ENFARKTI, n (%)	76 (%40)	51 (%41)	25 (%37)	-	0,577

Hba1c, median, (IQR) (ortalama rank)	6,03 (1,3)	5,6 (0,7)	6,7 (1,7)	-4,861	*<0,0001
BİLİNEN AF, n (%)	50 (%26)	27 (%21)	23 (%34)	-	*0,055
ESKİ+YENİ AF, n (%)	82 (%43)	46 (%37)	36 (%53)	-	*0,052
BÜTÜN DM, n (%)	67 (%35)	26 (%21)	41 (%61)	-	*<0,0001
ANTI-DM İLAÇ KULLANIM, n (%)	36 (%18)	10 (%8)	26 (%38)	-	*<0,0001
KARDİYOEMBOLİ, n (%)	112 (%58)	66 (%53)	46 (%68)	-	*0,045
BÜYÜK DAMAR, n (%)	23 (%12)	14 (%11)	9 (%13)	-	0,679
KÜÇÜK DAMAR, n (%)	8 (%4)	8 (%6)	0 (%0)	-	*0,033
NEDENİ BİLİNMEYEN, n (%)	45 (%23)	32 (%26)	13 (%19)	-	0,306

8.8 Tüm grupta bağımsız değişkenlerin kan şekeriyle ilişkisini gösteren tek değişkenli lojistik regresyon modeli

Tablo 9: Tüm grupta bağımsız değişkenlerin kan şekeriyle ilişkisini gösteren tek değişkenli lojistik regresyon modeli

Bağımsız Değişkenler	B	Sig.	Exp(B)	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Cinsiyet	0,275	0,367	1,316	0,725	2,391
Yaş	0,029	*0,023	1,029	1,004	1,055
Acile Giriş Süresi	-0,001	0,127	0,999	0,997	1,000
Bilinç Durumu	1,729	*<0,0001	5,634	2,200	14,432
Giriş NIH skoru	0,023	0,251	1,023	0,984	1,063
Girişte tıkalı damar	0,282	0,383	1,325	0,704	2,495
Mismatch	0,374	0,226	1,454	0,793	2,663
İnsülin korteks tutulumu	-0,174	0,577	0,840	0,456	1,549
Hba1c	0,961	*<0,0001	2,615	1,664	4,111
Bilinen AF	0,643	0,057	1,902	0,981	3,688
Bütün AF	0,598	0,053	1,818	0,991	3,333
Bütün DM	1,772	*<0,0001	5,883	3,056	11,324
Anti-DM ilaç kullanımı	1,951	*<0,0001	7,039	3,123	15,863

TOAST, kardiyemboli	0,638	*0,046	1,892	1,011	3,538
TOAST, büyük damar	0,189	0,679	1,208	0,493	2,959
TOAST, küçük damar	-20,663	0,999	0,000	0,000	.
TOAST, nedeni belirsiz	-0,379	0,307	0,685	0,331	1,417
PACS ve diğer	0,208	0,518	1,231	0,656	2,309
TACS ve diğer	-0,177	0,586	0,838	0,444	1,582
POCS ve diğer	0,835	*0,036	2,304	1,056	5,027
LACS ve diğer	-1,135	*0,028	0,321	0,117	0,884

*P<0.05, istatistiksel olarak önemli değişkenler

8.9 Tüm grupta bağımsız değişkenlerin kan şekeriyle ilişkisini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon modeli

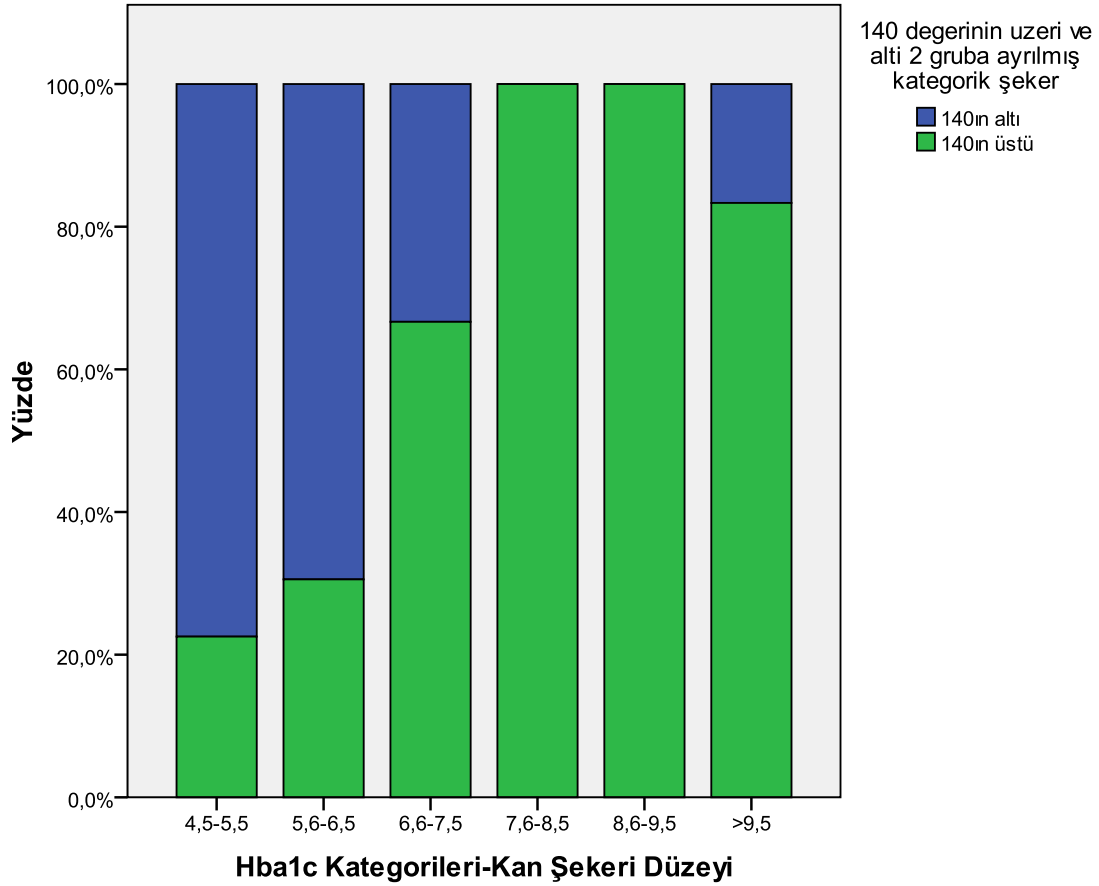
Yukarıdaki modellerde, bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak önemli olanını seçmede kullanılan Wald test istatistiğinin ya da olabilirlik oran test istatistiğinin sonucunda olasılık düzeyi 0,25'in altında ($p \leq 0.25$) bulunan bağımsız değişkenler çok değişkenli model için aday değişkenler olarak belirlendi ve bunlarla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Aday değişkenlerle kurulan çok değişkenli modele ilişkin sonuçlar **Tablo 10'da** verildi.

Tablo 10: Tüm grupta şeker düzeyi için çok değişkenli model parametreleri ve anlamlılık düzeyleri

Modelde yer alan bağımsız değişkenler	Parametre tahmin değeri	Standart hata	Wald değeri	Serbestlik derecesi	Önem düzeyi	Exp(B)	%95 alt güven sınırı	%95 üst güven sınırı
Bilinç durumu	2,293	0,632	13,176	1	*0,000	9,905	2,872	34,164
Mismatch	0,919	0,469	3,841	1	*0,050	2,507	1,000	6,286
Hba1c	0,751	0,278	7,310	1	*0,007	2,118	1,229	3,650
Bilinen AF	1,246	0,576	4,686	1	*0,030	3,477	1,125	10,746
Bütün DM	1,217	0,696	3,052	1	,081	3,376	0,862	13,220
Anti-DM ilaç kullanım	1,319	0,685	3,705	1	,054	3,738	0,976	14,315
POCS	1,395	0,627	4,959	1	*0,026	4,036	1,182	13,784

Kardiyemboli	1,236	0,591	4,367	1	*,037	3,442	1,08	10,9
Sabit	-8,286	1,877	19,48	1	0,000	0,000	0	69
			3					

Grafik 1: Hba1c kategorileri-Kan şeker düzeyi lineerite histogramı



Grafik 1'de görüldüğü üzere final modelde yer alan sürekli değişken Hba1c'nin lojitle lineer ilişki içerisinde olup olmadığı histogramla kontrol edildi. Lineerite sorunu yaratmadığı görüldü. Bu nedenle Hba1c sürekli değişkeninin kategorik olarak sınıflandırılmasına gerek olmadığı görüldü.

Tablo 11'de kestirilen model yardımıyla deneklerin sınıflandırma tablosu yer almaktadır. Sınıflandırma tablosu yapılırken kestirilen olasılık için kesim noktası 0.50 olarak

belirlenmiştir ve böylece kestirilen olasılık değeri 0.50'nin altında olan kişilerin kan basıncı normal, 0.50 ve üzerinde olan kişiler ise kan basıncı yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 11: Tüm grupta kan şekeri düzeyini tahmin etme olasılığı gösterilen modelin sınıflandırma tablosu

Final Model Kullanılarak Yapılan Sınıflandırma Tablosu				
		Beklenen Frekans		
Şeker Düzeyi			Doğru Sınıflandırma Yüzdeleri	
		Normal	Yüksek	
Gözlenen Frekans	Normal	88	12	88,0
	Yüksek	23	32	58,2
Modeli Doğru Sınıflandırma Yüzdesi				77,4
Kesim Noktası: 0,50				

Amaç A denkleminin Hosmer Lemeshow doğru sınıflandırma oranı %77,4' tür $\{(88+32)/(156) = \%77,4\}$.

