ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE İSKEMİK İNME TANISI ALAN HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TİYOL DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI VE 28 GÜNLÜK MORTALİTE İLE KARŞILAŞTIRMALARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Araş. Gör. Dr. Aysel Begüm YILMAZ

Ankara,2018

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE İSKEMİK İNME TANISI ALAN HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TİYOL DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI VE 28 GÜNLÜK MORTALİTE İLE KARŞILAŞTIRMALARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Araş. Gör. Dr. Aysel Begüm YILMAZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şervan GÖKHAN

Ankara,2018

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

07.02.2018

Araş. Gör. Dr. Aysel Begüm Yılmaz

TEŞEKKÜR

Tezimin ilk zamanlarından son zamanlarına dek benden desteğini esirgemeyen, ayrıca akademik süreç ve kariyer yönetiminde gerekli vizyonu kazandırabilmek adına yeni fırsatlar oluşturmayı kendine misyon edinmiş sevgili tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Şervan Gökhan'a,

Eğitim sürecimde gösterdikleri dikkat, özen ve sabırdan ötürü Sayın Doç. Dr. Ayhan Özhasenekler, Sayın Doç. Dr. Mehmet Ergin, Sayın Doç. Dr. Gülhan Kurtoğlu Çelik'e

Sabırla her sorumu dinleyip tek tek bıkmadan cevaplandıran Sayın BA. Dr. Alp Şener ve Sayın Yard. Doç. Dr. Fatih Tanrıverdi'ye,

Cana yakınlıklarıyla çalışma ortamına aile huzuru getirebilen saygıdeğer uzmanlarıma,

Aynı sahanın tozunu yuttuğum kardeşlerim, asistan arkadaşlarıma,

Ankara'ya attığım ilk adımlardan bu zamana beni destekleyen, cesaretlendiren, iyi ve kötü zamanlarımda yanımda, vefayı borç bildiğim Sayın Doç. Dr. Ayhan Özhasenekler'e,

Sevgili ve kıymetli ailem, bana her zaman destek Av. Ayfer Fatıma Akın, Av. Beril Akın Ayan ve Av. Ahmethan Ayan'a,

Dokunduğu her şeyi güzelleştirmeyi başarabilen, yanında üzgün olmanın mümkün olmadığı, zekâsına hayranlık duyduğum, desteğim ve hayat arkadaşım Dr. Sinan Yılmaz'a sonsuz teşekkürler.

Tezimi; iş etiği ve insanın kıymetini bana bizzat öğreten, benimle gurur duyduğunu hissedebildiğim, attığım her adımda öğütleri kulağımda sevgili babam Av. Cafer Cem Akın'a ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
KISALTMALAR DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ xi
GRAFİKLER DİZİNİ xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Geçici İskemik Atak 2
2.2. Hemorajik İnme 3
2.3. İskemik İnme 4
2.3.1. İnsidans-prevalans 4
2.3.2. Risk faktörleri 5
2.3.2.1. Önlenebilir risk faktörleri 7
2.3.2.1.1. Hipertansiyon 7
2.3.2.1.2. Diyabet 7
2.3.2.1.3. Koroner arter hastalığı 9
2.3.2.1.4. Sigara kullanımı 9
2.3.2.1.5. Obezite 10
2.3.2.1.6. Hiperlipidemi 11
2.3.2.1.7. Fiziksel aktivite 11
2.3.2.1.8. Alkol tüketimi 12
2.3.2.1.9. Beslenme 12
2.3.2.2. Önlenemez risk faktörleri 13
2.3.2.2.1 Yaş 13
2.3.2.2.2. Cins 13
2.3.2.2.3. Etnik köken 13
2.3.2.2.4. Bölge 14

2.3.2.2.5. Kalıtım 14
2.3.3. İnflamatuar süreç 14
2.3.3.1. Mikroglialar ve kan makrofajları 15
2.3.3.2. Nötrofiller 15
2.3.3.3. T Lenfositler 16
2.3.3.4. Diğer inflamatuar hücreler 18
2.3.4. Patofizyoloji 18
2.3.5. Akut inmede tanı 19
2.3.5.1. Semptomlar ve bulgular (15) 21
2.3.5.2. Klinik değerlendirme 21
2.3.5.3. Laboratuvar 24
2.3.5.4. Görüntüleme 24
2.3.6. Tedavi 25
2.3.6.1. Reperfüzyon stratejileri 25
2.3.6.2 Antitrombotik Tedaviler 28
2.3.6.2.1. Heparinler ve heparinoidler 28
2.3.6.2.2. Antiplateletler 29
2.3.6.2.3, Antikoagülan tedavi 31
2.3.6.3. Girişimsel tedaviler 31
2.4. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) 32
2.5. Platelet Lenfosit Oranı (PLO) 32
2.6. EREL Paneli 33
3. MATERYAL ve METOD 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇLAR ve KISITLILIKLAR 50
7. KAYNAKLAR 52
8. EKLER 63
8.1 Yazılı Bilgilendirme Onam Formu 63
8.2. Çalışma Yürütme Formu 66
8.3. Etik Kurul Onayı 67
8.3. Özgeçmiş Formu 68

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnme global olarak gittikçe artan mortalite/morbidite nedenlerinin başında gelir ve tüm inmeler arasında en sık iskemik inme görülür. İskemik inmeli hastada hızlı tanı ve etkin tedavi mortalite ve morbiditenin azaltılmasında en etkin silahtır. Bu nedenle inme geçiren hastanın ilk başvuru yeri olan acil servislerde, bu hastalar için prognostik belirteçlere ihtiyaç her zaman olacaktır. Bu çalışma ile başvuru anında hesaplanan nötrofil lenfosit oranı ve oksidatif belirteçler ile hastalığın mortalite/morbiditesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmeyi amaçlamaktayız.

Materyal ve metod: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine 18.03.2017 ve 30.11.2017 tarihleri arası başvuran iskemik inmeli 143 hasta, "hasta grubu" olarak ve hiçbir yakınması olmayan hasta grubu ile benzer yaşta 85 sağlıklı gönüllü "kontrol grubu" olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu dâhiliye polikliniğine rutin kontrole gelen, ek hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden seçildi. İki grubun yaş, cinsiyet, nötrofil, lenfosit, platelet, üre, kreatinin, albümin, native tiyol (NT), toplam tiyol (TT), disülfid (D), iskemi modifiye albümin (İMA) ve ferroksidaz değerleri kaydedildi. Nötrofil/lenfosit (NLO), platelet/lenfosit (PLO), indeks 1 (disülfid/native tiyol), indeks 2 (disülfid/toplam tiyol), indeks 3 (native tiyol/toplam tiyol) oranları ile hasta grubun 28. gün sonu mortaliteleri kaydedildi. Tam kan ve biyokimya tetkiklerine ek olarak çalışılan oksidasyon parametreleri için ek kan numunesi alınmadı. Hâlihazırda biyokimya tüpüne alınan kan numunesinden oksidatif parametreler çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 143 hastadan 67'si kadın (%49,6), 76'sı erkekti (%53,1). Yaş ortalamalar 71,99 yaş ± 11,57 yaştı. Yaş parametresi için hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Hasta grupta platelet sayısı daha düşük saptandı (hasta grup için medyan: $277x10^3$, min: $98x10^3$ maks: $473x10^3$; kontrol grubu için medyan: $258x10^3$ min: $72x10^3$ maks: $575x10^3$; p= 0,02 Mann Whitney U-test). Nötrofil sayısı ve NLO hasta grupta daha yüksekti (Sırasıyla hasta grupta nötrofil için medyan: 5600/µL min: 900/µL maks: 19900/µL; NLO için medyan: 3,64 min: 0,90 maks: 33,17; kontrol grubunda medyan: 4580 min: 1820 maks: 12740; sırasıyla p< 0,01; p= 0,01 Mann Whitney U-test). 28'inci gün sonunda eksitus olan grupta albümin değeri daha düşük saptandı

(Yaşayanlarda medyan: 4,19 g/dL min: 2,96 g/dL maks: 5,0 eksitus grupta medyan: 4,02 g/dL min: 2,79 g/dL maks: 4,53 g/dL; p= 0,021; Mann Whitney U-test). Sürekli değişkenler içinde sadece NT ve TT parametrelerinin normal dağılıma uyduğu görüldü. NT ve TT değeri hasta grupta daha düşük saptanırken (sırasıyla p= 0,002; p= 0,007; independent samples t-test) İMA değeri hasta grupta daha yüksekti (p< 0,001; Mann Whitney U-test). Mortal seyreden hasta grubunda albümin, mortal olmayan hastalara kıyasla düşük saptandı (p< 0,021, Mann Whitney U-test). Ancak albümin mortalite için güçlü belirteç olarak saptanmadı

Sonuç: Nötrofil ve NLO değerleri iskemik inmeli hastalarda daha yüksek saptanmış olup mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. NT ve TT değerleri hasta grupta daha düşük bulunmuştur ancak mortalite ile ilişkilendirilmemiştir. Bu durum oksidan son ürünlerin artışından kaynaklanıyor olabilir. İMA hasta grupta yüksektir. Albümin hasta grupta mortalite ile ilişkili bulunsa da güçlü bir belirteç olarak öngörülememiştir. Sonuç olarak çalışmamız inflamatuar belirteçler ve oksidatif parametrelerin iskemik inmeli hastalarda önemini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, Tiyol disülfid dengesi, oksidatif stres, nötrofil lenfosit oranı

ABSTRACT

Introduction and Objective: Stroke is the leading cause of increased mortality/morbidity in general and ischemic stroke is the most frequent among all the strokes. Rapid diagnosis and effective treatment in ischemic stroke patients is the most effective weapon in reducing mortality and morbidity. In emergency departments, where this is the first point of reference, it is always necessary to have prognostic markers for these patients. We aim to demonstrate the relationship between calculated neutrophil lymphocyte ratio and oxidative markers and the mortality / morbidity of the disease with this study.

Materials and Methods: 143 patients with ischemic stroke who were admitted to Atatürk Training and Research Hospital Emergency Department of Ankara Yıldırım Beyazıt University between 18.03.2017 ve 30.11.2017 were included in the study as "patient group" and 85 healthy volunteer "control group" of similar age group with no complaints. The control group was selected from the individuals who came to the internal medicine policlinic for routine control, who had no additional disease and who agreed to participate in the study. Two groups recorded age, sex, neutrophil, lymphocyte, platelet, urea, creatinine, albumin, native thiol (NT), total thiol (TT), disulfide (D), ischemic modified albumin (IMA) and ferroxidase values. Rates of neutrophil / lymphocyte (NLO), platelet / lymphocyte (PLO), index 1 (disulfide / native thiol), index 2 (disulfide / total thiol), index 3 (native thiol / total thiol) was recorded. In addition to complate blood count and biochemical tests, no additional blood samples were taken for the oxidation parameters studied. Oxidative parameters were studied from blood samples already taken in the biochemical tube.

Results: Of the 143 patients taken to study, 67 were female (49,6%) and 76 were male (53,1%). The mean age was 71.99 years ± 11.57 years. There was no difference between patient and control group for age parameter. The platelet count was lower in the patient group (median: $277x10^3$, min: $98x10^3$ max: $473x10^3$; median for the control group: $258x10^3$ min: $72x10^3$ max: $575x10^3$; p= 0.02 Mann Whitney U-test). The neutrophil count and NLO were higher in the patient group (median for neutrophil in the patient group respectively: 5600/μL min: 900/μL max: 19900/μL, median for NLO: 3.64 min: 0.90

max: 33.17, median in control group: 4580 min: 1820 max: 12740, p< 0.01, p= 0.01 Mann Whitney U-test, respectively). At the end of the 28th day, albumin was found to be lower in the exited group (median in living: 4,19 g/dL min: 2,96 g/dL max: 5,0 g/dL excitus group median: 4,02 g/dL min: 2,79 g/dL max: 4,53 g/dL; p= 0,021; Mann Whitney U-test). Within the continuous variables only the normal distribution of NT and TT parameters was observed. NT and TT values were lower in the patient group (p= 0,002, p= 0,007, independent samples t-test, respectively) while IMA values were higher in the patient group (p< 0.001, Mann Whitney U-test). Albumin was found to be lower in patients with mortality than in non-mortal patients (p<0,021; Mann Whitney U-test). However, albumin was not a strong marker for mortality.

Conclusion: Neutrophil and NLO values were higher in patients with ischemic stroke and were not associated with mortality. NT and TT values were lower in the patient group but not related with mortality. This may be due to an increase in oxidant end products. IMA is higher in the patient group. Although the albumin was associated with mortality in the patient group but it was not predicted as a strong marker. In conclusion, our study demonstrated the importance of inflammatory markers and oxidative parameters in ischemic stroke patients.

