T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT İSKEMİK İNMELERDE İNME REKÜRRENSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Murat ERTEN

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT İSKEMİK İNMELERDE İNME REKÜRRENSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Murat ERTEN

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem AYKAÇ

ESKİŞEHİR
2023

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Akut İskemik İnmelerde İnme Rekürrensinin Araştırılması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 25 Mayıs 2021 tarihinde, 19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:
Tarih:
İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Murat ERTEN'e ait "Akut İskemik İnmelerde İnme Rekürrensinin Araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:16/05/2021

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Özlem AYKAÇ Nöroloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR Nöroloji Anabilim Dalı
Üye	Dr. Öğr. Üy. Fatma Nazlı DURMAZ ÇELİK Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../……
Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, hem tıbba hem hayata dair değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tezimin her aşamasında fikirleriyle yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Özlem AYKAÇ'a, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Serhat ÖZKAN'a, inme merkezimizde girişimsel eğitimi sürdüren dekanımız Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e ve tez sürecinde bana her konuda destek olan bütün Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine; hasta verilerinin toplanması sürecinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Mehmetcan YEŞİLKAYA'ya ; tez yazım sürecinde sürekli yanımda olan ve beni anlayışla karşılayan değerli eşim Dr. Hatice OFLİ ERTEN'e; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, hasta takibi ve veri toplanması sürecinde en büyük yardımcılarım olan sevgili asistan arkadaşlarıma; radyolojik verilerin değerlendirilmesi ve etyolojik sınıflandırma aşamasında bana bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren tüm yan dal asistanları ve uzmanlarımıza; eğitim ve meslek yaşamım boyunca ve hayatımdaki her adımda yanımda olarak bana büyük destek veren babam ve anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Erten, M. Akut İskemik İnmelerde İnme Rekürrensinin Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023. Akut iskemik inmelerde bir yıllık inme rekürrensi %5.5-17.7 arasında değişmektedir. Sekonder profilakside kullanılan güncel yaklaşımlara rağmen son 20 yılda bu oranın azalmadığı bilinmektedir. Bu çalışmada amacımız iskemik inmeden sonraki 6 aylık takip sürecinde inme rekürrens oranının belirlenmesi, inme rekürrensine etki eden faktörlerin araştırılması ve önlenmesidir. Çalışmaya 25.05.2021-30.04.2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnme Merkezi'ne akut iskemik inme tanısı ile başvuran 796 erişkin hasta dahil edildi. Hastalar 6 ay takip edildi. İnme rekürrensi izlenen hastalar ile görülmeyen hastalar iki gruba ayrıldı. Gruplar inme rekürrensine etki eden faktörlerin belirlenmesi açısından karşılaştırıldı. Hastaların yaş ortalaması 69.4 olup; hastaların 351'i (44,1%) kadın, 445'i (%55,9) erkekti. İnme rekürrensi ve inme etiyolojisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.452). İnme rekürrensi, geçirilmiş inme öyküsü olan hastalarda (p=0,008) ve semptomatik karotis darlığı olan hastalarda (p=0,036) anlamlı derecede yüksek bulundu. Yaş, atrial fibrilasyon, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, alkol kullanımı tekrarlayan inme için anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı. Başvuru NIHSS skoru tekrarlayan inme geçiren hastalarda geçirmeyenlere göre düşük bulundu (p=0,013). İnme hastaları için altta yatan etyolojik alt tipin belirlenmesi ve bu alt tiplere uygun sekonder profilaksi stratejilerinin belirlenmesi inme rekürrensini azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlama, iskemik inme, ikincil koruma

ABSTRACT

Erten, M. Investigation of Stroke Recurrence in Acute Ischemic Strokes. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Neurology, Eskisehir, 2023. One-year stroke recurrence in acute ischemic strokes ranges from 5.5-17.7%. Despite the current approaches used in secondary prophylaxis, it is known that this rate has not decreased in the last 20 years. In this study, our aim is to determine the stroke recurrence rate during the 6-month follow-up period after ischemic stroke, to investigate the factors affecting stroke recurrence and to prevent it. 796 adult patients admitted to Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Stroke Center with the diagnosis of acute ischemic stroke between 25.05.2021 and 30.04.2022 were included in the study. The patients were followed for 6 months. Patients with and without stroke recurrence were divided into two groups. The groups were compared in terms of determining the factors affecting stroke recurrence. The mean age of the patients was 69.4; 351 (44.1%) of the patients were female and 445 (55.9%) were male. No significant correlation was found between stroke recurrence and stroke etiology (p=0.452). Stroke recurrence was significantly higher in patients with a previous stroke history (p=0.008) and in patients with symptomatic carotid stenosis (p=0.036). Age, atrial fibrillation, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking and alcohol use were not found to be significant risk factors for recurrent stroke. The admission NIHSS score was found to be lower in patients with recurrent stroke compared to those who did not (p=0.013). Determining the underlying etiological subtype for stroke patients and determining secondary prophylaxis strategies suitable for these subtypes may reduce stroke recurrence.

Key Words: Recurrence, ischemic stroke, secondary prevention

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.İnmenin Tanımı	2
2.2.İnmenin Epidemiyolojisi	3
2.3.İnmenin Risk Faktörleri	4
2.3.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri	4
2.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	5
2.4.İskemik İnme Etiyolojisi ve Sınıflandırma	7
2.4.1. Klinik Sınıflandırma	7
2.4.2. Etyolojik Sınıflandırma	9
2.5. İskemik İnmenin Patofizyolojisi	11
2.6.Akut İskemik İnmeye Yaklaşım	14
2.6.1. Genel Tıbbi Yaklaşım	18
2.6.2. Öykü ve Nörolojik Değerlendirme	19
2.6.3. Görüntüleme	23
2.7. Akut İskemik İnmenin Tedavisi	25
2.7.1. Rekanalizasyon Tedavileri	25
2.7.2. Erken Sekonder Profilaksi	27

2.7.3. Nöroprotektif Tedaviler 28
2.7.4. Komplikasyonlara Yönelik Tedaviler 29
2.8. İnme Prognozunda Etkili Faktörler 31
3.GEREÇ VE YÖNTEM 33
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 64
KAYNAKLAR 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA/ASA	Amerikan Kalp Derneği/ Amerikan İnme Derneği
AMPA	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASPECTS	*Alberta Stroke Program Early CT Score* (Alberta İnme programı Erken BT Skorlaması)
ATP	Adenozin Trifosfat
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi
CADASIL	Serebral Otozomal Dominant Arteriopati, Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati
CCS	*Causative Classification System For Ischemic Stroke*
COVID-19	Coronavirus hastalığı 2019
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
DWI	*Diffusion Weighted Imaging* (Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme)
ECASS	*European Coopertive Acute Stroke Study* (Avrupa Kooperatifi Akut İnme Çalışması)
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
FLAIR	*Fluid Attenuated Inversion Recovery*
GİA	Geçici İskemik Atak
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
ICA	İnternal Karotis Arter

INR	*International Normalized Ratio* (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)
LACI	Laküner Enfarkt
MR/ MRG	Manyetik Rezonans / Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRA	Manyetik Rezonans Anjiografi
mRS	Modifiye Rankin Skalası
NIHSS	*National Institutes of Health Stroke Scale* (Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği)
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study
NMDA	N-metil D-aspartat
OCSP	*Oxfordshire Community Stroke Project*
MCA	Orta Serebral Arter
PACI	Parsiyel Anteriyor dolaşım Enfarktı
PCA	Posterior Serebral Arter
POCI	Posterior Dolaşım Enfarktı
PT	Protrombin zamanı
r-tPA	Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
SKA	Serebral Kan Akımı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SPB	Serebral Perfüzyon Basıncı
TACI	Total Anterior Dolaşım Enfarktı
TCD	Transkranial Doppler Ultrasonografi
TEE	Transözefagiyal Ekokardiyografi
TOAST	*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. OCSP sınıflandırması üzerine algoritma	8
2.2. ASPECTS skorlamasında kullanılan anatomik bölgeler	15
2.3. RAPID perfüzyon görüntüleme	16
2.4. RAPID yazılımında iskemik kor ve perfüzyon uyumsuzluğu	18
4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı	36
4.2. Çalışmaya alınan hastaların inme etyoloji dağılımı	37
4.3. Çalışmaya alınan hastaların inme taraf dağılımı	37
4.4. Çalışmaya alınan hastalarda rekürren inme oranı	42

TABLOLAR

Sayfa

2.1. NIHSS skorlaması 21
2.2. Modifiye Rankin Skorlaması 23
4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri 35
4.2. Çalışmaya alınan hastaların görüntüleme bulguları 38
4.3. Çalışmaya alınan hastaların tedavi ve diğer bulguları 40
4.4. Çalışmaya alınan hastaların risk faktör dağılımları 42
4.5. Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması 45
4.6. Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması 47
4.7. Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların aldığı tedavilerin karşılaştırılması 49
4.8. Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların risk faktörlerinin karşılaştırılması 52
4.9. Rekürren inmeye etkili risk faktörleri için Univariate Logistik Regresyon Analizi 56
4.10. Rekürren inmeye etkili risk faktörleri için Multivariate Logistik Regresyon Analizi 57

1. GİRİŞ

İnme, getirdiği maddi ve manevi yük nedeniyle giderek önemi artan büyük bir sağlık sorunu olmaktadır. İnme dünya genelinde ölümün ve özürlülüğün ikinci en sık sebebidir [1]. Geçtiğimiz son 30 yılda, global inme insidansı %70, prevalansı %85, mortalitesi %43 artış göstermiştir. Üstelik bu oranlar düşük ve orta gelirli ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha fazla olmaktadır. Yüksek sistolik kan basıncı (SKB), yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), yüksek tokluk plazma glukoz konsantrasyonu, hava kirliliği ve sigara inme ile ilişkili en sık beş risk faktörüdür [2].

Tekrarlayan iskemik inme, gelişmiş nörogörüntüleme, akut inme yönetimi ve yaygın sekonder profilaksi kullanımına rağmen hala bir sorun olmaya devam etmektedir. Tekrarlayan iskemik inme daha geniş serebrovasküler etkilenmeye neden olmakta ve bu da fiziksel kayba, kognitif bozukluğa ve sosyal etkilenmeye yol açmaktadır [3].

Son yıllarda birçok çalışmada tekrarlayan inme ile ilgili geniş veriler yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları ilk inme başlangıcından sonraki ilk yılda tekrarlayan inme riskinin %3.5 ila %24.5 arasında değiştiğini [4], takip eden 5 yılda %9.4 ila %22.9 arasında değiştiğini göstermiştir [5]. Beş yıllık kümülatif risk %53'e kadar çıkmaktadır [6]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ilk inmeden sonraki hem erken dönemde hem de geç dönemde inme tekrarlaması tahmininde önemli farklılıklar vardı. İnme sonrası hayatta kalanların inme tekrarı için yüksek risk altında olduğu zamanın doğru bir şekilde belirlenmesi, değiştirilebilir risk faktörlerini hedefleme ve tekrarlama riskini azaltmak için önemlidir [7].

Bu çalışmada amacımız, akut iskemik inme ile başvuran hastaların inme sonrası ilk 6 ayda inme tekrarlama risklerinin belirlenmesi, her bir inme alt tipi için değerlendirilmesi, inme risk faktörleriyle olan bağlantısının ortaya çıkarılmasını sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İnmenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1970 yılında belirlenen klinik kriterlere göre inme; vasküler kökenden başka bir nedenle açıklanamayan, 24 saatten uzun süren veya ölümle sonuçlanan, fokal ya da global serebral fonksiyon bozukluğunun hızlı gelişen klinik belirtileri olarak tanımlanmıştır. Bu tanım intraparankimal hemoraji, subaraknoid kanama ve serebral enfarkt vakalarının çoğunu kapsamakta olup, geçici iskemik ataklar (GİA) bu tanımın dışında kalmaktadır [8].

2013 yılında Amerikan Kalp Derneği (Amerikan İnme Derneği (AHA/ASA)) tarafından yayınlanan bildiriye göre inme; santral sinir sistemi enfarktı, iskemik inme, sessiz enfarkt, intraserebral hemoraji, sessiz serebral hemoraji, subaraknoid kanama, serebral venöz tromboza bağlı inme gibi farklı gruplar altında toplanarak yeniden tanımlanmıştır [9].

DSÖ'nün GİA'yı 24 saatten kısa süren herhangi fokal inme olarak tanımlaması, iskemik inmeyle benzer klinik özellikler taşıması nedeniyle karışıklık oluşturmaktadır. Akut iskemik inmeden sonraki ilk saatlerde trombolitik tedavinin yaygınlaşan kullanımı, inme ve GİA'nın zamana dayalı klinik ayrımının mümkün olmadığı durumlarda, yeni GİA'ların inme olayları ile birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir [10].

İskemik inme, yeni AHA/ASA tanımlamasında iskemiye bağlı fokal serebral, spinal kord ya da retinal enfarkt sonucu oluşan nörolojik fonksiyon bozukluğu olarak ifade edilmiştir [11].

GİA, AHA/ASA kılavuzunda akut enfarkt olmaksızın fokal serebral, spinal veya retinal iskeminin yol açtığı geçici nörolojik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır. DSÖ'nün yapmış olduğu eski tanımlamada 24 saatten kısa süreli olan nörolojik disfonksiyon GİA olarak adlandırılmıştır. Ancak kısa süreli ataklarda bile nörogörüntüleme ile enfarkt kanıtının olması zamana dayalı tanımın terkedilmesine neden olmuştur [9].

2.2.İnmenin Epidemiyolojisi

Oldukça yaygın bir hastalık olarak inme, kronik sakatlığın önde gelen nedeni, demansın ikinci önde gelen nedeni ve ABD'de dördüncü önde gelen ölüm nedeni olması ile önemli bir toplumsal yüke neden olur. ABD'de inme prevalansı yetişkin popülasyonun kabaca %3'üdür, bu da yaklaşık 7 milyon kişiye karşılık gelmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık 800.000 kişide ilk kez veya tekrarlayan inme meydana gelir ve çoğunluğu birincil inmelerdir. Bu inmelerin yaklaşık %87'si iskemik inme, %10'u primer kanama ve %3'ü subaraknoid kanamadır [12]. Dünya çapındaki tahminler primer kanamaların tüm inmelerin daha yüksek bir yüzdesini oluşturduğunu %10 ile %25 arasında değiştiğini göstermektedir. Asya, Afrika ve Latin Amerika kökenli bireyler, Avrupa kökenli bireylere göre daha yüksek primer kanama sıklığına sahip olma eğilimindedir [12].

İnme insidansı yaşla birlikte artmakta ve 55 yaşından sonra her dekatta ikiye katlanmaktadır [13]. 35-44 yaşları arasında inme insidansı yılda 100.000'de 30-120 iken, 65-74 yaşları için insidans 100.000'de 670-970'dir. İnme çocuklar arasında da görülebilir. Ancak yetişkinler ile karşılaştırıldığında insidansı oldukça düşüktür (100.000'de 1-2,5) ve çocuklardaki inmelerin yaklaşık %50-75'i kanamanın sonucundadır [12].

Son on yılda vasküler risk faktörlerinin daha iyi kontrol altına alınması nedeniyle, gelişmiş ülkelerde inme insidans oranları orta derece azaldı. ABD'de 1997-2006 yılları arasında inme teşhisi 680.607'den 609.359'a düştü ve 100.000 kişi başına yaşa göre ayarlanmış inme teşhis oranı erkeklerde 282.7'den 210.4'e (%26) ve kadınlarda 240.5'ten 184.7'ye (%23) önemli ölçüde azaldı [14]. Nüfusun yaşlanmasıyla önümüzdeki 40 yıl içinde bu insidans oranlarının tekrar dramatik bir şekilde artması beklenmektedir [15].

GİA'ın kesin insidansını veya prevalansını belirlemek zor olabilir. Çünkü yaşanan semptomlar bazen geçici doğası nedeniyle nörolojik açıdan nonspesifik olabilir. Birçok hasta bu geçici semptomlar nedeniyle hastaneye başvurmaz, hastaneye başvuranların da bir kısmında GİA tanısı atlanabilir. Bu nedenle GİA yaygınlığına ilişkin veriler büyük ölçüde değişir. Prevalans tüm dünyada %1-6 oranında değişmekle birlikte ABD'de %2,3 olduğu tahmin edilmektedir [16].

2.3.İnmenin Risk Faktörleri

İnme heterojen bir hastalık olması nedeniyle risk faktörlerinin belirlenmesi karmaşıktır. İnme en temel düzeyde hemorajik ve iskemik inme olarak ikiye ayrılır. İnmelerin çoğunluğu iskemiktir (%80). Hemorajik inmeler primer olarak intraparankimal veya subaraknoid olabilir [17]. İskemik inme ayrıca inmenin nedenlerini oluşturduğu etyolojik alt tipler olarak ayrılabilir. Bunlar Trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST) sınıflandırmasında kardiyoembolik, aterosklerotik, laküner, diğer spesifik nedenler ve nedeni bilinmeyen inmeler olarak sınıflanmaktadır [18]. Hemorajik ve iskemik inme için risk faktörleri benzerdir. Ancak bazı farklılıklar da vardır; iskemik inmenin etyolojik alt tipleri arasında da farklılıklar vardır. Hipertansiyon hemorajik inme için önemli bir risk faktörüdür, ancak iskemik inmeye yol açabilen ateroskleroza da katkıda bulunur. Bununla birlikte hiperlipidemi ekstrakranial ve intrakranial kan damarlarının aterosklerozu nedeniyle iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür [19].

Popülasyondaki inme yükünün azaltılması için değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması ve risk azaltma stratejilerinin gözden geçirilmesi gerekir. Hem değiştirilebilir hem değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere inme için çok sayıda risk faktörü vardır [17].

2.3.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

İnme için değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk-etnisite ve genetiği içerir. Her yaş grubunu etkilemekle beraber genel olarak inme bir yaşlılık hastalığıdır. İnme insidansı yaşla birlikte artar ve 55 yaşından sonra her 10 yılda bir ikiye katlanır [20]. 2005 yılında ortalama iskemik inme yaşı 69,2'ydi. Bununla birlikte son kanıtlar, iskemik inme insidansının ve prevalansının 20-54 yaş grubunda artarak 1993'te %12,9'dan 2005'te %18,6'ya yükseldiğini göstermektedir [21].

Cinsiyet ile inme riski arasında ilişki yaşa bağlıdır. Genç yaşlarda kadınlarda inme riski erkekler kadar yüksektir. Ancak ileri yaşlarda göreceli risk erkekler için biraz daha yüksektir [22]. Genç yaşlarda kadınlarda daha yüksek inme riski muhtemelen hamilelik ve postpartum durumla ilişkilidir.

İnmede ırklara göre eşitsizlikler vardır. Siyah ırklardaki inme riski beyaz ırkların iki katıdır ve inme ilişkili ölüm oranları da daha yüksektir [23]. Hispanik/Latin Amerikalılar da bazı kohortlarda daha yüksek inme riskine sahiptir. İnme insidansındaki eşitsizlik, subaraknoid kanama ve intraserebral kanama riskinin siyahlarda aynı yaştaki beyazlardan önemli ölçüde daha yüksek olması nedeniyledir [24]. Son zamanlarda REGARDS çalışmasında gösterildiği gibi, ırksal eşitsizliklerin bir nedeni, siyah ırkta hipertansiyon, obezite ve diabetes mellitus gibi inme risk faktörlerinin daha yüksek prevalansı olabilir [25].

Genetik faktörler de aile öyküsü ile birlikte değiştirilemez risk faktörlerindendir. CADASIL (Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkorikal Enfarkt ve Lökoensefalopati), Marfan Sendromu, Ehler-Danlos tip 4, Fabry, MELAS gibi hastalıklar inmenin genetik faktörlerine örnektir [26].

2.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Değiştirilebilir risk faktörleri, müdahale stratejileri sayesinde inme riskini azaltabildiği için son derece önemlidir. Değiştirilebilir risk faktörleri tıbbi hastalıklar ve davranışsal risk faktörleri olarak ayrılabilir [20].