Denklemin spesifitesi (denklemini kullanarak giriş kan şekeri değerinde yükseklik yok dediğimizde gerçekten şekerde yükseklik olmama oranı) %88'dir $\{(88) / (88+12) = \%88\}$.

Denklemin sensitivitesi (denklemini kullanarak giriş kan şekeri değerinde yüksekliği var dediğimizde gerçekten şekerde yükseklik olma oranı) %57,1' dir. $\{(32) / (32+23) = \%57,1\}$.

Tablo 12: Tüm grupta oluşturulan modelde kan şekeri düzeyini tahmin etme olasılığı

g (x)	Nagelkerke	-2log likelihood	Doğru sınıflandırma yüzdesi	Spesifite	Sensitivite	
Girişteki şeker düzeyini açıklayan model	-8,286+2,293(bilinç bzkıgu)+0,919(mismatch)+0,751(Hba1c)+1,246(bilinen AF)+1,395(POCS)+1,236(kardiyoemboli)	0,514	Başlangıç:201,62 1 Son step:128,972	%77,4	%88	%58,2

Tüm bu sonuçlar, kurulan modelin spesifitesinin yüksek, sensitivitesinin biraz daha düşük ancak %77,4 doğru sınıfladığını göstermektedir. Bu da demek oluyor ki bilinç bozukluğu, kardiyoembolik etiyojoloji, anti-DM ilaç kullanımı ve yüksek Hba1c varlığında yüksek kan şekeri varlığını tahmin etmek yüksek oranda doğru bir tahmin yöntemidir.

8.10 DM hastaları çıkartıldığında geriye kalan grupta kan şekeri bağımlı değişken iken belirlenen bağımsız değişkenlerle yapılan deskriptif analizler:

Bütün gruptan önce diyabeti bilinen veya antidiyabetik ilaç kullanan hastalar, ardından da geriye kalanlar içinden HbA1c>6,5 olanlar çıkartıldı. Geriye kalan DM olmayan hasta grubunda olası bir stres hiperglisemisinin varlığını ve bu durumun mismatch varlığı ile olan ilişkisini daha açık gösterebilmek amacıyla daha önce yapılan biçimde istatistikler tekrarlandı.

Tablo 13: Kan şekeri bağımlı değişken iken belirlenen bağımsız değişkenlerle yapılan deskriptif analizler

Bağımsız Değişkenler	Bütün Olgular N=125	Şeker ≤140 mg/dl N=99	Şeker >140 mg/dl N=26	Mann Whitney-U yapılanlarda: Z	P değeri
Kadın, n (%)	62 (%50)	45 (%36)	17 (%65)	---	0.070
Yaş,median, (IQR) (ortalama rank)	74 (62-80)	73 (58-80) (50)	76 (65-83) (13)	-1,570	0.116
Acile giriş süresi, ortalama (SD)	239 (189)	241 (190)	258 (199)	---	0.711
Giriş NIH, ortalama (SD)	10 (7)	9 (7)	15 (8)	---	0.001*
Bilinç bozukluğu, n (%)	18 (%14)	7 (%7)	11 (%42)	---	0.000*
PACS, n (%)	35	27	8	---	0.724
TACS, n (%)	45 (%36)	34 (%34)	11 (%42)	---	0.451
POCS, n (%)	23 (%18)	16 (%16)	7 (%27)	---	0.208
LACS, n (%)	22 (%18)	22 (%22)	0 (%0)	---	0.008*
Proksimal Damar Tıkanıklığı, n (%)	85 (%68)	60 (%64)	21 (%85)	---	0.037*
Mismatch, n (%)	69 (%55)	50 (%51)	19 (%73)	---	0.039*
İnsülin Kortekste Enfarkt, n (%)	54 (%43)	41 (%41)	13 (%50)	---	0.432
Hba1c, (SD)	5,4 (0,4)	5,4 (0,4)	5,5 (0,3)	---	0.143
Bilinen AF, n (%)	41 (%33)	27 (%27)	14 (%54)	---	0.010*
Eski-yeni AF, n (%)	60 (%48)	41 (%41)	19 (%73)	---	0.007*
Kardiyoemboli, n (%)	76 (%61)	54 (%55)	22 (%85)	---	0,005*
Büyük damar, n (%)	13 (%10)	10 (%10)	3 (%12)	---	0,831
Küçük damar, n (%)	7 (%6)	7 (%7)	0 (%0)	---	0,163
Nedeni belirsiz, n (%)	28 (%22)	26 (%26)	2 (%8)	---	0,043*

8.11 DM olmayan grupta bağımsız değişkenlerin kan şekeri ile ilişkisini gösteren tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları:

Tablo 14: DM olmayan grupta bağımsız değişkenlerin kan şekeri ile ilişkisini gösteren tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Bağımsız Değişkenler	B	Sig.	Exp(B)	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Kadın	,818	,075	2,267	,922	5,573
Erkek	-,818	,075	,441	,179	1,085
Yaş	,035	,056	1,036	,999	1,073
Acile Giriş Süresi	,000	,708	1,000	,998	1,003
Bilinç bozukluğu	2,266	*,000	9,638	3,229	28,768
Giriş NIH skoru	,095	*,001	1,100	1,037	1,166
Proksimal damar tıkanıklığı	1,175	*,044	3,237	1,030	10,174
Mismatch	,978	*,044	2,660	1,027	6,891
İnsuler korteks tutulumu	,347	,433	1,415	,595	3,365
Hba1c	,851	,145	2,343	,746	7,354
Bilinen AF	1,135	*,012	3,111	1,279	7,568
Bütün AF	1,274	*,009	3,575	1,373	9,308
Kardiyoembolik etiyoloji	1,522	*,009	4,583	1,471	14,280
Büyük damar hastalığı	,149	,831	1,161	,295	4,565
Küçük damar hastalığı	-19,939	,999	,000	,000	.
Nedeni belirsiz etiyoloji	-1,453	,059	,234	,052	1,060
PACI	,170	,724	1,185	,462	3,043
TACI	,338	,453	1,402	,581	3,386
POCI	,648	,213	1,911	,690	5,292
LACI	-20,117	,998	,000	,000	.

8.12 DM olmayan grupta bağımsız değişkenlerin kan şekeri ile ilişkisini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları:

Bu modellerde, bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak önemli olanını seçmede kullanılan Wald test istatistiğinin ya da olabilirlik oran test istatistiğinin sonucunda olasılık düzeyi 0,25'in altında ($p \leq 0.25$) bulunan bağımsız değişkenler çok değişkenli model için aday değişkenler olarak belirlendi ve bunlarla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Aday değişkenlerle kurulan çok değişkenli modele ilişkin sonuçlar **Tablo 15'te** verildi.

Tablo 15: DM hastası olmayan grupta şeker düzeyi için model parametreleri ve anlamlılık düzeyleri.

Modelde yer alan bağımsız değişkenler	Parametre tahmin değeri	Standart hata	Wald değeri	Serbestlik derecesi	Önem düzeyi	Exp(B)	%95 alt güven sınırı	%95 üst güven sınırı
Bilinç durumu	2,210	,654	11,405	1	*,001	9,118	2,528	32,882
Mismatch varlığı	1,335	,628	4,520	1	*,033	3,801	1,110	13,015
Kardiyoemboli varlığı	1,786	,746	5,736	1	*,017	5,966	1,383	25,730
Sabit	-4,001	,935	18,312	1	,000	,018		

Tablo 16' da kestirilen model yardımıyla deneklerin sınıflandırma tablosu yer almaktadır. Sınıflandırma tablosu yapılırken kestirilen olasılık için kesim noktası 0.50 olarak belirlenmiştir ve böylece kestirilen olasılık değeri 0.50'nin altında olan kişilerin kan basıncı normal, 0.50 ve üzerinde olan kişiler ise kan basıncı yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 16: DM olmayan grupta kan şekeri düzeyini tahmin etme olasılığı gösterilen modelin sınıflandırma tablosu

Final Model Kullanılarak Yapılan Sınıflandırma Tablosu				
Şeker Düzeyi	Beklenen Frekans			Doğru Sınıflandırma Yüzdeleri
	Normal	Yüksek		
Gözlenen Frekans	Normal	83	1	98,8
	Yüksek	18	4	18,2
Modeli Doğru Sınıflandırma Yüzdesi				82,1
Kesim Noktası: 0,50				

Amaç A denkleminin Hosmer Lemeshow doğru sınıflandırma oranı %82,1' dir $\{(83+4) / (106) = \%82,1\}$.

Denklemin spesifitesi (denklemleri kullanarak giriş kan şekeri değerinde yükseklik yok dediğimizde gerçekten şekerde yükseklik olmama oranı) %98,8' dir $\{(83) / (83+1) = \%98,8\}$.

Denklemin sensitivitesi (denklemleri kullanarak giriş kan şekeri değerinde yüksekliği var dediğimizde gerçekten şekerde yüksekliği olma oranı) %18,2' dir. $\{(4) / (4+18) = \%18,2\}$.

Tablo 17: DM olmayan grupta oluşturulan modelde kan şekeri düzeyini tahmin etme olasılığı

	g (x)	Nagelkerke	-2log likelihood	Doğru sınıflandırma yüzdesi	Spesifite	Sensitivite
Girişteki şeker düzeyini açıklayan model	-4,001-2,210 (Bilinç) -1,335 (mismatch)-1,786 (kardiyoemboli)	0,312	Başlangıç:108,266 Son adım:84,658	%82,1	%98,8	%18,2

Tüm bu sonuçlar, kurulan modelin spesifitesinin yüksek, sensitivitesinin daha düşük ancak %82,1 doğru sınıfladığını göstermektedir. Bu da demek oluyor ki bilinç bozukluğu, kardiyoembolik etiyojisi ve mismatch varlığında yüksek kan şekeri varlığını tahmin etmek yüksek oranda doğru bir tahmin yöntemidir.