Key Words: ischemic stroke, thiol disulfide balance, oxidative stress, neutrophil lymphocyte ratio

KISALTMALAR DİZİNİ

A, B, C : Airway, Breathe, Circulation -Havayolu, Solunum, Dolaşım-

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ADA : American Diabetes Association –Amerikan Diyabet Birliği-

AF : Atriyal Fibrilasyon

AHA/ASA : American Heart Association/American Stroke Association -Amerikan Kalp Birliği/Amerikan İnme Birliği

APC : Antijen Sunucu Hücre

aPTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ASA : Asetil Salisilik Asit

ATP : Adenozin Trifosfat

BBT : Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

Ca : Kalsiyum

CBC : Complate Blood Cell -Tam Kan Sayımı-

Cl : Klor

CLP : Klopidogrel

Cr : Kreatinin

D : Disülfid

DC : Dendritik Hücre

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DPR : Dipiridamol

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

FDA : Food and Drug Administration –Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi-

g/dL : Gram/desilitre

GİA : Geçici İskemik Atak

HbA1C : Hemoglobin A1C

HDL : High Density Lipoprotein –Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-

hs-CRP : High Sensitive C-Reactive Protein –Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein-

IL : İnterlökin

INR : International Normolized Ratio –Uluslararası Düzeltme Oranı-

IV : İntravenöz

İA : İntraarteriyel

İKK : İntrakraniyal Kanama

İMA : İskemi Modifiye Albümin

K : Potasyum

LFA : Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen

LpPLA2 : Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2

Mac-1 : CD11b/CD18

maks : Maksimum

MC : Mast Hücresi

MCP : Monosit Kemoatraktan Protein

mDC : Miyeloid Dendritik Hücre

mg/dL : Miligram/desilitre

MIP : Makrofaj İnflamatuar Protein

min : Minimum

MMP : Matriks Metalloproteinaz

MPO : Miyeloperoksidaz

MR : Manyetik Rezonans

Na : Sodyum

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale- Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası-

NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı

NOMASS : Northern Manhattan Stroke Study –Kuzey Manhattan İnme Çalışması-

NT : Native Tiyol

pDC : Plazmositoid Dendiritik Hücreler

PLO : Platelet Lenfosit Oranı

PSGL : P-selektin Glikoprotein Ligandı

PT : Protrombin Zamanı

r-tPA : Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü

SK : Streptokinaz

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SVH : Serebrovasküler Hastalık

TCR : T Hücre Reseptörü

TH : T helper- T yardımcı Hücre-

TNF : Tümör Nekroz Faktör

Treg : T regülatör Hücre

TT : Toplam Tiyol

UF : Anfraksiyone

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHO : World Health Organization –Dünya Sağlık Örgütü-

β-hCG : Beta- insan Koryonik Gonadotropin

γδT : Gama-Delta T Hücre

µL : Mikrolitre

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Önlenemez Risk Faktörleri 5
Tablo 2.2. İskemik İnmede Önlenebilir ve Üzerinde Çalışılan Risk Faktörleri 6
Tablo 2.3. En Sık Görülen İnme Semptom ve Bulguları 21
Tablo 2.4. NIHSS (The Natıonal Instıtutes Of Health Stroke Scale), NIH inme skalası 23
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı 35
Tablo 4.2. Yaşın Gruplara Göre Dağılımı 36
Tablo 4.3. NT ve TT değerlerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı 36
Tablo 4.4. Çalışılan Parametrelerin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması 1
Tablo 4.5. NT ve TT Değerlerinin Mortalite İle Karşılaştırılması 42
Tablo 4.6. Mortalite Gruplarına Göre Parametrelerin Dağılımı 43

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. NT Değerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı 37
Grafik 4.2. TT Değerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı 37
Grafik 4.3. NLO'nun Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı 38
Grafik 4.4. İMA Değerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı 40
Grafik 4.5. Albümin ile 28 Günlük Mortalitenin Korelasyonu 44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, geçtiğimiz son dekatlar içinde gittikçe artan öneme sahip medikal bir problem olarak görülmektedir (1-3). Serebrovasküler hastalıklar (SVH) , gelişmiş ülkelerde sakatlığın ve ölümün önde gelen nedenlerindendir(4). Akut inme, tedavideki ilerlemelere rağmen, %20-30 ölümle, %70-80 kalıcı sakatlıkla sonuçlanır(5). Bu istatistikler, akut inme tanısal prosedürlerini iyileştirme sürecinin kapsamlı olarak ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), var olan subklinik inflamasyonu tanımak için kullanılan sistemik inflamasyon belirtecidir(6). Çoğu hastane, birçok kliniğinde, hastalarına tam kan sayımı testi (complete blood cell count-CBC) yapar. Dahası bu test ucuz ve basit olduğundan, NLO, acil servise ilk başvuru anında SVH tanısı alan hastalarda hızla hesaplanabilir ve mortalite/morbidite hakkında fikir sahibi olunmasına yardımcı olabilir. Akut miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda NLO araştırılmış ve hastane içi mortalite ve morbiditenin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir(7). Geçtiğimiz yıllarda SVH'ların prognozunu tahmin etmede kullanılmıştır(8-10). Yapılan bir dizi çalışmada iskemik inmeli hastalarda NLO'nun kontrol grubundan belirgin şekilde fazla olduğu bulunmuş ancak SVH ile prognoz arasında ilişkisi gösterilememiştir(11). Acil servis başvuru anında hesaplanacak olan NLO ile daha kritik olan hastanın ayrımını erken dönemde tespit edebilmeyi, ayrıca mortalite ve morbidite tahmininde bulunabilmeyi amaçlamaktayız.

İnme geçiren hastalarda, tiyol bileşiklerinin antioksidan aktivitesinin rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak tiyol/disülfid dengesinin kardiyovasküler hastalıklar(12), Parkinson ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıklar gibi(13, 14), bazı hastalıklarda değiştiği yönünde görüş bildiren çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid dengesinin faydalılığının araştırılması bir kısım hastalıkların tanı, tedavi ve mortalite/morbidite süreçleri hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Bu çalışma ile ayrıca iskemik inmeli hastalarda tiyol/disülfid dengesinin değişip değişmediğini, diğer biyokimyasal parametrelerle etkileşimini ve mortalite tahmininde etkinliğini gözlemlemeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

İnme, beynin belirli bir bölgesine oksijenden zengin kan akımının ani blokajıyla oluşan nörosemptomların bütününe denir ve oksijensiz kalan nöronların ölümü ile bu nöronların kontrol ettiği vücut bölümlerinde oluşan bulgular inme kliniğini oluşturur. İntrakraniyal kanama (İKK) sonrasında oluşan nöronal hasar da inme bulgusu yaratabilir(15).

İnme, iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana tipe ayrılır ve iskemik inme daha yaygın olan tiptir(15).

Bir arterin total oklüzyonu durumunda iskemik inme meydana gelir. Arteriyel kanama durumunda ise hemorajik inme meydana gelir. Kanamanın lokal basısı sonucu inme bulguları gözlenir(15).

İnme benzeri diğer bir durum geçici iskemik ataktır (GİA). Beyin bir bölümüne olan kan akışı sadece kısa bir süre için kesintiye uğrarsa GİA oluşur(15). Hem inme hem de GİA'lar acil bakım gerektirir.

2.1. Geçici İskemik Atak

GİA, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre 24 saatten daha kısa süren ve vasküler sebep olmaksızın fokal veya global olarak gelişen serebral disfonksiyonlardır(16). Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), 200.000 ila 500.000 hastaya GİA tanısı konmaktadır. Ayrıca 300.000 ile 700.000 kişinin de GİA semptomları gösterdiği ancak bir sağlık kuruluşuna başvuruda bulunmadıkları için tanı alamadıkları düşünülmektedir(17).

Nörolojik Hastalıklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) GİA'yı, iskemi nedeniyle oluştuğu düşünülen ve genellikle bir vasküler sistem tarafından beslenen beyin kısmına lokalize, 24 saatten daha kısa süren serebral fonksiyonların fokal kaybının kısa atakları olarak tanımlar(17).

Bu tanımların her ikisi de, GİA semptomlarının doku seviyesinde geçici olan iskemik bir olay ile oluştuğu varsayımına dayanır. Ancak günümüzde nörogörüntülemedeki gelişim ile bu tanımlamaların eksik olduğunu biliyoruz(18).

2009da Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneğinin (AHA/ASA) yayınladığı bildirgede, GİA tanımı "akut enfarktüs olmadan; fokal serebral, spinal ya da retinal iskemiye bağlı nedenlerle oluşan nörolojik disfonksiyonun geçici bir epizodu" olarak revize edildi(19). Bu tanım hala kullanımda olan tanımdır.

GİA semptomları 24 saate kadar uzayabildiği gibi sadece birkaç dakika ile de sınırlı kalabilir. Kısa süreli de olsa davranış, bellek, konuşma, yürüyüş ve hareket gibi serebral fonksiyon kaybına uğrayan hastalarda GİA akla getirilmelidir. Bu hastalarda semptom başlangıcından itibaren 24 saat içinde tercihen difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MR), yoksa kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile görüntüleme alınmalıdır(19-21).

GİA geçiren hastaların yaklaşık %10 ila %15'inde ilk 3 ay içinde inme gelişir. İnme gözlenen bu hasta grubunun yarısında ise semptomların ilk 48 saat içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir(19). Artık bilinmektedir ki, GİA sonrası ilk 3 ay içerisinde gelecekte geçirilebilecek vasküler olay riski daha yüksektir ve bu risk ilk 1 haftada maksimuma ulaşır(21). Çalışmalar arasındaki karşılaştırmalar GİA sonrası %10-20 arasında değişen 90 günlük bir inme riskine işaret etmektedir(21). Bu nedenle GİA, en az inme kadar ciddiye alınmalıdır.

GİA insidansı konusunu araştıran bazı nüfus tabanlı çalışmalar bulunmaktadır. Bir araştırma (Rochester, Minnesota), 1985-1989 yılları arasında yıllık yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş insidans oranının yılda 100.000 kişide 68 olduğu ve en yüksek insidansın 75-84 yaş arasındaki bireylerde 100.000'de 584 ile en yüksek kaydedildiğini belirtmiştir(22). Diğer nüfusa dayalı GİA insidans oranları; 1987-1988 yılları arasında Rusya'nın Novosibirsk şehrinde yılda 100,000 kişi başına 18'den, Estonya'da 1970-1973 yılları arasında yılda 100,000 kişi başına 37'ye kadar değişmektedir(23, 24).

Ayrıca 55-64 yaş arasındaki bireylerde nörogörüntüleme ile saptanan asemptomatik serebral iskeminin yaygınlığı %11; 65-69 yaş arasında %22; 70-74 yaş arasında %28; 75-79 yaş arasında %32; 80-85 yaş arasında %40; 85 yaş ve üzeri bireylerde %43'tür(25).

2.2. Hemorajik İnme

Hemorajik inme, İKK sonucu ortaya çıkar ve baş ağrısı, mide bulantısı, nöbet, motor veya duyusal defisitler gibi fokal veya jeneralize nörolojik semptomlar

yaratabildiğinden iskemik inme ile tanıda karışabilen bir durumdur ve ayrımı yalnızca nörogörüntüleme ile yapılabilir(26).

İKK, mortalitesi yüksek hastalık grubundandır. Spontan İKK'ların dünya çapındaki insidansı, yılda 100.000 kişide 24,6 vaka; Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 40.000 ila 67.000 vakadır(27). 30 günlük mortalite oranı %35 ila %52 arasında değişir ve hayatta kalanların sadece %20'sinde 6. ayda tam fonksiyonel düzelme beklenebilir(28). Bahsedilen mortalitenin %50'si ilk 24 saat içinde gerçekleşir(29). Bu istatistik acil servisin ayırıcı tanı ve ilk müdahaledeki önemini vurgulamaktadır.

Kontrastsız BBT, acil serviste ulaşımı en kolay ve en hızlı görüntüleme yöntemi olup, inme semptomu gözlenen hastalarda ilk başvurulması gereken, ayrıca en sık kullanılan nörogörüntüleme yöntemidir(30).

2.3. İskemik İnme

2.3.1. İnsidans-prevalans

WHO verilerine göre 2005 yılında 16 milyon yeni inme tanısı konmuş ve tüm ölümlerin 5,7 milyonunun sorumlusunun inme olduğu tespit edilmiştir(31). 2009 yılında inme, Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkin sakatlığının ilk ve en önemli nedeni olarak tanımlanmış ve maliyeti yıllık 68,9 milyon Amerikan doları olarak tespit edilmiştir(32). 2015 yılında yayınlanan AHA/ASA kılavuzuna göre inmeye bağlı ölümler Amerika Birleşik Devletlerinde 3. Sıradan 4. Sıraya gerilemiştir(33). Bu başarının gerekçesi olarak AHA/ASA'nın inmeyi önlemek için koroner arter hastalığını ve kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik uzun dönem planları içeren çalışmaları olduğu varsayılmıştır(33).