Hipertansiyon, kan basıncı ile inme riski arasında güçlü bir ilişki mevcut olup inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür [27]. INTERSTROKE çalışmasında hem hipertansiyon öyküsü olan hem de 160/90mm Hg kan basıncı ölçülen popülasyonda atfedilen risk %54 bulundu [28]. Hipertansiyondan bağımsız olarak kan basıncı yaş ile birlikte yükselir, bu nedenle yaşam boyu hipertansiyon gelişme riski artar [29]. Altmışbeş yaş üstü kişilerin 2/3'ünden fazlası hipertansiftir. Hipertansiyon kontrolü için ilaçlara ek olarak diyet düzenlemesi ve fiziksel aktiviteyi artırmak gibi davranışsal yaşam tarzı değişiklikleri yapılması önemlidir ve inme riskini azaltmada en önemli stratejilerden biri olmaya devam etmektedir [27].

Diabetes mellitus inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Diabet inme riskini 2 kat artırır ve inme diabetik hastalarda ölümlerin %20'sinden sorumludur. Prediabetikler de artmış inme riski altındadır. Diabetin süresi ayrıca inme riskinde artış ile ilişkilidir. Kuzey Manhattan Çalışmasında diabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında, 0-5 yıl (HR,1,7;%95 GA, 1,1-2,7) ve 5-10 yıl (HR 1,8 ; %95 Cl,

1,1-3,0) diabeti olanlarda artmış risk ve ≥10 yıldır (HR, 3,2;%95 GA, 2,4-4,5) diabeti olanlarda belirgin artmış risk mevcuttur [30]. İnme geçiren diyabetik hastalar daha genç olma eğilimindedir. Siyah ırk olma olasılığı daha yüksektir ve inme faktörlerinin prevalansı daha yüksektir. Diabetes mellitustaki artış genç popülasyondaki inme riskindeki artışın bir kısmını açıklayabilir [31].

Atrial fibrilasyonun (AF) inme için önemli bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. AF ve inme arasındaki ilişki uzun süredir kanın fibrilasyon yapan sol atriyumdaki staz nedeniyle trombüs oluşumuna ve beyne embolizasyona neden olduğu varsayılmıştır [17].

Dislipidemi ve inme riski arasındaki ilişki karmaşıktır. Artan total kolesterol ile iskemik inme riski artar ve artan HDL ile inme riski azalır [32]. Trigliseridlerin inme riski üzerine etkisi çelişkilidir. Risk inme alt tipine bağlı olarak da değişmektedir. Kolesterol düzeyleri ile büyük arter aterosklerozu arasında daha güçlü bir ilişki mevcuttur [19].

Fiziksel olarak aktif olan kişilerde inmeden ölüm riski olmayanlara göre daha düşüktür. Fiziksel aktivite ile inme arasındaki ilişki, kan basıncındaki azalma, diabetes mellitustaki azalma ve vücut ağırlığındaki azalma nedeniyle olabilir [33].

Diyet inme riskini ve diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer risk faktörlerini azaltarak etkiler. Akdeniz diyeti veya sebze ve meyvelerden zengin bir diyet inme riskini azaltır [34].

Obezite ve vücut ağırlığı inme için risk faktörleridir. Obezite hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi inme risk faktörleri ile ilişkilidir. Büyük bir meta analizde VKİ'nin inme riski üzerindeki etkisinin %76'sına kan basıncı, kolesterol ve glukoz düzeylerinin aracılık ettiği bulunmuştur [35].

Metabolik sendrom obezite, dislipidemi, prehipertansiyon ve prediabetten oluşmaktadır. Sedanter yaşam metabolik sendroma katkıda bulunmaktadır. Metabolik sendromu olanlarda inme riskinin 2 kat arttığı gözlenmektedir. Ayrıca sendromun komponentleri arttıkça risk daha da artmaktadır [36].

Alkol tüketimi ve inme arasındaki ilişki değişkendir. Orta içicilik (kadınlarda ayda 7-14 kadeh, erkeklerde ayda 7-21 kadeh) ve ağır içicilik (kadınlarda ayda>14

kadeh, erkeklerde ayda>21 kadeh) alkol tüketimi inme riskini artırırken, hafif içiciliğin (ayda <7 kadeh) inme riskini değiştirmediği bildirimektedir [37].

Sigara içmek, inme için önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir ve paket-yılı ile inme riski arasındaki doz-yanıt ilişkisi ile riski neredeyse iki katına çıkarmaktadır. Sigarayı kesmek inme riskini hızla düşürmektedir. Sigaraya bağlı artmış inme riski 2-4 yıl sonra neredeyse sıfırlamaktadır [38].

Yukarıda belirtilen iyi tanımlanmış risk faktörlerinin dışında madde kullanımı, inflamasyon, enfeksiyonlar (C.pneumoniae, Sitomegalovirüs, H.pylori, H.,influenza, Ebstein-Barr virüs, HSV tip 1 ve tip 2 gibi), hiperhomosisteinemi, yüksek lipoprotein a düzeyi gibi iyi belgelenmemiş nedenler de bulunmaktadır [39].

2.4.İskemik İnme Etiyolojisi ve Sınıflandırma

İnme birçok nedeni olan heterojen bir hastalık olup hem klinik pratikte hem de araştırmalarda kullanılmak üzere inmenin alt tiplerinin belirlenmesi önemlidir.

2.4.1. Klinik Sınıflandırma

Bamford ve arkadaşları tarafından OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project*- Oxfordshire Topluluğu İnme Projesi) için önerilen klinik sınıflandırmaya göre inmeli olgular; total anterior sirkülasyon enfarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı (PACI), posterior sirkülasyon enfarktı (POCI), laküner enfarkt (LACI) olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır [40].

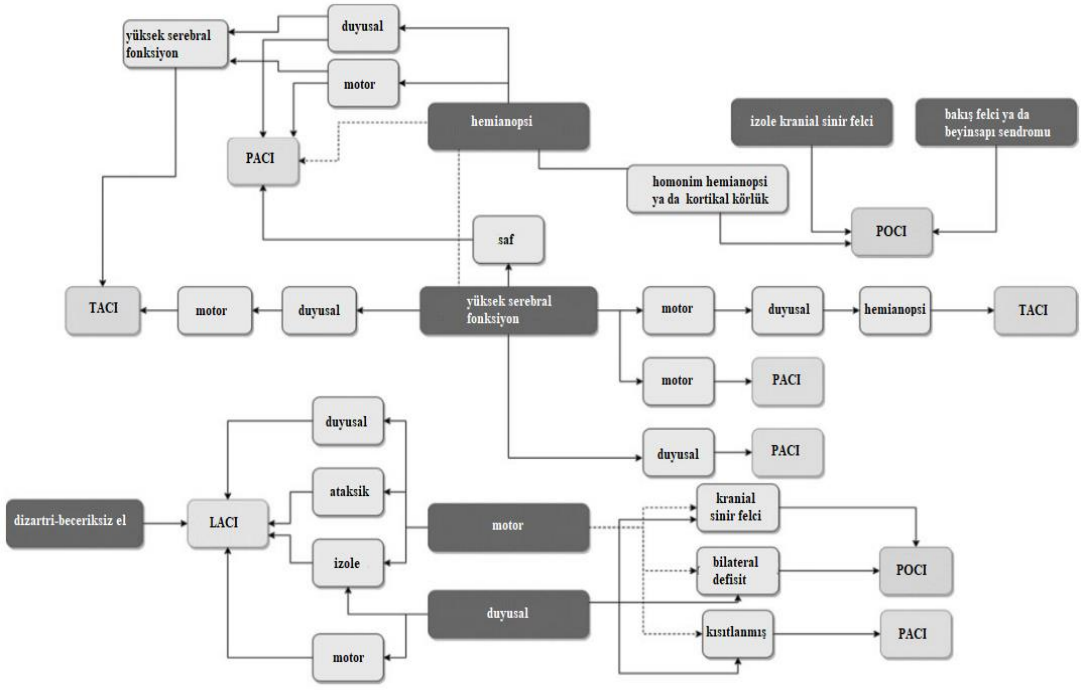
LACI: Bu hastalar saf motor inme, saf duysal inme, sensörimotor inme veya ataksik hemiparezi ile prezente olmaktadır. Eşlik eden kortikal bulgu yoktur.

TACI: Bu hastalar yeni gelişimli yüksek kortikal disfonksiyon (disfazi, diskalkuli,vizyospasyal bozukluk vb.), homonim görme alanı defekti, yüz, kol veya bacaktan en az ikisinde ipsilateral motor ve/veya sensöriyel defisit ile prezente olur.

PACI: TACI sendromundaki üç klinik bulgudan yalnızca ikisinin bulunması halinde PACI sendromundan bahsedilir.

POCI: Bu hastalar ipsilateral kranial sinir paralizisine eşlik eden kontralateral motor ve/veya duysal defisit, bilateral motor ve duyu defisiti, konjuge göz hareketlerinde bozukluk, serebellar disfonksiyon, izole homonim görme alanı defekti ile prezente olur [40].

Andrade ve arkadaşlarının önerdiği algoritmada TACI yüksek kortikal disfonksiyon, homonim hemianopsi, motor ve duyusal defisitin olduğu 4 ana nörolojik bulgudan oluşmaktadır. Bu algoritmada kısıtlı saf duyusal ya da motor semptomlar PACI, izole ya da kombine motor ve/veya ataksi, dizartri-beceksiz el sendromunu içeren duyusal semptomlar LACI, beyin sapı sendromları, bakış kısıtlılığı, izole kranial sinir parezisi ve serebellar disfonksiyon POCI olarak tanımlanmıştır [41] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. OCSP sınıflandırması üzerine algoritma. LACI:laküner enfarkt. TACI: total anterior sirkülasyon enfarktı. PACI: parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı. POCI: posterior sirkülasyon enfarktı. Kısıtlanmış: güçsüzlük vücut yarısının sadece kısıtlı bir bölgesindeyse (el, kol, ayak, bacak). Saf: başka bulgu olmaksızın motor ve/veya duyusal defisitin olması

2.4.2. Etyolojik Sınıflandırma

İnmede etyolojinin saptanması, prognozun, rekürrens riskinin belirlenmesi ve tedavi seçiminde önemli olup, günümüzde uzun yıllardan beri literatürde en yaygın kullanılanı, 1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırma olmuştur. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inme, etiyolojik olarak 5 alt tipte incelenebilir [42].

a) Büyük arter aterosklerozu

b) Kardiyoembolizm

c) Küçük damar oklüzyonu

d) Diğer nedenlere bağlı inme

e) Sebebi belirlenemeyen inme

a) Büyük Arter Aterosklerozu

Bu hastalarda klinik ve nörogörüntüleme bulgularında beyni besleyen büyük damarlarda ya da bunların kortikal dallarında ateroskleroza bağlı>%50 darlık ya da tıkanıklık varlığında etyolojide büyük arter aterosklerozu düşünülmelidir. Bu klinik bulgular kortikal bozukluk (afazi, ihmal, motor kısıtlılık), beyin sapı ya da serebellar disfonksiyondan oluşmaktadır. İntermittan kladikasyo, aynı damar sahasında geçici iskemik atak, karotiste üfürüm ya da nabzın alınamaması klinik tanıyı destekleyen unsurlardır. BT ya da MR'da 1,5 cm'den büyük kortikal ya da serebellar lezyonlar ve beyinsapı ya da subkortikal hemisferik enfarktlar büyük arter ateroskleroz orijinli olduğunu düşündürür. İntrakranial ya da ekstrakranial arterlerde ultrasonla yada arteriografi ile %50'den fazla stenozun gösterilmesi gereklidir. Tanısal çalışmalar ile kardiyojenik embolizm ekarte edilmelidir. Büyük arter aterosklerozuna sekonder inme tanısı ultrasonla ya da arteriografi ile görüntüleme yapılmadan kanıtlanamaz [42].

b) Kardiyoembolizm

Bu kategori muhtemelen kalpte ortaya çıkan emboli nedeniyle arter tıkanıklığı olan hastaları içerir. Kardiyak kaynaklar yüksek riskli ve orta riskli grup olarak ayrılmaktadır. Kardiyoembolik inmenin olası ya da muhtemel teşhisi için en az bir

kardiyak kaynak tanımlanmalıdır. Klinik ve beyin görüntüleme bulguları büyük arter aterosklerozu ile benzerdir. Daha önce birden fazla vasküler bölgede GİA veya inme veya sistemik emboli kanıtı, klinik kardiyoembolik inme tanısını destekler. Potansiyel büyük arter aterosklerozuna bağlı embolizm ekarte edilmelidir. Orta riskli kardiyak emboli kaynağı olan ve başka inme nedeni olmayan bir hasta olası kardiyoembolik inme olarak sınıflandırılır [42].

Mekanik protez kapak, atrial fibrilasyon yapan mitral stenoz, hasta sinüs sendromu, sol atriyal trombüs, yeni miyokard enfarktüsü (<4 hafta), sol ventriküler trombüs, dilate kardiyomiyopati, atriyal miksoma, infektif endokardit, akinetik sol ventriküler segment kardiyak yüksek risk kaynakları iken; mitral valv prolapsusu, mitral annulus kalsifikasyonu , atriyal fibrilasyonun eşlik etmediği mitral stenoz, atriyal septal anevrizma, patent foramen ovale, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, nonbakteriyel trombotik endokardit, biyoprostetik kardiyak kapak, miyokard enfarktüsü (>4hafta - <6ay) orta riskli kardiyak kaynaklardır [42].

c) Küçük Damar Oklüzyonu

Bu kategorideki hastalar diğer sınıflandırmalarda laküner enfarktlar olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda klasik laküner sendromlardan birisine sahip olmalı ve serebral kortikal bozukluğu olmamalıdır. Diabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsünün olması klinik tanıyı destekler. Ayrıca hastalarda CT/MR görüntülemesinde beyin sapı ya da subkortikal hemisferde 1.5 cm'in altında lezyonlarının gösterilmesi gerekmektedir. Embolizm için potansiyel kardiyak kaynak olmamalı ve ipsilateral ekstrakranial büyük arterlerde %50'nin üzerinde darlık olmadığı ortaya konmalıdır [42].

d) Diğer Nedenlere Bağlı İnme

Bu kategorideki hastalar nonaterosklerotik vaskülopatiler, hiperkoagülabilite durumları ya da hematolojik bozukluklar gibi inmenin nadir görülen nedenlerini kapsamaktadır. Bu gruptaki hastalar akut iskemik inme kliniğine ve CT ya da MR görüntülemesinde akut iskemik inme bulgularına sahip olmalıdır. Kan testleri, arteriografi gibi tanısal testlerden birinde nadir görülen inme nedenlerinden birini

göstermelidir. İnmenin kardiyak kaynakları ve büyük arter aterosklerozu dışlanmalıdır [42].

Diğer nedenlere bağlı inme arteriyel diseksiyon, ekstrakranial ve intrakranial arterlerin enfeksiyöz ya da inflamatuar hastalıkları, arteriyel duvarların intrinsik hastalıkları, hematopoetik sistem ve trombosit bozuklukları, kanser ilişkili koagülopati, migren ve uyuşturucu ilişkili inme, herediter sendromlar (CADASIL, CARASIL), hipoperfüzyon sendromları, iyatrojenik nedenler olarak alt gruplar halinde sınıflandırılmıştır [43].

e) Sebebi Belirlenemeyen İnme

Azımsanamayacak sayıda hastada inme nedeni saptanamayabilir. Bazı hastalarda tüm tetkikler geniş bir şekilde değerlendirilmesine rağmen inme etyolojisi belirlenemeyebilir. Diğer bir grupta yetersiz değerlendirme nedeniyle etyoloji belirlenememiş olabilir. Bazı hastalarda ise birden fazla etyolojinin birlikte bulunmasıyla son tanı konulamamış olabilir [42].

TOAST sınıflandırmasına göre önemli sayıda hasta nedeni bilinmeyen inme grubunda yer almaktadır. Causative Classification System (CCS) sınıflandırması bu hasta grubunda etyolojinin daha iyi anlaşılması adına sebebi bilinmeyen, kriptojenik embolizm, diğer kriptojenik nedenler, yetersiz değerlendirme ve sınıflandırılamayan olarak 5 gruba ayırmıştır [44].

2.5. İskemik İnmenin Patofizyolojisi

Normal koşullar altında, serebral kan akımının (SKA) hızı serebral kan damarlarındaki direnç miktarı tarafından belirlenir. Serebral kan damarlarının genişlemesi beyindeki kan hacminin artmasına ve SKA'nın artmasına neden olurken, damarların daralması bunun tersi bir etkiye neden olur. SKA serebral perfüzyon basıncındaki (SPB) değişimle belirlenir. SPB düştükçe, SKA'yı artırmak için serebral kan damarları genişler. Beynin kompanse etme yeteneğinin ötesinde SPB'deki azalma, SKA'nda azalmaya neden olur. Başlangıçta, beyne oksijen dağıtım seviyelerini korumak için oksijen ekstraksiyon fraksiyonu arttırılır. Serebral kan akışı düşmeye devam ettikçe diğer mekanizmalar devreye girer [45].

SKA'nın 50mL/100gr/dk'nın altına düşmesi ile protein sentezinin inhibisyonu meydana gelir. 35mL/100gr/dk'nın altında protein sentezi tamamen durur ve glikoz kullanımı geçici olarak artar. 25mL/100gr/dk'da, glikoz kullanımı anaerobik glikolizin başlamasıyla dramatik bir şekilde düşer ve laktik asit birikimi ve doku asidozu ile sonuçlanır. Dakikada 16-18mL/100gr'da nöronal elektriksel yetmezlik meydana gelir. 10-12mL/100gr/dk'da membran iyon homeostazı bozulur. Bu seviye tipik olarak enfarktüs gelişimi için eşiği işaret eder [46].

İskemik inme, beyne giden kan akımındaki azalmadan kaynaklanır. Serebral iskemik inmeler kan akımı dağılımı açısından sıklıkla fokaldir. Hasarın merkezi kor bölgesinde SKA neredeyse tamamen durmuştur. Bu bölgedeki hücreler dakikalar içinde ölüme gider. Bu kor bölgenin etrafında, SKA seviyesi fonksiyonel eşiğin altına düşebilir ancak geçici olarak hücre ölümüne sebep olacak eşiğin üzerindedir. Bu bölge penumbra olarak isimlendirilir. Yarı kararlı bir fazda olan penumbra ancak kısa bir süre hücrelerin hayatta kalmasını sağlayabilir [47].

Serebral iskemi temelde bir enerji probleminden oluşur. Azalmış kan akımı olan bölgede, yetersiz senteze rağmen ATP tüketilmeye devam eder. Bu da toplam ATP düzeylerinin düşmesine ve nöronlarda eş zamanlı iyonik homeostaz kaybıyla birlikte laktik asidoz gelişmesine neden olur. Bu ilk adım bir kez gerçekleştikten sonra, multimodal ve çok hücreli bir dizi mekanizmayı içeren iskemik kaskad oluşur [48].