9. TARTIŞMA

9.1. KAN BASINCI

İskemik inmenin ilk 12 saatinde başvuran hastalarda mismatch ve proksimal damar tıkanıklığı varlığının giriş kan basıncı değeri üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı. Literatürde inmenin hiperakut döneminde mismatch ve proksimal damar tıkanıklığı varlığı ile giriş kan basıncı değeri arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmadı. Girişteki kan basıncı yüksekliğinin damar oklüzyonu veya ondan bağımsız olarak mismatch varlığı ile ilişkili bulunmamış olması beklenin aksine şaşırtıcı bulundu. Çalışmamızda kadın cinsiyet ve klinik sendromlardan total anterior sirkülasyon infarktı (TACI) akut kan basıncı yüksekliği ile ilişkiliydi.

Daha önce Ito ve arkadaşlarının 1973 yılında yaptıkları çalışmada (75) beyin sapında enfarktüsü olanlarda kan basıncında yükselme eğilimi olduğu saptanmıştı. Çalışmalarında hastaların inme öncesi son bir ay içinde ölçülmüş ve bilinen kan basıncı değerleriyle, inme sonrası tüm yatış süresi boyunca ölçülen en yüksek kan basıncı değeri alınarak kıyaslama yapılmıştı. Olguların kan basıncına yönelik tedavi verilmiş olduğundan kan basıncı ortalamalarının alınmadığı vurgulanmıştı. Andrea Semplicini ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada (96) klinik gidişin en çok inme subtipine, ciddiyetine ve ilk yirmi dört

saatteki kan basıncı düzeyine bağlı olduğu gösterilmişti. Bütün inme subtiplerinde geçici kan basıncı yüksekliği görüldüğü vurgulanmıştı. Çalışma ilk altı saatinde başvuran hasta grubunda yapılmıştı. Girişte ölçülen sistolik kan basıncı 140-220 mmHg aralığındaki en yüksek değere ve diastolik kan basıncı 70-110 mm Hg aralığında en yüksek değere sahip grup olan LACI subtipinde en iyi prognoz olduğu saptanmıştı. En düşük kan basıncı ve en kötü prognoz ise POCI'de olduğu gösterilmişti.

Başka çalışmalarda da ağır inmenin daha hafif inmelere oranla kan basıncı değerlerinin daha düşük saptandığı gösterilmişti (5,82). Leonardi-Bee ve arkadaşlarının yürüttüğü IST çalışmasında (5) 17398 iskemik inme hastası incelenmiştir. Bu hasta grubunda klinik sendrom TACI ile girişte ölçülen düşük kan basıncı arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. LACI'nın girişte daha yüksek kan basıncı değerlerine sahip olduğu vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmada acile giriş saatinin median değeri yirmi saattir.

Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda olgular Bamford ve arkadaşlarının 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutarak yaptığı sınıflandırmaya (136) göre LACI, PACI, TACI, POCI olarak dört ayrı gruba ayrıldı. Deskriptif ve tek değişkenli lojistik regresyon analizinde klinik sendromun TACI olmasının girişte ölçülen kan basıncı değeriyle anlamlı ilişkide olduğu görüldü (deskriptif $p=0,080$, tek değ loj reg $p=0,090$). Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de klinik sendrom-TACI $p=0,010$ (OR 2,412 %95 CI 1,235-4,709) değeri ile yüksek anlamlılıkla modele girdi. Bu durumda çalışmamızda hiperakut inmede klinik sendromun "TACI" olmasının giriş kan basıncında yükselmeye neden olan önemli bir etken olduğu gözlenmiştir denebilir. Bu sonuç daha önceki çalışmalardan farklıdır. Bu farklılık inme popülasyonumuzun hiperakut dönemde olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Carlberg ve arkadaşlarının 1991'de yürüttükleri çalışmada (77) 849 inme hastası incelenmiştir. İskemik ve hemorajik inmelerin birlikte değerlendirildiği bu çalışmada kadın cinsiyetin acil serviste ölçülen kan basıncı değerinin erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (sistolik kan basıncı %95 CI kadınlarda 178-185, erkeklerde 169-174). Yine Leonardi-Bee ve arkadaşlarının yürüttüğü IST çalışmasında (5) median 20 saatinde başvuran inme hastalarında kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre daha yüksek kan basıncı değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda kadın cinsiyetin ($p=0,046$, OR 1,914, %95 CI 1,011-3,620) akut kan basıncı yüksekliği ile ilişkili bulunması daha önceki literatür bilgileriyle paraleldir.

Aslanyan ve arkadaşlarının 2003 yılında yürüttükleri GAIN International çalışmasında (19) bilinen hipertansiyon hastası olmanın, akut inmenin ilk 60 saatindeki kan basıncı ortalamasını yükselttiği gösterilmiştir. Morfis ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada (80)

bilinen hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olanların birinci gün sistolik kan basıncı ortalamalarının kontrol olgulara göre sırasıyla %6.7 ve %7.1 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda girişte ilk ölçülen kan basıncı değerinin önceden bilinen hipertansiyon hastası olmak ile ilişkisi deskriptif ve tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı saptandı (deskriptif $p=0,044$, tek değ loj reg $p=0,046$). Çok değişkenli lojistik regresyonda ise giriş kan basıncı düzeyini açıklayan modele girmedi fakat girme eğiliminde olduğu gözlemlendi ($p=0,074$).

Çalışmamızda kontrol altında olmayan hipertansiyonu gösteren sol ventrikül hipertrofisi varlığının hiperakut dönemde girişteki kan basıncı değeriyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu görüldü. Çok değişkenli regresyon analizinde sol ventrikül hipertrofisinin ($p=0,054$) giriş kan basıncını açıklayan final modele girmediği ama girme trendinde olduğu gözlemlendi.

Sonuçta literatürdeki çalışmalarda kronik hipertansiyonun göstergesi olan sol ventrikül hipertrofisi varlığının ve bilinen hipertansiyon hastası olmanın ilk 24 saat veya ilk 60 saat gibi hiperakut dönemden daha sonraki zamanlarda yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda çok daha erken bir dönemdeki hasta popülasyonu ele alındığından, hipertansiyon hastası olmak dışındaki başka spesifik faktörlerin kan basıncı düzeyini etkiliyor olabileceği düşünülebilir.

Anti-hipertansif ilaç kullananlarda sistolik kan basıncı değerinin inmenin ilk 48 saatinde 4 saatte bir yapılan ölçümlerde anti-hipertansif kullanmayanlara göre daha yüksek seyrettiği Wong ve arkadaşlarının 2007’de yaptıkları çalışmada (82) saptanmıştı. Çalışmamızda hastaların anti-hipertansif ilaç kullanımı ile giriş kan basıncı değeri arasındaki ilişki deskriptif ve tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çok değişkenli lojistik regresyonda da modele girmedi. Çalışma grubumuzdaki 212 hastanın 149’unda bilinen hipertansiyon hikayesi vardı ve 4 hasta dışında hepsi anti-HT ilaç kullanmaktaydı. Hipertansiyon hastalarının çoğu anti-HT kullanıyor olduğundan anti-HT kullanımının etkisi HT hikayesi varlığında istatistiksel olarak kayboluyor olabilir.

Çalışmamızda inmenin ağırlığını gösteren skorlamalardan biri olan giriş NIHSS değeri ile ilk ölçülen kan basıncı değeri arasında istatistiksel analizlerin hiçbirinde anlamlı ilişki saptanmadı. Yukarıda bahsedilen Aslanyan ve arkadaşlarının 2003 yılında yürüttükleri GAIN International çalışmasında (19) giriş NIHSS skorunun akut inmenin ilk 60 saatindeki kan basıncı ortalamasını yükselttiği gösterilmişti.

Yine inmenin ağırlığını oluşturan önemli bir komponent olan olguların “bilinç durumu”nun girişteki kan basıncı değerini etkileyip etkilemediği araştırıldığında; NIHSS skorlamasındaki bilinç kategorisine göre bilinci açık olmak ve bilinci herhangi bir şekilde etkilenmiş olmak ile girişteki kan basıncı değerleri arasında istatistiksel analizlerin hiçbirinde anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde bilinç bozukluğu olmayan alert hastalarda giriş kan basıncı değerlerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5,77). Çalışmamızda bunu destekleyen bir veri de elde edilmemiştir.

Çalışmamızda akut inmenin ilk 12 saatinde değerlendirilen hastaların inmenin kaçınıcı dakikasında acile başvurduğunun, girişte ölçülen kan basıncı değerlerini istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği saptandı. Bu durumda zaten hiperakut dönemde başvuran bu olguların hiperakut dönemin kaçınıcı dakikasında başvurduğunun giriş kan basıncı değerleri açısından anlamlı bir önemi olmadığı görüldü açıklamasını yapabiliriz. Literatürde en yüksek basınç değerleri inmenin erken döneminde hastaneye başvuran hastalarda olduğu söylenmektedir ancak burada bahsedilen erken dönem ilk 72 saati içeren akut dönemdir (6, 7, 8). Çalışmamız ise ilk 12 saatlik hiperakut dönemdeki hastaların verilerini incelemesi nedeniyle bu çalışmalardan ayrılmaktadır.