ABD'de her yıl yaklaşık 800.000 primer veya sekonder (tekrarlayan) inme meydana gelir ve bu sayının kabaca 600.000 kadarı primer inmedir(25). Bu inmelerin yaklaşık %87'si iskemik, %10'u primer hemorajik, %3'ü ise subaraknoid kanamadır(32). Dünya çapındaki tahminler, primer kanamaların tüm inmelerin %10 ila %25 arasında değişen oranda daha yüksek bir yüzdesini oluşturduğunu göstermektedir. Asya, Afrika ve Latin Amerika kökenli bireyler, Avrupa kökenli bireylere kıyasla primer kanama sıklığı daha yüksek bireylerdir(25). Buna ek olarak, primer kanama Batı ülkelerindeki tüm inmelerin %10 ila 17'sini oluştursa da, Asya'da yaklaşık %25'tir(34).

İnme insidansı yaşla birlikte artmakta ve 55 yaşından sonra her on yılda bir, iki katına çıkmaktadır(35). 35-44 yaş aralığındaki yetişkinler için inme insidansı yılda 100.000'de 30 ila 120; 65-74 yaş aralığı için yılda 100.000'de 670 ila 970'tir(25).

2.3.2. Risk faktörleri

İnme için birçok risk faktörü, çoğunlukla yüksek gelirli ülkelerde yapılan çalışmalarda belgelenmiştir. Ancak dünya çapında 22 ülkede gerçekleştirilen 2009 standardize vaka kontrollü INTERSTROKE çalışması (Arjantin, Avustralya, Brezilya, Kanada, Şili, Çin, Kolombiya, Hırvatistan, Danimarka, Ekvador, Almanya, Hindistan, İran, Malezya, Mozambik, Nijerya, Peru, Filipinler, Polonya, Güney Afrika, Sudan ve Uganda) ile de düşük ve orta gelirli ülkelerde aynı risk faktörlerinin önemini doğrulanmıştır(36).

Yapılan longitudinal çalışmalar, bir kişinin primer veya sekonder inme riskini artıran birçok faktör tespit etmiştir. Bu risk faktörleri, önlenebilir veya önlenemez olarak sınıflanır ve genellikle birincil ve tekrarlayan inme için geçerlidir. Önlenemez risk faktörleri yüksek inme riski için belirteç olarak görev yapmaktadır (Tablo 2.1) (32).

Tablo 2.1. Önlenemez Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	İnme İnsidansı Üzerine Etkileri
Yaş	55 yaş sonrasında her dekatta iki katına çıkar
Cinsiyet	Erkeklerde %24-30 daha yüksektir. Ancak yaşam süresi kadınlarda daha uzun olduğundan, inme geçiren kadın nüfusu erkeklerden fazladır
Etnik Köken	Afro-amerikanlarda daha erken yaşta ve2-4 kat daha fazla görülür. İspanyollarda daha erken yaşta ve 2 kat sık görülür. Çinlilerde daha sık görülür.
Bölge	Gürcistan ve Carolinas sahilleri boyunca daha sıktır. (Bölgeye "inme kemeri" (stroke belt) adı verilir.) Güneydoğu ABD'de daha yüksek oranlar bildirilmiştir. (bölgeye "inme flambajı" (stroke buckle) adı verilir.)
Kalıtım	Birinci derece akrabalar arasında yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Kromozom 9p21 (CDKN2A ve CDKN2B genlerine yakın), iskemik inme riskiyle ilişkilidir.

3000 inmeli olgunun ve buna karşılık gelen kontrol grubunun dahil edildiği uluslararası standardize vaka kontrol çalışması (INTERSTROKE çalışması), inmelerin yaklaşık %90'ının, 9 önlenebilir risk faktörü tarafından açıklanabileceğini ortaya koymuştur. Bunlar;

1) Hipertansiyon
2) Diyabet
3) Kardiyak nedenler
4) Devam eden sigara kullanımı
5) Obezite ve abdominal obezite
6) Hiperlipidemi
7) Fiziksel aktivite
8) Alkol tüketimi
9) Beslenme

olarak sıralanabilir(36, 37).

Ayrıca atriyal fibrilasyon ve asemptomatik karotis stenozu da inme riskini arttıran nedenlerdendir ve kardiyak nedenler arasında sayılabilir(32).

Bununla birlikte çoğu inmede aterosklerozun yarattığı inflamatuar sürecin etkin olduğunun farkına varılması önlenebilir inme risk faktörleri için araştırmaya yol açmıştır. Üzerinde çalışılması devam eden potansiyel önlenebilir iskemik inme risk faktörlerinden bazıları Tablo 2.2'dedir (38, 39).

Tablo 2.2. İskemik İnmede Önlenebilir ve Üzerinde Çalışılan Risk Faktörleri

	Olası Risk Faktörleri
İnflamasyon	Yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP) Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (LpPLA2) Periferal lökosit sayısı Diğer sitokinler (interlökin 6 [IL-6], tümör nekroz faktör [TNF] ve reseptörleri)
Enfeksiyonlar	Chlamydia pneumonia Helicobacter pylori Herpes virüs Periodontal enfeksiyonlar
Renal Hastalıkları	Azalmış glomerular filtrasyon fonksiyonu (glomerular filtrasyon hızı, sistatin C) Anormal glomerular filtrasyon bariyeri (albüminüri)
Beslenme Alışkanlıkları	Yüksek doymuş yağ tüketimi Tuz alımının arttırılması

2.3.2.1. Önlenebilir risk faktörleri

2.3.2.1.1. Hipertansiyon

İskemik inme için en belirgin önlenebilir risk faktörüdür. INTERSTROKE çalışmasındaki tanımlamaya da bağlı olarak, inme riskinde hipertansiyonun rolü %50 ile ilk sıradadır(36). Kan basıncındaki azalmanın, inme rekurrensinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur(40).

ABD'de 20 yaş üzeri hipertansif birey popülasyonu 75 milyon kadardır(34).

Ulusal çapta acil servislerden toplanan veriler ışığında yapılan yeni bir çalışmada, başvuru anında hastaların %69'unda sistolik kan basıncı (SKB)>139 mmHg saptanmıştır(41). Diğer çalışmalarda ise hastaların %84'ünde SKB>150/90 mmHg bulunmuştur(42).

Hipertansiyonun prevalansı ırka göre değişir ve siyah ırkta en yüksektir. Bu durum inme riskinin de ırklara göre değişkenlik göstermesine neden olmuştur. Artan inme riski, hipertansiyon ve izole sistolik hipertansiyonun tüm evreleri ile ilintilidir(43). İnme riski kan basıncıyla 115/75 mmHg gibi düşük seviyelere kadar, sürekli bir ilişkiye sahip gibi gözükmektedir(43). Bu bilgiler ışığında kılavuzlar sistolik kan basıncının (SKB) 120 mmHg ve diyastolik kan basıncının (DKB) 80 mmHg düzeyinde olması gerektiğini vurgulamıştır(44).

İzole SKB yüksekliği olan 60 yaş üzeri hastalarda, kan basıncının 5 yıl süreyle 26 mmHg düşürülmesinin, inme insidansında %36 azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir(45).

2.3.2.1.2. Diyabet

Dünya genelinde 2010 yılında tahmini 285 milyon kişi diyabet tanısı almış ve 2030 yılına kadar bu sayının 439 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu artış gelişmekte olan ülkelerde %69, gelişmiş ülkelerde %20'lik artış beklentisine denk gelmektedir (46). Diyabetteki bu dramatik artışın sorumlusunun obezite olabileceği düşünülmektedir.

Diyabet tip1 (insülin bağımlı tip) ve tip2 (insüline duyarsızlık) olmak üzere iki ana tiptir ve her iki tip de kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Tip 1 diyabetliler koroner kalp hastalıkları ve periferal damar hastalıkları açısından daha yüksek riskli iken, tip 2 diyabetliler inme, obezite ve büyük damar aterosklerozu açısından daha risklilerdir(47).

Diyabet inme için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Kan damarlarında patolojik değişikliklere neden olduğundan eğer serebral damarlar doğrudan etkilenirse inmeye yol açabilir. Ayrıca, kontrolsüz kan glikoz seviyelerine sahip inmeli hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur(48).

14.000'den fazla kişiyle yapılan nüfusa dayalı bir çalışmada, diyabet varlığının, iskemik inme riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gözlemledi(49). Kuzey Manhattan İnme Çalışması'nda (NOMASS) diyabet prevalansı, yaşlı ve siyah ırka mensup kişilerde normal popülasyona oranla %22 kadar daha yüksek; yaşlı İspanyollar arasında ise %20 kadar daha yüksek saptanmıştır. Sırasıyla atfedilebilir inme riski bu gruplar için %13 ve %20'dir(32). Greene Cincinnati / Northern Kentucky inme çalışmasından elde edilen verilere göre diyabet, tüm yaş gruplarında iskemik inme insidansını artırmaktadır. Diyabetin inmeye neden olma riski, Afro-Amerikalılarda 55 yaşından önce ve beyaz ırkta 65 yaşından önce en yüksektir(50).

Var olan insülin direnci de inme riskini artıran faktörler arasındadır. NOMASS çalışmasında diyabetik olmayan ancak insülin direnci saptanan kişiler arasında, diğer risk faktörlerine sahip ve metabolik sendromlu hastalar çıkarıldıktan sonra dahi, iskemik inme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(51).

Toplumlardaki Ateroskleroz Riski Çalışması'nda, diyabetik olmayanlarda açlık insülin düzeylerinin yüksekliği inme riskinde artışla ilişkilidir denmiştir (her 50 pmol/L artış başına, risk %1.19artar)(52).

Glikoz metabolizma bozuklukları, obezite, hipertansiyon ve dislipidemiyi içeren metabolik sendromun bağımsız olarak ilk inme ve rekurren inme riskini taşıdığı gösterilmiştir(53, 54).

Diyabetin birkaç muhtemel mekanizma ile inmeye neden olduğu düşünülmektedir. Bunlar, vasküler endotel disfonksiyonu, artmış erken yaş arteriyel skleroz, sistemik inflamasyon ve kapiller bazal membranın kalınlaşmasıdır(48).

Diyabet kontrol altına alınarak inme riski düşürülebilir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), tip 2 diyabetlilerde hemoglobin A1C (HbA1C) %7'nin altında tutulması ile mikroanjiyopatik komplikasyonların önlenebileceği ve dolayısı ile inme riskinin azaltılabileceğini öngörmüştür(55).

2.3.2.1.3. Koroner arter hastalığı

2017 yılı AHA/ASA güncellemesine göre yaklaşık 92,1 milyon Amerikalı erişkinde en az 1 tür koroner arter hastalığı bulunuyor ve 2030 yılına gelindiğinde, ABD'li yetişkin nüfusun %43,9'unun koroner arter hastalığının en az bir grubuna sahip olması öngörülüyor(56). Ayrıca dünyada, kardiyovasküler hastalık nedenli ölümlerin %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmekte ve erkekler ile kadınlarda hemen hemen eşit olarak görülmektedir(56).

Koroner arter hastalığı olan bireyler olmayanlarla kıyaslandığında, iki kat kadar artmış inme riskine sahiptirler ve bu riski yaklaşık %12'dir(57). Sol ventrikül hipertrofisi olan koroner arter hastalarında inme riski 3 kat fazla iken, konjestif kalp yetmezliği olan koroner arter hastalarının riski ise 4 kat daha fazladır(57).

Miyokart enfarktüsü öyküsünden sonraki 5 yıl içinde görülen inme oranı %18'dir(58). Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)<%28 olan hastalarda inme riskinin arttığı bilinmektedir(58).

Atriyal fibrilasyon (AF) güçlü bir inme risk faktörüdür ve 2010 yılında ABD'de 2,6 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir(25). 65 yaş üstü bireylerde AF prevalansı yaklaşık% 6'dır ve bu prevalans yaşla birlikte yükseldiğinden, AF nedenli inme riski, yaşlı gruplarda en yüksektir(32). Örneğin, AF 80 ila 89 yaş arasındaki kişiler arasında mevcut inmelerin %25'inden sorumludur(32). İnme riski, valvüler AF hastalarında yaklaşık 20 kat daha fazladır(57). Valvüler hastalığı olmayan AF hastalarında, AF bulunmayan hastalara göre 5 kat daha fazladır(57).

Asemptomatik karotis stenozunun yaygınlığı yaşla birlikte yükselir ve 65 yaş ve üzeri bireylerin %50'sinden fazlasını bulabilir(59). Daha önce yapılan çalışmalar, bu stenozun %75 ve daha az olduğu asemptomatik hastalarda inme riskinin yılda yaklaşık %1,3 olduğunu ve stenozun %75'in üzerinde olduğu hastalarda ise yılda yaklaşık yılda %3,3 olduğunu gösterilmiştir(59).

2.3.2.1.4. Sigara kullanımı

Sigara kullanımı; damar kompliyansında azalma, yüksek fibrinojen seviyeleri, trombosit agregasyonunda artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesinde artış ve yüksek hematokrit değerleri ile ilişkilidir(60).

2015 yılında ABD'de yapılan anket çalışması sonucunda (National Health Interview Survey) 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde genel tütün kullanımı oranları %15,2 olarak bulundu(56). Türkiye'de 2012 yılında yapılan bir araştırmada sigara içiciliği %25,7 olarak saptanmış ve Türkiye dünya üzerindeki tütün kullanımının en yaygın olduğu ülkeler arasında sayılmıştır(61).