Şiddetli serebral iskemi, iyon dengesizliği, nörotransmiter salınımı ve geri alım inhibisyonuyla sonuçlanan enerji depolarının kaybına yol açar. Bu özellikle ana eksitotoksik nörotransmiter olan glutamat için geçerlidir. Glutamat N-Metil-D-Aspartik asit (NMDA) ve a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit (AMPA) reseptörlerine bağlanarak büyük bir kalsiyum akışını destekler. Bu kalsiyum aşırı yüklenmesi, temel membranları ve proteinleri parçalayan fosfolipazları ve proteazları tetikler. Ek olarak glutamat reseptörleri hücre şişmesi, ödem ve ekstraselüler boşluğun daralması ile birlikte aşırı sodyum ve su akışına yol açar. Masif kalsiyum akışı proteazlar, lipazlar ve nükleazların aracılık ettiği katabolik bir süreci aktive eder. Deneysel modellerde, glutamat reseptörlerinin blokajı enfarktüs hacmini üç yolla azaltabilir:

1. Kalsiyum akışını ve bununla ilgili proteaz aktivasyonunu azaltmak;

2. Zayıflayan kortikal yayılan depresyonlar;

3. Metabotropik glutamat reseptörlerin alt ailesini tetikleyerek [49].

İskemik hücrelerdeki yüksek kalsiyum, sodyum ve adenozin difosfat (ADP) seviyeleri, aşırı mitokondrial oksijen radikallerinin üretilmesine neden olur. Bu reaktif oksijen türevleri (ROS) doğrudan lipitlere, proteinlere, nükleik asitlere ve karbonhidratlara zarar verir. Serbest oksijen radikallerinin artmasıyla, lipooksijenaz kaskadı, mitokondriyal por oluşumu, iyonik dengesizliği gibi diğer hücre ölümü mekanizmaları da tetiklenir. Sonuç olarak bu multimodal kaskadlar, nekroz, apoptoz ve otofajiden oluşan bir nöronal ölüm ile sonuçlanacaktır [50].

Son zamanlarda kortikal yayılan depresyon (KYD) adı verilen fizyolojik bir süreç de inme için hedef olarak gösterilmiştir. KYD 2-6mm/dk hızla yayılan nöronal ve glial membranların depolarizasyonudur. İyon gradyanlarının parçalanması, sürekli depolarizasyon, nöronal membranda aşırı geçiş, elektriksel aktivite kaybı, nöronal şişme ve dentiritik dikenlerin oluştuğu, ekstraselüler hacmin azalması ile karakterize bir durumdur. Glutamat, sodyum kanal blokörleri, hipoksi, hipoglisemi, iskemi, elektriksel stimülasyon ve status epileptikus KYD'un iyi tanımlanmış diğer tetikleyicileridir. Fizyolojik koşullar altında, KYD metabolik ihtiyacı karşılamak için artan SKA ile ilişkilidir. Bu hiperemiyi anormal vasküler yanıtlarla ilişkili uzun süreli bir oligemi takip eder. İskemide perienfarktüs alanından yayılan bu KYD dalgaları periiskemik dokuyu tekrar tekrar istila eder ve penumbradaki metabolik talebi artırarak enfarkt alanının genişlemesine neden olur [51].

Nöronal olmayan hücreler ve ak madde iskemik strese karşı son derece hassastır. Beyaz cevher, esas olarak miyelin kılıfı içeren aksonal demetlerden oluşur. Bu kılıfları oluşturan hücreler oligodendrositlerdir. Beyaz cevherde kan akımı gri cevherden daha düşüktür ve derin beyaz cevherde çok az kollateral kan akımı vardır. Bu nedenle beyaz cevher iskemisi daha şiddetli olacak ve hızla hücre şişmesi ve doku ödemi gelişecektir. Beyaz cevher iskemisi, aksonların ve miyelin kılıfların yapısal bütünlüğünü zayıflatan çeşitli proteazları aktive eder. Demiyelinize aksonlar enerji tasarrufu sağlayan saltatuvar iletimden yoksun oldukları için metabolik ihtiyacı daha

çok olduğundan iskemik hasara daha duyarlı olabilir. Ayrıca iskemik hücre ölümünden sorumlu mekanizmalar beyaz ve gri cevher arasında farklı olabilir. Hücre içi kalsiyum artışı hem beyaz hem gri cevher iskemisinde yer alırken, kalsiyum giriş yolları farklı olabilir [52].

2.6.Akut İskemik İnmeye Yaklaşım

Akut iskemik inme hastalarının tedavisi, inmenin başlangıcından itibaren geçen süre, nörolojik defisitin şiddeti ve nörogörüntüleme bulgularına göre belirlenir. Geleneksel olarak inmenin başlangıç zamanı, hastanın son iyi görülme zamanı olarak belirlenir. Uyanma inmeleri için bu süre uykuya dalmadan önceki bir süre olacaktır. Nörolojik defisitin şiddeti 0-42 arasında değişen Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (National Institutes of Health Stroke Scale--NIHSS) ölçeği ile değerlendirilir [53].

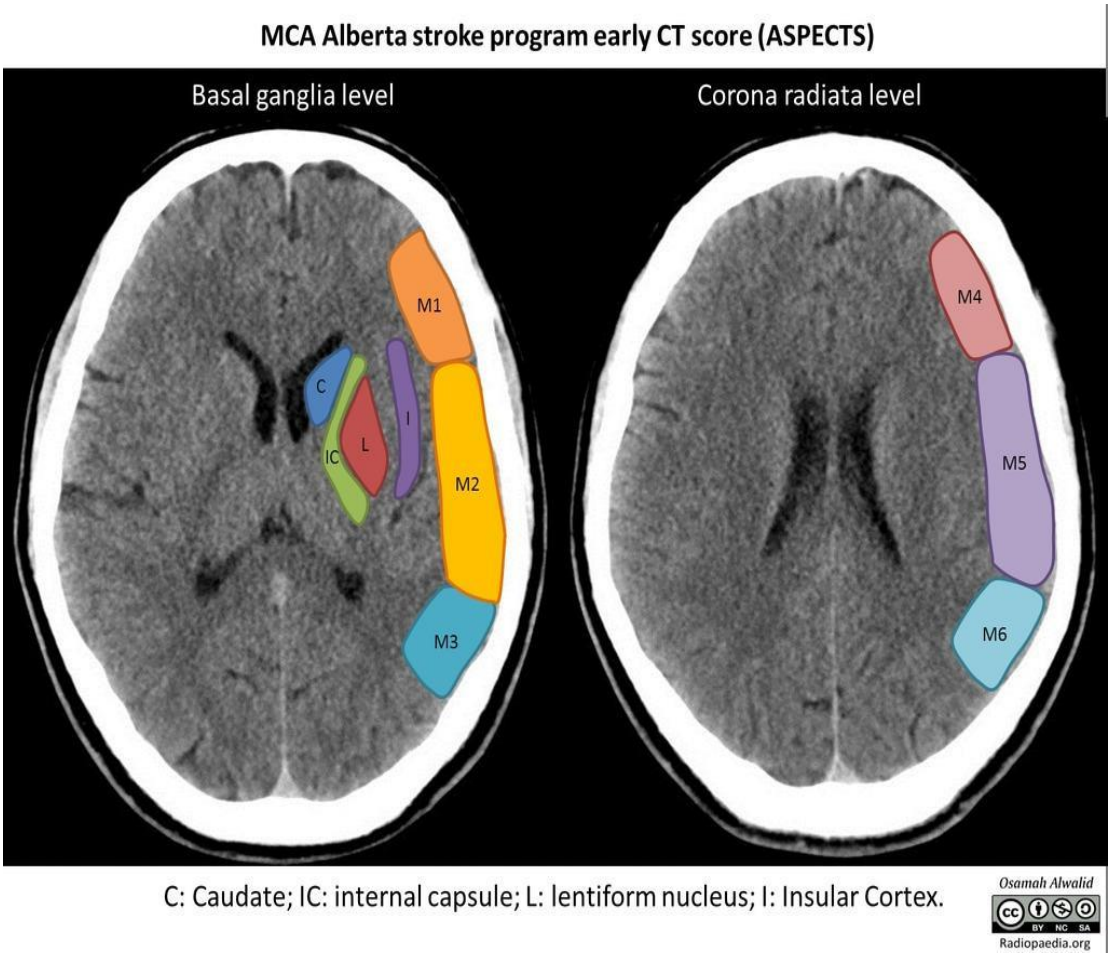
Tek bir serebral arteriyel vasküler bölgeye lokalize olan hızlı başlangıçlı nörolojik defisit, iskemik inmenin tipik bir prezentasyonudur. Hipoglisemiyi dışlamak için kan glukoz seviyesi rutin olarak ölçülmelidir. İntraserebral kanamayı dışlamak için beyin görüntüleme gereklidir. Kontrastsız beyin BT kolay ulaşılabilirliği, hızlı olması, kanamaya yüksek sensitivite göstermesi nedeniyle öncelikli tercihtir. Özel sekanslara sahip MR da kullanılabilir. Klinik olarak tipik vakalarda, nörolojik defisiti açıklayacak başka bir durum olmadığında kontrastsız beyin BT akut iskemik inmeyi değerlendirmek için yeterlidir; difüzyon MR gerekli değildir. Akut müdahalelerden dramatik yanıt alınabilmesi ve tedaviye cevabın zamana duyarlı olması nedeniyle akut iskemik inmenin teşhisi hızlı konulmalıdır [54].

Bazı müdahalelerin uygunluğunu belirlemek için daha fazla görüntüleme gerekebilir. Kontrastsız BT 0-10 arasında değişen ASPECTS puanını belirlemek için de kullanılır (Şekil 2). Difüzyon ağırlıklı MR ve perfüzyon BT ölçümleri, geri dönüşümsüz hasar alanını belirlemek için kullanılır. Perfüzyon MR ya da perfüzyon BT'deki kontrastın geç geldiği alanlar potansiyel olarak kurtarılabilir alanı (penumbra) gösterir [53].

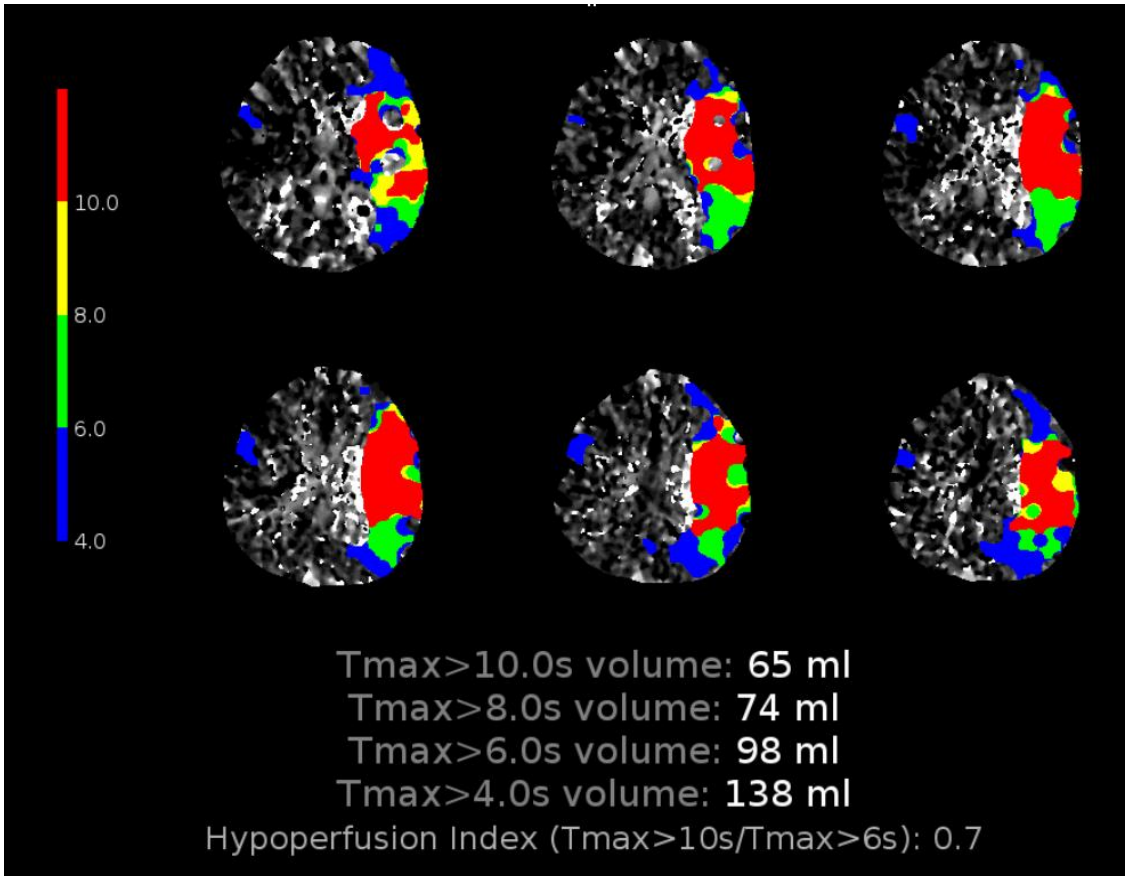
BT perfüzyon yazılımları serebral kan hacmi (CBV), serebral kan akımı (CBF), ortalama geçiş süresi, maksimum zirveye ulaşma süresi (Tmax) gibi çeşitli parametrelere dayanarak serebral perfüzyon haritaları oluşturabilir. Ayrıca iskemik

kor hacmi ve penumbra hacmini hesaplayarak serebral iskemik durum hakkında bilgi verir. Difüzyon ve Perfüzyonun Hızlı İşlenmesi (Rapid Processing of Perfusion and Diffusion)(RAPID) yazılımı bu BT perfüzyon yazılımlarından biridir [55](Şekil 3 ve 4).

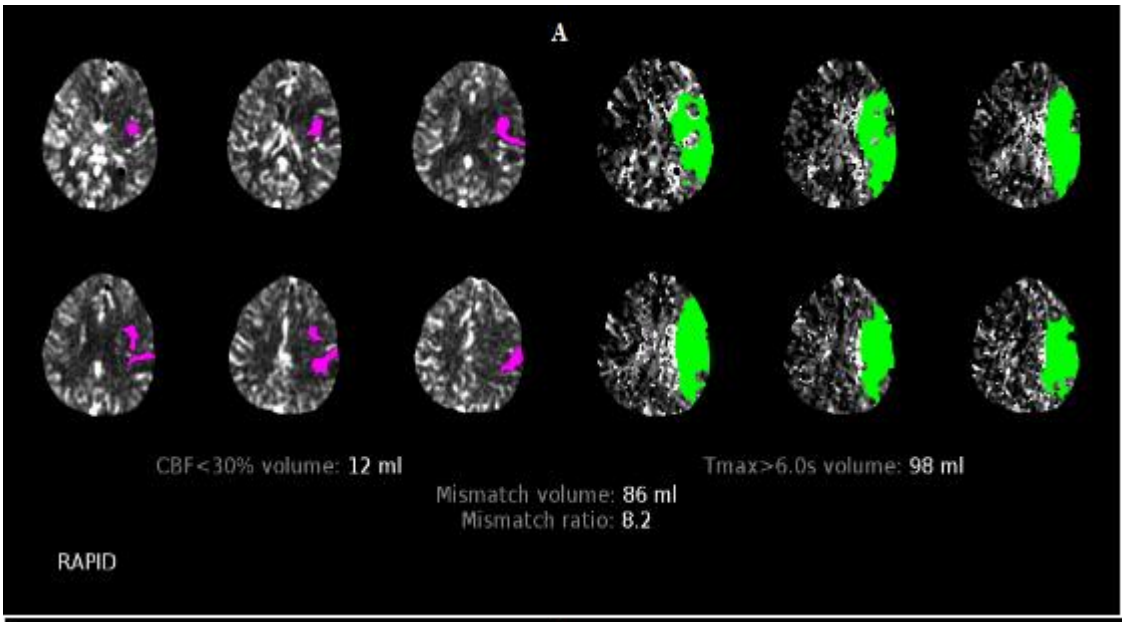
MR anjiografi (MRA) ve BT anjiogafi (BTA) intrakranial arteriyel oklüzyonların yerini gösterir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrast kullanılmayan time-of-flight MRA arteriyel oklüzyonları belirlemek ve tedaviyi şekillendirmek için kullanılabilir [53]. BTA oklüzyonun değerlendirilmesi için MRA ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir duyarlılığa, pozitif prediktif değerine ve değerlendiriciler arası güvenilirliğe sahiptir [56].

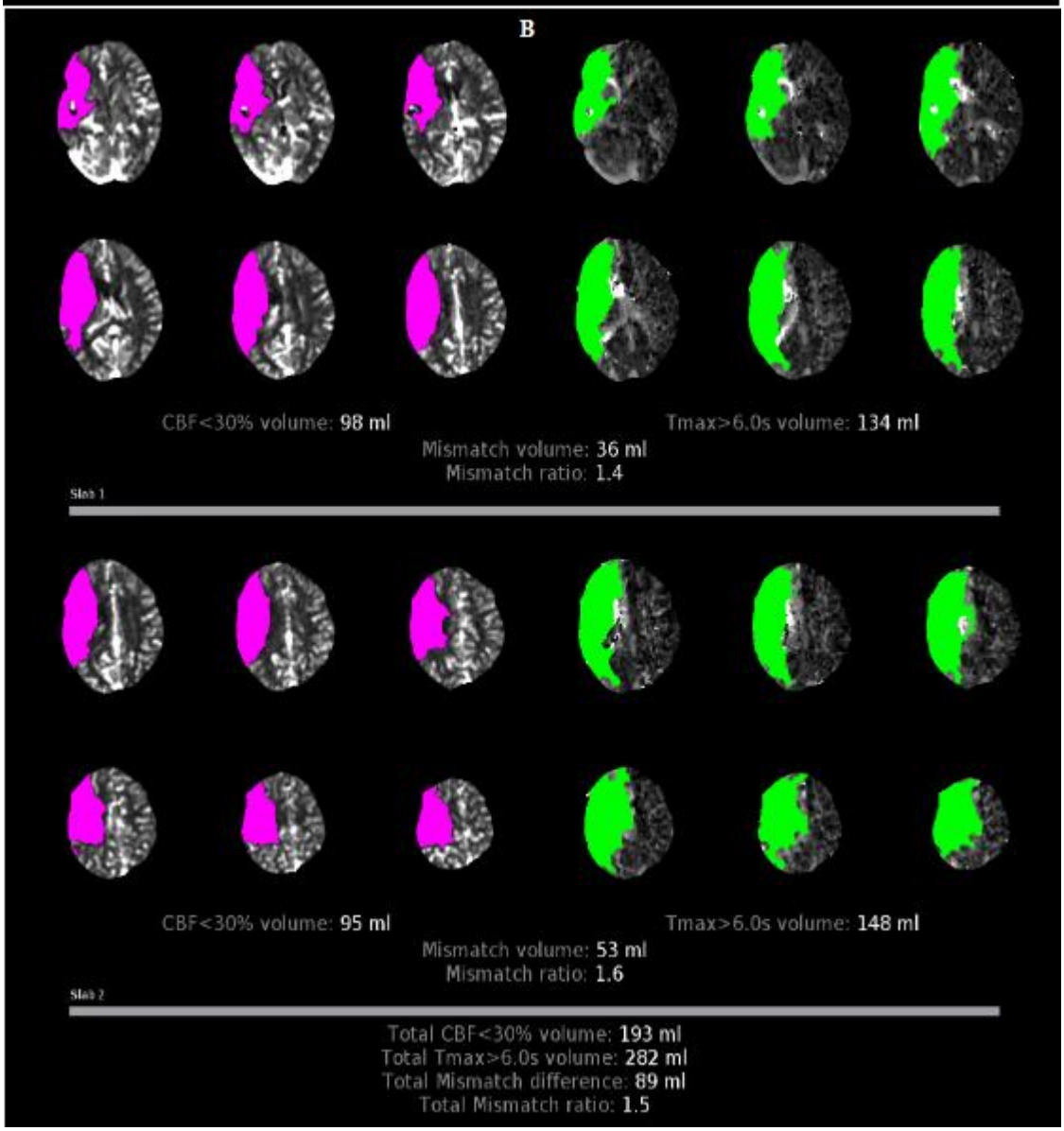


Şekil 2.2. ASPECTS skorlamasında kullanılan anatomik bölgeler Alwalid'den alınmıştır [57].