“İnme etiyojisi”nin girişte ölçülen kan basıncı değerlerini etkileyip etkilemediğiyle ilgili literatür bilgilerine bakılacak olursa; Morfis ve arkadaşlarının 1997 yaptıkları çalışmada (80) inme subtipleri laküner, tromboembolik ve hemorajik olarak üç gruba ayrılmış ve tromboembolik ve laküner inmelerin birinci gün sistolik kan basıncı ortalamalarının kontrol olgulara göre sırasıyla %8.6 ve %13.2 daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İnme etiyojisinin girişteki kan basıncı değerini etkileyip etkilemediğini göstermek amacıyla daha önce de belirtildiği gibi hasta grubumuz büyük damar, kardiyemboli, küçük damar ve nedeni belirsiz olmak üzere dört gruba ayrılmıştı. Bu etiyojik farklılaşmanın giriş kan basıncı değerleriyle anlamlı bir ilişki içinde olmadığı bütün istatistiksel analizlerde görüldü. Aynı şekilde EF değeri veya atrial fibrilasyon varlığı ile giriş kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durumda çalışmamızda inme etiyojisi, atrial fibrilasyon varlığı veya EF değerinin hiperakut inmede giriş kan basıncı düzeyini belirleyen önemli faktörler olmadığını söyleyebiliriz.

Hastaların yaşı ve ilk ölçülen kan basıncı arasında tek değişkenli lojistik regresyonda anlamlı ilişki saptandı ($p=0,041$). Fakat çok değişkenli lojistik regresyonda “yaş” değişkeni kan basıncı düzeyini açıklayan modele girmedi. Çalışmamızda hiperakut inmede “yaş” ın giriş kan basıncı düzeyini belirleyen önemli bir faktör olmadığını söyleyebiliriz.

Özellikle sağ insüler kortekste oluşan akut iskeminin girişte ve izleyen beş günlük periyotta normalden daha yüksek sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp hızı ve plazma katekolamin düzeylerine neden olduğu Meyer ve arkadaşlarının 2003'te yaptığı bir çalışmada (93) gösterilmişti. Pettersen ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı başka bir çalışmada (94) insüler korteks tutulumuyla artmış kan basıncı ve kan şekeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştı. Çalışmamızda insüler korteks tutulumu ile giriş kan basıncı değerleri arasında istatistiksel analizlerin hiçbirinde anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durumda çalışmamızda hiperakut inmede insüler kortekste enfarkt varlığının giriş kan basıncını belirleyen önemli bir etken olmadığı gözlenmiştir diyebiliriz.

2007 'de yayınlanan ASA "Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke" isimli kılavuzda akut inme ile acile başvuran hastaların ilk 48 saatlik acil bakım, medikal ve girişimsel tedavilerinden ayrıntılı olarak bahsedilmektedir. İlk 24 ve 48 saatlik kritik dönemde arteriyel hipertansiyona yapılacak medikal tedavilerle ilgili çalışmaların birbiriyle çelişkili olmaları ve çok da ikna edici olmamaları nedeniyle bu konuda tam bir konsensus oluşturulamadığı vurgulanmaktadır. İnme başlangıcının ilk 24 saatinden sonra birçok hastanın tansiyonunun spontan normale döndüğü ve yürütülen çalışmalardan daha güçlü kanıtlar ortaya çıkartılmadıkça hipertansiyonu düşürmeye yönelik tedavilerin ihtiyatlı bir biçimde yapılması gerektiği söylenmektedir (Class I, level C kanıt). Kan basıncının başka tıbbi nedenlerle agresif tedavi edilmesi gerekenlerin ise tedavi edilmesi gerektiği önerilmiştir. Çok belirgin kan basıncı yüksekliğinin tedavi edilmesi gerektiği belirtilse de sınır değeri hakkında net bir kanıt elde yoktur. Yine de konsensus sistolik >220 mm Hg, diastolik >120 mm Hg 'nin üzerinde olduğunda tedavi etmek yönündedir. İnmenin ilk 24 saatinde tedaviyle varolan tansiyonun %15'i kadar tansiyonun düşürmenin kabul edilebilir olduğu ve akut dönemde hipertansiyon tedavisinin prognozu ne kadar etkilediğiyle ilgili halen yürütülen çalışmalar olduğundan bahsedilmektedir.

Çalışmamızda yüksek kan basıncının kurtarılabilecek penumbral doku varlığı yani mismatch varlığı ile anlamlı ilişki içinde olmaması düşündürücüdür. Literatürde akut inmede yüksek kan basıncının prognozu kötü etkilediğinden bahsedilmektedir. Bu bağlamda hiperakut veya akut inmede klinik kötüleşme ihtimalinden çekinilerek anti-hipertansif tedavi verilmeyen hastalarda tedavi stratejilerinin ileri araştırmalarla değişebileceği ihtimali akla gelmektedir.

9.2. KAN ŞEKERİ

Akut proksimal damar tıkanıklığı ile kan şekeri arasında ilişki saptanmazken mismatch varlığı ile giriş kan şekeri değeri arasındaki anlamlı ilişki vardı. Bilinç bozukluğu, kardiyembolik inme, bilinen atrial fibrilasyon, klinik sendromlardan POCI ve HbA1c yüksekliği giriş yüksek kan şekeri ile ilişkiliydi.

Bilinen DM hikâyesi olmayan ve HbA1c düzeyleri 6,5 düşük olan olgularda mismatch varlığı (p=0,033) proksimal damar oklüzyonundan bağımsız olarak giriş yüksek kan şekeri ile koreleydi.

Hiperakut iskemik inmede giriş kan şekeri yüksekliğinin akut bir stres faktörüne karşılık gelişen bir yanıt olabileceği, bu stres faktörünün de kranyal MR ile gösterilebilen “mismatch varlığı” yani halen varolan “potansiyel kurtarılabilecek penumbral doku varlığı” olabileceği düşünülebilir.

ASA 2007 yönergesinde hiperglisemiyle ilgili tedavi önerilerinde 2003’te yayınlanan kılavuzdaki önerilere göre önemli değişiklikler yapılmıştır. Daha önce kan şekeri >300 mg/dl olduğunda tedavi verilmesi önerilirken, 2007’de yayınlanan kılavuzda 140-185 mg/dl arasındaki değerlere müdahale edilmesi gerektiği söylenmekte ve inmenin akut döneminde >140 mg/dl olan kan şekeri değerlerinin prognozu kötü etkilediği vurgulanmaktadır.

Çalışmamızdaki sonuçlar iskemik inmenin hiperakut döneminde parenteral insülin tedavisinin güvenli olup olmadığının daha ileri araştırmalarda incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Akut inme nedeniyle acil kliniklerine başvuran hastaların %20 ila 50’sinde hiperglisemi saptandığı (1,2), bu hastaların %8 ila 20’sinin özgeçmişinde DM var iken, %6 ila 42’sinde akut inme öncesinde bilinmeyen ve yeni saptanan DM olduğu (1,101,102,103,121) vurgulanmıştı. Çalışmalarda hiperglisemi tanımı farklılık göstermektedir. Bazısında girişte ölçülen kan şekeri değeri, bazısında ise ertesi gün açlıkta bakılan kan şekeri değeri olarak alınmıştır. Ayrıca kan şekeri sınır değeri de 108 mg/dl ila 180 mg/dl arasında değişerek çalışmalarda farklılık göstermektedir. Önceden DM hikayesi olmayanlarda veya diyabet hikayesi var iken HbA1c değeri normal olan hastalarda ölçülen kan şekeri yükseliğine stres hiperglisemisi dendiği ve stres hiperglisemisinin %5-36 akut inme hastasında görüldüğü (104) belirtilmişti.

Çalışmamızda giriş kan şekeri sınır değeri 140 mg/dl olarak tanımlanmıştı. Bu tanımlamaya göre çalışmamızdaki hastaların %35’inde girişte hiperglisemi saptanmıştır.

Daha önceki bazı çalışmalarda girişte kan şekerini etkilediği düşünülen faktörlerden akut inmenin ciddiyeti, ağırlığı ve bazı inme subtiplerinin stres hiperglisemiye neden olabileceği

gösterilmişken (101, 108, 109, 110, 111), bazılarında ise bu ilişkinin olmadığı (21, 112, 113) gösterilmişti.

Allport ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada (104) inmenin ciddiyetini belirlemede kullanılan giriş NIH değeriyle giriş kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki var iken bizim çalışmamızda bütün grupta giriş NIH değeri ile kan şekeri arasındaki ilişkiyi inceleyen hiçbir analiz istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Fakat DM hastası olmayan grupta giriş NIH skoru ile giriş kan şekeri arasında pozitif korelasyon bulundu, tek değişkenli lojistik regresyonda ilişki anlamlı idi ($p=0,001$), çok değişkenli lojistik regresyonda ise kan şekerini açıklayan modele girmedi.

Yong, Kaste ve arkadaşlarının 2008'de yayınladığı ECASSII (154) çalışmasında glukoz değeri ile NIHSS arasındaki ve nörolojik iyileşme ile kan şekerindeki düşüş arasındaki zayıf korelasyondan ötürü inmenin ağırlığı ile glukoz değeri arasında çok ikna edici bir ilişki olmadığı söylenmektedir. Ayrıca Van Kooten ve arkadaşlarının 1993'te yaptıkları çalışmalarında (112) inmenin ciddiyeti ve akut inmede saptanan hiperglisemi arasında ilişki bulunmamış ve özellikle non-diyabetik idiyopatik hiperglisemisi olan grupta da hiperglisemi kaynağının bu nedenle stres olamayacağı üzerinde durulmuştu.

Yine inmenin ağırlığından yola çıkarak bilinç durumunun girişte ölçülen kan şekeri değerini nasıl etkilediği çalışmamızda değerlendirildi. Hiperakut inmede bilinç bozukluğu değişkeniyle giriş kan şekeri arasındaki ilişki deskriptif analiz ve tek değişkenli lojistik regresyonda yüksek anlamlılıkta ($p \leq 0,0001$) idi ve çok değişkenli lojistik regresyonda da kan şekerini açıklayan final modele girdi ($p \leq 0,0001$). Bu durumda inmenin ağırlığı konusunda özellikle bilinç bozukluğu varlığının hiperakut inmede giriş kan şekeri değerini etkileyebilen önemli bir faktör olduğu söylenebilir.