Framingham çalışmasında inmelerin yaklaşık %18'inden aktif sigara kullanımı sorumlu tutulmuştur. Sigara kullanımı kesildikten 5 yıl sonra inme riskinin normal popülasyonla aynı yüzdeye gerilediği söylenmiştir(57).

Pasif sigara içiciliği de inme riskinde artış ile ilişkilidir. Sigara içmeyen ve sigara içen eşleri olan kadınlar arasında iskemik inme riski (rölatif risk, %4,8) daha yüksek bulunmuştur(62).

Son olarak sigara, oral kontraseptiflerin inme riski üzerinde değişiklik yaratır. Oral kontraseptif kullanan ve sigara içen kadınlarda, kullanan ve içmeyen kadınlara oranla riskin 7 kat arttığı söylenir(62).

2.3.2.1.5. Obezite

Obezite, yüksek prevalansı ve önemli bir mortalite/morbidite nedeni olması nedeniyle global bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Obezite ve abdominal obezite; diyabet, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalığın önemli nedenler arasında sayılmaktadır(63).

Vücut kütle indeksi (VKİ)> 30 kg/m2 olarak tanımlanan obezite, koroner arter hastalığı ve erken ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinir(64). Dünyada yaklaşık 937 milyon obez yetişkin ve 396 milyon aşırı kilolu yetişkin bulunduğu bildirilmiştir(65). Obezitenin ABD'de prevalansı son senelerde hızla artmıştır. Erkeklerin %63'ü ve kadınların %55'i aşırı kilolu ve toplumun %30'u obez olarak kabul edilmektedir(66). Fiziksel engellilerde obezite çok daha kritiktir(67).

Yapılan çalışmalarla kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak VKİ ile inme arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir(68, 69). Hekimlerin Sağlık Çalışması'ndan (The Physicians Health Study) elde edilen bulgular, erkeklerde artan VKİ'nin; hipertansiyon, diyabet ve kolesterolün etkilerinden bağımsız olarak, iskemik inmede istikrarlı bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir(70). Ayrıca kadınlarda obezite

ve kilo artışının da iskemik inme için önemli risk faktörleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(69).

Klinik olarak abdominal obezite, erkeklerde bel çevresinin >102cm ve kadınlarda >88cm olması olarak tanımlanır(71) ve dikkat çekilen bir diğer nokta da abdominal obezitenin genel obezite kadar, kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi inme için de bağımsız bir risk faktörü olduğudur(72).

2.3.2.1.6. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi, kardiyak hastalıklarda olduğunun aksine inme için primer bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir(73). Genel olarak, gözlemsel kohort çalışmaları, kolesterol seviyeleri ile iskemik inme riski arasında zayıf bir pozitif ilişki göstermiştir ancak plazma kolesterol seviyeleri ve tüm inme tiplerinin toplam prevalansı arasında net bir ilişki bulamamıştır(73-75). Statin çalışmalarında gösterilebilen inme riskinde azalma, esas olarak ölümcül olmayan inme için olabilir(74).

Tıbbi Araştırma Konseyi ve İngiliz Kalp Vakfı (The Medical Research Council / British Heart Foundation), önceden serebrovasküler hastalığı olan ya da olmayan hastalarda simvastatin kullanımı ile inme önlenebilmesi üzerine çalışmıştır(76). Bu çalışmada iskemik inme dahil veno-okluziv hastalıklı, ayrıca diyabet veya hipertansiyon gibi vasküler hastalık riski taşıyan toplam 20536 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya total kolesterol düzeyi ≥135 mg/dL olan hastalar dahil edilmiştir. Birinci grup hastaya 40 mg/gün simvastatin, ikinci gruba plasebo tedavisi verilmiştir. Bu çalışma inme öyküsü olan hastalarda statin tedavisinin yeni gelişecek inme riskini azaltmadığı ancak eşlik eden koroner arter hastalığı ya da diyabeti olan inmeli hastalarda, tekrarlayan inme insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle koroner arter hastalığı olmayan hastalarda statin tedavisinin inme riski üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır(76).

2.3.2.1.7. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivitenin inme dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörü üzerinde faydalı bir etki yaptığını gösteren önemli kanıtlar vardır. Fiziksel aktivite ve inme hakkındaki mevcut araştırmaların bir derlemesinde, orta veya yüksek derecede aktif olan bireylerin daha az aktif bireylere oranla inme insidansı ve mortalite riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir(77). Bu durum hareketli yaşamın, kan basıncı kontrolü,

kan glikoz regülasyonu, kilo kontrolü ve kardiyovasküler hastalık riskin indirgenmesi üzerine olan olumlu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir(37, 78-80).

Aktivitenin belirgin yararlarına rağmen sedanter yaşam yaygınlığını sürdürmektedir(81, 82). Bu davranış biçimi inme riskini arttırdığı kadar, tekrarlayan inme hastalarında iyileşme sürecini de aksatmaktadır. İnme sonrası kardiyovasküler sistemi korumak ve fiziksel kapasiteyi arttırabilmek için aerobik egzersiz ve denge eğitimini destekleyen çalışmalar vardır(83-85).

Fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi ve egzersiz fiziksel performansı ve fonksiyonel kapasiteyi optimize edebilir, böylece tekrarlayan inme riski azaltılmış olunur(78).

2.3.2.1.8. Alkol tüketimi

Alkolün inme riski üzerine etkisi tartışmalıdır. Kronik alkolizm ve ağır içiciliğin tüm inme alt grupları için risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır(86-88).

İskemik inme için yapılan birçok çalışmada birçok farklı sonuç elde edilmiştir. Ama genel olarak hafif ve orta düzeyde alkol alımının koruyucu, ağır içiciliğin ise inme riskini arttırıcı etkisi olduğu söylenebilir(86, 89-91).

Hafif ve orta alkol tüketimiyle iskemik inme riskinin azalıyor olmasının nedeni, HDL konsantrasyonunu artırıyor, trombosit agregasyonunu azaltıyor ve düşük plazma fibrinojen konsantrasyonuna yol açıyor olması ile ilişkili olabilir(92-94). Ağır alkol tüketimi ile iskemik inme riski artar. Çünkü alkolle hipertansiyon indüklenir, hiperkoagülabilite ortaya çıkar, serebral kan akımı azalır(86, 95).

2.3.2.1.9. Beslenme

İnmeden korunma için meyve ve sebze tüketiminin arttırılması da tavsiye edilmektedir. Omega 3 yağ asidi, folik asit, B vitamini tüketimi ile ilgili bilgiler tutarsızken, antioksidanlar önerilmemektedir. Yapılan birtakım çalışmalar ile sodyum tüketiminin azaltılmasının inme riskini düşürebileceği tespit edilmiştir(96).

Beslenme düzeninin iyileştirilmesi, etkisi ispatlanan risk faktörlerinin kontrolü üzerine olumlu etkilere sahip olduğundan önemlidir.

2.3.2.2. Önlenemez risk faktörleri

2.3.2.2.1 Yaş

İnme risk faktörleri arasında en önemlilerinden biri yaştır. Tüm inme olgularının %95'i 45 yaş üzeri kişilerde, üçte ikisi 65 yaş ve üzeri kişilerde gözlemlenmiştir. Mortalite riski yaşla beraber arttığı gibi, inme fetal evreler dahil her yaşta görülebilir(97).

NOMASS çalışmasında 45 yaşa kadar inmenin nedeninin kriptojenik olduğu, ancak 65 ve üzeri yaş grubundaki inmelerde bu nedenin yerini kardiyoembolik olayların aldığı görülmüştür(98).

2.3.2.2.2. Cins

Erkekler özellikle orta ve ileri yaş dönemlerinde inme riskine sahiptir. Genel olarak erkeklerin kadınlardan inme için %19 daha riskli kabul edildiği söylenebilir. Ancak cinse ait bu risk ileri yaşta kadınlar ile eşitlenir. Erkeklerde kadınlara oranla artmış riskten 65 yaş altı grup için bahsedilebilir(99).

Genel inme mortalitesi erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Ancak inme alt tiplerine bağlı mortalite oranlarında cinsiyetin etkisi çok az bilinmektedir. ABD'de 633229 iskemik inmeli hastayı içeren bir çalışmada beyaz kadınlarda beyaz erkeklere oranla mortalite daha yüksek bulunmuş, ancak bu durum diğer ırklara mensup kişilerde geçerli olmamış ve her inme subtipi için kadın erkek ve mortalite oranı değişmiştir. Bu çalışmada 65 yaş ve üzeri için kadınlar, 65 yaş altı için erkekler daha riskli saptanmıştır(100).

2.3.2.2.3. Etnik köken

İnme için insidans ve mortalite oranlarının, farklı etnik gruplar arasında değiştiği bilinmektedir. Bu durum genetik veya genetik olmayan farklılıklardan kaynaklanır. Siyah ırka mensup kişiler beyaz ırka oranla daha risklidir(101).

Kuzey Manhattan Çalışması'nda (North Manhattan Study) beyaz ırkta latin ve siyah ırka oranla kardiyoembolik inmenin daha çok görüldüğü, buna rağmen insidans hızının daha düşük olduğu gösterilmiştir(102).

2.3.2.2.4. Bölge

İnme görülme oranlarının bölgesel farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Bu farklılıklar sadece bölge ile ilgili değil, multifaktöriyeldir.

Global olarak inme mortalitesi coğrafi dağılım özelliği gösterir. Kuzey Asya, Doğu Avrupa, Orta Afrika ve Güney Pasifik'te inme daha yaygındır(103). Bu tür coğrafi farklılıkların nedeni belirsizliğin korumaktadır. En güçlü hipotez, inme için kesin risk faktörü olan etenlerin de coğrafi dağılım gösteriyor oluşudur. Diğer güçlü hipotezler sosyoekonomik durum, yaşam tarzı, enfeksiyon oranları, bakıma erişim arasındaki farkların bulunmasıdır(32).

2.3.2.2.5. Kalıtım

Bilinen inme risk faktörlerinin ailevi yatkınlıkla ilintili olmaları nedeni ile iskemik inmede de ailesel özelliklerden bahsedilebilir.

Bunun yanı sıra 2012 yılında yapılan METASTROKE çalışmasında 12389 iskemik inmeli olgu incelenmiş, inme ile ilgili olabileceği düşünülen gen grupları izole edilmiş ancak subtipler için bir öngörüde bulunamamıştır. Ayrıca çalışmaların genişletilmesi gerektiğine de vurgu yapılmıştır(104).

2.3.3. İnflamatuar süreç

Beyin damar oklüzyonu ile başlayan hücresel düzeydeki hipoksi, inflamatuar yanıtı başlatan ilk olaydır. Serebral kan akımındaki ani ya da ciddi blokajlar, hücrelere oksijen ve glikoz sunumunu bozar ve sonucunda toksik metabolitlerin oluşmasına neden olur. Nöronlarda hipoksiden korunabilmek için alternatif enerji depoları yoktur. Oluşan hipoksi, hücresel düzeyde adenozin trifosfat (ATP) düzeyleri düştüğünde iskemik hasara, bu hasar da iyonik imbalansa neden olur. Nöronlar eğer kan akımı 25ml/100gr/dk'nın altına düşerse ölürler(105).

İskemi sonrası oluşan inflamatuar yanıt, öncelikle yerleşik hücrelerin (mikroglialar) hızlı aktivasyonu ile başlar. Bu aktivasyonu granülositlerin, monosit ve makrofajların, T hücrelerin ve iskemik beyin alanındaki diğer hücrelerin aktivasyonu izler. İskemik inmenin akut fazında (dakikalar ile saatler arası) hasarlı alandan proinflamatuar (sitokin ve kemokinler), inflamatuar mediyatörler ve serbest oksijen radikalleri hızla salınır(106).

Bu sitokinler serebral endotel hücrelerinden ve lökosit yüzeyinden adezyon moleküllerinin sentezini indükler. Böylece lökosit adezyonu ve ekstraselüler alandan lökosit migrasyonu katalizlenmiş olur. Subakut dönemde (saatler ile günler arası) infilte olan lökositlerden kemokin ve sitokinler salınmaya devam eder. Fazlaca serbest oksijen radikallerinin salınımı ve matriks metallopeptidaz (MMP) üretimi/aktivasyonu (özellikle MMP-9) mikroglia aktivasyonunu daha da arttırır ve lökosit infiltrasyonunu hızlandırır. Bu durum beyin kan akımını daha da bozarak beyin ödemi ve nöronal ölümün hızlanmasına, belki ilerleyen sürelerde hemorajik transformasyona neden olur(107). Ancak bu mediyatörlerin (özellikle MMP-9) iyileşme sürecinde rejenerasyon ve nörovasküler remodelling evresinde de önemli rolü bulunmaktadır(106).