Şekil 2.3. RAPID yazılımı tarafından işlenen bilgisayarlı tomografi (BT) perfüzyon görüntülemesi, farklı maksimuma ulaşma süresi (Tmax) eşiklerini göstermektedir. Tmax >10 saniye/Tmax>6 saniye oranı, hipoperfüzyon yoğunluk oranı (HIR) olarak adlandırılır. Düşük HIR olan bir hastada yavaş iskemik kor büyümesi beklenir. Aşağıda, hızlı iskemik kor büyümesi beklenen yüksek HIR olan bir hasta gösterilmektedir. (ESOGÜ inme merkezi arşivinden alınmıştır)


A
CBF<30% volume: 12 ml
Tmax>6.0s volume: 98 ml
Mismatch volume: 86 ml
Mismatch ratio: 8.2
RAPID


B
CBF<30% volume: 98 ml
Tmax>6.0s volume: 134 ml
Mismatch volume: 36 ml
Mismatch ratio: 1.4
Slab 1
CBF<30% volume: 95 ml
Tmax>6.0s volume: 148 ml
Mismatch volume: 53 ml
Mismatch ratio: 1.6
Slab 2
Total CBF<30% volume: 193 ml
Total Tmax>6.0s volume: 282 ml
Total Mismatch difference: 89 ml
Total Mismatch ratio: 1.5

Şekil 2.4. İskemik kor ve perfüzyon uyumsuzluğunu gösteren, RAPID yazılımı tarafından işlenen BT perfüzyon görüntülemesi. Sol T oklüzyon segmentinde oklüzyon ve perfüzyon uyumsuzluğu olan bir uyanma inmesi hastasının BT perfüzyonu otomatik RAPID yazılımı ile gösterilmektedir (A). Küçük iskemik kor (pembe), enfarktüs riski taşıyan önemli doku (yeşil) ve büyük uyumsuzluk oranı görülmekte. Aşağıda sağ MCA M1 oklüzyonu ve malign perfüzyon profili olan hastanın perfüzyon görüntülemesi gösterilmektedir (B). Bu hasta büyük ölçüde perfüzyon açığı (yeşil) ile örtüşen büyük iskemik çekirdeğe (pembe) sahiptir. (ESOGÜ inme merkezi arşivinden alınmıştır)

2.6.1. Genel Tıbbi Yaklaşım

Oksijen Desteği

AHA/ASA rehberleri oksijen satürasyonunu>%94 olacak şekilde oksijen desteği verilmesini önermektedir. Akut inme ile gelen tüm hastalara oksijen desteği verilmesi hakkındaki görüşler tartışmalıdır. Stoke Oxygen Study (SO2S) çalışmasında akut inme ile ilk 24 saatte hastaneye başvuran 8003 hipoksik olmayan hastada ilk 72 saatte devamlı nazal oksijen, gece yarısı nazal oksijen ve kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [58].

Kan Basıncı

Akut iskemik inmede kan basıncı yönetimi dengesi iyi ayarlanmalıdır. Doku perfüzyonu için yüksek tansiyon gerekli ancak hemoraji riski de göz önünde bulundurulmalıdır [59].

2019'da AHA/ASA akut inme rehberlerinde tansiyonu>220/120mmHg olan endovasküler terapi ya da alteplaz almayan komorbiditesi olmayan hastalarda akut antihipertansif tedavi gereklidir. İlk 48-72 saatte antihipertansif tedaviye başlanmak konusunda kesin kanıya varılmamıştır. İlk 24 saatte kan basıncını %15 düşürmek mantıklı olabilir [54].

Trombolitik çalışmalarında tedavi alan hastalarda tansiyon kontrolünün <180/105 mmHg'nın altında tutulması gerektiği öne sürülmüştür. ENCHANTED çalışmasında bu limitin 180 ve 140'ın altı olacak şekilde 2 gruba ayrılmış ve agresif tedavi grubunda hemoraji riski daha az bulunmuş ancak 3 aylık mRS'lerinde bir fark gözlenmemiştir [60].

Mekanik trombektomi sonrası reperfüzyon sağlanan hastalarda yapılan bir çalışmada ilk 24 saat tansiyonun <180/110mmHg, <160/90mmHg ve <140/90mmHg hedefleri olacak şekilde ayrılan gruplar arasında semptomatik hemoraji açısından bir fark bulunmadığı gözlendi. Ancak hipertansiyonun iyi sonlanım (mRS 0-2) açısından bağımsız risk faktörü olduğu ortaya çıktı [61].

Kan Glukozu

Akut inme sırasında hiperglisemi yönetiminde AHA/ASA rehberlerinde hastanede yatan tüm hastalarda kan şekerini 140-180 mg/dl aralığında tutulmasını önermektedir. Hastanede yatış sırasında hiperglisemiyi düşürmek için insülin kullanan çok sayıda subkutan ve intravenöz insülin protokolü vardır ve bunlar akut inme hastalarında kan glukoz seviyelerini güvenli bir şekilde düşürebilir ve 180 mg/dl'nin altında tutabilir [62].

Diğer Laboratuvar Değerlendirmeleri

Trombolitik tedavi verilmeden önce değerlendirilmesi gereken testler inmeyi taklit eden durumları ayırt etmek açısından önemlidir. Bunun için kan glukozu, elektrokardiyogram, hemogram, troponin, protrombin zamanı, aPTT'yi içeren tetkikler acil servise inme şüphesiyle başvuran tüm hastalarda çalışılmalıdır [63].

2.6.2. Öykü ve Nörolojik Değerlendirme

Nörolojinin tüm yönlerinde olduğu gibi, öykü tanı için çok önemlidir. Bununla birlikte, akut inme ortamında, ayrıntıların verimli bir şekilde elde edilmesi ve birkaç anahtar soruyu yanıtlamaya odaklanılması gerekir. İnme geçiren hastaların hastalığın doğası gereği kendileri hakkında bilgi vermesi güç olduğundan, tanıklardan veya aile üyelerinden alınan öykü çok önemlidir [64].

"Hastanın iyi olduğu en son ne zaman görüldü?" sorusu hastanın reperfüzyon tedavisi penceresi içinde olup olmadığının erken belirlenmesi, sonraki yapılacak tetkiklerin hızının belirlenmesi ve triyajında yardımcı olur. Karışıklığı önlemek için semptom başlangıcı saat olarak belgelenmelidir. Tanıksız inme ya da uyanma inmelerinde son normal görülme saati işlenmelidir [64].

Semptomların ne kadar çabuk geliştiği önemlidir. Kapsüler uyarı sendromu, baziler arter tıkanıklığının prodromal semptomları gibi istisnalar dışında inme semptomlarının başlangıcı genellikle ani olur. İnme sonrası erken saatlerde dalgalı şiddet sık görülür ve baştaki iyileşmeyi, özellikle intrakranial damar tıkanıklığı olanlarda kötüleşme izleyebilir. Semptomların gelişimi kademeli olduğunda metabolik bozukluklar, intrakranial kitle, santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi alternatif tanılar düşünülebilir [64].

Önemli bir özgeçmiş ve ilaç geçmişinin olması, özellikle vasküler risk faktörlerinin sorgulanması, tanısal karar sürecini etkileyecektir. İskemik inme ile ilişkili risk faktörleri arasında sigara içimi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, kardiyak veya periferik vasküler hastalık ve kötüye kullanılan ilaçlar yer alır. Karotis stenozu veya atriyal fibrilasyon öyküsü inmenin etyolojisini açıklayabilir. İlaç listesinin gözden geçirilmesi, bilinen ilgili tanıların, inme için risk faktörlerinin ve hastanın tromboliz için potansiyel bir kontrendikasyon olarak oral antikoagülasyon tedavisi alıp almadığının taranması önemlidir [64].

İnme taklitçileri akut başvuruların en az %20-25'ini oluşturur ve birçoğunda öyküden şüphelenilebilir. Bir çalışmada en sık görülen beş inme taklidi nöbet, senkop, sepsis, migren ve beyin tümörleridir [65].

NIHSS kullanılarak etkilenen vasküler bölgeyi belirlemek ve fiziksel bozukluğu ölçmek için kapsamlı yerine odaklanmış bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Ajite veya disfazik hastalarda ekstremite parezisi, göz hareketleri veya görme alanları değerlendirilirken daha dikkatli gözleme ihtiyaç vardır [64].

NIHSS, maksimum 42 puanla en sık kullanılan nörolojik defisit derecelendirme ölçeğidir. Akredite edilmiş bir eğitim ve sertifikasyon sistemi, hızlı yapılabilmesi ve hasta progresyonunun değerlendirilmesi gibi avantajları varken; arka

sistem inmeleri, ihmal, apraksi gibi baskın olmayan hemisfer kusurlarının değerlendirilmesi konusunda yetersiz kalır [66].

Tablo 2.1. NIHSS skorlaması

1a- Bilinç Düzeyi
0= Uyanık
1= Hafif uyarıya hemen cevap veriyor
2= Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor
3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var

1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın, hangi aydayız)
0= İki soruya doğru cevap
1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor)
2= İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma

1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)
0= İkisini de yapıyor
1= Birisini yapıyor
2= Hiçbirisini yapamıyor

2- Bakış
0= Normal
1= Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi
2= Gözlerde forse deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)

3- Görme Alanı
0= Vizüel kayıp yok
1= Parsiyel hemianopsi
2= Komplet hemianopsi
3= Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)

4- Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağrılı uyarana mimik yanıt)
0= Yok
1= Hafif paralizi, NLS silik, asimetrik gülümseme
2= Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın)
3= Yüzün üst ve altında tek tam paralizi veya çift taraflı veya koma

5- Motor (Kollar)
Oturarak 90°, yatarak 45° (10 sn. havada tutulur)
6- Motor (Bacaklar)
Yatarak 30°'de (5 sn)

0= Normal
1= Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz)
2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
3= Minimal hareket var
4= Hiç hareket yok

Tablo 2.1. "Devam" NIHSS skorlaması

7- Ekstremitede Ataksi
0= Yok (afazik veya hemiplejik hasta da dahil)
1= Tek ekstremitede var
2= Üst ve alt ekstremitede var
X= Değerlendirilemiyor

8- Duyu
0= Normal
1= Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu
2= Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3

9- Konuşma
0= Normal
1= Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)
2= Ağır afazi (hiç bilgi alış verişi yok)
3= Sözel ifade ve anlama yok veya komada

10- Dizartri
0= Yok
1= Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor
2= Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm

11- İhmal
0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı)
1= Tek modalitede söndürme
2= Birden fazla modalitede ihmal

Modifiye Rankin Skalası (mRS), 0 (tamamen bağımsız) ile 6 (ölü) arasında değişen puanlarla, inme sonrası hastanın işlevsel bağımsızlık düzeylerini değerlendiren 7 düzeyli sıralı kategorik bir ölçektir. mRS'nin randomize klinik çalışmalarda geçerli ve güvenilir bir son nokta olduğu bildirilmiştir ve bu nedenle akut iskemik inme çalışmalarında yaygın ve önerilen bir sonuç ölçüsüdür [67].

Tablo 2.2. Modifiye Rankin Skorlaması.

0	Semptom yok
1	Semptomlara rağmen anlamlı engellilik yok, önceden yapabildiği her şeyi yapabiliyor
2	Hafif engellilik: yardımsız kendi işlerini görebiliyor ama eskiden yaptığı her şeyi yapamıyor
3	Orta engellilik: biraz yardıma ihtiyacı var ama yardımsız yürüyebiliyor
4	Orta-ağır engellilik: yardımsız yürüyemez, kendi bedensel ihtiyaçlarını yardımsız karşılayamaz
5	Ağır engellilik: yatağa bağımlı, inkontinansı var, sürekli bakım gerektiriyor
6	Ölüm*

2.6.3. Görüntüleme

İnmede görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) kullanılarak yapılabilir. Seçim çoğunlukla mevcut altyapı ve personelin yanı sıra inme ekibinin deneyimine dayanmaktadır. BT, çoğu hastanede kolay ulaşılabilir olması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT'nin kullanılması, akut beyin kanamasının varlığını kolayca dışlayabilir. BT'de anjiografi ve perfüzyon görüntülemeleri ek avantaj sağlamaktadır. Radyasyon maruziyeti özellikle perfüzyon görüntüleme ya da anjiografi çekilmesi gereken hastalarda bir sorun olmaya devam etmektedir. Bazı kurumlarda her zaman MR bulunur ve sağladığı ek bilgiler nedeniyle birçok hasta için BT'ye tercih edilir. Görüntülemenin ana amaçları intrakranial hemorajiyi ekarte etmek, iskemik kor ve kurtarılabilir penumbra arasındaki farkı tanımlamak ve damarların durumunu göstermektir [68].

İskemik inmede intrakranial kanamanın ve diğer yer kaplayan kitle lezyonlarının ekarte edilmesi gerekmektedir. Akut bir intraserebral kanama (İSK) klasik olarak yüksek BT yoğunluğuna (60-90 HU) ve yüksek duyarlılığa sahip bir lezyon olarak saptanabilir. T2-gradient-EKO MR sekansları, İSK'yı saptamak için son derece hassastır [69].

Enfarkt çekirdeğinin lokalizasyonunun ve boyutunun değerlendirilmesi ileri tedaviyi yönlendiren ilk yaklaşımdır. İskemi ve bunun sonucunda ortaya çıkan enerji yetmezliğinde, etkilenen hücrelerde su molekülleri tutulur ve sitotoksik ödem gelişimine yol açar. Sonrasında BT'de doku yoğunluğunda bir azalma (hipodensite) olarak görülebilir ve iskemik korun belirteci olarak kabul edilir [68].

Ödeme bağlı erken iskemik belirtiler, iç kapsülün netliğinin kaybolması, insular korteksin belirginliğinin kaybı ve kortiko-medüller farklılaşmanın kaybını içerir. MR'da ise difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), iskemik koru tanımlamak için kullanılan araçtır. DWI, hücrede hapsolmuş su moleküllerinin kısıtlı hareketinden dolayı sitotoksik ödemi saptar. Bu difüzyon kısıtlanması, b1000 DWI görüntülerinde hiperintens bir sinyal olarak veya karşılık gelen görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritalarında hipointens bir sinyal olarak görülür. DWI, iskemiyi inme başlangıcından 11 dakika sonra saptayabilir ve akut iskeminin tanımlanmasında BT'den çok daha duyarlıdır [70].

İskemik hasarın BT ya da MR'da yarı-kantitatif bir skorlama olan ASPECTS skoruyla yapılabilir. Ön sirkülasyon inmeleri için, enfarkt alanının orta serebral arter bölgesinin 1/3'ünden fazlasının etkilenmesi, 100 ml'den büyük veya ASPECTS skorunun 7 puan veya altında olması, kötü klinik sonucun bir göstergesidir ve bu nedenle tromboliz için uygun aday olmadığını gösterir [71]. Benzer bir kavram posterior sirkülasyon inmelerinde de uygulanabilir. Beyin sapı enfarktlarında, özellikle piramidal yolu etkileyenlerde ve ayrıca serebellar hemisferlerin 1/3'ünden fazlasını etkileyen, dördüncü ventriküle bası ve hidrosefali ile sonuçlanan büyük enfarktlarda daha kötü prognoz gözlenir [72].

2.7. Akut İskemik İnmenin Tedavisi

Akut iskemik inmenin tedavisi temel olarak 4 ana bölümde incelenebilir. Bunlar rekanalizasyon tedavileri, erken sekonder profilaksi, nöroprotektif tedaviler ve komplikasyonlara yönelik tedavilerdir.

2.7.1. Rekanalizasyon Tedavileri

Rekanalizasyon tedavileri güncel tedavi yaklaşımında intravenöz trombolitik tedavi ve endovasküler tedaviler olarak ayrılmaktadır.

a) İntravenöz Trombolitik Tedavi

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), inaktif plazminojenin aktif plazmine dönüşümünü artırarak etki gösteren bir serin proteazdır. Plazmin, fibrin pıhtıları üzerinde etki ederek çözünme ve parçalanmasına neden olur. t-PA'nın aktivitesi, fibrin varlığında büyük ölçüde artar ve özellikle tromboz bölgesinde fibrinolizi arttırır. İn vivo olarak, t-PA endotel hücreleri tarafından salınır; aksine, eksojen olarak uygulanan t-PA, rekombinant DNA teknolojisinin uygulanmasından türetilir ve bu nedenle rekombinant t-PA (rt-PA) olarak adlandırılır. rt-PA, plazmada plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1) tarafından inhibe edilse de, PAI-1'in rt-PA'yı bağlama kapasitesi, intravenöz olarak uygulandığında hızla aşılır ve böylece kanama riski artar. rt-PA'nın dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 4 dakikadır, ancak fibrin bağlanmasının bir sonucu olarak fizyolojik etki daha uzun sürebilir [73].

1996 yılında FDA, NINDS-rtPA çalışmasının sonuçlarına göre akut iskemik inmede rekombinant rt-PA verilmesini onayladı. Bu çalışmada akut semptomların gelişmesinden sonra ilk 3 saatte rt-PA ve plasebo verilen hastalar çalışıldı. Çalışmanın ilk bölümünde primer sonlanım noktası ilk 24 saat içinde NIHSS skorlamasında 4 puan ve üzeri iyileşme gözlenmesi primer sonlanım noktası olarak alınmıştı ve rt-PAile plasebo arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir [74]. İkinci bölümündeyse 90 gün içinde nörolojik iyi sonlanım primer sonlanım noktası olarak alınmış ve bu kez rt-PA plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermişti [75]. Ek olarak ECASS, ECASS II, ATLANTIS çalışmalarında rt-PA, plasebodan farksız bulundu. Ancak bu çalışmaların özellikleri NINDS çalışmasında farklıydı [73].

ECASS III çalışmasında inmenin ilk 3-4,5 saat arasında rt-PA ve plasebo alan hastalar değerlendirildi. >80 yaş, NIHSS>25 ve BT'de MCA alanın 1/3'ünden fazla hipodansitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişti. Çalışmanın sonucunda 90 günün sonunda, klinik sonlanımda rt-PA plaseboya göre üstün bulundu [76].

Son zamanlarda yapılan WAKE-UP çalışmasında semptom başlangıç saati belirsiz olan inmelerde MR ile değerlendirme yapıldı. DWI kısıtlaması gösteren bir lezyonun FLAIR görüntülemesinde hiperintensite olmayışı semptomların 4,5 saat içerisinde geliştiğini gösterdiği bir marker olarak kullanıldı. rt-PA verilen hastalarda iyi klinik sonlanım %53,3 iken kontrol grubunda %41,8 olarak bulundu (p=0.02). Bu çalışma ile FLAIR DWI uyumsuzluğu olan uyanma inmelerinde tpa kullanılması açısından yardımcı olabileceği görüldü [77].

b) Endovasküler Tedavi

Büyük damar tıkanıklıklarının (orta serebral, baziler arter ve karotis terminali) neden olduğu iskemik inme ciddi morbidite ile sonuçlanmaktadır ve iyi fonksiyonel sonlanım erken rekanalizasyona bağlıdı [74]. İntravenöz alteplaz, akut ön sirkülasyon inme vakalarının üçte birinden fazlasına tekabül eden majör intrakranial arterlerin proksimal tıkanıklıklarını açmada çok daha az etkili görünmektedir. İntravenöz alteplazdan sonra erken rekanalizasyon, internal karotid arter terminalinde tıkanıklık olan hastaların yaklaşık üçte birinde görülür ve revaskülarizasyon olmadan prognoz bu tür hastalar için genellikle kötüdür. 2015'te yapılan MR CLEAN çalışmasında intraarteriyel terapi (trombektomi ya da tPA) 90 gün sonraki iyi nörolojik sonlanım (mRS 0-2) açısından standart medikal tedavi grubuna göre belirgin üstün bulunmuştur [78].

✓ **Mekanik Trombektomi**

Doğrudan pıhtıya verilen intraarteriyel tPA'nın perfüzyonu önemli ölçüde iyileştirdiği ve MCA oklüzyonlarında klinik sonuçları iyileştirdiği ancak karotis terminali veya baziler arter oklüzyonlarında daha az etkili olabileceği gösterilmiştir [79]. Son zamanlardaki çalışmalarda intravenöz trombolitik ve endovasküler mekanik trombektomi birlikte yapılan akut iskemik inme hastalarında başarılı rekanalizasyon oranı %58-88 bulunmuştur [80].