Bamford ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırmaya göre LACI, PACI, TACI, POCI olarak dört ayrı klinik sendromun giriş kan şekeri ile ilişkisi değerlendirildiğinde POCI ve LACI'nin deskriptif analizlerde (sırasıyla $p=0,033$, $P=0,022$) ve tek değişkenli lojistik regresyon analizinde (sırasıyla $p=0,036$, $p=0,028$) kan şekeriyle anlamlı ilişkide olduğu görüldü. POCI'nin kan şekerini yükseltici, LACI'nin ise düşürücü etkisi vardı. Fakat çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kan şekerini açıklayan final modele LACI girmedi, POCI ise $p=0,026$ ile modele girdi. Bu durumda çalışmamızda inme başvurusundaki klinik sendromun POCI olmasının giriş kan şekeri düzeyini yükseltebilen önemli faktörlerden olduğu söylenebilir.

Allport ve arkadaşlarının yürüttüğü 2004 tarihli aynı çalışmada (104) HbA1c ile giriş kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiş ve bunun nedeni de

üç aylık glukoz kontrolünden bağımsız olarak akut stres cevabın hiperglisemiye neden olması olarak açıklanmıştı. Bizim çalışmamızda bütün akut inme grubunda Hba1c değeri ile kan şekeri arasında 0.530'lik pozitif korelasyon vardı. Tek değişkenli lojistik regresyonda Hba1c ile kan şekeri arasındaki ilişki anlamlı iken ($p \leq 0,0001$), çok değişkenli regresyon analizinde de Hba1c final modele yüksek anlamlılık ile girdi ($p=0,007$).

DM hastası olmayan ve Hba1c düzeyi 6.5'in altında olan grupta da Hba1c değeri ile kan şekeri arasında 0.229'lik pozitif korelasyon vardı ve bu hasta grubunda tek değişkenli lojistik regresyonda Hba1c ile kan şekeri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,145$), çok değişkenli lojistik regresyonda da Hba1c final modele girmedi.

Bu durumda DM hastalarının varlığı olan bir grupta Hba1c giriş kan şekeri değeriyle anlamlı ilişki içinde olurken, DM hastası olmayan bir hasta grubunda kan şekerini belirleyen önemli bir faktör olmadığı söylenebilir.

Bütün hasta grubumuzda DM olma ve anti-DM kullanımı olma değişkenleriyle giriş kan şekeri değerleri arasındaki ilişki deskriptif analizler ($p \leq 0,0001$, $p \leq 0,0001$) ve tek değişkenli lojistik regresyon ($p \leq 0,0001$, $p \leq 0,0001$) analizlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Ayrıca anti-DM ilaç kullanımı çok değişkenli lojistik regresyonda kan şekeri değerini açıklayan final modele girmese de girme eğilimindeydi ($p=0,054$). Bu durumda kan şekeri iyi kontrol edilmemiş yani Hba1c düzeyi yüksek olan DM hastalarının inmenin hiperakut döneminde girişte ölçülen kan şekerinin yükselme ihtimali daha fazla olduğu söylenebilir.

Allport ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada (104) insüler bölgenin ne kadarının tutulduğuyla ilişkili olmaksızın insüler iskemisi olanlarda giriş glukoz değerleri olmayanlara göre 1.4 kat daha yüksek bulunmuştur fakat lateralizasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada KŞ ölçüm zamanı median 7.5 inci saattir.

Pettersen ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada (94) insüler korteks tutulumuyla artmış kan basıncı ve kan şekeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada kan şekeri akut inmenin ilk üç saatinde ve intravenöz tromboliz verilmeden önce ölçülmüştür. Christensen 2005 yılında yayınlanan çalışmasında (142) akut inmenin ilk 6 saatinde tetkik edilen 179 hastada BT ile gösterilmiş insüler korteks tutulumu ve hiperglisemi arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir. Moreton ve arkadaşları 2007'de yaptıkları çalışmada (143) akut inmenin median 3. saatinde ölçülen kan şekeri ile BT'de saptanan insüler korteks hipofüzyonu arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen literatürlerden yola çıkarak çalışmamızda girişte insüler korteks enfarktı olması ile giriş kan şekeri arasındaki ilişki deskriptif ve tek değişkenli lojistik regresyon

analizi yapılarak bakıldı. Anlamlı ilişki bulunmadığından ve p değeri $>0,250$ olduğundan çok değişkenli lojistik regresyona alınmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda “insüler korteks” girişteki kan şekeri değerini belirleyecek önemli bir faktör olarak bulunamadı diyebiliriz.

Literatürde semptomatik AF atağı sırasında çok zor kontrol edilen hiperglisemi atağı geçiren bir olgu (144) ve hipergliseminin tetiklediği PAF atağından geçen başka bir olgudan (145) bahsedilmektedir. Akut MI hastalarında yapılan bir çalışmada da girişte saptanan stres hiperglisemisinin atrial fibrilasyonla ilişkili bulunduğu gösterilmiştir (146).

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda atrial fibrilasyon varlığı ile giriş kan şekeri değeri arasındaki ilişki de değerlendirildi. Önceden bilinen atrial fibrilasyonu olma ile kan şekeri arasındaki ilişki deskriptif ($p=0,055$) ve tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ($p=0,057$) istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte anlamlılık düzeyine yakındı. Önceden bilinene ek olarak yeni saptanan atrial fibrilasyonu olma ile kan şekeri arasındaki ilişki deskriptif ($p=0,052$) ve tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ($p=0,053$) istatistiksel açıdan anlamlı olma eğilimindeydi. Bu değişkenlerden bilinen AF çok değişkenli lojistik regresyon modelinde kan şekerini açıklayan final modele girdi ($p=0,030$).

İnme etyolojilerinden kardiyemboli ile kan şekerinin ilişkisi ele alındığında ise deskriptif analizde ($p=0,045$) ve tek değişkenli regresyon analizinde ($p=0,046$) istatistiksel olarak ilişki anlamlı bulundu. Kardiyemboli varlığı çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yüksek anlamlılıkla ($p=0,037$) kan şekerini açıklayan final modele girdi.

İnme etyolojisi büyük damar olanlar ve nedeni belirsiz olanlar deskriptif ve tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde p değerleri $0,250$ 'den büyük olduğu için çok değişkenli lojistik regresyona alınmadılar. Küçük damar ise kan şekeri ile ilişkisi deskriptif analizde anlamlı ($p=0,033$) iken tek değişkenli lojistik regresyonda ($p=0,999$) ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durumda inme etyolojilerinden sadece kardiyembolik inme varlığı girişte kan şekerini açıklayan modele girerek giriş kan şekerinde yükselme eğilimi yaratan önemli bir stres kaynağı olarak bulunmuş oluyor diyebiliriz.

Daha önce hiperakut inmede giriş kan şekeri değerini etkileyip etkilemediği üzerinde fazla literatür çalışması olmayan cinsiyet ile kan şekeri arasındaki ilişki deskriptif ve tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde istatistiksel açıdan önemli bulunmadı, bu nedenle çok değişkenli analize de alınmadı. Bu durumda cinsiyet farkının hiperakut inmede giriş kan şekerini etkileyen önemli bir faktör olmadığını söyleyebiliriz.

Yaş değişkeni ile hiperakut inmede giriş kan şekeri arasındaki ilişki ele alındığında deskriptif analizde ilişki anlamlı değilken ($p=0,093$), tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı

($p=0,023$) olması nedeniyle çok değişkenli lojistik regresyon analizine alınmış fakat kan şekerini açıklayan final modele girmemiştir. Bu durumda “yaş”ın hiperakut inmede giriş kan şekeri düzeyini etkileyen bir faktör olduğunu söyleyemeyiz.

Acile geliş süresi ile kan şekeri arasındaki ilişki bakıldığında deskriptif analizde ve tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı ilişki bulunmaz iken çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de bu değişken kan şekerini açıklayan modele girmedi. Bu durumda inmenin ilk 12 saati olan hiperakut dönemde olguların kaçınıcı saatinde geldiklerinin giriş kan şekeri değerini belirlemediğini söyleyebiliriz.

Diyabetik olmayan hasta grubunda saptanan giriş hiperglisemisinin nedenlerini açıklamaya çalışan bazı çalışmalarda stres hiperglisemisine neden olan etkenlerin, daha önceden teşhis almamış gizli glukoz metabolizması bozukluğu (147,148,149,150) veya büyük enfarkt boyutu (3,101) olabileceği tartışılmıştır.

Önceden teşhis almamış glukoz metabolizması bozukluğu gerçekten bu hastaların ne kadarını içeriyor sorusundan yola çıkarak yapılmış bir başka çalışma 2010 yılında Dave ve arkadaşları (151) tarafından yapılmıştır ve bu çalışmada girişte hiperglisemik saptanan non-diyabetik hastalar taburculuk sonrası 3 ay içinde yapılan kontrollerde endokrinolojik olarak tetkik edilmiş (OGTT) ve aslında gizli diyabetik olmadıkları ve bu hipergliseminin geçici olduğu gözlenmiştir.