2.3.3.1. Mikroglialar ve kan makrofajları

Mikroglialar iskemi başlangıcının akabindeki ilk birkaç dakika içinde hızla aktive olurlar. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, sitokinler (IL-1β, IL-6, TNF-α) ve MMP-9 aracılığıyla serbest oksijen radikalleri oluşumuna yol açar ve bu oluşum nörotoksisiteden sorumludur. Salgılanan bu mediyatörler ile beyinde kapiller permeabilite artar, hasarlı alana kemotaksi başlar(108).

Postiskemik mikroglial proliferasyon, fokal serebral iskemiden 48-72 saat sonra zirve yapar ve ilk hasardan sonra birkaç hafta kadar yüksek kalır. Hızlı gelişen bu mikroglia yanıtının tersine, migrasyonla hasarlı alana gelen kan makrofajları genellikle birkaç saat ila birkaç gün arasında değişen bir gecikmeyle beyin dokusuna yerleşirler. Bununla beraber beyinde yerleşik bulunan mikroglialar ile kan makrofaj/monositleri işlevsel olarak benzerdir. (109, 110).

Çoğu güncel veriler, kan makrofajlarının, inme sonrası 3-7. günlerde, en çok iskemik beyin dokusuna yerleştiklerini göstermiştir(109, 110).

2.3.3.2. Nötrofiller

Çeşitli lökosit serileri arasından, iskemik beyin dokusuna ilk infiltre olan hücrelerdir. Postiskemik 30. dakika ile birkaç saat arasında infiltrasyon başlar, 1-3. günlerde pik yapar ve zamanla azalırlar. İskemik beyin dokusunda 7 ila 15 güne kadar yüksek sayıda kalırlar(111). Bu sürede infiltre olan nötrofil ve lökosit sayısının iskemik inmenin şiddeti ile doğru orantı gösterdiği ispatlanmıştır(112).

Nötrofillerin aktivasyon ve agregasyonunun iskemik inmenin patogenezindeki rolünü açıklayan bir takım olası mekanizmalar sıralanmıştır. Bunlar;

- NADPH oksidaz ve miyeloperoksidaz (MPO) aşırı üretimi yoluyla, aşırı serbest oksijen radikalleri üretimi (hipokloröz asit ve süperoksit vb.)
- Çeşitli proinflamatuar sitokinlerin (IL-1β, IL-6, TNF-α) ve kemokinlerin (MCP-1, MIP-1α, IL-8) salınımı
- Elastaz ve MMP salınımı (en çok MMP-9) Lökosit β2-integrinlerin (Mac-1 (CD11b/CD18), LFA-1) ve doku adezyon moleküllerinin (PSGL-1, L-selektin) ekspresyonu olarak sıralanabilir.

Bu mekanizmalarla infiltre olan nötrofil sayısı artacak ve dolayısıyla iskemiye İnflamatuar yanıt şiddetlenecektir(106, 111, 113).

Nötrofil infiltrasyonun, sistemik inflamasyon artışı olan bireylerde, iskemik inmenin patogenezinde rol oynayabileceğini düşünülmektedir. Enfeksiyon varlığında inme geçiren hastalarda, dolaşımdaki toplam lökosit ve nötrofil sayıları ile lökosit-trombosit agregasyon ve aktivasyonu artar. Daha önce sayılan moleküler düzeydeki mekanizmalar nedeni ile hâlihazırda enfeksiyonu mevcut iskemik inmeli hastada kliniğin kötüleşmesi beklenebilir(112, 114).

2.3.3.3. T Lenfositler

Yapılan çalışmalarla lenfositlerin, beyin iskemik hasarının devam eden evrelerinde yer aldığı gösterilmiştir. T lenfositlerin geç dönemde (3.günden sonra) iskemi bölgesinde gözlendiği kabul edilmekle beraber son yıllardaki çalışmalarda, ekstravasküler alanda 24. saat ve sonrasında görülebildiği söylenmektedir(115). Ayrıca T lenfositlerin alt gruplarının farklı roller üstlendiği bilinmektedir.

CD4+ ve CD8+ T Hücreleri

T lenfositler ne iskemik inme şiddeti arasındaki korelasyonu gösterebilmek için birtakım çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada CD4+ ve CD8+ hücrelerin İnflamatuar ve trombojenik yanıtta rol aldığı, serebral infarktı derinleştirdiği ve nörolojik defisit oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir(116). Dahası, deneysel çalışmalar CD4 + TH1 (T helper-1) hücrelerinin inme patogenezinde IL-2, IL-12, IFN-γ ve TNF-α'yı içine alan proinflamatuar sitokinlerin salınımı ile önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

Hâlbuki CD4 + TH2 (T helper-2) hücreleri IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi anti-inflamatuar sitokinler aracılığıyla koruyucu rol oynarlar(117).

Treg (regülatör T) Hücreler

Treg hücreleri, fizyolojik koşullarda çeşitli santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları ve sistemik inflamatuar hastalıklarda immün yanıt kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Treg hücreleri proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimini ve iskemik alandaki lenfositlerin ve mikrogliaların infiltrasyonunu ve / veya aktivasyonunu modüle eder. Böylece sekonder olarak infarkt alanının genişlemesini önlerler(118).

Treg hücreleri, gecikmiş dönem beyin hasarına neden olan TNF-α ve IFN-γ'nın artmış üretimini antagonize eder. Bu antagonizma, salınan IL-10 aracılığıyla olur. Bu etki Treg hücrelerinin serebroprotektif etkisidir. Bu nedenle Treg hücrelerinin depresyonu, gecikmiş dönemde iskemik beyin hasarını derinleştirir ve fonksiyonel kapasite azalır(118).

γδT Hücreleri (Gama/delta T Hücreleri)

γδT hücreleri, edinilmiş bağışıklığın komponentlerinden biridir. Yüzeylerinde farklı bir T hücre reseptörüne (TCR) sahip, T hücrelerinin küçük bir alt kümesini temsil ederler(119).

T hücrelerinin çoğunluğu "α ve β TCR zincirleri" adı verilen iki glikoprotein zincirinden oluşan bir TCR'ye sahiptir. Aksine, γδT hücrelerinde TCR, bir γ ve bir δ zincirinden oluşur. Bu grup T hücreleri, α ve β TCR zincirleri taşıyan hücrelerden çok daha az rastlanan hücrelerdir. γδT hücrelerinde inflamatuar cevaba neden olan durumlar henüz net aydınlatılamamıştır. Bu hücrelerin "savunma ilk hattı", "regülatör hücreler" ya da "doğal ve edinsel bağışıklık arasındaki köprü" olarak görev alıyor olduğu tahmin edilmektedir(119).

İmmunohistokimyasal tekniklerle elde edilen veriler, γδT hücrelerinin infarkt sınırına iskemiden 4 gün sonra lokalize olduğunu göstermektedir. Hücre içi sitokin boyama, γδT hücrelerinin önemli bir IL-17 kaynağı olduğunu doğrulamıştır(120).

Hayvan deneylerinde TCR-γδ-spesifik antikor ile tedavi edilen iskemik inmede, infarkt alanında belirgin azalma sağlanmıştır(120).

2.3.3.4. Diğer inflamatuar hücreler

Dendritik Hücreler (DC)

Bu hücrelerin asıl görevi, antijenik materyali işleyerek bağışıklık sisteminin diğer hücrelerine sunmak ve dolayısıyla etkili bir antijen sunucu hücre (APC) olarak işlev görmektir. Plazmasitoid (pDC) ve miyeloid (mDC) dendritik hücreler olmak üzere iki ana serisi vardır(121). mDC'ler bakteri ve mantarlara karşı immün yanıt oluşturur ve IL-12 salarlar. pDC'ler ise viral enfeksiyonlara karşı IFN-α salarlar. mDC'ler ve / veya pDC'ler, birçok proinflamatuar hastalıkta ve özellikle aterosklerotik olaylarda rol oynarlar(122).

Yapılan bir çalışmada, akut iskemik inme hastalarında, semptom başlangıcından 24 saat sonra dolaşımdaki DC'lerde belirgin fakat geçici bir düşüş olduğu saptanmıştır. BT taramasında geniş infarkt boyutuna sahip hastalarda mDC, pDC ve total DC'lerin, daha küçük infarkt alanına sahip inmeli hastalara nazaran sayıca anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur(122).

Mast hücreleri (MC)

İnsanlarda ve birçok canlı türünde diensefalik parankim, talamus ve serebral kortekse lokalize olarak bulunurlar. İntra ve ekstravasküler alanın ayrım zonunda, subendotelyal ve perivasküler alana konumlanmışlardır(123). Proinflamatuar sitokinlerle güçlü fibrinolitik, proteolitik ve vazodilatör mediyatörler salarlar. Konumları ve bu özellikleri nedeni ile ortaya çıkan patolojilere karşı ilk hat savunma hattı oluşumunda önemli yer alırlar(124).

İskemik inmede mast hücrelerinin fonksiyonlarını göstermede deneysel çalışmalar yapılmıştır. Sonucunda MC'nin kan beyin bariyeri permeabilitesini düzenlediği, beyin ödemi formasyonunu ve lokal nötrofil infiltrasyonu üzerine etkili olduğu bulunmuştur(124).

2.3.4. Patofizyoloji

Serebral vasküler oklüzyona bağlı bozulmuş kan akımı, patolojik hasara neden olur. Bozulmuş kan akımının derecesine ve süresine bağlı olarak semptomatoloji değişir. İskemi, nöronlarda membran potansiyellerinin kaybına neden olur. Buna "anoksik depolarizasyon" denir(125).

Kısa süreli fokal iskemilerde, hipoksiye en duyarlı olan (hipokampusun CA1 ve CA4 alanlarındaki piramidal nöronlar gibi) nöronlar ölürken, glial hücreler ve diğer

nöronlar korunabilir. Bununla birlikte, yaklaşık 1 saatlik fokal iskemi; nöronların, glianın ve etkilenmiş vasküler yataktaki diğer destekleyici hücrelerin ölümü ile karakterize serebral infarkta neden olur. İskemi 1 saatten fazla sürdüğünde, düşük kan akımından en çok etkilenen bölgenin ortasından başlayan bu infarkt alanı, zamanla maksimum hacmine doğru çevresel olarak büyür. Beyin dokusuna oksijen temininin yoksunluğu, iskemik kaskadın aktivasyonuna neden olur ve bir dizi moleküler mekanizma aktive edilir(125).

ATP'nin tükenmesi ve sonuç olarak yüksek seviyelerde laktat ve hidrojen iyonu açığa çıkarır. Bu hidrojen iyonları, astroglial hücre hasarıyla sonuçlanan demir iyonu aracılı serbest radikallerin oluşumunu kolaylaştırır. İyon pompaları da dahil olmak üzere enerji bağımlı mekanizmaların çalışmaması, membran iyon gradiyentinde bozulmaya, selektif ve non-selektif iyon kanallarının açılmasına ve çoğu hücre içi ve hücre dışı hücre iyonların konsantrasyonunun her iki alanda dengelenmesine (anoksik depolarizasyon) yol açar. Böylece potasyum (K^+) iyonları hücre dışına çıkar; sodyum (Na^+), klor (Cl^-) ve kalsiyum (Ca^{++}) hücre içine girer. Böylece birçok uyarıcı nörotransmitter (glutamat, aspartat) potansiyel olarak toksik konsantrasyonlarda salınır(125, 126).

Hücre içi Ca^{++} yükselmesinin potansiyel olarak zararlı süreçleri hızlandırdığına dair kanıtlar vardır. Ca^{++}, hücre membranına bağlı bulunan gliserofosfolipidleri serbest yağ asitlerine hidrolize eden fosfolipazları aktive eder. Bu da diğer membran lipitlerinin serbest radikal peroksidasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca Ca^{++}, hem yapısal proteinleri hem de serbest radikal mekanizmasını başlatan nitrik oksit (NO) sentazı lizise uğratan proteazları da aktive eder(127).

Bu mekanizmaların dışında, iskemik kaskatta inflamatuar hücrelerin rolü gösterilmiştir. Genellikle revaskülerizasyon sonrası, reperfüzyon meydana geldiğinde iyi klinik sonuçlar görülebildiği gibi ek beyin hasarı da oluşabilir. Lökositler, serbest radikal ve sitokin oluşumuna neden olurlar(126).

Reperfüzyon süresince salınan ajanlar, beyaz kan hücrelerinin damar duvarlarına adezyonunu, serbest oksijen radikallerinin oluşumunun sınırlanmasını ve nöronal tamiri teşvik ederek, beyni ek yaralanmalara karşı koruyabilir(126).

2.3.5. Akut inmede tanı

İnme bir sendromdur. Genel olarak, iskemik (vakaların %85'i) veya hemorajik (vakaların %15'i) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Hemorajik inme kendi içinde

intraserebral hemoraji ve atravmatik subaraknoid kanama olarak iki gruba ayrılır. İskemik inmenin klinik prezantasyonu, hafif inme veya geçici iskemik atak ile çok şiddetli (majör iskemik inme) arasında değişen şiddettedir. Ancak altta yatan nedenler çoğunlukla aynıdır(15).