2015-2016 yıllarında yapılan MR CLEAN [78], SWIFT PRIME [81], EXTEND IA [82], REVASCAT [83], ESCAPE [84] çalışmalarının sonucuna göre 90 gün sonunda iv tPA alan hastalara göre önemli ölçüde daha iyi bir fonksiyonel sonlanıma (mRS 0-2) sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca iv trombolitik tedavi ile karşılaştırıldığında benzer intraserebral kanama ve mortalite oranları mevcuttu.

Önceki çalışmalar endovasküler müdahale süresini ilk 6 saatlik dönem olarak tercih etmişlerdi. DAWN (6-24 saat) ve DEFUSE 3 (6-16saat) çalışmalarında bu sürenin klinik ve BT/MR perfüzyon uyumsuzluğu olan seçili vakalarda uzatılabileceği ve mekanik trombektomiden fayda görebileceği gösterilmiştir [85],[86].

✓ **İntraarteriyel Trombolitik Tedavi**

İntraarteriyel tromboliz, bir diğer endovasküler tedavi seçeneğidir. Tek başına veya mekanik trombektomiye ek olarak uygulanabilmektedir. 1999'da yapılan PROACT-II çalışmasında MCA oklüzyonu ile başvuran hastalarda ilk 6 saat içinde intraarteriyel pro-ürokinaz ve heparin uygulaması karşılaştırılmış ve proürokinaz grubunda rekanalizasyon ve iyi klinik sonlanım oranları daha fazla bulunmuş ancak daha yüksek serebral kanama ile ilişkilendirilmiştir [87].

2.7.2. Erken Sekonder Profilaksi

Profilaksi stratejileri öncelikle iskemik inme alt tipine bağlıdır. Bu nedenle olası etyoloji belirlemek için gerekli tetkikleri en kısa sürede tamamlamak tekrarlayan inme riskini azaltmak için önemlidir. Diabet, sigarayı bırakma, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi vasküler risk faktörlerinin yönetimi tekrarlayan inmeleri önlemede son derece önemlidir. Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri, ikinci bir inmeyi önlemek için önemlidir. İnme riskini azaltmak için az tuzlu ve Akdeniz diyetleri önerilir. İnmeli hastalar sedanter yaşam açısından risk altındadır ve düzenli bir şekilde fiziksel aktivite yapmaları gereklidir. Kontrendikasyonu olmayan hemen hemen tüm hastalar için antiplatelet veya antikoagülan ajanları içeren antitrombotik tedavi önerilir. Dual antiplatelet tedavi uzun süreli önerilmemektedir ve kısa süreli dual antiplatelet tedavi, erken minör inme ve yüksek riskli TİA veya ciddi semptomatik intrakranial stenoz olanlar da dahil olmak üzere yalnızca çok spesifik hastalarda önerilmektedir [88].

Atriyal fibrilasyon, tekrarlayan inme için yaygın ve yüksek riskli bir durum olup herhangi bir kontrendikasyonu yoksa genellikle antikoagülasyon önerilir [88]. PAF için kalp ritm monitörizasyonu gereklidir. Ekstrakraniyal karotid arter hastalığı, inmenin önemli ve tedavi edilebilir bir nedenidir. Karotis endarterektomi ve karotis arter stentleme arasındaki seçim, spesifik hasta komorbiditeleri ve vasküler anatomilerinin özelliklerine göre yapılmalıdır [88]. Şiddetli intrakranial stenozu olan hastalara, tekrarlayan inmeleri önlemek için birinci basamak tedavi olarak anjiyoplasti ve stent uygulamamalıdır. Risk faktörlerinin agresif tıbbi yönetimi ve kısa süreli ikili antiplatelet tedavi tercih edilir [88]. 18-60 yaş, laküner olmayan inme, tanımlanmış başka bir neden ve yüksek riskli patent foramen ovale (PFO) özelliklerini taşıyan hastalarda PFO kapama yapılmalıdır [88]. Kaynağı belirsiz embolik inmeli hastalar, herhangi bir yararı bulunmadığı için ampirik olarak antikoagülanlar veya tikagrelor ile tedavi edilmemelidir [88].

2.7.3. Nöroprotektif Tedaviler

İnme için tedavi seçenekleri hala sınırlı olmasına rağmen hem farmakolojik hem de mekanik trombektomi ile rekanalizasyon tedavilerindeki gelişmeler iskemik inme tedavisinde ilerleme kaydedilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte, beyin dokusunu rekanalizasyon öncesinde ve sırasında hasardan korumak, müdahale için terapötik zaman penceresini uzatmak ve fonksiyonel sonlanımı daha da iyileştirmek için akut iskemik inmede nöroprotektif tedavi ajanlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır [89].

İnmede moleküler düzeyde, iskemik dokuda hücresel ATP tüketimi üretiminden fazladır. Bu laktik asidoza ve hücresel dengenin bozulmasına yol açar. Nöronal dokularda iyon dengesizliği nörotransmitterlerin salınımına yol açar. Glutamat AMPA ve NMDA reseptörlerini bu reseptörler de hücre içine kalsiyum boşalmasını tetikler. Yüksek intraselüler kalsiyum konsantrasyonu proteaz ve lipazları aktifleyerek hücre proteinlerinin ve duvarının yıkımına neden olur. Ek olarak reaktif oksijen türevleri üretilerek hücrenin yıkımına katkıda bulunur. Hücre ölümü ve tetiklenen apoptozun doğrudan moleküler mekanizmalarının ötesinde, nöronal hücrelerin patolojik hasar nedeniyle depolarize olduğu bir fenomen olan kortikal yayılan depresyon (KYD) meydana gelebilir. KYD yakınındaki hücreleri etkiler ve

iskemik hücreler arasında artan metabolik aktiviteye neden olarak daha fazla hücresel hasara ve penumbraya kan akımında azalmaya neden olabilir. Bu mekanizmaların anlaşılması nöroprotektif tedavi arayışında potansiyel hedeflerin belirlenmesini sağlamıştır [90].

Terapötik stratejiler, eksitatör amino asitlerin etkilerini en aza indirmeyi, hücre zarından geçen kalsiyum akışını durdurmayı,, serbest oksijen radikalleri ve hücre içi enzimlerinden kaynaklanan inflamasyon nedenli hasarı sınırlamayı hedefler. Birçok çalışmada denenen moleküller başarısız bulunmuştur. Kalsiyum kanal blokerleri, sitikolin, eksitatör aminoasit molekülleri, GABA agonistleri, magnezyum ve serbest radikalleri azaltmaya yönelik ajanlar bunlardan bazılarıdır [90].

Nöroprotektif ajanların değerlendirildiği bir meta-analizde intravenöz trombolitik (IVT) ve endovasküler tedavinin (EVT) ürik asitle kombine kullanımı, EVT yapılan hastalarda nerinetid kullanımı, EVT yapılan hastalarda yüksek-akım normobarik oksijen tedavisi ve imatinibin klinik sonlanım üzerine pozitif etkisi olduğunu gösterildi. Nöroprotektif ajanların tedavi rehberlerinde yer alabilmesi için gelecekte reperfüzyon tedavileri ile nöroprotektif tedavilerin kombine kullanımını araştıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yeni nöroprotektif tedavi hedeflerinin ve etki mekanizmalarının araştırılması gerekmektedir [90].

2.7.4. Komplikasyonlara Yönelik Tedaviler

İnmeye bağlı komplikasyonlar hiperakut, subakut ve kronik olarak ayrılabilir.

Hiperakut komplikasyonlar tPA ya da endovasküler tedavi sonrası gelişebilir. Rekanalize arterin tekrar tıkanması bunlardan biridir. Erken reoklüzyon TCD ile yapılan bir çalışmada %34 bulunmuş, vakaların %14'ünde klinik kötüleşme gözlenmiştir. Yüksek geliş NIHSS skoru ve >%70 ipsilateral karotid stenozunun olması tPA ile tedavi edilen hastalarda reokluzyon risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [91].

Hiperakut revaskülarizasyon prosedürlerinin en korkulan yanı hemorajik trasnformasyondur. Enfarkt dokusu içine kanama küçük peteşiyel kanamadan, orta hat şiftine sebep olan büyük intraserebral hematomlara kadar değişebilir. Reperfüzyon tedavileri uygulanmayan akut iskemik inmelerde nörolojik kötüleşmeye yol açan

hemorajik transformasyon görülme oranı %1,5 olarak belgelenmiştir. İntravenöz trombolitik tedavi alan hastalarda bu oran %7'ye kadar yükselebilmektedir [92].

Hiperakut fazdan sonra oksidatif stresin artması, doku inflamasyonu, vazojenik ödem gelişmesi ile birlikte subakut faza geçilir. Bunun sonucunda intrakranial basıncın artmasıyla orta hat yapılarında kayma ve malign MCA sendromu gelişebilir. Hastane morbidite ve mortalite artışında en önemli risk faktörlerindendir. Bu tip hastalarda hemikraniektomi mortaliteyi azaltmakta ve nörolojik iyileşmeyi artırmaktadır [93].

İnme epileptogenezde önemli rol oynar. İnme sonrası nöbet çalışmasında (SASS), inme sonrası yeni başlayan epilepsi insidansı 6 aylık takiplerde %2,5 olarak bulunmuştur [94]. Akut semptomatik nöbetlerden ayrımı yapılmalıdır. Hem akut nöbetler hem de inme sonrası epilepsi hastanede yatış süresini, mortaliteyi ve özürlülüğü artırmaktadır. Profilaktik antiepileptik tedavi önerilmemektedir. Ancak bazı antiepileptik ilaçlar inme sonrası epilepsi tedavisinde faydalı bulunmuştur [95]. Bir metaanalizde 4900 hasta ile yapılan çalışmada lamotrijin ve levetirasetamın karbamazepinden daha yüksek nöbetsizlik oranına sahip olduğu görülmüştür [96].

Kardiyak komplikasyonlar, inmede ilk 3 aylık mortalitenin %2-6'sından sorumludur. İskemik kardiyopatinin inmede önemli bir komorbidite olduğu düşünülmektedir. İntrakranial aterosklerozu olan hastaların %50'den fazlasının sessiz miyokard iskemisi geçirdiği raporlandı. Kardiyak aritmiler hastaların kliniğini daha komplike hale getirmektedir. Özellikle insula ve beyin sapı inmelerinde kardiyak aritmiler de fazla görülmektedir [95].

İnme sonrası enfeksiyonlar en önemli komplikasyonlardan biri olup meta-analizlere göre %30 prevalansı mevcuttur. Üriner enfeksiyonlar ve pnömoni benzer sıklıkta gözlenmektedir. Pnömoni, inme ilişkili ölümlerin üçte birinden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca pnömoni olan taburcu edilen hastaların %70'inin daha uzun tedaviye ihtiyacı vardır [97].

Literatürde inme sonrası ilk 14 günde derin ven trombozu (DVT) görülme oranı kullanılan metotlara göre değişmekle birlikte %10-75 bulunmuştur. Klinik bulgu veren DVT çok daha az görülmekle birlikte %1,7-5 olarak bulunmuştur [98]. Bir çalışmada 11287 iskemik inmeli hastada pulmoner emboli oranı %0.89 bulunmuştur [99]. İleri

yaş inme ciddiyeti, ekstremite paralizisi ve dehidratasyon DVT için risk oluşturur. DMAH ve aralıklı pnömotik dekompresyon DVT riskini düşürmede kullanılabilir [100].

Bir diğer sık ve genellikle görmezden gelinen inme komplikasyonu da deliryumdur. İskemik inmede görülme sıklığı %13-48 arasındadır. İleri yaş, altta yatan enfeksiyon, öncesinde bilişsel bozukluk deliryum için yatkınlık oluşturur. Deliryum uzun yatış süresi, daha yüksek mortalite ve taburculuk sonrası bağımlılıkta artış ile ilişkilendirilmiştir [101].

İnmenin kronik fazında ise komplikasyonlar subakut fazdakine benzerdir. Rekürren inme önemli bir komplikasyon olup, rekürren inmelerin %50'sinin ilk 14 günde geliştiği iddia edilmiştir. Sekonder profilaksi ömür boyu yapılmalıdır. Uygun risk faktörü yönetimi %70-80 inme riskini azaltmaktadır [102].

Ekstremite parezisi, immobilite düşmelere yol açabilir ve bu da kemik fraktürlerine neden olabilir. Dolayısıyla inme sonrası erken rehabilitasyon kas atrofisini önlemek için gereklidir [103].

Yorgunluk inme sonrası hastaların %60'ında bulunmaktadır ve bu depresyon ve özürlülük ile ilişkilidir. Depresyon inme hastalarında bir meta-analizde %29 olarak bulunmuştur [104].

Son olarak inme kognitif bozukluğun en önemli nedenlerinden biridir ve klinik hafif bilişsel bozukluktan, ileri demansa kadar değişebilir. İnmeden 3 ay sonra kognitif bozukluk görülme insidansı %38 olarak bulunmuş ve yaş, inme ciddiyeti, öncesinde serebral atrofi varlığı kognitif bozuklukla ilişkilendirilmiştir [105].

2.8. İnme Prognozunda Etkili Faktörler

İnme prognozunu belirleyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. İnme şiddeti, inme mekanizması, enfarkt lokalizasyonu, hastanın yaşı ve cinsiyeti, komorbid durumlar, rekanalizasyon tedavileri, rehabilitasyon ve inme ilişkili komplikasyonlar gibi farklı faktörler bu süreçte etkilidir. En önemli iki faktör yaş ve inmenin şiddetidir [106].

Yaş, popülasyona dayalı bir çalışmada kötü fonksiyonel sonuçla ilişkili bulunan en sık faktörlerden biridir. Yaşlı hastaların palyatif bakım merkezlerine

taburcu edilmesi daha yüksek olasılıklıdır. Fizyolojik değişiklikler nedeniyle, yaşlı bireylerde daha fazla kognitif bozukluk, daha fazla komorbidite olabilir. Düşme riski ve diğer komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır [107].

İnme şiddeti erken bağımlılığın en önemli belirleyicisidir. İnme öncesi bağımsızlık, normal Glaskow Koma Skoru (GKS), kas gücü ve bağımsız yürüyebilme iyi prognoz olarak görülürken, ileri yaş ve yalnız yaşama daha kötü prognozla ilişkilidir [108].

AF varlığı, GİA öyküsü, komorbiditeler, başvuru sırasındaki komplikasyonlar, başlangıçtaki GKS'nin <12 olması, afazi ve disfajinin olması fonksiyonel iyileşme ile ilişkili faktörlerdir. AF'li hastaların kardiyak komplikasyonlar geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu ve non-nörolojik ölüm nedeni olduğu bulunmuştur [109]. GİA veya inme risk faktörlerine ek olarak bir dizi komorbiditeye sahip olmanın fonksiyonel hedeflere ulaşamama ile ilişkili olduğu bulundu.

Global afazi fonksiyonel düzelmenin olmadığı inme hastalarının dörtte birini oluşturmaktadır. Disfaji veya yutma güçlüğü, 2015 tarihli bir çalışmada fonksiyonel sonucun en anlamlı belirteçlerinden biri olarak bulundu. Ayrıca pulmoner komplikasyonları artırdığı görüldü [110].

Başvuru GKS'si <12 olan hastalar fonksiyonel iyileşme için negatif prediktör olarak tanımlandı. Koma, komplikasyonların ve kısa süreli mortalitenin önemli bir göstergesiydi [111].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

25 Mayıs 2021- 30 Nisan 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnme Merkezine başvurarak nöroloji servisi, inme ünitesi ve yoğun bakıma yatan hastalar çalışmaya alındı. Klinik değerlendirme ve nörogörüntüleme sonrası akut iskemik inme tanısı konarak 6 ay boyunca takip edilen 796 hastanın verileri prospektif olarak toplandı.

Akut iskemik inmeden 24 saat sonra yeni gelişen klinik ve nörogörüntüleme bulgularıyla farklı bir lokalizasyonda iskemik belirtiler gösteren hastalar tekrarlayan inme olarak tanımlandı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış, 25 Mayıs 2021 tarihli ve 19 sayılı Etik Kurul kararı ile bu çalışma onaylanmıştır. Dahil olma ve dışlama kriterlerine uygun bulunan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil olma kriterleri:

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre akut iskemik inme tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri:

Çalışma için onam vermeyen hastalar, prognoz için telefon ya da sistemden verilerine ulaşılamayan hastalar, sonuç tanısı inme taklitçileri olduğu belirlenen hastalar çalışmadan dışlandı.

Tanımlanan süreçte akut iskemik inme tanısı olan 810 hastadan toplamda 14 tanesi inme taklitçisi, intrakranial kitle ve nöbet olması nedenli çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların iskemik inme etiyolojik sınıflandırması TOAST kriterlerine göre değerlendirilerek gerçekleştirildi [18]. Bu amaçla acil servise başvurusu ve nöroloji servis yatışı sırasında ve sonrası dönemde yapılan tanısal testler baz alındı. Parankimal değerlendirme için istenen beyin BT, BT perfüzyon ve/veya beyin MRG, vasküler değerlendirme amacıyla istenen beyin-boyun BTA, MR anjiografi, karotis- vertebral arter doppler USG ve tanısal amaçlı endikasyon dahilinde

istenmiş olan EKG, 24 saat ritm holter monitorizasyonu, transtorasik ve/veya TEE ve rutin ve koagülopatiye yönelik çalışılan laboratuvar bulguları TOAST sınıflandırmasında kullanıldı.

Hastaların başvuru anında ve başvurudan sonraki ilk 24 saatlik süreçte gerçekleşen nörolojik muayene değişikliğinin değerlendirmesi NIHSS skoru kullanılarak yapıldı [112]. Hastaların 24. saat NIHSS skorlarında 4 puan ve üzeri düşme iyileşme, 4 puan ve üzeri artış kötüleşme olarak tanımlandı.

Taburculuk ve sonrasında fonksiyonel değerlendirme için modifiye Rankin Skorlaması (mRS) kullanıldı. Hastaların iskemik inme sonrasında 3. aydaki mRS'leri kaydedildi. mRS 0-2 iyi, mRS 3-6 kötü klinik sonlanım olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz:

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Min-Maks IQR değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin rekürren inmesi olanlarla olmayanlar arasındaki karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Rekürren inmeye etki eden risk faktörleri Univariate ve Multivariate Lojistik regresyon analizi ile incelendi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Mayıs 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesine İnme Merkezi'ne başvuran akut iskemik inme öntanısı ile yatırılan 810 hastanın ikisi intrakranial kitle, altısı nöbet, ikisi vestibüler bozukluk, dördü konversiyon bozukluğu olması nedeniyle toplam 14 hasta çalışmadan dışlandı. Kalan 796 hastanın 351'i (44.1%) kadın, 445'i (%55,9) erkekti. Hastaların yaş dağılımı 25-97 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 69.43 ± 13.54 bulunmuştur.