Akut inmede, bazı olgularda stres hiperglisemisi saptanırken bazılarında saptanmaması, her iki hasta grubunda fark yaratan başka bir stres mekanizmasının olabileceği sorusunu akla getirmektedir. Çalışmamızda iki hasta grubunda fark yaratan “mismatch” dışındaki stres kaynaklarının “bilinç bozukluğu”, “klinik sendrom POCI”, “kardiyoembolik etiyolojili inme” ve “bilinen AF” olduğu gözlenmiştir. “HbA1c düzeyinin” yüksek kan şekerini açıklayan modelde olmaları ise olguların diyabetik olması ve glukoz regülasyonlarının iyi olmamasının giriş kan şekeri değerini yükselten önemli nedenlerden olduğunu göstermektedir.

“Mismatch”ın bütün grubun regresyon modelinde kan şeker düzeyini belirleyen faktörler içerisinde HbA1c’den bağımsız olarak yer alması, diyabetik olmayan grupta bilinç durumu ve kardiyoemboli ile birlikte kan şeker düzeyini belirleyen faktörler içinde yer alması hiperakut inme popülasyonunda “mismatch” yani “kurtarılabilecek penumbral doku varlığının” çok önemli bir stres kaynağı olduğunu ve stres hiperglisemisine yol açtığını düşündürmektedir.

Baird ve arkadaşlarının 2003’te yaptıkları çalışmada (3) girişte ölçülen hipergliseminin değil de sonraki dönemde sürekli devam eden hipergliseminin kötü prognoza neden olduğu tartışılmıştır. Benzer şekilde ECASSII çalışmasında (154) da hem diyabetik hem de non-

diyabetik hastalarda giriş ve 24. saat kan şekeri değerleri kıyaslandığında her iki grupta da önemli bir tedavi olmaksızın düşüş olduğu belirtilmiştir.

Gray ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı çalışmada da (149) tedavi olmaksızın 24. saatte kan şekeri düşüşünden bahsedilmektedir.

Öte yandan bizim çalışmamıza ışık tutan Christensen ve arkadaşlarının yaptığı 2002 tarihli çalışmada (152) kan şekerinde en çok yükselme eğilimi olan hasta grubunun özellikle “ilk 6-12 saat içinde” olan ve “non-diyabetik” olan hasta grubunda olduğunun gözlenmesi üzerinde durulmaktadır.

İnmenin ilk 24-40 saati içinde de kan şekerinde düşüş ve plato fazı olduğu başka çalışmalarda gösterilmiştir (1, 149). Diyabetik olan ve olmayan her iki hasta grubunda da inme sonrası 1. haftada günlük ölçülen kan şekeri düzeylerinde progresif düşme olduğu da saptanmıştır (108, 153).

ECASSII çalışmasında (154) olgular girişte ve 24. saatte hiperglisemisi olanlar, hep normoglisemik seyredenler, girişte hiperglisemik-24. saatte normoglisemik olanlar, girişte normoglisemik 24. saatinde hiperglisemik olanlar olarak dörde ayrılmıştır. Girişte hiperglisemisi olan ve 24. saatinde olmayan yani geçici hiperglisemi grubunda hipergliseminin neden olduğu kötü prognoz daha az gözlendiği söylenmektedir. Fakat non-diyabetik ve 24. saatte hala hiperglisemisi devam eden grubun en kötü prognoza sahip olduğu vurgulanmıştır.

Gray ve arkadaşlarının yürüttüğü GIST çalışmasında (149) inmenin 12. saatinde yapılan hiperglisemi tedavisinin inme sonrası 90. gün mortalitesi üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Böylelikle literatürde bahsedilen akut inmede gözlenen iki fazlı hipergliseminin ilk 6-12 saatte ortaya çıkıp hızla normale dönen ve prognoz üzerinde önemli bir etkisi gözlenmemiş olan ilk fazında rol oynayan önemli etkenin bir süre sonra ortadan kaybolan “mismatch” varlığı olabileceğini söylemek mümkün olabilir. Bu durumda bu hiperakut dönemdeki hipergliseminin daha sonraki dönemde (>12 saat) gözlenen hiperglisemilerden ayrı tutularak yönetilmesi daha makul bir yaklaşım olabilir. Bu yönetimin nasıl olması gerektiği daha geniş hiperakut hasta gruplarında mismatch varlığı göz önünde bulundurularak araştırılmalıdır.

10. SONUÇ

DM olan ve olmayan tüm hastaları içeren grupta ilk ölçülen yüksek kan şekeri değerini açıklayan modelde “bilinç durumu, HbA1c, klinik sendrom POCI, bilinen AF ve kardiyembolik etiyojoloji” yer aldı.

DM tanısı olmayan ve HbA1c değeri $\leq 6,5$ olan hasta grubunda ise ilk ölçülen yüksek kan şekeri değerini açıklayan modelde “bilinç durumu, mismatch varlığı ve kardiyembolik etiyojoloji” yer aldı.

“Proksimal damar tıkanıklığı” her iki grupta da yüksek kan şekerini belirleyici modele girmedi.

Akut inme hastalarında girişte veya ilk 24 saat içinde saptanan stres hiperglisemiyi açıklamaya çalışan önceki çalışmalarda birçok nedenden bahsedilirken “halen kurtarılabilecek doku varlığı” yani “mismatch” varlığından bahsedilmemiş olması dikkati çekti.

Yine önceki çalışmalarda inmenin ağırlığının ilk 24 saatte yüksek kan şekerine neden olabileceğinden bahsedilirken, bizim çalışmamızda inmenin ağırlığını belirleyen parametrelerden özellikle “bilinç bozukluğu”nun kan şekeri yüksekliğine neden olabileceği gösterildi.

Çalışmamızda bütün hasta grubunda mismatch veya proksimal damar tıkanıklığı varlığının yüksek kan basıncına neden olabileceğini gösteren bir bulguya ulaşamadı. Kadın cinsiyet ve klinik sendromlardan “total anterior sirkülasyon infarktı” varlığının akut inmenin ilk 12 saatinde girişte ölçülen kan basıncında yüksekliğe neden olabileceğini gösteren bulgular elde edildi.

Sonuçlarımız proksimal damar oklüzyonundan bağımsız olarak, difüzyon-perfüzyon MR’da saptanan mismatch’i olan hiperakut iskemik inme hastalarında girişte hiperglisemik olma eğilimi olduğuna işaret etmektedir. Bu hasta grubunda parenteral insülin tedavisinin güvenli olup olmadığı araştırılmalıdır.

Çalışmamızda mismatch varlığı ile yüksek kan basıncı arasında olması beklenen ilişki gösterilememiştir. Hiperakut inme hastalarında klinik kötüleşmeye neden olabileceği düşünülerek müdahale edilmeyen yüksek kan basıncı için yeni tedavi stratejilerinin incelenmesi ve uygulanması uygun olabilir.

11. TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan Florence Nightingale Hastaneleri yönetim kurulu eski başkanı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi'nin kurucusu merhum Sayın Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na,

Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri Yönetim Kurulu Başkanımız ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemşid Demiroğlu'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Hakan Berkkan'a ve Kurucu Rektörü Sayın Prof. Dr. Canan Efendigil Karatay'a, İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilimdalı eski başkanı merhum Sayın Prof. Dr. Hıfzı Özcan'a,

İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilimdalı eski başkanı, beceri ve bilgi birikimimde her zaman değerli desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Reha Tolun'a,

Nöroloji uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkanına sahip olduğum, bilimselliğini ve girişimciliğini örnek aldığım, yanında yetişmekten gurur duyduğum, Sayın Doç. Dr. Yakup Krespi'ye, tezin ortaya çıkmasında ve tasarlanmasında öncülük ettiği, İnme Ünitesi ve akut trombolitik tedavi kavramı ile tanıştırdığı, bu kliniğin hastaları ile çalışma imkanı sunduğu, tez verilerini analiz etme ve yorumlama yeteğini kazandırdığı, istatistik analizlerini gözden geçirdiği ve yazının önemli entelektüel içeriklerinde kritik düzenlemeler yaptığı için,

Güleryüzü, yüksek motivasyonu ve değerli bilgi birikimiyle yanımda olan tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem Güngör Tunçer'e,

Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destekleriyle eğitimime çok önemli katkıda bulunan, Nöroloji Anabilimdalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülşen Akman Demir, Prof. Dr. Hayrünisa Denктаş, Sayın Doç. Dr. Ebru Altındağ, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bahar Aksay Koyuncu, Sayın Uzm. Dr. Sedef Tavukçu Özkan, Sayın Uzm. Dr. Aslı Kıyat Atamer'e,

Tez çalışmalarımın istatistik analizleri sırasında benden desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hakkı Yavuz, Yrd. Doç. Dr. Kenan Göçer ve Yrd. Doç. Dr. Şengül Yalçınkaya Erol'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum, asistan arkadaşlarım Dr. Zeynep Tüfekçioğlu, Dr. Yavuz Bekmezci, Dr. Zeynep Vildan Okudan, Dr. Muhammed Nur Ögün, koordinatör hemşire, terapist, nöropsikolog, teknisyen, diğer hemşire ve personelimize,

Tüm eğitimim boyunca yanımda olan ve her türlü kararında beni destekleyen annem, babam ve abime,

Sevgi ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Cengiz Ünal Özmen'e,

Sonsuz TEŞEKKÜRLER...