İnme sendromları, ani başlangıçlı nörolojik defisitler olarak kendini gösterir. Semptomlar beyinde etkilenen bölgeye bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Bu çeşitlilik arteriyel anatomi ile tanımlanır. İnme sendromu yaratan durumun nedenini araştırmak için, tüm inme tiplerinde öncelikle nörogörüntüleme gerekir(15).

İnmelerin %90'ı supratentoryaldir. Supratentoryal inmeler genel olarak fasial asimetri, kas güçsüzlüğü ve dizartri ile kendini gösterir. İnfratentoryal ve posterior dolaşım inmeleri diplopi, bulber semptomlar, disfaji, unilateral dismetri ve koordinasyon bozukluğu gibi çeşitli ilave semptomların yanı sıra bilinç düzeyinin azalmasına da neden olur. Baş, yüz ya da boyun ağrısı yardımcı bir semptom olmasına rağmen, inme genellikle ağrısızdır(15).

İnme tanısında anamnez ve fizik muayenene önemlidir zira semptomlar ve bulgular, beynin etkilenen bölgeye göre muazzam olarak değişir. Ancak akut nörolojik semptomların aniden ortaya çıkması ve birkaç dakika içinde zirve yapması, aksi kanıtlanana kadar inme sayılmalıdır(15).

2.3.5.1. Semptomlar ve bulgular (15)

Tablo 2.3. En Sık Görülen İnme Semptom ve Bulguları

Semptomlar ve Bulgular	**Prevalans**
Semptomlar	
Ani başlangıç	%96
Subjektif kol güçsüzlüğü	%63
Subjektif bacak güçsüzlüğü	%54
Subjektif fasial güçsüzlük	%23
Konuşma bozukluğu	%53
Parestezi (kol)	%20
Parestezi (bacak)	%17
Baş ağrısı	%14
Baş dönmesi	%13
Bulgular	
Parezi (kolda)	%69
Parezi (bacakta)	%61
Disfazi ya da dizartri	%57
Hemiparetik veya ataksik yürüyüş	%53
Fasial parezi	%45
Göz hareketlerinde bozukluk	%27
Görme alanı bozukluğu	%24

2.3.5.2. Klinik değerlendirme

Hastanın inme semptomları ile başvurusundan itibaren klinisyen zamanla yarışmaktadır. Hasta acil servise giriş yaptığı andan itibaren;

Önce A, B, C (hava yolu, solunum ve dolaşım) kontrol edilir. İnme geçiren bazı hastalarda bilinç seviyesi değişir ve entübasyon gerekebilir. Ateş, nabız, kan basıncı ve oksijen satürayonunu içeren vital bulular hızla bakılmalı ve hasta monitörize edilmelidir. Hipoksik hastalara oksijen desteği sağlanmalıdır çünkü hipoksi, iskemiyi derinleştirebilir. Entübasyon gerekmediğine karar verilirse 2 litre/dk. nazal kanülle oksijen desteğine başlanmalıdır(128).

Nadiren de olsa aritmi veya başka eş zamanlı kardiyak nedenlerle dolaşım instabilitesi gözlenebilir. Bu nedenle hızlıca EKG (elektrokardiyografi) çekilmelidir. Özellikle ağır ve orta ciddiyetteki inme hastaları monitörize takip edilmeli, 15 dakikalık periyodlarla monitör kontrol edilmelidir(128).

Kan glikoz seviyesi hızlıca ölçülmelidir (tercihen yatakbaşı ölçüm). Hipo-hiperglisemi nörolojik defisite neden olabilir ve bu durum inme tablosu ile karışabilir(128).

İntravenöz (IV) damar yolu erişimi sağlanmalıdır. Bu damaryolu varsa defisit olan bölgenin karşı tarafından açılmalıdır(128).

Tam kan sayımı, biyokimya profilleri ve koagülasyon çalışmaları da dahil olmak üzere diğer laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır. Genç hastalarda ve uyuşturucu kullanımından şüphelenilen diğer hastalarda yapılabiliyor ise toksikoloji taraması yapılmalıdır. Doğurgan çağdaki kadın hastalarda β-hCG (β-human chorionic gonadotropin) istenmelidir(128).

Bu arada hastanın ağırlığı ölçülmeli ya da tahmin edilmelidir. Olası ilaç infüzyonu için IV ilaç pompası bulundurulmalıdır(128).

Bu noktada kontrastsız BBT planlanmalı, hastaya BBT öncesi aspirin veya diğer antiplatelet ajanlar, heparin ve varfarin verilmemelidir. Hasta potansiyel trombolitik adayı ise yine bu tedaviler verilmemelidir(128).

Nörolojik defisiti derecelendirmek için hızlı bir fizik bakı yapılmalıdır(15).

Konuşma ve mekânsal algı:

- Afazi ya da inkooperasyon varlığı araştırılır.
- Görme alanı: Hemianopsi veya kuadroanopsi varlığı araştırılır.
- Hemiparezi: Fasial asimetri, kol ve bacaklarda kas gücü kaybı araştırılır.
- Hemianestezi: Yüz, kol ve bacak üzerine hafif dokunuşlarla kontrol edilir.
- Koordinasyon ve yürüme: Mümkünse, hasta ayağa kaldırılıp yürütülür.

Oluşan engellilik durumu değerlendirilir. NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skorlaması yapılır(15).

NIHSS = 0-5: Geçici iskemik atak (NIHSS = 0 ve muayene bulguları yok) veya minör inme (NIHSS 1-5)

NIHSS = 6-10: Orta derecede inme

NIHSS = 11-20: Orta ila ciddi derecede inme

NIHSS ≥ 20: Ağır, hayatı tehdit eden inme

Tablo 2.4. NIHSS (The Natıonal Instıtutes Of Health Stroke Scale), NIH inme skalası

1a. Bilinç düzeyi	
Alert	0
Uykuya eğilim	1
Stupor	2
Koma	3
1b. Bilinç düzeyi soruları	
İki soruya doğru cevap	0
Bir soruya doğru cevap	1
İki cevap da yanlış	2
1c. Bilinç düzeyi emirleri	
İkisini de doğru yapıyor	0
Birini doğru yapıyor	1
İki emri de yanlış yapıyor	2
2. Bakış	
Normal	0
Parsiyel bakış parezisi	1
Forse deviasyon, total parezi	2
3. Görme alanı	
Görme kaybı yok	0
Parsiyel hemianopsi	1
Komplet hemianopsi	2
Bilateral hemianopsi	3
4. Fasial paralizi	
Normal, simetrik	0
Minör paralizi	1
Parsiyel paralizi	2
Komplet paralizi	3
5.6.Motor Güç (Kol –sağ/sol- Bacak –sağ/sol-)	
Normal	0
Sürüyor	1
Yerçekimini yeniyor	2
Yerçekimini yenemiyor	3
Hareketsiz	4
7. Ekstremite ataksisi	
Yok	0
1 ekstremitede	1
2 ekstremitede	2
8. Duyu	
Duyu kaybı yok	0
Hafif veya orta derece kayıp	1
Ciddi veya total kayıp	2
9. Konuşma	
Normal, afazi yok	0
Hafif-orta derece afazi	1
Ciddi afazi	2
Konuşmuyor, global afazi	3
10. Dizartri	
Normal	0
Hafif-orta derecede	1
Ciddi derecede	2
11. İhmal /dikkat dağınıklığı	
Normal	0
Görsel / dokunsal / mekânsal / kişisel dikkat dağınıklığı	1
Derinlemesine dikkat dağınıklığı	2

2.3.5.3. Laboratuvar

İnme benzeri nörolojik semptomlar yaratan patolojilerin ekartasyonu açısından kan numunesi almak önemlidir. Temel olarak hastane başvurusunda tam kan sayımı, geniş biyokimyasal parametreler ve koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır(128).

Örneğin hipo-hiperglisemi hem inmenin şiddetine katkıda bulunur hem de inme ile karışan semptomlar yaratır. Metabolik bozuklukların tanımlanması için kan testleri çalışılmalıdır. Çünkü hem hipoglisemi, hem de nonketotik hiperosmolar durum, fokal nörolojik bozukluklarla kendini gösterebilir. Bu bozukluklar kan glikozunun ayarlanmasıyla geri döner. Ayrıca hiperglisemi, iskemik inmenin sonlanımını olumsuz yönde etkileyebilir(129).

Diğer bir örnek de sodyum imbalansı üzerinden verilebilir. Hiponatremi serebral ödemi artırarak iskemik inmenin sonlanımını kötü yönde etkileyebilir. Dehidratasyonun eşlik ettiği hipernatremi hastada bilinç bozukluğu ile kendini gösterebilir(130).

Hiperkalsemi hiperkoagülabilite yaratır(131).

Biyokimya testleri ile saptanabilen karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları hastada bilinç düzeyini kendi başına değiştirebilir(130).

2.3.5.4. Görüntüleme

Kesin tanı için nörogörüntüleme görüntüleme gereklidir. Günümüzde mevcut görüntüleme hızlı uygulanabilirliği ve yaygın oluşu nedenli kontrastsız BBT'dir. Ehil klinisyenlerce yorumlandığında, BBT %95'lik doğruluk oranıyla hemorajik inmeyi (intraserebral veya subaraknoid kanama) dışlayabilir. BBT aynı zamanda majör iskemik inme olgularının üçte ikisinde tanı koydurucudur ancak minör inme tanısında oldukça duyarsızdır(132).

Küçük infarkt alanları BBT'nin çözünürlüğü ile gözlenemez. Bu nedenli minör iskemiler BBT ile ekarte edilemezler. MR, geçici iskemik atak veya minör iskemik inme sırasında beyin iskemisini saptamak için daha fazla uzamsal çözünürlüğe sahiptir. Şüphe dahilinde MR görüntülemeyi seçmek önemlidir(133). Geçici iskemik atak ya da minör inme sırasında görülen küçük infarktlar için MR daha yüksek duyarlılığa sahip olsa da tedavi sunmak için zaman baskısı bulunmayan durumlarda kullanılmalıdır. Unutulmamalıdır ki inme klinik bir tanıdır(134).

Akut inme sendromlarının tüm prezantasyonları için kontrastsız BBT'nin hemen ardından BT anjiyografi önerilir. İnmeyi takip eden birkaç gün içerisinde oklüde olan intrakraniyal arterin tanımlanması ve eksternal karotis, eksternal vertebra, aortik ark ve proksimal büyük damarların değerlendirilmesi; hem GİA, hem minör iskemik inme, hem de majör iskemik inmenin tedavisi için gereklidir(134).

2.3.6. Tedavi

İnmeli hastanın tedavisinin uygun terapötik zaman aralığında etkili şekilde yapılabilmesi için hiperakut olarak değerlendirilmesi karmaşık bir süreçtir. Yıllar içinde miyokart enfarktüsü ve travma hastalarına yaklaşımda olduğu gibi, iskemik inmeli hastaya yaklaşımda da standardize algoritmalar oturtulmuştur. Çeşitli dernekler (NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke) ve gruplar, inmeli hastalar için, hastane öncesi dönemi ve acil servis müdahalesini düzenleyen kılavuzlar yayınlamışlarıdır(135).

2.3.6.1. Reperfüzyon stratejileri

Reperfüzyon tedavisinin amacı iskemik bölgeye kan akımını arttırmak ve dolayısıyla akut infarkt alanının boyutunu sınırlamaktır. Trombolitik ajanlar, oklüde arterlerin rekanalizasyonu ile serebral perfüzyonu yeniden sağlayabilirler. İntravenöz ya da intraarteriyel olarak uygulanabilirler. Trombüse mekanik olarak müdahale etmek de diğer bir seçenektir. Bu girişimsel işlem tek başına ya da Trombolitik tedaviler ile kombine olarak uygulanabilir(136).

İntravenöz Trombolitik Tedavi

Birçok IV Trombolitik ajan günümüzde mevcut olmakla beraber akut inmede yalnızca streptokinaz (SK) ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (r-tPA) kapsamlı olarak çalışılmıştır.

Yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü üç büyük çalışmada, iskemik inme tanısı alan hastalara başvurularından itibaren ilk 6 saat içinde kardiyak dozlarda SK verilmiş, fayda görülmemiştir. Ayrıca SK verilen grupta intrakraniyal kanama görülme ve mortalite oranlarında artış olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle günümüzde inmede SK tedavisinden büyük ölçüde uzaklaşılmıştır(137, 138).

Öte yandan, IV r-tPA'nın trombolitik tedaviye uygun olan inmeli hastalarda hem emniyetli hem de etkin olduğu kanıtlanmıştır. Akut iskemik inme için günümüzde tek onaylanmış tedavi r-tPA olan alteplazdır(136).

1996 yılından bu yana alteplaz, iskemik inmede FDA (Food and Drug Administration) onayına sahiptir. Aynı sene içerisinde AHA/ASA kılavuzlarında da öneri olarak yayınlanmıştır. Dozu 0,9mg/kg, maksimum doz 90mg olarak belirlenmiş, hesaplanan dozun %10'unun bolus olarak yapılması, kalan ilaç dozunun 60 dakikada infüzyonu önerilmiştir. Bu öneri günümüzde halen geçerlidir(139).