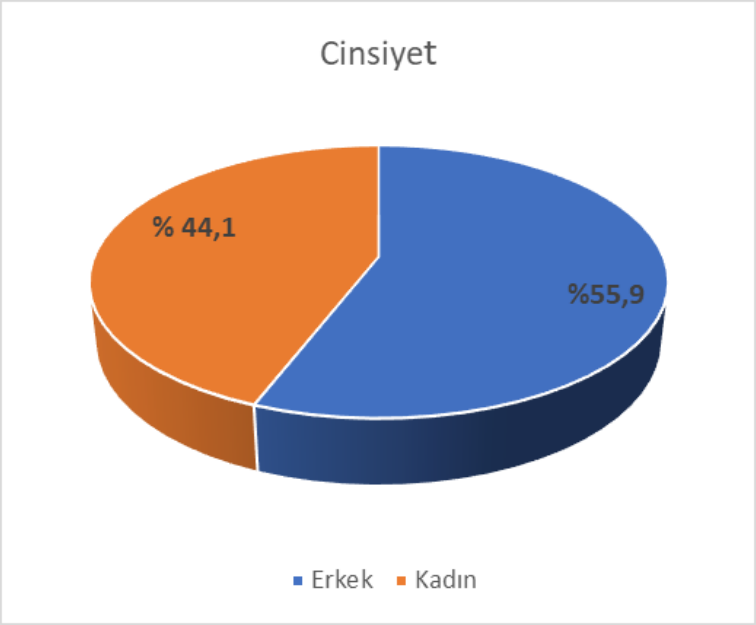
Tablo 4.1. Hastaların özellikleri

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max) (IQR)	
Yaş (yıl)	69.43±13.54 71 (25-97); (61-80)	
Yatış süresi (gün)	10.15±15.21 5 (1-140); (3-10)	
Başvuruda NIHSS	8.11±7.25 5 (0-35); (2-14)	
24. saate NIHSS	7.00±7.32 4 (0-31) ; (2-12)	
	n	**%**
Cinsiyet		
Kadın	351	44.1
Erkek	445	55.9
İnme etyolojisi		
Büyük damar aterosklerozu	180	22.6
Kardiyoembolik	367	46.1
Küçük damar aterosklerozu	90	11.3
Diğer	32	4.0
Tanımlanmayan	127	16

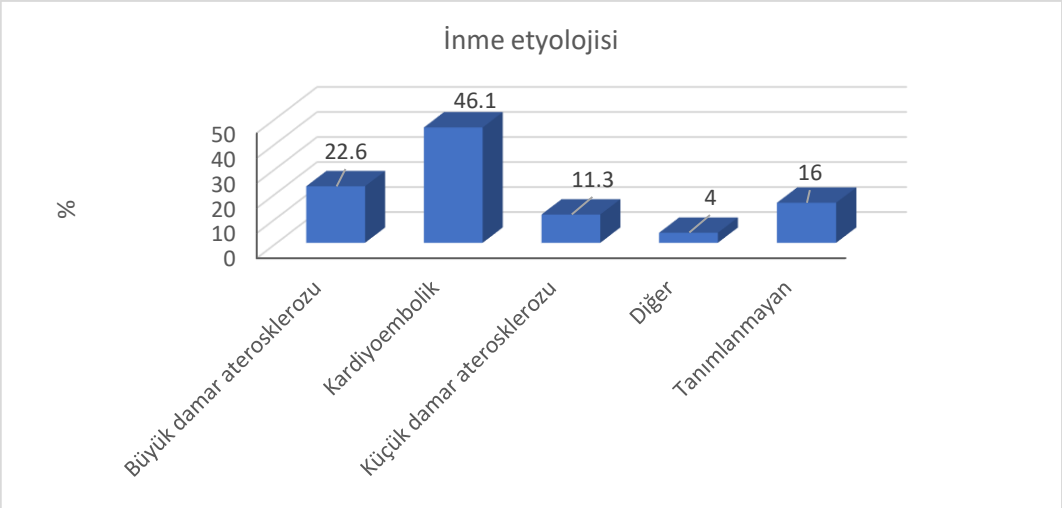
Tablo 4.1. "Devam" Hastaların özellikleri

İnme taraf (n=792)		
Sağ hemisfer	289	36.5
Sol hemisfer	313	39.5
Posterior	174	22.0
Bilateral	16	2.0
Hastane yatış yeri		
İnme ünitesi	95	11.9
Yoğun bakım	222	27.9
Nöroloji servisi	479	60.2

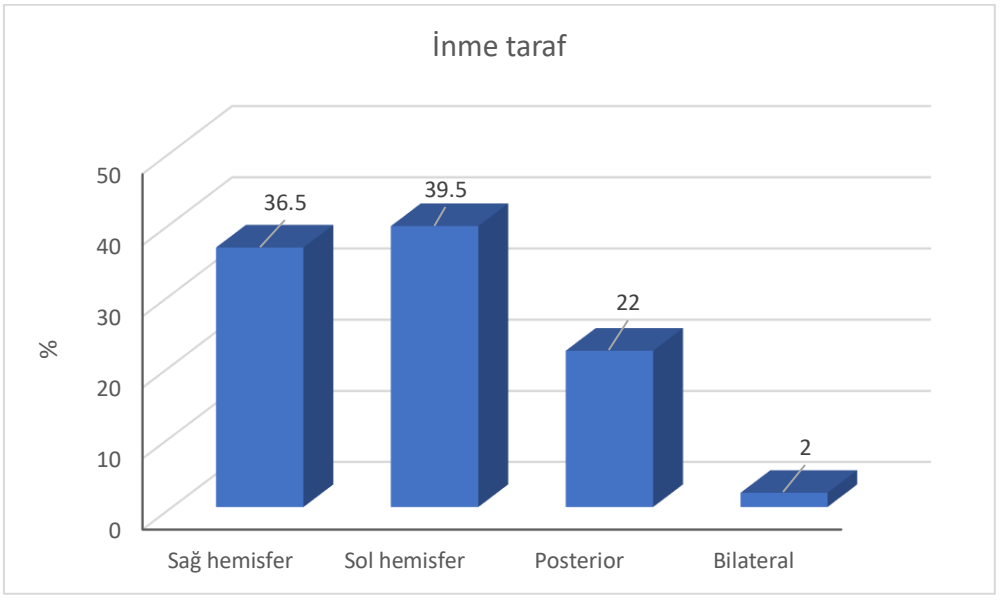
Hastaların yatış süresi ortancası 5 gün olup minimum yatış süresi 1 gün maksimum 140 gündü. Hastaların başvuruda NIHSS ortancası 5 puan, 24.saatteki NIHSS ortancası 4 puan olarak saptandı. Hastaların %44.1'i kadın, %55.9'u erkekti. Hastaların %46,1'inin inme etiyolojisi kardiyoembolik ve %39.5'inin inme tarafı sol hemisferdi. Hastaların %60.2'si nöroloji servisinde yatmaktaydı.



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımları



Şekil 4.2. Hastaların inme etyoloji dağılımları



Şekil 4.3 Hastaların inme taraflarının dağılımları

Tablo 4.2. Hastaların görüntüleme bulguları

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max) (IQR)	
Kapı-görüntüleme zamanı(dk) (n=73)	20.97±29.48 13 (1-188); (7.5-23)	
	n	**%**
BT çekilme		
Evet	796	100
BT anjiyografi		
Hayır	48	6.0
Evet	748	94
MR		
Hayır	354	44.5
Evet	442	55.5
MR anjiyografi		
Hayır	795	99.1
Evet	1	0.1
İntravenöz trombolitik		
Hayır	610	76.6
Evet	186	23.4
İntraarteriyel trombolitik		
Hayır	786	98.7
Evet	10	1.3
Mekanik trombektomi		
Hayır	689	86.6
Evet	107	13.4
Spesifik girişim		
Hayır	533	67
Evet	263	33
tPA Kontrendikasyonu		
Hayır	424	53.3
Evet	372	46.7

Tablo 4.2. "Devam" Hastaların görüntüleme bulguları

tPA Kontrendikasyonu nedeni (n=593)		
4-5 saat sonra gelen hasta	241	64.8
Zamanı belli değil	8	2.2
Uyanma inmesi	23	6.2
Varfarin kullanımı	12	3.2
Yeni antikoagülan kullanımı	9	2.4
Diğer	79	21.2
Mekanik trombektomi başarılı rekanalizasyon (TICI 2b-3) (n=115)		
Hayır	26	22.6
Evet	89	77.4
Disfaji taraması		
Evet	796	100

Hastaların tümüne BT çekildi. Hastaların %94'üne BT anjiyografi, %55,5'ine difüzyon MR, 1 hastaya da MR anjiyografi çekildi.

Hastaların %23,4'ünde intravenöz trombolitik, %1,3'ünde intraarteriyel trombolitik, %13,4'ünde mekanik trombektomi yapıldı.

Hastaların %33'üne spesifik girişim yapıldı.

Hastaların %46,7'sinde tPA kontrendikasyonu saptandı. tPA kontrendikasyonu olan hastalarda en sık neden (%30,3) hastaların başvuru sırasından semptom başlangıç saatinin 4,5 saatten geç olmasıydı.

Tablo 4.3. Hastaların tedavi ve diğer bulguları

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max) (IQR)	
mRS 3. ay	2.82±2.96 2 (0-6); (1-5)	
	n	**%**
Antiplatelet tedavi		
Hayır	237	29.8
Evet	559	70.2
Atrial Fib/flat (n=786)		
Hayır	592	75.3
Evet	194	24.7
Taburculukta Antikoagülan		
Hayır	192	24.1
Evet	604	75.9
24.saat kontrolünde BT kanama (n=796)		
Hayır	721	90.6
Evet	75	9.4
Semptomatik kanama (n=796)		
Hayır	781	98.1
Evet	15	1.9
İnmenin Şiddeti (n=796)		
Majör	266	33.4
Minör	530	66.6
Vasküler görüntüleme		
Hayır	24	3
Evet	772	97
Semptomatik karotis darlığı (n=772)		
Hayır	703	91
Evet	69	9

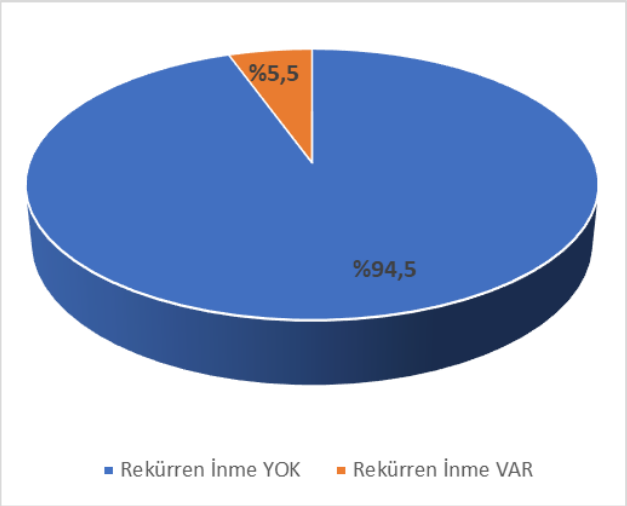
Tablo 4.3. "Devam" Hastaların tedavileri ve diğer bulguları

Semptomatik karotis darlığında stentleme (n=69)		
Hayır	53	76.9
Evet	16	23.1
Semptomatik karotis darlığında endarterektomi (n=69)		
Hayır	41	59.4
Evet	28	40.6
Rekürren inme (6.ay)		
Hayır	752	94.5
Evet	44	5.5

Hastaların %70.2'sine antiplatelet tedavi, %75.9'una taburculukta antikoagülan verildi, %24.7'sinde başvuruda atrial fibrilasyon/flutter, %9,4'ünde 24.saat kontrol BT'de kanama, %1,9'unda semptomatik kanama saptandı.

Hastaların %97'sine (772 hasta) karotis görüntüleme yapıldı. Karotis görüntüleme yapılan hastaların %8,9'unda (69 hasta) semptomatik karotis darlığı saptandı.

Hastaların %5.5'inde (44 hasta) rekürren inme saptandı.



Şekil 4.4. Hastalarda Rekürren inme oranı

Tablo 4.4. Hastaların risk faktörlerinin dağılımları

	n	**%**
Hipertansiyon		
Hayır	349	43.8
Evet	447	56.7
Obezite		
Hayır	747	93.8
Evet	49	6.2
Aktif sigara kullanımı		
Hayır	648	81.4
Evet	148	18.6
Sigarayı bırakmış olma		
Hayır	755	94.8
Evet	41	5.2
Sigara		
Hayır	607	76.2
Bırakmış	41	5.2
Aktif içici	118	18.6

Tablo 4.4. "Devam" Hastaların risk faktörlerinin dağılımları

Kronik alkolizm		
Hayır	779	97.9
Evet	17	2.1
Tip1 diabet		
Hayır	796	100
Evet	-	-
Tip2 diabet		
Hayır	535	67.2
Evet	261	32.8
Geçirilmiş CABG		
Hayır	748	94.0
Evet	48	6.0
Son 3 ayda myokard infarktüsü		
Hayır	794	99.7
Evet	2	0.3
Koroner arter hastalığı		
Hayır	606	76.1
Evet	190	23.9
Gebelik (n=351)		
Hayır	351	100
Evet	-	-
Son üç ayda gebelik (n=351)		
Hayır	349	99.4
Evet	2	0.6
Bilinen aktif kanser		
Hayır	744	93.5
Evet	52	6.5
İnme sonrası yeni tanı kanser		
Hayır	796	100
Evet	-	-

Tablo 4.4. "Devam" Hastaların risk faktörlerinin dağılımları

Geçirilmiş inme öyküsü		
Hayır	648	81.4
Evet	148	18.6
Kalp yetmezliği		
Hayır	725	91.1
Evet	71	8.9
Kalp kapak hastalığı		
Hayır	764	96.4
Evet	29	3.6
Hiperlipidemi		
Hayır	707	88.8
Evet	89	11.2

CABG:koroner arter bypass greft

Hastaların %56,2'sinde hipertansiyon, %6,2'sinde obezite, %18,6'sında aktif sigara kullanımı, %5,2'inde eski içicilik, %2.1'inde kronik alkolizm, %32.8'inde Tip2 diabet, %6'sında Geçirilmiş CABG, %0.3'ünde son 3 ayda miyokard infarktüsü, %23.9'unda koroner arter hastalığı, 2 kadın hastada son üç ayda gebelik, %6.5'inde bilinen aktif kanser, %18.6'sında geçirilmiş inme öyküsü, %8.9'unda kalp yetmezliği, %3.6'sında kalp kapak hastalığı, %11.2'sinde hiperlipidemi saptandı.

Tablo 4.5. Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Rekürren inme YOK		Rekürren inme VAR			
	Mean ± SD Median (Min-Max) IQR		Mean ± SD Median (Min-Max) IQR		Test istatistiği	p
Yaş	69.53±13.54 71 (25-97); (62-80)		67.77±13.69 70 (31-94); (62-76)		U=15243.0	0.380 [a]
Yatış süresi (gün)	10.21±15.17 5 (1-140) ;(3-10)		9.23±16.03 4 (1-92); (3-7.7)		U=14762.0	0.227 [a]
Başvuruda NIHSS	8.28±7.32 5 (0-35); (2-14)		5.27±5.20 3.5 (0-20); (2-7.7)		U=12868.0	0.013 [a]
24. saatte NIHSS	7.12±7.38 4 (0-31); (2-12)		4.93±5.82 2 (0-25); (1-7)		U=13878.5	0.071 [a]
	n	**%**	**n**	**%**		
Cinsiyet						
Kadın	337	44.8	14	31.8	χ^2 =2.848	0.091 [b]
Erkek	415	55.2	30	68.2		
İnme etiyolojisi						
Büyük damar aterosklerozu	167	22.2	13	29.5	χ^2 =3.673	0.452
Kardiyoembolik	345	45.9	22	50		
Küçük damar hastalığı	88	11.7	2	4.5		
Diğer	30	4.0	2	4.5		
Tanımlanmayan	122	16.2	5	11.4		

Tablo 4.5. "Devam" Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

İnme taraf						
Sağ hemisfer	272	36.4	17	38.6	χ^2 =1.071	0.784
Sol hemisfer	295	39.4	18	40.9		
Posterior	165	22.1	9	20.5		
Bilateral	16	2.1	0	0		
Hastane yatış yeri						
İnme ünitesi	92	12.2	3	6.8	χ^2 =13.744	0.001
Yoğun bakım	219	29.1	3	6.8		
Nöroloji servisi	441	58.6	38	86.4		

a: Mann Whitney U test

b:Ki kare test

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastaların yaşları arasında fark bulunmadı (p=0.38).

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastaların toplam yatış süreleri arasında fark bulunmadı (p=0.227).

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastaların başvuruda NIHSS skorları arasında fark saptandı (p=0.013). Rekürren inmesi olan hastalarda başvuruda NIHSS skorları daha düşüktü.

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastalarda majör ve minör inme oranları arasında fark saptandı (p<0.05). Minör inmelerde majör inmelere göre rekürrens daha fazlaydı.

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastaların 24. saatte NIHSS skorları arasında fark bulunmadı (p=0.071).

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastaların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı (p=0.091).

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastaların inme etiyolojileri arasında fark bulunmadı (p=0.452).

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastaların inme tarafları arasında fark bulunmadı (p=0.784).

Rekürren inmesi olan hastalarla, olmayan hastaların hastane yatış yerleri arasında fark saptandı (p=0.001). Rekürren inmesi olan hastalarda nöroloji servisinde yatmış olma oranı daha fazla iken yoğun bakım ünitesinde yatmış olma oranı daha düşüktü.

Tablo 4.6. Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması

	Rekürren inme YOK		Rekürren inme VAR			
	Mean ± SD Median (Min-Max) IQR		Mean ± SD Median (Min-Max) IQR		Test istatistiği	p
Kapı-görüntüleme zamanı n (64/9)	21.11±31.23 13 (1-1889; (7-21.7)		20.00±11.75 21 (4-39); (9-30.5)		U=223.0	0.725 [a]
	n	**%**	**n**	**%**		
BT Anjiografi						
Hayır	45	6.0	3	6.8	χ^2 =0.051	0.743 [b]
Evet	707	94.0	41	93.2		
MR						
Hayır	341	45.3	13	29.5	χ^2 =4.202	0.040 [b]
Evet	411	54.7	31	70.5		
İntravenöz Trombolitik						
Hayır	571	75.9	39	88.6	χ^2 =3.747	0.053 [b]
Evet	181	24.1	5	11.4		

Tablo 4.6. "Devam" Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması

İntraarteriyel trombolitik						
Hayır	743	98.8	43	97.7	χ^2 =0.388	0.436 [b]
Evet	9	1.2	1	2.3		
Mekanik trombektomi						
Hayır	648	86.2	41	93.2	χ^2 =1.756	0.185 [b]
Evet	104	13.8	3	6.8		
Spesifik girişim						
Hayır	254	33.8	9	20.5	χ^2 =3.335	0.068 [b]
Evet	498	66.2	35	79.5		
tPA Kontrendikasyonu						
Hayır	199	26.5	7	15.9	χ^2 =2.414	0.120 [b]
Evet	553	73.5	37	84.1		
Mekanik trombektomi başarılı rekanalizasyon (TICI 2b-3)						
Hayır	25	22.3	1	33.3	χ^2 =0.202	0.540 [b]
Evet	87	77.7	2	66.7		

a: Mann Whitney U test

b:Ki kare test/Fisher's Exact test

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların BT çekilme oranları arasında fark bulunmadı (p=0.743).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların MR çekilme oranları arasında fark saptandı (p=0.04). Rekürren inmesi olan hastalarda MR çekilme oranı daha fazlaydı.

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların intravenöz trombolitik verilme oranları arasında fark bulunmadı (p=0.053).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların intraarteriyel trombolitik verilme oranları arasında fark bulunmadı (p=0.436).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların mekanik trombektomi yapılma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.185).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların spesifik girişim yapılma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.068).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların tPA kontrendikasyonu oranları arasında fark bulunmadı (p=0.12).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların mekanik trombektomi başarılı rekanalizasyon oranları arasında fark bulunmadı (p=0.54).