12. KAYNAKLAR

- 1- Scott JF, Robinson GM, French JM, O Connell JE, Alberti KGMM, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet*. 1999,353:376-377.
- 2- Lindsberg P J, Roine R O. Hyperglycemia in Acute Stroke. *Stroke*. 2004,35: 363-364
- 3- Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003,34:2208-2214.
- 4- Chen Z M, CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997,349 (9066):1641 - 1649.
- 5- Leonardi-Bee, Bath P M W, Sandercock P A G. Blood Pressure and Clinical Outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002, 33: 1315-1320
- 6- Fotherby MD, Harper G, Potter JF. A preliminary analysis of the diurnal variation in blood pressure following stroke. *Age Ageing*. 1991,20:23.
- 7- Robinson TG, Potter JF. Postprandial and orthostatic cardiovascular changes after stroke. *Stroke*. 1995,26:1811-1816.
- 8- Robinson TG, Dawson SL, Ahmed N, Manktelow B, Fotherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens*. 2001, 19: 2127-2134.
- 9- Feibel J, Baldwin C, Joynt R. Catecholamine-associated refractory hypertension following acute intracranial hemorrhage: control with propranolol. *Ann Neurol*. 1981, 9:340-343.
- 10- Robinson TG, Potter JF, Cardiopulmonary and arterial baroreflex-mediated control of forearm vasomotor tone is impaired after acute stroke. *Stroke*. 1997,28:2357-2362.
- 11- Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of night-time blood pressure on the outcome of lacunar stroke patients. *Stroke*. 1998,29:570-576.
- 12- Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford G A, Kaste M, Lees K R, Toni D. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2009, 40:2442.
- 13- Toyoda K, Fujimoto S, Kamouchi M, Iida M, Okada Y. Acute blood pressure levels and neurological deterioration in different subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2009,40:2585.
- 14- Allen C. Predicting the outcome of acute stroke: prognostic score. *J Neurol Neurosurg*. 1987,47:475-480.

- 15- Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou H, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet*. 1994, 344:156-159.
- 16- Carlberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke*. 1993, 24:1372-1375.
- 17- Fiorelli M, Alperovitch A, Argentino C, Sachetti ML, Toni D, Sette G, Cavalletti C, Gori MC, Fieschi C, for the Italian Acute Stroke Study Group. Prediction of long-term outcome in the early hours following acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1993, 52:250-255.
- 18- Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004, 35: 520.
- 19- Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome. *Stroke*. 2003, 34: 2420.
- 20- Mattle HP, Kappeler L, Arnold M, Fischer U, Nedeltchev K, Remonda L, Jakob SM, Schroth G. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke*. 2005, 36: 264-268.
- 21- Weir JW, Murria GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ*. 1997, 314:1303-1306.
- 22- Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Monting J, Schumacher M, Lucking CH. Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis*. 2002, 13: 89-94.
- 23- Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, Santamarina E, Rubiera M. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*. 2004, 35: 2493–2498.
- 24- Stollberger C, Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med*. 2005, 37:357-364.
- 25- Mazighi M, Labreuche J, Amarenco P. Glucose level and brain infarction: a prospective case-control study and prospective study. *Int J Stroke*. 2009, 4:5:346-351.
- 26- Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Micheli S, Bertolani L, Venti M, Palmerini F, Billeci AM, Comi G, Previdi P, Silvestrelli G. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009, 28(2):119-23.
- 27- Harada S, Fujita WH, Shichi K, Tokuyama S. The development of glucose intolerance after focal cerebral ischemia participates in subsequent neuronal damage. *Brain Res*. 2009, 1279: 174-181.

- 28- Adams RD, Victor M, Ropper HA, Brown HB. Principles Of Neurology. 8th ed. USA Mc Graw Hill Co. 2005; 34:660-746.
- 29-Ralph L Pathogenesis, classification and epidemiology of disease. Rowland PL. Merrit's Neurology. Tenth Edition 2000; 35:217-274.
- 30- Bonita R, Epidemiology of Stroke. *Lancet*. 1992, 239:342-344.
- 31- WHO Report, Reducing Risks, Promoting Healthy Life, 2002.
- 32-Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 1993; 3: 25-27.
- 33-Shinkawa A, Veda K, Hasua Y: Seasonal Variation in Incidence In Hisayama, Japan. *Stroke*. 1988, 21: 1262-1267.
- 34-Kuller LH: Incidence rates of strokes of in the 80 s. The end of the decline in stroke (Editorial). *Stroke*. 1989, 20; 841-843.
- 35-Valery L F, Carlene MM L Derrick A B, Suzanne L B, Varsha P. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet*, 2009, 8:4:355 – 369.
- 36-Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. Third Edition. Vascular Diseases of The Nervous System 2000; 1125-1126.
- 37-Olsen T S, Bruhn P and Öberg R G E. Cortical hypoperfusion as a possible cause of subcortical aphasia. *Brain*. 1986, 109 (3): 393-410.
- 38-Garcia JH, Yoshida Y, Chen H, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chen S, Chop M. Progression from ischaemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol*. 1993, 142(2): 623–635.
- 39-Adams RD, Victor M, Ropper HA, Brown HB. Principles Of Neurology. 8th ed. USA Mc Graw Hill Co. 2006; 34: 660-746.
- 40-Sacco R L, Benjamin E J, Broderick J P et al. Risk factors of stroke. *Stroke*. 1997, 28: 1507-1517.
- 41-Goldstein L B, Adams R, Albert M et al. AHA/ASA Guideline. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: *Circulation*. 2006, 113: 873-923.
- 42-Brown RD, Whisnant JP, Sicks RD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*. 1996, 27: 373-380.

- 43-Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke*. 1992,23: 1551-1555.
- 44-Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. *Stroke*. 1994, 25: 2120-2125.
- 45-He J, Klag MJ, Wu Z, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China, I: geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke*. 1995,26: 2222-2227.
- 46-Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1993,24: 1366-1371.
- 47-Barker DJ, Lackland DT. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke*. 2003,34: 1598-1602.
- 48-Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens*. 2003, 5: 133-136.
- 49-Canhao P, Falcao F, Pinho Em T, Ferro H, Ferro J. Vascular risk factors for perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 1999,Jun: 246:492-496.
- 50-Chamorro A, Saiz A, Vila N, Ascaso C, Blanc R, Alday M, Pujol J. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction. *Stroke*. 1996,27:388-392.
- 51-Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A, Brass LM, Frishman W, Price T, Stamler J. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1998, 29: 1333-1340.
- 52-Progress Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for progress. *J Hypertens Suppl* 1996,Dec:14:S39-46.
- 53-Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL et al. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence, The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994, 25: 951-957.
- 54-UK Prospective Diabetes Study Group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998,317:703-713.
- 55-Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994,271:840-844.

- 56-Benfante R, Yano K, Hwang LJ et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: Implications of shared risk. *Stroke* 1994,25 : 814-820.
- 57-Tokgözoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed.* 2002,22-27.
- 58- Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001,285(21):2729-35.
- 59-Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin the cholesterol and recurrent events study. *Circulation* 1999,99:2162-23.
- 60-Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989,298:789-794.
- 61-Ricci S, Flamini FO, Celani MG et al. Prevalence of internal carotid artery stenosis in subjects older than 49 year. *Cerebrovasc Dis*. 1991, 1:16-19.
- 62-Autret A, Saudeau D, Bertrand P et al. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987,1 :888-891.
- 63-Inzitari D, Eliasziw M, Gates P et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Eng. J Med* 2000,342:1693-1700.
- 64-Howard G, Evans GW, Crouse JR III, Toole JF, Ryu JE, Tegeler C, Frye-Pierson J, Mitchell E, Sanders L. A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke*. 1994,25: 342-345.
- 65-Wilner JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol*. 1992,49: 857-863.
- 66-Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*. 1994,139:881-893.
- 67-Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1994,140:608-620.
- 68-Manson JE, Stampfer MJ, Willet WC et al, Physical activity and incidence of coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 1995;91.
- 69-Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Sharp DS, Burchfiel CM, Yano K. Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men: the Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1996,27: 813-818.

- 70-Gorelick PB. Does alcohol prevent or cause stroke? *Cerebrovasc Dis.* 1995,5:379.
- 71-Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi, 2005.
- 72-Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA.* 2006, 19;296(3):283-291.
- 73-Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnson SC. Ischaemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. *JAMA.* 2000, 284:72-78.
- 74-Britton M, Carlsson A, de Faire U: Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke.* 1986, 17: 861-864.
- 75-Ito A, Omae T, Katsuki S. Acute changes in blood pressure following vascular diseases in the brain stem. *Stroke.* 1973,4: 80-84.
- 76-Carlberg B, Asplund K, Hägg E. High blood pressure in acute stroke. Is it white coat hypertension? *Journal of Internal Medicine,* 1990, 228(3):291-292.
- 77-Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing blood pressure levels in acute stroke. *Stroke,* 1991, 22: 527-530.
- 78-Harper G, Fotherby MD, Panayiotou BN, Castkeden CM, Potter JF. The changes in blood pressure after acute stroke: abolishing the “white coat effect” with 24-h ambulatory monitoring. *J Intern Med.* 1994, 235: 343-346.
- 79-Lip GY, Zarifis J, Farooqi IS, Page A, Sagar G, Beevers DG. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Stroke.* 1997,28(1):31-35.
- 80-Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke.* 1997,28(7):1401-1405.
- 81-Willmot M,Leonardi-Bee J,Bath PMW. High Blood Pressure in Acute Stroke and Subsequent Outcome. *Hypertension.* 2004,43: 18-24
- 82-Wong AA, Davis JP, Schluter PJ, Henderson RD, O'Sullivan DJ, Read SJ. The time course and determinants of blood pressure within the first 48 h after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007,24: 426–433.
- 83-Jansen PAF, Schulte BPM, Poels EFJ, FWJ Gribnau. Course of blood pressure after cerebral infarction and transient ischemic attack. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1987,89(4):243–246
- 84-Myers MG, Norris JW, Hachniski VC and Sole MJ. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke.* 1981, 12: 200-204
- 85-Jansen PAF, Thien T, Gribnau FWJ, Schulte BPM, Willemsen JJ, Lamers KJB, Poels EFJ. Blood pressure on both venous and urinary catecholamines after cerebral infarction. *Clin Neurol Neurosurg.* 1988,90:41-45.