Trombolitik tedavi öncesinde hastaların uygunluğu değerlendirilmelidir.

Trombolitik Tedaviye Dahil Edilme Kriterleri (Endikasyonlar)(33):

- 18 yaş ve üzerinde olma
- Semptom başlangıç süresinin 3 saat ve altında olması
- Gözlenebilir nörolojik bulguların eşlik ettiği tanı almış iskemik inme

Trombolitik tedavide hariç tutulma kriterleri (Mutlak Kontrendikasyonlar) (33):

- Son 3 ayda geçirilen iskemik inme ya da bilinen ciddi kafa travması öyküsü
- Subaraknoid kanama düşündüren nörolojik semptomlar
- Son 7 gün içinde kompresyon yapılamayacak alana arteriyel ponksiyon öyküsü
- Geçirilmiş intrakraniyal yada intraspinal cerrahi
- Yüksek kan basıncı (SKB > 185 mmHg ya da DKB > 110 mmHg)
- Aktif iç kanama
- Trombosit sayısı < 100.000/mm³
- 48 saat içinde heparin kullanımı, uzamış aPTT (aktive Parsiyel tromboplastin zamanı) ile birlikte
- Halen antkoagülan kullanıyor olma, PT (protrombin zamanı) > 15sn ve INR (International Normalized Ratio) > 1,7 ile birlikte
- Bilinen direk trombin inhibitörü ya da direk faktör Xa inhibitörü kullanımı, anormal sensitif laboratuvar testleri ile birlikte
- Kan şekeri < 50 mg/dL (2,7 mmol/L)
- BBT'de multilober infarkt bulguları (hipodansite > 1/3 serebral hemisfer)

Trombolitik Tedavide Göreceli Hariç Tutulma Kriterleri (Rölatif Kontrendikasyonlar) (33):

- Minör ya da hızla düzelen inme semptomları (spontan düzelen bulgular)
- Postiktal nörolojik bulguların bulgularla beraber, başlangıçta nöbet
- 14 gün içerisinde majör cerrahi ya da ciddi travma geçirmiş olma
- 21 gün içinde gastrointestinal ya da üriner sistem kanama öyküsü
- 3 ay içinde geçirilmiş miyokart enfarktüsü

Bu gruba dahil hastaların, yarar/zarar dengesi hekimce gözetilmeli ve trombolitik tedaviden fayda görebilecek hastalar atlanmamalıdır.

Semptom başlama zamanı belirlenirken hastanın şahitli olarak son görüldüğü sağlıklı saat baz alınmalıdır.

Antikoagülan ya da heparin kullanmayan hastalarda, koagülasyon laboratuvar testleri beklenmeden r-tPA tedavisi başlanabilir. Ancak INR >1,7 veya PT > 15sn değeri saptanırsa tedavi hemen kesilmelidir.

Trombositopeni öyküsü bilinmeyen hastada r-tPA tedavisi hemen başlanabilir ancak trombosit sayısı < 100.000/mm³ saptanırsa tedavi hemen kesilmelidir(33).

AHA/ASA son kılavuzunda trombolitik adayı olan hasta grubunu genişletmek amacı ile güncellemeye gidilmiştir. ABD'de iskemik inme hastalarının sadece %5'ine r-tPA verilebildiği saptanmış, bu durumda en büyük etken olarak acil servise ulaşma süresi gösterilmiştir. Yine de 3 saat içinde acil servise başvurabilen hastaların sadece %29'una trombolitik tedavi verilebildiği görülmüştür. Bu nedenle trombolitik tedavi uygunluk kriterlerinde revizyona gidilme ihtiyacı duyulmuştur. Yeni güncellemede 3 saat sınırını 4,5 saate genişletilebileceği hasta grubundan bahsedilmektedir(140).

3-4,5 Saat Aralığında r-tPA Tedavisi İçin Dahil Edilme Kriterleri (140):

- Gözlenebilir nörolojik bulguların eşlik ettiği tanı almış iskemik inme
- 3-4,5 saat aralığında semptom başlangıcı

3-4,5 Saat Aralığında r-tPA Tedavisi İçin Rölatif Hariç Tutulma Kriterleri (140):

- 80 yaşın üzerinde olma
- NIHSS > 25 (şiddetli inme)
- INR değerine bakılmaksızın oral antikoagülan kullanımı
- Hem diyabet hem de geçirilmiş iskemik inme öyküsü

2.3.6.2 Antitrombotik Tedaviler

Antitrombotik tedaviler, rekürren ve progresif trombüs oluşumunu engellemek için kullanılırlar. Bu kategori; heparin ve heparinoidler, aspirin ve yeni nesil antitrombosit ajanları ve defibrinojene edici ilaçları içerir. Birden fazla çalışma, iskemik inmenin önlenmesinde çeşitli antikoagülasyon ve antitrombositer ajanlar için etkinliğini kanıtlamıştır.

2.3.6.2.1. Heparinler ve heparinoidler

Anfraksiyone (UF) heparin, uzun seneler iskemik inme tedavisinde kullanılmıştır, ancak kullanımı tartışmalıdır. Yapılan 19435 hastayı içeren bir çalışmada, 14 günlük ve 6 aylık morbidite ve mortalite incelenmiş, heparin kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bu nedenle bazı özel inme hastaları haricinde heparin kullanımı rutin önerilmemektedir(141).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), UF heparinin kimyasal veya enzimatik bölünmesiyle üretilir. DMAH preparatlarının UF heparine göre belirgin farmakokinetik avantajları vardır. Kısa zincir uzunlukları nedeniyle, plazma proteinleri, endotel hücreleri ve trombositler için afiniteleri düşüktür. Böylece daha uzun bir yarılanma ömrüne sahip olurlar ve günde birkaç kez uygulanabilirler. Trombositlerle daha az etkileşimde olması, daha az kanama komplikasyonuna yol açar ve heparin kaynaklı trombositopeni riskini ortadan kaldırır. Buna ek olarak, sabit doz olarak verilen tedaviye beklenen yanıt tutarlı ve öngörülebilirdir. Bu nedenle laboratuvar takibi gerekli değildir(142).

Heparinoidler yapısal olarak heparin benzeri, doğal veya yarı sentetik glikozaminoglikanlardır. Heparinlerle benzer antitrombositer özelliklere sahiptirler. Akut iskemik inmede en kapsamlı araştırılan heparinoid, danaparoiddir. Yapılan 1281 akut iskemik inmeli hastada danaparoidin intrakraniyal hemoraji riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve bu tedaviden uzaklaşılmıştır (143).

2.3.6.2.2. Antiplateletler

Asetil Salisilik Asit (ASA)

ASA; iskemik inme, akut miyokart enfarktüsü ve vasküler ölüm riskini plaseboya kıyasla % 13 ile % 25 oranında azaltır(144). Bu nedenle iskemik inmede tercih edilecek ilk antiplatelet ilaç ASA'dır. Günlük dozu 100-300mg/gün'dür(145).

Klopidogrel (CLP)

ASA, klopidogrele kıyasla aterosklerotik hastalığı olanlarda miyokart enfarktüsü ve inme riskini %8,7 oranla daha çok azaltır. Gastrointestinal sistem kanama riski biraz daha azdır ancak klopidogrel ile nötropeni riskleri aynıdır.

Ancak aynı zamanda klopidogrel, semptomatik ateroskleroz (inme ya da miyokart enfarktüsü) öyküsü olan hastalarda daha etkin bulunmuştur (CAPRIE çalışması)(146).

75 mg / gün dozunda uygulanan klopidogrel, özellikle ASA intoleransı olan hastalarda birinci seçenek tedavi olarak kabul edilmektedir(145).

Triflusal

600 mg / gün dozlarında, triflusal ASA'ya benzer bir antiplatelet etkinlik gösterir. Ayrıca daha az hemorajik komplikasyona sahiptir. Bu nedenle birincil tedavi olarak da düşünülmektedir(145).

Dipiridamol (DPR)

Dipiridamol plaseboya kıyasla inme nüksünü %18 oranında azaltsa da, vasküler ölüm üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı için monoterapi olarak kullanılmaz(147).

Silostazol

Yapılan çalışmalar silostazolün (100 mg/12 saat), ASA'dan (81mg/gün) geri kalmadığı gibi, hemorajik komplikasyonların daha az görülmesi nedeniyle inme rekurrensini önlemede daha üstün olduğunu göstermiştir(148).

Halen Çalışılan Diğer Antiplatelet ilaçlar

Sarpogrelat

Sarpogrelatın sekonder inme görülme insidansını ASA'ya benzer şekilde azalttığı, ayrıca hemorajik komplikasyon oranının daha düşük olduğu öngörülmektedir(149).

SCH 530348

Yapılan TRA-TIMI50 isimli çalışmada, kanama riskinin arttığı saptandığından inme hastalarında izlem kesilmiştir. İlaç, iskemik kalp hastalığı veya periferik arter hastalığı olan hastalar için halen araştırılmaktadır(145).

Prasugrel

Bu ilaç daha çok koroner arter hastalığında çalışılmıştır. Peruktan anjiografi ile tedavi edilen hastalarda CPL ile kıyasla sekonder iskemiyi önlemede daha etkin olduğu bulunmuş, ancak kanama riskini arttırdığı saptanmıştır. Bu nedenle GİA ve iskemik inme sonrası erken dönemde önerilmemektedir. Sekonder inmeyi önleme üzerine henüz hiçbir çalışma yapılmamıştır(150).

Tikagrelor

Tikagrelor, CLP ile mukayeseli olarak akut koroner sendromlu hastalar üzerinde araştırılmış, vasküler nedene bağlı olan ya da olmayan nedenlerle gerçekleşen ölümlerin sayısında azalmayı sağlayabildiği tespit edilmiştir. Büyük hemorajik komplikasyonların toplam sayısı her iki ilaç için aynı olmamasına rağmen, ölümcül serebral hemorajilerin yüzdesi tikagrelorda daha az saptanmıştır. Ancak bu ilaç halen iskemik inme hastaları üzerine çalışılmamıştır(151).

Antiplatelet İlaç Kombinasyonları

ASA ve Dipiridamol (ASA/DPR)

Yapılan çalışmalar, ASA / DPR kombinasyonunun, vasküler atakların önlenmesi için ASA'dan üstün olduğunu tanımlayan ilk araştırmadır(152). Bununla birlikte, bu sonuçların geçerliliği metodoloji problemleri nedeniyle sorgulanmıştır. Sistematik bir derlemede ASA/DPR kombinasyonunun, tek başına ASA'ya kıyasla %23 oranında yeni ve ölümcül olmayan inme riskini azalttığı söylenmiştir(153).

PRoFESS çalışması, CLP 75 mg/gün ile ASA 25 mg ve DPR 200 mg kombinasyonunu karşılaştırmıştır. Bu çalışma ASA/DPR'nin sekonder inme önleme, fonksiyonel iyileşme ve bilişsel bozukluğun potansiyel gelişimi alanlarında klopidogrelden daha üstün olmadığını bulmuştur(154).

ASA ve Klopidogrel (ASA/CLP)

Bir çalışma inme veya GİA öyküsü olan hastalarda ASA 75 mg/gün ve CLP 75 mg/gün kombinasyonunun tek başına CLP ile etkinliğini karşılaştırmıştır. ASA/CLP'nin tek başına CLP ile aynı etkinlikte olduğu ayrıca kanama riskini anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır(155). Ancak bu kombinasyonun özellikle altta yatan küçük damar hastalığı bulunan iskemik inmeli hastalar üzerinde çalışmaları devam etmektedir(156).

2.3.6.2.3, Antikoagülan tedavi

Oral antikoagülanlar iskemik inmeli hastalarda birçok kez çalışılmış ve etkinlikleri ispatlanamamıştır.

Örneğin 30mg/gün ASA ile INR değeri 3,0-4,5 tutularak yapılan oral antikoagülan kıyaslamasında, yüksek kanama komplikasyonlarından ötürü çalışma erken sonlandırılmıştır(157).

325mg/gün ASA ile INR değeri 2,4-2,8 aralığında tutularak yapılan varfarin karşılaştırılmasında, iki yıllık sonlanımda gruplar arasında fark bulunamamıştır(158).

Sistemik bir derlemede oral antikoagülanların (hedef INR değeri 2,6'ya kadar) antiplateletlere oranla vasküler ya da nonvasküler nedenlere bağlı mortalite oranlarında azalma sağlayamadığı söylenmiştir(159).

2.3.6.3. Girişimsel tedaviler

İntraarteriyel Tromboliz

Oklüde kan damarı içine trombolitik ajanların direk intraarteriyel (İA) infüzyonu, IV trombolitik tedaviye alternatif veya yardımcı olabilir. Teoride yüksek konsantrasyonlardaki trombolitik ajanın trombüs üzerine doğrudan verilmesi, sistemik yan etkileri en aza indirir. Akut iskemik inmede İA ve IV trombolitik uygulamasını karşılaştıran randomize olmayan çalışmalarda %50 ila %71 oranında rekanalizasyon başarısının, İA uygulama lehine arttığı bulunmuştur(160).