Tablo 4.7. Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların tedavi ve diğer bulgularının karşılaştırılması

	Rekürren inme YOK		Rekürren inme VAR			
	Mean ± SD Median (Min-Max) IQR		Mean ± SD Median (Min-Max) IQR		Test istatistiği	p
mRS 3.ay (n=752/44)	2.82±2.30 2 (0-6) ; (1-5)		2.82±2.20 2 (0-6); (1-5)		U=16223.5	0.826 [a]
	n	**%**	**n**	**%**		
Antiplatelet tedavi						
Hayır	227	30.2	10	22.7	χ^2 =1.106	0.293 [b]
Evet	525	69.8	34	77.3		

Tablo 4.7. "Devam" Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların tedavi ve diğer bulgularının karşılaştırılması

Atrial Fib/flat (n=786)						
Hayır	555	74.8	37	84.1	χ^2 =1.930	0.165
Evet	187	25.2	7	15.9		[b]
Taburculukta antikoagülan						
Hayır	177	23.5	15	34.1	χ^2 =2.530	0.112
Evet	575	76.5	29	65.9		[b]
24.saat kontrolünde BT kanama (n=796)						
Hayır	677	90	44	100	χ^2 =4.845	0.017
Evet	75	10	0	0		[b]
Vasküler görüntüleme						
Hayır	24	3.2	1	2.3	χ^2 =0.115	1.000
Evet	728	96.8	43	97.7		[b]
Semptomatik karotis darlığı (n=772)						
Hayır	667	90.6	36	81.8	χ^2 =4.899	0.049
Evet	61	9.4	8	18.2		[b]
Semptomatik karotis darlık ciddiyeti	15	24.6	3	37.5	χ^2=0.611	0.421
50-70(orta)	46	75.4	5	62.5		[b]
>70(ciddi)						

Tablo 4.7. "Devam" Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların tedavi ve diğer bulgularının karşılaştırılması

Semptomatik karotis darlığında stentleme (n=69)						
Hayır	47	79.1	6	75	χ^2 =0.017	1.000
Evet	14	20.9	2	25		b
Semptomatik karotis darlığında endarterektomi (n=69)						
Hayır	37	53.6	4	50	χ^2 =0.333	0.706
Evet	24	46.4	4	50		b

a: Mann Whitney U test

b:Ki kare test/Fisher's Exact test

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların 3. ay mRS skorları arasında fark bulunmadı (p=0.826).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların antiplatelet tedavi oranları arasında fark bulunmadı (p=0.293).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların atriyal fibrilasyon/flutter oranları arasında fark bulunmadı (p=0.165).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların taburculukta antikoagülan oranları arasında fark bulunmadı (p=0.112).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların 24.saat kontrollerinde BT'de kanama oranları arasında fark saptandı (p=0.017). Rekürren inmesi olan hastaların, olmayan hastalara göre 24.saat kontrollerinde BT'de kanama oranı daha düşüktü.

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların karotis görüntüleme oranları arasında fark bulunmadı (p=1).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların semptomatik karotis darlığı oranları arasında fark saptandı (p=0.049). Rekürren inmesi olan hastalarda semptomatik karotis darlığı oranı daha fazlaydı.

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların semptomatik karotis darlık ciddiyeti arasında fark saptanmadı (p=0.421).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların semptomatik karotis darlığında stent yapılma oranları arasında fark bulunmadı (p=1).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların semptomatik karotis darlığında endarterektomi yapılma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.706).

Tablo 4.8. Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Rekürren inme YOK		Rekürren inme VAR		Test istatistiği	p
	n	**%**	**n**	**%**		
Hipertansiyon						
Hayır	328	43.6	21	47.7	χ^2 =0.285	0.593
Evet	424	56.4	23	53.3		[b]
Obezite						
Hayır	706	93.9	41	93.2	χ^2 =0.035	0.747
Evet	46	6.1	3	6.8		[b]
Aktif sigara kullanımı						
Hayır	613	81.5	35	79.5	χ^2 =0.107	
Evet	139	18.5	9	20.5		0.744[b]
Sigarayı bırakmış olma						
Hayır	715	95.1	40	90.9	χ^2 =1.480	0.276
Evet	37	4.9	4	9.1		

Tablo 4.8. "Devam" Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların risk faktörlerinin karşılaştırılması

Sigara						
Hayır	576	76.6	31	70.5	χ^2 =1.696	0.428
Bırakmış	37	4.9	4	9.1		
Aktif içici	139	18.5	9	20.5		
Kronik alkolizm						
Hayır	735	97.7	44	100	χ^2 =1.016	0.617
Evet	17	2.3	0	0		
Tip2 diabet						
Hayır	510	67.8	25	56.8	χ^2 =2.283	0.131
Evet	242	32.2	19	43.2		
Geçirilmiş CABG						
Hayır	708	94.1	40	90.9	χ^2 =0.770	0.330
Evet	44	5.9	4	9.1		
Son 3 ayda miyokard infarktüsü						
Hayır	750	99.7	44	100	χ^2 =0.117	1.000
Evet	2	0.3	0	0		
Koroner Arter hastalığı						
Hayır	574	76.3	32	72.7	χ^2 =0.297	0.586
Evet	178	23.7	12	27.3		
Son üç ayda gebelik (n=351)						
Hayır	335	99.4	14	100	χ^2 =0.081	1.000
Evet	2	0.6	0	0		
Bilinen aktif kanser						
Hayır	706	93.9	38	86.4	χ^2 =3.849	0.060
Evet	46	6.1	6	13.6		

Tablo 4.8. "Devam" Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların risk faktörlerinin karşılaştırılması

Geçirilmiş inme öyküsü						
Hayır	620	82.4	28	63.6	χ^2 =9.717	0.002
Evet	132	17.6	16	36.4		
Kalp yetmezliği						
Hayır	686	91.2	39	88.6	χ^2 =0.342	0.582
Evet	66	8.8	5	11.4		
Kalp kapak hastalığı						
Hayır	725	96.4	42	95.5	χ^2 =0.108	0.671
Evet	27	3.6	2	4.5		
Hiperlipidemi						
Hayır	669	89	38	86.4	χ^2 =0.283	0.620
Evet	83	11	6	13.6		

b:Ki kare test/Fisher's Exact test

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların hipertansiyon oranları arasında fark bulunmadı (p=0.593).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların obezite oranları arasında fark bulunmadı (p=0.747).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların aktif sigara kullanımı oranları arasında fark bulunmadı (p=0.744).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların sigarayı bırakmış olma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.276).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların aktif sigara içiciliği/bırakmış /içmemiş olma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.428).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların kronik alkolizm oranları arasında fark bulunmadı (p=0.617).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların Tip2 diabet olma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.131).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların geçirilmiş CABG oranları arasında fark bulunmadı (p=0.33).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların son 3 ayda miyokard infarktüsü oranları arasında fark bulunmadı (p=1).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların koroner arter hastalığı olma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.586).

Kadınlarda rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların son üç ayda gebelik oranları arasında fark bulunmadı (p=1).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların bilinen aktif kanser olma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.06).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların geçirilmiş inme olma oranları arasında fark saptandı (p=0.002). Rekürren inmesi olan hastalarda geçirilmiş inme olma oranı daha fazlaydı.

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların kalp yetmezliği olma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.582).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların kalp kapak hastalığı olma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.671).

Rekürren inmesi olan hastalarla olmayan hastaların hiperlipidemi olma oranları arasında fark bulunmadı (p=0.62).

Rekürren İnmeye Etkili Risk Faktörleri İçin Univariate Logistik Regresyon Analizi

Rekürren inmeye etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde etkili olabileceği düşünülen bağımsız değişkenler (yaş, cinsiyet, inme etiyolojisi, semptomatik karotis darlığı, atriyal fibrilasyon/flutter, hipertansiyon, obezite, sigara, tip 2 diabet, geçirilmiş CABG, bilinen aktif kanser, geçirilmiş inme öyküsü, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı ve hiperlipidemi) univariate lojistik regresyon analizine dahil edildi.

Son 3 ayda miyokard infarktüsü geçiren 2 kişi olması nedeniyle risk faktörü olarak değerlendirmeye alınmadı. Kronik alkolizm rekürren inmede görülmediği için modele alınmadı.

Tablo 4.9. Rekürren İnmeye Etkili Risk Faktörleri İçin Univariate Logistik Regresyon Analizi

Değişken	Regresyon Katsayısı (SE)	OR	95 % CI		p değeri
Yaş	-0.009 (0.011)	1.009	0.987	1.030	0.403
Cinsiyet (erkek)	0.554 (0.332)	1.740	0.908	3.335	0.095
İnme etyolojisi					
Büyük damar aterosk.	0.642 (0.540)	1.899	0.660	5.469	0.234
Kardiyoembolik	0.442 (0.507)	1.556	0.577	4.199	0.383
Küçük damar aterosk.	-0.590 (0.848)	1.801	0.341	9.523	0.487
Diğer	0.487 (0.861)	1.627	0.105	2.924	0.542
Semptomatik karotis darlığı (-varlığı-)	0.916 (0.414)	2.499	1.110	5.627	0.027
Atrial fib/flat (yok)	0.577 (0.412)	1.781	0.781	4.063	0.170
HT (yok)	0.166 (0.311)	1.180	0.642	2.170	0.594
Obezite (varlığı)	0.116 (0.617)	1.123	0.335	3.764	0.851
Sigara					
Bırakmış	0.697 (0.558)	2.009	0.673	5.993	0.211
Aktif içici	0.185 (0.390)	1.203	0.560	2.585	0.636
Tip2 diabet (var)	0.471 (0.314)	1.602	0.865	2.965	0.134
Geçirilmiş CABG	0.476 (0.547)	1.609	0.551	4.700	0.384
Koroner arter hastalığı	0.190 (0.349)	1.209	0.610	2.393	0.586
Bilinen aktif kanser	0.885 (0.465)	2.423	0.974	6.028	0.057
Geçirilmiş inme öyküsü	0.987 (0.328)	2.684	1.412	5.102	0.003
Kalp yetmezliği	0.287 (0.492)	1.333	0.508	3.497	0.560
Kalp kapak hastalığı	0.246 (0.750)	1.279	0.294	5.559	0.743
Hiperlipidemi	0.241 (0.454)	1.273	0.522	3.101	0.596

SE: Standart Error
OR: Odds Ratio
CI: Confidence Interval

Semptomatik karotis darlığı rekürren inmeye etkili risk faktörü olarak saptandı (p=0.027). Semptomatik karotis darlığı rekürren inmeyi 2.499 kat arttırmaktadır.

Geçirilmiş inme öyküsü rekürren inmeye etkili risk faktörü olarak saptandı (p=0.003). Geçirilmiş inme öyküsü rekürren inmeyi 2.684 kat arttırmaktadır.

Yaş, cinsiyet, inme etyolojisi, atriyal fibrilasyon/flutter, sigara bırakmış/aktif içici olma, tip2 diyabet, geçirilmiş CABG, koroner arter hastalığı, bilinen aktif kanser, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, hiperlipidemi rekürren inmeye etkili risk faktörleri olarak bulunmadı (p>0.05).

Rekürren inmeye etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Univariate Logistik Regresyon analizinde anlamlı bulunan bağımsız değişkenler (semptomatik karotis darlığı, Geçirilmiş inme öyküsü) Multivariate Lojistik regresyon analizine dahil edilerek sonuç model elde edilmiştir.

Tablo 4.10. Rekürren inmeye etkili risk faktörleri için Multivariate Logistik Regresyon Analizi

Değişken	Regresyon Katsayısı (SE)	OR	95 % CI		p değeri
Semptomatik karotis darlığı (varlığı)	0.875 (0.418)	2.399	1.058	5.442	0.036
Geçirilmiş inme öyküsü	0.887 (0.336)	2.429	1.257	4.693	0.008

Rekürren inmeye etkili risk faktörleri için Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda semptomatik karotis darlığı ve geçirilmiş inme öyküsü etkili risk faktörleri olarak saptandı.

Semptomatik karotis darlığı rekürren inmeyi 2.399 kat arttırmaktadır (p=0.036).

Geçirilmiş inme öyküsü rekürren inmeyi 2.429 kat arttırmaktadır (p=0.008).

5. TARTIŞMA

Yüksek gelirli ülkelerde son 50 yılda inmeye bağlı ve inme ilişkili mortalitede belirgin azalma olmuştur. Bu çoğunlukla kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetiminde ve akut iskemik inme tedavisindeki gelişmelere bağlıdır [113]. Tüm gelişmelere rağmen tekrarlayan iskemik inme sıklığında son 20 yılda belirgin bir değişiklik görülmemektedir [114].

Çalışmamızda %46,1 ile kardiyoembolik inme en sık gözlenen inme alt tipi olarak gözlenmiştir Altmış beş çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde bu oran %23, beyaz ırkta %28 olarak bulunmuştur [115]. Çalışmamızda kardiyoembolik inmelerin yüksek olmasının nedeni, tanımlanamayan inmelerde tekrarlayan ve uzun süreli holter kayıtlarıyla daha fazla paroksismal atriyal fibrilasyon saptamamızdan kaynaklı olabilir.

Bir çalışmada büyük damar aterosklerozunun inme tekrarlama oranının diğer inme alt tiplerine göre daha fazla olduğu ve bunu kardiyoembolik ve tanımlanamayan inmelerin takip ettiği raporlanmıştı [116]. Benzer bir şekilde bizim çalışmamızda da büyük arter aterosklerozunun (%7,2) inme tekrarlama oranı en yüksek olup bunu kardiyoembolik (%6) ve tanımlanamayan (%3,9) inme alt tipleri takip etti.

Çalışmamızda 6 aylık takip sonucunda iskemik inme tekrarlama oranı %5,5 olarak bulunmuştur. Literatür taraması yapıldığında 3 aylık veya 1 yıllık oranlar bulunmakta olup, 6 aylık inme tekrarlama oranı araştırılmadığı görülmüştür. Kore'de yapılan 12227 hastalık bir çalışmada inme tekrarlama oranı 3 ay sonunda %3,9, 1 yıl sonunda %5,7 olarak bulunmuştur [117]. 2022 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada hastalar en uzun takip süresiyle (2.26 yıl) değerlendirildi ve tekrarlayan inme sıklığı %14.47 olarak bildirildi. Bir yıllık inme tekrarlama oranının değerlendirildiği beş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde inme tekrarlama oranı %5.7-%17.7 arasında değişmekteydi [3]. Bu oranlar çalışmamızda bulduğumuz inme tekrarlama oranı ile benzerdir. Çalışmamızda bu çalışmalara göre inme tekrarlama oranının daha düşük olma sebebi hem takip süremizin 6 ay olması hem de daha yüksek mortalite oranımızdan kaynaklı olabilir (3.ay mRS=6 olan hasta oranı %23,8).

Leoo ve arkadaşlarının [118] çalışmasına benzer şekilde popülasyonumuzda hipertansiyon en sık görülen vasküler risk faktörü olarak saptandı (%53.3).

Hipertansiyon genellikle inme için tek başına en önemli risk faktörü olarak kabul edilse de tekrarlayan inme ile olan ilişkisi kesin değildir. Bazı çalışmalarda hipertansiyon ve tekrarlayan inme arasında ilişki saptamış olsa da diğer bazı çalışmalar diabet, koroner arter hastalıkları ve atrial fibrilasyonu en güçlü risk faktörü olarak bulmuşlardır [119]. Yapılan güncel çalışmalarda artmış diastolik kan basıncının tekrarlayan inmede önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [120]. Bu bilgiler ışığında sıkı glisemik kontrol, sistolik kan basıncı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolünün sağlanması tekrarlayan inmelerin önüne geçilmesi açısından önem taşıyabilir.

Literatürde tekrarlayan inme risk faktörlerinden hipertansiyon, diabetes mellitus, atrial fibrilasyon, iskemik kalp hastalıkları, kardiyomiyopati ve sigara bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmektedir [3]. Çalışmamızda bu risk faktörlerinden herhangi birinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda araştırdığımız kalp kapak hastalığı, CABG, hiperlipidemi, obezite, gebelik, kronik alkolizm gibi diğer risk faktörlerinde de anlamlı farklılık saptanmadı.

Bilinen kanser hastalığı olanlarda inme rekürrensi daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı (p=0.06).

Tedavi edilmeyen yüksek LDL kolesterol düzeyi, minör iskemik inme veya GİA ile başvuran hastalarda kısa dönem iskemik inme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. LDL kolesterol düzeyi yüksek olan minör inme veya GİA hastalarında lipid düşürücü tedavinin potansiyel yararı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda hiperlipidemi tekrarlayan inme için risk faktörü olarak bulunmamıştır [121].

Daha önceki bir çalışma minör inme geçiren ICA'da>%70 darlık olan hastalar daha yüksek inme tekrarlama riskine sahip olduğunu gösterdi [122]. Bu duruma benzer bir şekilde çalışmamızda semptomatik ICA darlığı olan hastalarda tekrarlayan iskemik inme oranının daha fazla olduğunu ve tekrarlayan inmeyi 2,39 kat artırdığını saptadık. Ancak darlık dereceleri kıyaslandığında orta (%50-70) ile ciddi (>%70) ICA darlıkları

arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar altında semptomatik ICA darlıklarında maksimal medikal tedavi ve gerekli endikasyonlarda erken dönemde endovasküler stentleme veya endarterektomi yapılması önemini korumaktadır.

Çalışmamızda erkek hastalarda tekrarlayan inme kadınlara göre daha fazla görülse de anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer bir şekilde tekrarlayan inmelerde cinsiyet farklılıklarının araştırıldığı 4881 hasta ile yapılan bir çalışmanın sonucuna göre kümülatif inme riskinin kadınlarda erkeklere göre anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür [123].

Çalışmamızda geçirilmiş inme öyküsü olan hastalarda, olmayanlara göre inme tekrarlama riski daha yüksek çıktı. Geçirilmiş inmenin tekrarlayan inme riskini 2,42 kat artırdığı görüldü. Bir çalışmada hipertansiyondan sonra geçirilmiş inme tekrarlayan inme açısından güçlü bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur [119].

Zhenglong ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada egzersiz süresi ve sosyal aktivite varlığı tekrarlayan inme riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada tekrarlayan inme riskini tahmin etmek için bir lojistik regresyon modeli geliştitilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda egzersiz ve sosyal aktivite varlığı takip edilmemiştir. Bu çalışmamızın bir kısıtlığı olarak gösterilebilir [124].

Çalışmamızda tekrarlayan inme geçiren hastaların ilk başvurusunda ortalama NIHSS değeri 5,27 iken, geçirmeyen hastaların NIHSS ortalaması 8,28'di. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,013). Benzer bir şekilde 863 hasta ile yapılan bir çalışmada bir yıl içinde tekrarlayan inme riski minör inmelerde (%6.1) majör inmelere göre (%3.9) yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada başvuruda düşük NIHSS skoru minör inmelerde tekrarlama riski açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bunun nedeni düşük NIHSS skoru ile başvuran hastaların maksimum defisite ulaşmamış olması ve plağın yüksek oranda trombojenik kalması sonucu tekrar inme geçirmeye neden olması olabilir [125]. Bu nedenle minör inmelerde tekrarlama riski açısından medikal tedavide daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

İnme sonrası servise yatan hastalarda, inme ünitesine ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara göre tekrarlayan inme oranında anlamlı farklılık saptandı (p=0.001). Yine bu durum minör inmelerin inme ve yoğun bakım ünitesinde takip

edilen hastalarda az olup serviste takip edilen hastalarda fazla olmasından kaynaklı olabilir.

Emprechtinger ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada mekanik trombektomi yapılan hastalar standart tedavi alan hastalara göre daha yüksek inme tekrarlama riskine sahip olduğu görüldü. Bu çalışma ilk bir aylık erken inme tekrarlama riski olarak çalışılmış olup geri çekilebilir stentler ile mekanik trombektomi yapılan hastalar normal standart tedavi alan gruba göre tekrarlayan inme geçirme riski 3 kat daha fazla olarak bulundu [126]. Awadh ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada t-PA alan hastaların ilk 72 saat içinde inme tekrarlama oranı %2.6 olarak bulunmuş ve bu hastaları çoğunluğunun atrial fibrilasyonu olduğu görülmüştür [127]. Bu çalışmaların aksine çalışmamızda alteplaz veya endovasküler müdahale tedavilerinden birini alan hastalar, bu tedavilerin herhangi birini almayan hastalara göre daha az tekrar inme geçirdiği görülmüş ancak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,068).