- 86-Dawson SL, Evans SN, Manktelow BN, Fotherby MD, Robinson TG, Potter JF. Diurnal blood pressure change varies with stroke subtype in acute phase. *Stroke*. 1998,29:1519-1524.
- 87-Lin L-J, Tseng Y-Z, Chiang F-T, Lee T-K, Tseng W-P. Altered circadian rhythm of blood pressure in patients with cerebral stroke. *Am J Noninv Cardiol*.1992,6:62-65.
- 88-Meyer JS, Denny-Brown D. The cerebral collateral circulation. 1. Factors influencing collateral blood flow. *Neurology*. 1957,7: 447-458.
- 89-Dawson SL, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Dynamic But Not Static Cerebral Autoregulation Is Impaired in Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2000,10: 126–132
- 90- Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: Cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res*. 2006,16(1): 6–11.
- 91-Yoon BW, Morillo CA, Cechetto DF, Hachinski V. Cerebral Hemispheric Lateralization in Cardiac Autonomic Control. *Arch Neurol*. 1997,54(6):741-744.
- 92- Hachinski VC, Wilson JX, Tichenoff L, Smith KE, Cechetto DF. Effect of age on cardiac and autonomic responses in a rat stroke model. *Arch Neurol*. 1992,49: 702-707.
- 93-Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Lateralisation in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport*. 2004,15(2):357-61.
- 94-Pettersen JA, Pexman JHW, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD. Insular cortical ischaemia does not independently predict acute hypertension or hyperglycaemia within 3 h of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006,77: 885-887
- 95-Sare GM, Ali M, Shuaib A, Bath PMW. Relationship Between Hyperacute Blood Pressure and Outcome After Ischemic Stroke. Data From the VISTA Collaboration. *Stroke*. 2009, 40: 2098-2103
- 96-Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, Forte PL, Pessina AC. Hypertension in Acute Ischemic Stroke. A Compensatory Mechanism or an Additional Damaging Factor? *Arch Intern Med*. 2003,163:211-216.
- 97-Geeganage CM, Bath PMW. Relationship between therapeutic changes in blood pressure and outcomes in acute stroke: a meta-regression. *Hypertension*. 2009,54: 775-781.
- 98-Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? *Neurology*. 2003,61:1030 –1031.
- 99-Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology*. 1993,43(pt 1):461– 467.
- 100-Goldstein LB. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension*. 2004,43:137–141.

- 101-Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol*. 1985,42: 661– 663.
- 102- Woo E, Ma JT, Robinson JD, Yu YL. Hyperglycemia is a stress response in acute stroke. *Stroke*. 1988,19(11):1359-64.
- 103- McCormick MT, Muir KW, Gray CS, Walters MR. Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? *Stroke*. 2008,39(7):2177-85.
- 104-Allport LE, Butcher KS, Baird TA, Macgregor L, Desmond PM, Tress BM, et al. Insular cortical ischemia is independently associated with acute stress hyperglycemia. *Stroke* 2004,35:1886-91.
- 105- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients. A Systematic Overview. *Stroke*. 2001,32: 2426-2432
- 106- Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD, (TOAST) Investigators. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology*. 1999,52: 2 280
- 107-Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc*. 1996,71(8):801-12.
- 108-O'Neill PA, Davies I, Fullerton KJ, Bennett D: Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke*. 1991,22: 842–847.
- 109-Melamed E. Reactive hyperglycemia in patients with acute stroke. *Neurol Sci* 1976,29:267-75.
- 110-Cox NH, Lorains JW. The prognostic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. *Postgrad Med J* 1986,62: 7-10.
- 111-Woo J, Lam CWK, Kay R, Wong AHY, Teoh R, Nicholls MG. The influence of hyperglycaemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* 1990,47: 1174-7.
- 112-Van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal P J. Hyperglycemia in the Acute Phase of Stroke Is Not Caused by Stress. *Stroke* 1993,24: 1129-1132
- 113- Sprafka JM, Virnig BA, Shahar E, McGovern PG. Trends in Diabetes Prevalence Among Stroke Patients and the Effect of Diabetes on Stroke Survival: the Minnesota Heart Survey. 1994;11: 678-684
- 114-Porte D JR, Woods SC. Neural regulation of islet hormones and its role in energy balance and stress hyperglycemia in Ellenberg M: Rifkin H eds. *Diabetes Mellitus Theory and practice* 3rd edition New Hyde Park, NY: Medical Examination Publishing Company; 1983: 267-294.

- 115- Mitchell A, Kirckpatrick P. Hyperglycaemia after acute stroke. May occur as result of neuroendocrine response. *BMJ*. 1997,315(7111):810-811.
- 116- Murros K, Fogelholm R. Diabetes and stress hyperglycaemia in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993,56(4):428.
- 117- Oppenheimer S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke*. 1993,24(12 Suppl):I3-5.
- 118- Cechetto DF. Identification of a cortical site for stress-induced cardiovascular dysfunction. *Integr Physiol Behav Sci*. 1994,29(4):362-73.
- 119- Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2003, 34: 1235-1241.
- 120- Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE, the NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002,59: 669-674
- 121- Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2002, 9;59(1):67-71.
- 122- Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002,52(1):20-8.
- 123- Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, Tarr R, Selman W, Landis DM, Suarez JI. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke*. 2004,35(8):1903-7.
- 124- Farrokhnia N, Björk E, Lindbäck J, Terent A. Blood glucose in acute stroke, different therapeutic targets for diabetic and non-diabetic patients? *Acta Neurol Scand*. 2005,112(2):81-7.
- 125- Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med*. 2006,13(2):174-80.
- 126- Sharyl R Martini ve Thomas A Kent. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: a vascular perspective. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2007,27:435-451.
- 127- Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study Investigators. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care*. 2009,32(4):617-622.

- 128-Fuentes B, Castillo J, Jose BS, Leira R, Serena J, Vivancos J, Davalos A, Nunez AG, Egido J, Diez-Tejedor E. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke. *Stroke*.2009,40:562-568.
- 129-Levine SR, Welch KM, Helpern JA, Chopp M, Bruce R, Selwa J, Smith MB. Prolonged deterioration of ischemic brain energy metabolism and acidosis associated with hyperglycemia: human cerebral infarction studied by serial ³¹P NMR spectroscopy. *Ann Neurol*. 1988,23(4):416-418.
- 130-Ou-Yang Y, Kristian T, Møllergård P, Siesjö BK. The influence of pH on glutamate- and depolarization-induced increases of intracellular calcium concentration in cortical neurons in primary culture. *Brain Res*.1994,646: 65–72
- 131-Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke*. 1999,30(1):160-70.
- 132- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension.*J Hypertens*. 2007,25(9):1751-62.
- 133-Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011,25:343.
- 134-The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995,333(24):1581-1587.
- 135-Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, MD, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman S, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2009, 32(6): 1119–1131.
- 136-Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991,22;337(8756):1521-1526.
- 137-Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter

- clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993,24(1):35-41.
- 138-Hosmer D. W. ve Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York, John Wiley&Sons Inc, 2000.
- 139-Lee KI, Koval JJ. Determination of the best significance level in forward stepwise logistic regression. *Commun Stat Simul Comput*. 1997,26:559–75.
- 140-Bendel RB and Afifi AA. Comparison of Stopping Rules in Forward Regression. *J. Amer. Statist. Assoc.* 1977, 72: 46-53.
- 141-Mickey J. and Greenland S. A Study of the Impact of Confounder-Selection Criteria on Effect Estimation. *Am. J. Epidemiol.* 1989, 129:125-137.
- 142-Christensen H. Insular lesions and hyperglycemia in acute stroke revisited. *Stroke*. 2005,36: 229-230.
- 143-Moreton FC, McCormick M, Muir KW. Insular cortex hypoperfusion and acute phase blood glucose after stroke: a CT perfusion study. *Stroke*. 2007,38(2):407-10.
- 144-Rigalleau V, Baillet L, Hocini M, Gin H. Atrial fibrillation can cause major hyperglycemia. *Diabetes Metab.* 2002,28(3):239-40.
- 145-Kato T, Ishida S, Morooka T, Inoue T, Node K. Postprandial hyperglycemia is a possible contributor to paroxysmal atrial fibrillation: a case report. *J Cardiol.* 2006,48(5):269-72.
- 146-Koracevic GP, Petrovic S, Damjanovic M, Stanojlovic T. Association of stress hyperglycemia and atrial fibrillation in myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr.* 2008,120(13-14):409-13.
- 147-Lam KS, Ma JT, Woo E, Lam C, Yu YL.. High prevalence of undiagnosed diabetes among Chinese patients with ischaemic stroke. *Diab Res Clin Pract.* 1991, 14:133-7.
- 148-Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med.* 2005,165:227-33.
- 149-Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GKMM, O'Connell JE; on behalf of the GIST Collaboration. Poststroke hyperglycemia—natural history and immediate management. *Stroke*. 2004, 35: 122–126
- 150-Vancheri F, Curcio M, Burgio A, Salvaggio S, Gruttadauria G, Lunetta MC, et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM.* 2005, 98:871-878.

- 151- Dave JA, Engel ME, Freercks R, Peter J, May W, Badri M, Van Niekerk L, Levitt NS. Abnormal glucose metabolism in non-diabetic patients presenting with an acute stroke: prospective study and systematic review. *QJM*. 2010, 103 (7): 495-503.
- 152-Christensen H, Boysen G. Blood glucose increase early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2002, 9: 297–301.
- 153-Szczudlik A, Slowik A, Turaj W, Wyrwicz-Petkow U, Pera J, Dziedzic T, Trabka-Janik E, Iskra T: Transient hyperglycemia in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci*. 2001,189:105–111.
- 154-Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke*. 2008, 39: 366.