İnme taklitçileri, en az 5 yıl deneyimli seçkin bir inme ekibi tarafından elendikten sonra iskemik inme ön tanısı halen devam etmekte olan hastalar yatırılıp takip edilmiştir. Bu hastalar ileri tetkiklerinde iskemik inme tanısı dışlandığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. İnme taklitçi oranımızın düşük olma sebebi deneyimli inme ekibimizden kaynaklı olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttu. Öncelikle çalışmanın geçtiği zaman diliminde taburculuk sonrası takiplerin önemli bir kısmının Covid-19 pandemisi sürecinde bulunması nedenli, merkezimize kontrole gelemeyen bazı hastaların verilerinin telefon vizitleriyle yapılması gerekliliği, bazı olası durumlarda tekrarlayan iskemik inmenin gözden kaçmasına neden olmuş olabilir. Tüm nedenlerden dolayı 3 aylık mortalite oranının diğer çalışmalara göre yüksek olması takip sürecindeki tekrarlayan inme oranının diğer çalışmalara göre nispeten düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Mortalite yüksekliği inme merkezi olmamızdan kaynaklı ağır inme hasta sayımızın fazla olmasından kaynaklı olabilir. Hastanemizin inme merkezi olmasından dolayı çevre illerden kabul edilen hastaların bulunması ve bu hastaların kontrollerinde yine dış hastanelere başvuru yapmış olması tekrarlayan inme oranının düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Takip süresinin 6 aylık olması diğer bazı

çalışmalara göre kısa süreli olarak tanımlanabilir. Bu da 1 yıllık takip yapılan çalışmaların verileri ile kıyaslanmasında kısıtlılık oluşturabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri bir yıl süre boyunca toplanan hasta sayısının yüksek olması, çalışmanın prospektif yapılması nedenli veri kaybının en aza indirgenebilmesi, vasküler nörolog sayısının fazla olması ve elektronik medikal kayıtların gözden geçirilmesi sayesinde tekrarlayan inme ve GİA'ların daha doğru ve net bir şekilde incelenmesini sağlamıştır. Tüm iskemik inmeler nörogörüntüleme teknikleriyle doğrulanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda son 20 yılda tekrarlayan inme oranında bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bunların büyük çoğunluğunu büyük arter aterosklerozu ve kardiyoembolik inmeler oluşturmaktadır. Sigara, diabet, atrial fibrilasyon, geçirilmiş inme diğer yapılan çalışmalarda tekrarlayan inmeler için bağımsız risk faktörleridir. Bu durum kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi ve sekonder profilaktik tedavilerin sürdürülmesinin yanı sıra, diğer alt tiplerin inme tekrarlamasının önlenmesi için ilk inmede kapsamlı bir tanı çalışmasının yapılmasının gerektiğini göstermektedir.

İnme hastalarında tekrarlama riski sık olup bir yıl boyunca merkezimize başvuran hastaların altı aylık takiplerinde tekrar inme geçirme riskini araştırdık. Bu çalışmanın sonuçlarına göre;

Geçirilmiş inme öyküsü olan hastalar olmayanlara göre daha fazla yeniden inme geçirme riskine sahip olup, tekrarlayan inme riskini 2,42 kat artırmaktadır.

Semptomatik ICA darlığı olan hastalarda tekrarlayan iskemik inme oranının daha fazla olduğunu ve tekrarlayan inmeyi 2,39 kat artırdığını saptadık. Ancak darlık dereceleri kıyaslandığında orta (%50-70) ile ciddi (>%70) ICA darlıkları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Minör inmelerin tekrarlama riskinin majör inmelere göre daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaştık.

Sonuç olarak iskemik inme nedeniyle takip edilen hastalarda tekrarlama riski sık gözlenmekte olup, farklı etyolojik alt tiplere göre farklı profilaksi tedavilerinin belirlenmesi, bu alt tiplerin tanımlanması için detaylı araştırma yapılması önemlidir. Geniş araştırmalara rağmen nedeni belirlenemeyen inmelerin oranı hala yüksek olup, bu alt tipin altında yatan gerçek etyolojinin belirlenmesine ve sekonder profilaksi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Feigin, V.L., et al., Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Neurology, 2021. 20(10): p. 795-820.
2. Owolabi, M.O., et al., Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. The Lancet Public Health, 2021.
3. Kolmos, M., L. Christoffersen, and C. Kruuse, Recurrent ischemic stroke–a systematic review and meta-analysis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2021. 30(8): p. 105935.
4. Kono, Y., et al., Recurrence Risk after Noncardioembolic Mild Ischemic Stroke in a Japanese Population. Cerebrovascular Diseases, 2011. 31(4): p. 365-372.
5. Kumral, E., et al., Association of leukoaraiosis with stroke recurrence within 5 years after initial stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2015. 24(3): p. 573-582.
6. Zheng, S. and B. Yao, Impact of risk factors for recurrence after the first ischemic stroke in adults: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Neuroscience, 2019. 60: p. 24-30.
7. Lin, B., et al., Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. Neurological Sciences, 2021. 42(1): p. 61-71.
8. Aho, K., et al., Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ, 1980. 58(1): p. 113-30.
9. Easton, J.D., et al., Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: the American Academy of Neurology

affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke, 2009. 40(6): p. 2276-2293.

10. Feigin, V., et al., Updated Criteria for Population-Based Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Studies for the 21st Century. Stroke, 2018. 49(9): p. 2248-2255.

11. Sacco, R.L., et al., An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2013. 44(7): p. 2064-89.

12. Roger, V.L., et al., Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2011. 123(4): p. e18-e209.

13. Chong, J.Y. and R.L. Sacco, Risk factors for stroke, assessing risk, and the mass and high-risk approaches for stroke prevention. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2005. 11(4): p. 18-34.

14. Ovbiagele, B., National sex-specific trends in hospital-based stroke rates. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011. 20(6): p. 537-40.

15. Ovbiagele, B. and M.N. Nguyen-Huynh, Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. Neurotherapeutics, 2011. 8(3): p. 319-29.

16. Johnston, S.C., et al., Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. Neurology, 2003. 60(9): p. 1429-34.

17. Boehme, A.K., C. Esenwa, and M.S.V. Elkind, Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Circulation Research, 2017. 120(3): p. 472-495.

18. Adams Jr, H.P., et al., 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): p. 35-41.

19. Tirschwell, D., et al., Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. Neurology, 2004. 63(10): p. 1868-1875.

20. Roger, V., et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke

statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2012. 125(1): p. 188-197.

21. Kissela, B.M., et al., Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. Neurology, 2012. 79(17): p. 1781-1787.

22. Kapral, M.K., et al., Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. Stroke, 2005. 36(4): p. 809-814.

23. Cruz-Flores, S., et al., Racial-ethnic disparities in stroke care: the American experience: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2011. 42(7): p. 2091-2116.

24. Kleindorfer, D., et al., The unchanging incidence and case-fatality of stroke in the 1990s: a population-based study. Stroke, 2006. 37(10): p. 2473-2478.

25. Giles, W.H., et al., Determinants of black-white differences in the risk of cerebral infarction: the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Archives of internal medicine, 1995. 155(12): p. 1319-1324.

26. Schulz, U., E. Flossmann, and P. Rothwell, Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. Stroke, 2004. 35(4): p. 819-824.

27. Chobanian, A.V., et al., The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. Jama, 2003. 289(19): p. 2560-2571.

28. Xavier, D., et al., INTERSTROKE investigators: risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet, 2010. 376(9735): p. 112-23.

29. Burt, V.L., et al., Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension, 1995. 25(3): p. 305-313.

30. Banerjee, C., et al., Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Stroke, 2012. 43(5): p. 1212-1217.

31. Kissela, B.M., et al., Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. Diabetes care, 2005. 28(2): p. 355-359.

32. Horenstein, R.B., D.E. Smith, and L. Mosca, Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. Stroke, 2002. 33(7): p. 1863-1868.

33. Manson, J.E., et al., A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Archives of internal medicine, 1991. 151(6): p. 1141-1147.

34. He, F.J., C.A. Nowson, and G.A. MacGregor, Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. The Lancet, 2006. 367(9507): p. 320-326.

35. Lu, Y., et al., Metabolic mediators of the eff ects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. 2014.

36. Koren-Morag, N., U. Goldbourt, and D. Tanne, Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Stroke, 2005. 36(7): p. 1366-1371.

37. Smyth, A., et al., Alcohol Intake as a Risk Factor for Acute Stroke: The INTERSTROKE Study. Neurology, 2023. 100(2): p. e142-e153.

38. Fagerström, K., The epidemiology of smoking. Drugs, 2002. 62(2): p. 1-9.

39. Goldstein, L.B., et al., Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke, 2006. 37(6): p. 1583-633.

40. Bamford, J., et al., Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. The Lancet, 1991. 337(8756): p. 1521-1526.

41. de Andrade, J.B.C., et al., Oxfordshire Community Stroke Project Classification: A proposed automated algorithm. Eur Stroke J, 2021. 6(2): p. 160-167.

42. Adams, H.P., et al., 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): p. 35-41.

43. Ko, Y., et al., MRI-based algorithm for acute ischemic stroke subtype classification. Journal of stroke, 2014. 16(3): p. 161.

44. Fonseca, A.C. and J.M. Ferro, Cryptogenic stroke. European Journal of Neurology, 2015. 22(4): p. 618-623.

45. Markus, H.S., Cerebral perfusion and stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. 75(3): p. 353-61.

46. Aries, M.J.H., et al., Cerebral Autoregulation in Stroke. Stroke, 2010. 41(11): p. 2697-2704.

47. Lo, E.H., T. Dalkara, and M.A. Moskowitz, Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. Nat Rev Neurosci, 2003. 4(5): p. 399-415.

48. Candelario-Jalil, E., Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics. Curr Opin Investig Drugs, 2009. 10(7): p. 644-54.

49. Lipton, P., Ischemic cell death in brain neurons. Physiol Rev, 1999. 79(4): p. 1431-568.

50. Pallast, S., et al., 12/15-Lipoxygenase targets neuronal mitochondria under oxidative stress. J Neurochem, 2009. 111(3): p. 882-9.

51. Dreier, J.P., The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. Nature medicine, 2011. 17(4): p. 439-447.

52. Xing, C., et al., Pathophysiologic Cascades in Ischemic Stroke. International Journal of Stroke, 2012. 7(5): p. 378-385.

53. Powers, W.J., Acute ischemic stroke. New England Journal of Medicine, 2020. 383(3): p. 252-260.

54. Powers, W.J., et al., Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2019. 50(12): p. e344-e418.

55. Lu, Q., et al., Agreement of three CT perfusion software packages in patients with acute ischemic stroke: A comparison with RAPID. European Journal of Radiology, 2022. 156: p. 110500.

56. Bash, S., et al., Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. American journal of neuroradiology, 2005. 26(5): p. 1012-1021.

57. O., A., Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) illustration.Case study. Radiopedia.org. 2019.

58. Roffe, C., et al., Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. Jama, 2017. 318(12): p. 1125-1135.

59. Phipps, M.S. and C.A. Cronin, Management of acute ischemic stroke. BMJ, 2020. 368: p. l6983.

60. Anderson, C.S., et al., Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet, 2019. 393(10174): p. 877-888.

61. Goyal, N., et al., Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. Neurology, 2017. 89(6): p. 540-547.

62. Jauch, E.C., et al., Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke, 2013. 44(3): p. 870-947.

63. Chugh, C., Acute Ischemic Stroke: Management Approach. Indian J Crit Care Med, 2019. 23(Suppl 2): p. S140-s146.

64. Hurford, R., et al., Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. Practical neurology, 2020. 20(4): p. 304-316.

65. Gibson, L.M. and W. Whiteley, The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review. J R Coll Physicians Edinb, 2013. 43(2): p. 114-8.

66. Sato, S., et al., Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. Neurology, 2008. 70(24 Pt 2): p. 2371-7.

67. Nunn, A., P.M. Bath, and L.J. Gray, Analysis of the Modified Rankin Scale in Randomised Controlled Trials of Acute Ischaemic Stroke: A Systematic Review. Stroke Research and Treatment, 2016. 2016: p. 9482876.

68. El-Koussy, M., et al., Imaging of Acute Ischemic Stroke. European Neurology, 2014. 72(5-6): p. 309-316.

69. Kidwell, C.S., et al., Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. Jama, 2004. 292(15): p. 1823-30.

70. Hjort, N., et al., Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. Ann Neurol, 2005. 58(3): p. 462-5.

71. Pexman, J.H., et al., Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. 22(8): p. 1534-42.

72. Karameshev, A., et al., Diffusion-weighted MRI helps predict outcome in basilar artery occlusion patients treated with intra-arterial thrombolysis. Cerebrovasc Dis, 2011. 32(4): p. 393-400.

73. Wechsler, L.R., Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. New England Journal of Medicine, 2011. 364(22): p. 2138-2146.

74. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med, 1995. 333(24): p. 1581-7.

75. Kwiatkowski, T.G., et al., Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. N Engl J Med, 1999. 340(23): p. 1781-7.

76. Hacke, W., et al., Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine, 2008. 359(13): p. 1317-1329.

77. Thomalla, G., et al., A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Test Efficacy and Safety of Magnetic Resonance Imaging-Based Thrombolysis in Wake-up Stroke (WAKE-UP). International Journal of Stroke, 2014. 9(6): p. 829-836.

78. Berkhemer, O.A., et al., A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. n Engl J Med, 2015. 372: p. 11-20.

79. Berlis, A., et al., Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. Stroke, 2004. 35(5): p. 1112-1116.

80. Bracard, S., et al., Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. The Lancet Neurology, 2016. 15(11): p. 1138-1147.

81. Saver, J.L., et al., Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. New England Journal of Medicine, 2015. 372(24): p. 2285-2295.

82. Campbell, B.C.V., et al., Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. New England Journal of Medicine, 2015. 372(11): p. 1009-1018.

83. Jovin, T.G., et al., Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine, 2015. 372(24): p. 2296-2306.

84. Goyal, M., et al., Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine, 2015. 372(11): p. 1019-1030.

85. Nogueira, R.G., et al., Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. New England Journal of Medicine, 2018. 378(1): p. 11-21.

86. Albers, G.W., et al., Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. New England Journal of Medicine, 2018. 378(8): p. 708-718.

87. Furlan, A., et al., Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Jama, 1999. 282(21): p. 2003-11.

88. Kleindorfer, D.O., et al., 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2021. 52(7): p. e364-e467.

89. Paul, S. and E. Candelario-Jalil, Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. Experimental Neurology, 2021. 335: p. 113518.

90. Patel, R.A.G. and P.W. McMullen, Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Progress in Cardiovascular Diseases, 2017. 59(6): p. 542-548.

91. Burgin, W.S. and A.V. Alexandrov, Deterioration following improvement with tPA therapy: carotid thrombosis and reocclusion. Neurology, 2001. 56(4): p. 568-70.

92. Balami, J.S., et al., Neurological complications of acute ischaemic stroke. Lancet Neurol, 2011. 10(4): p. 357-71.

93. Hacke, W., et al., 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol, 1996. 53(4): p. 309-15.

94. Bladin, C.F., et al., Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Archives of neurology, 2000. 57(11): p. 1617-1622.

95. Bustamante, A., et al., Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. European Journal of Internal Medicine, 2016. 29: p. 9-21.

96. Larsson, D., et al., Retention rate of first antiepileptic drug in poststroke epilepsy: A nationwide study. Seizure, 2019. 64: p. 29-33.

97. Westendorp, W.F., et al., Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol, 2011. 11: p. 110.

98. Bembenek, J.P., et al., Deep venous thrombosis in acute stroke patients. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2012. 18(3): p. 258-264.

99. Pongmoragot, J., et al., Pulmonary Embolism in Ischemic Stroke: Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcome. Journal of the American Heart Association, 2013. 2(6): p. e000372.

100. Brandstater, M.E., E.J. Roth, and H.C. Siebens, Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1992. 73 5-S: p. S379-91.

101. Oldenbeuving, A.W., et al., Delirium in acute stroke: a review. Int J Stroke, 2007. 2(4): p. 270-5.

102. Ay, H., et al., A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. Neurology, 2010. 74(2): p. 128-35.

103. Gray, V., C.L. Rice, and S.J. Garland, Factors that influence muscle weakness following stroke and their clinical implications: a critical review. Physiother Can, 2012. 64(4): p. 415-26.

104. Ayerbe, L., et al., Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry, 2013. 202(1): p. 14-21.

105. Ankolekar, S., et al., Relationship between poststroke cognition, baseline factors, and functional outcome: data from "efficacy of nitric oxide in stroke" trial. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association, 2014. 23(7): p. 1821-9.

106. Hankey, G.J., Long-Term Outcome after Ischaemic Stroke/Transient Ischaemic Attack. Cerebrovascular Diseases, 2003. 16(suppl 1)(Suppl. 1): p. 14-19.

107. Kongsawasdi, S., et al., Prognostic Factors of Functional Outcome Assessed by Using the Modified Rankin Scale in Subacute Ischemic Stroke. J Clin Med Res, 2019. 11(5): p. 375-382.

108. Hankey, G.J., et al., Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. Stroke, 2002. 33(4): p. 1034-40.

109. Alonso, A., et al., Outcome Predictors of Acute Stroke Patients in Need of Intensive Care Treatment. Cerebrovasc Dis, 2015. 40(1-2): p. 10-7.

110. Boehme, A.K., et al., Effect of aphasia on acute stroke outcomes. Neurology, 2016. 87(22): p. 2348-2354.

111. Mamushet, Y., G. Zenebe, and A. Addissie, MEDICAL AND NEUROLOGICAL COMPLICATIONS AMONG STROKE PATIENTS ADMITTED FOR INPATIENT CARE IN ADDIS ABABA, ETHIOPIA. Ethiop Med J, 2015. 53(1): p. 9-17.

112. Kasner, S.E., et al., Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from Medical Records. Stroke, 1999. 30(8): p. 1534-1537.

113. Feigin, V.L., et al., Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol, 2009. 8(4): p. 355-69.

114. Feigin, V.L., et al., Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. Neuroepidemiology, 2015. 45(3): p. 161-76.

115. Ornello, R., et al., Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. Stroke, 2018. 49(4): p. 814-819.

116. Ryu, W.-S., et al., White matter hyperintensity load on stroke recurrence and mortality at 1 year after ischemic stroke. Neurology, 2019. 93(6): p. e578-e589.

117. Kang, K., et al., Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Major Vascular Events during the First Year after Acute Ischemic Stroke: The Multicenter Prospective Observational Study about Recurrence and Its Determinants after Acute Ischemic Stroke I. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016. 25(3): p. 656-64.

118. Leoo, T., et al., Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. Cerebrovasc Dis, 2008. 25(3): p. 254-60.

119. Khanevski, A.N., et al., Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. Acta Neurol Scand, 2019. 140(1): p. 3-8.

120. Fukuda, K., et al., Day-by-Day Blood Pressure Variability in the Subacute Stage of Ischemic Stroke and Long-Term Recurrence. Stroke, 2022. 53(1): p. 70-78.

121. Pan, Y., et al., LDL-C levels, lipid-lowering treatment and recurrent stroke in minor ischaemic stroke or TIA. Stroke Vasc Neurol, 2022. 7(4): p. 276-284.

122. Ois, A., et al., Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. Stroke, 2008. 39(6): p. 1717-21.

123. Basu, E., et al., Sex differences in the risk of recurrent ischemic stroke after ischemic stroke and transient ischemic attack. Eur Stroke J, 2021. 6(4): p. 367-373.

124. Jin, Z., et al., Development and Internal Validation of a Model Predicting the Risk of Recurrent Stroke for Middle-Aged and Elderly Patients: A Retrospective Cohort Study. World Neurosurg, 2022. 168: p. e418-e431.

125. Zhang, C., et al., Prediction factors of recurrent ischemic events in one year after minor stroke. PLoS One, 2015. 10(3): p. e0120105.

126. Emprechtinger, R., B. Piso, and P.A. Ringleb, Thrombectomy for ischemic stroke: meta-analyses of recurrent strokes, vasospasms, and subarachnoid hemorrhages. Journal of Neurology, 2017. 264(3): p. 432-436.

127. Awadh, M., et al., Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation. Stroke, 2010. 41(9): p. 1990-5.