İA tedavide intrakraniyal kanama oranları %2 ila %11 arası değişmektedir(161).

İA infüzyonda kullanılan birincil ajanlar r-tPA, ürokinaz ve proürokinazdır. Hem r-tPA hem de ürokinaz ticari olarak mevcuttur, ancak serebral dolaşımda kullanım için FDA tarafından onaylanmamıştır(136).

İA tedavi kulağa hoş gelse de yaygın kabul görebilmesi için engeller vardır. En önemlisi zamansal sorundur. Çünkü İA trombolitik ancak anjiografik girişim ile direk trombüs üzerine uygulanabilir ki bu durum ciddi zaman kaybına neden olur. Ayrıca bu işlem nöroradyoloji teknikerleri tarafından yapılabilse de, dünyanın birçok ülkesinde bu meslek grubu bulunmamakta ve iş yükü hekime kalmaktadır(162).

Vasküler Girişimsel Prosedürler

Karotid Endarterektomi

Ekstrakraniyal karotis arter stenozunda uygulanabilir. Endarterektomi, semptomatik karotis stenozunun %70'ten fazla olması durumunda, tıbbi tedaviden daha fazla avantaj sunar. İşlemin uygulanacağı söz konusu hastanede cerrahi morbidite ve mortalite oranı %6'nın altında olması koşuluyla, semptomatik karotis stenozu %70 ila %99 arasında ve yaşam beklentisi 5 yıldan fazla olan hastalarda halen endikedir(163).

Perkutan Transluminal Anjiyoplasti

Karotis anjiyoplastisi, fibromüsküler displazili hastalarda, radyoterapiye bağlı lezyonlarda ve endarterektomiyi takiben re-stenozda iyi sonuçlar vermektedir. Ancak mortalite oranları endarterektomiden daha yüksektir. Bu nedenle seçilmiş vakalarda uygulanabilir(164).

Genel yaklaşım, karotis arterinin semptomatik darlıklarında karotis anjiyoplasti, direkt arteriyel rekonstrüksiyon veya anatomik bypass greftleme ile revaskularizasyondur (164).

Ayrıca nadir de olsa, intra-ekstrakraniyal arteriyel anastamoz yapılabilir, ekstrakraniyal vertebral arter stenozu, intrakraniyal arteriyel stenoz ve subklavyan arter stenozunda stent uygulanabilir. Ancak unutulmamalıdır ki, cerrahi girişimler dar bir endikasyon sahasına sahiptir(164).

2.4. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

İskemik inmenin şiddeti ile inme bölgesine infiltre olan nötrofil ve lökosit sayısı arasında doğru orantı olduğundan daha önce bahsedilmişti(112). Sistemik inflamasyon belirteci olarak NLO, çeşitli kanserler ve akut koroner sendromlu hastalarda zayıf prognoz ile ilişkilendirilmiştir(165). Yakın zamanda, NLO'nun iskemik inmeli hastalarda kısa dönem sonuçları tahmin etmede yol gösterici olabileceği gösterildi(166). İlk başvuru anındaki NLO değeri ile mortalite arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(167).

2.5. Platelet Lenfosit Oranı (PLO)

Tam kan sayımı (CBC) örneğinden herhangi bir ek maliyet olmaksızın saptanabilen bir parametre olan PLO'nun da inflamatuar süreç belirteci olduğu bildirilmiştir(168).

İnmeli hastalarda prognostik faktör olarak PLO, NLO'dan daha az çalışılmıştır ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, PLO'nun akut mezenter iskemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi, romatoid artrit ve renal hücreli karsinom gibi çeşitli hastalıklarda yükseldiğini göstermiştir(169).

2.6. EREL Paneli

Prof. Dr. Erel ve Prof. Dr. Neşelioğlu tarafından 2013 yılında geliştirilmiş, oksidasyon ürünlerinin kan düzeylerini ölçmeye yarayan paneldir. Biyokimya tüpüne alınan tek kan numunesi ile native tiyol, toplam tiyol, disülfid, iskemi modifiye albümin ve ferroksidaz ile indeks 1, indeks 2 ve indeks 3 olarak isimlendirilen toplam üç oransal parametre ölçülür. İndeks 1, disülfid native tiyol oranını; indeks 2, disülfid toplam tiyol oranını; indeks 3, native tiyol toplam tiyol oranını ifade eder(170).

Aeorobik canlılarda normal metabolik süreçte sürekli olarak pek çok enzimin katıldığı (NADP oksidaz, ksantin oksidaz ve sitokrom P450 enzimleri vb.) reaksiyonlarla oksidatif ürünler oluşur. Bu ürünler sinyal iletimi, enzim aktivasyonu, immün sistem regülasyonu, gen ekspresyonu, protein katlanması esnasında disülfid bağlarının oluşumu ve apoptozis gibi fizyolojik süreçlerde görev alırlar. Oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasında fizyolojik bir denge vardır ve bu dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır(171). İskemi sonrası gözlenen reperfüzyon hasarı sırasında oksidatif son ürünlerin arttığı bilinmektedir(172).

Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunma rolü üstlenen bileşiklerdir. Plazmada bulunan başlıca tiyoller; albümin tiyolleri, protein tiyolleri, sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ-glutamil sisteindir. Organizmada oluşan reaktif oksidatif ürünler fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak indirgenirlerken tiyol grupları okside olurlar. Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının oluşmasına neden olur. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür. Yani oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol disülfid homeostazı sağlanmış olur(173, 174).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 18.03.2017 ve 30.11.2017 tarihleri arası başvuran ve iskemik inme tanısı alan 143 hasta prospektif incelendi. Çalışmaya 18 yaş üzeri, ilk başvuru anında nörolojik semptomlarla inme tanısı alan, BBT'de kanama bulgusu olmayan ve çalışma grubunda yer almaya rıza gösteren hastalar dahil edildi. Eski iskemik inme öyküsü bulunan hastalar dışlanmadı. Rıza göstermeyen, gebe olan, vücut sıcaklığı 37,5 üzeri olan ve bilgileri tutarsız hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servis başvuru anında yaşları kaydedildi. Vital parametreleri ölçüldü. Rutin tetkikler olan tam kan sayımı, geniş biyokimyasal parametreleri ile ek olarak Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği native tiyol (NT), disülfid (D), toplam tiyol (TT), iskemi modifiye albümin (İMA), ferroksidaz ve bu parametrelerden oluşan indeksleri içeren EREL paneli çalışıldı. EREL paneli, hali hazırda alınan biyokimya tüpünde alınan kan numunesinden çalışıldı. Paneldeki indeks 1 disüfidin native tiyole bölünmesi ile (D/NT), indeks 2 disülfidin toplam tiyole bölünmesi ile (D/TT), indeks3 native tiyolün toplam tiyole bölünmesi ile (NT/TT) elde edildi. Ölçümler bir Autocobas 501 otoanalizeri (Roche-Hitachi, Mannheim, Almanya) ile yapıldı. Diğer biyokimyasal parametre ölçümleri piyasada bulunan tahlil setleri (Roche, Almanya) ile ölçülmüştür.

Kontrol grubu dahiliye polikliniğine rutin kontrol için başvuran sağlıklı popülasyondan seçildi. Hasta grupla aynı tetkikler çalışıldı ve EREL paneli giderleri Prof. Dr. Özcan EREL tarafından karşılandı. Kontrol grubu yaşları, hasta grupla benzer olarak seçildi.

Hastaların yaş, nötrofil, lenfosit, platelet, üre, kreatinin, albümin, native tiyol, toplam tiyol, disülfid, indeks 1, indeks 2, indeks 3 değerleri kaydedildi. Her hastada nötrofil ve lenfosit sayıları ile platelet ve lenfosit sayıları oranlanarak NLO ve PLO değerleri hesaplandı. Hastalar 28 günlük takibe alındı ve 28'inci gün sonundaki mortaliteleri kaydedildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 143 hasta ve 85 sağlıklı gönüllü kontrol olmak üzere toplam 228 örnek alındı. Hasta ve kontrol grupları cinsiyete göre gruplandı ve istatiksel olarak incelendi. Hasta grubun %46,9'u kadın (n=67), %53,1'i erkekti (n=76). Kontrol grubunun %48,2'si kadın (n=41), %51,8'i erkekti (n=44). Cinsiyet dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı (Ki-Kare; p=0,840). (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

			Kontrol grubu	Hasta Grubu	Toplam
Cinsiyet	Kadın	n	41	67	108
		% Oran	%48,2	%46,9	%47,4
	Erkek	n	44	76	120
		% Oran	%51,8	%53,1	%52,6
Toplam		n	85	143	228
		% Oran	%100,0	%100,0	%100,0
Ki-Kare; p=0,840					

Sürekli değişkenler olan yaş, nötrofil, lenfosit, platelet, NLO, PLO, NT, TT, D, indeks 1, indeks 2, indeks 3, İMA, ferroksidaz, üre, kreatinin (Cr) ve albümin parametrelerinden sadece NT ve TT parametrelerinin normal dağılıma uyduğu görüldü (Kolmogorov-Smirnov test).

Çalışmaya alınan 143 hastanın yaşlarının ortalaması 71,99 yaştı. En genç katılımcı 41, en yaşlı katılımcı 98 yaşındaydı. Hasta grubun medyan değeri 73 yaş, standart sapması (SS)±11,573 yaş olarak saptandı. Kontrol grubunun yaşlarının ortalaması 69,88 yaştı. En genç katılımcı 31, en yaşlı katılımcı 93 yaşındaydı. Kontrol grubu medyan değeri 73 yaş, SS±12,727 yaş saptandı. Yaş parametresinin gruplar arasında dağılımı istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p=0,357). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Yaşın Gruplara Göre Dağılımı

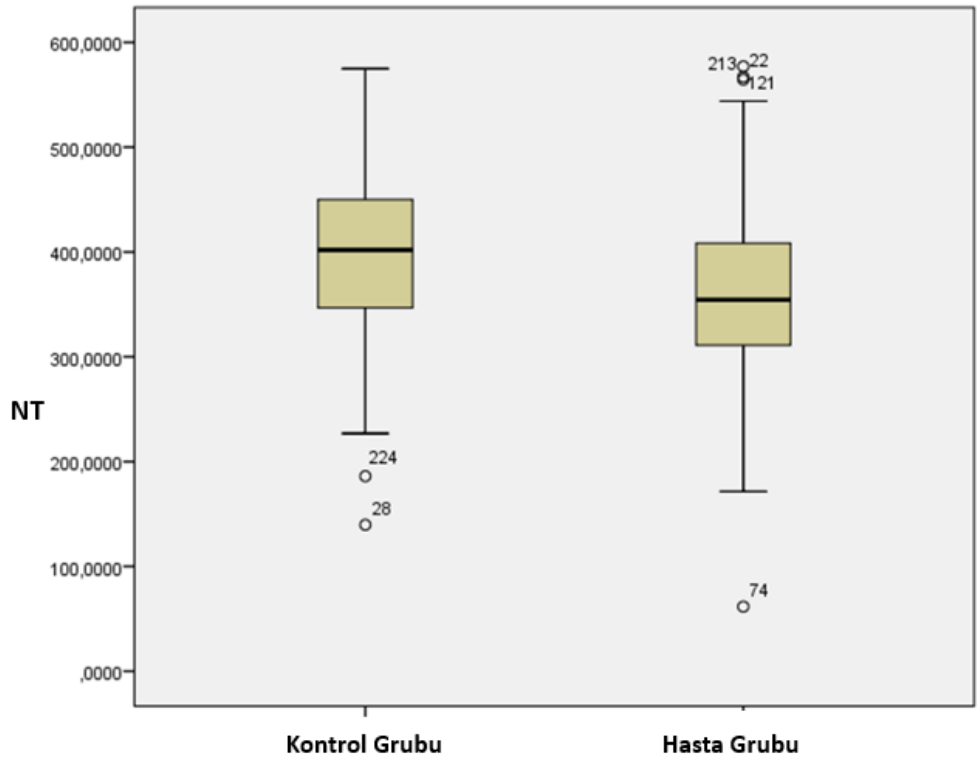
YAŞ						
	Ortalama	n	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Kontrol Grubu	69,88	85	12,727	73,00	31	93
Hasta Grubu	71,99	143	11,573	73,00	41	98
Toplam	71,21	228	12,032	73,00	31	98
Mann Whitney-U; p=0,357						

Çalışmaya alınan 143 hastanın ortalama NT değeri 359,9±84,59 µmol/L olarak hesaplandı. 85 kişilik kontrol grubunda ise bu değer 396,04±84,59 µmol/L idi. TT değeri ortalaması hasta grubunda 399,38±86,06 µmol/L iken kontrol grubunda 431,43±84,65 µmol/L idi. İki grup arası NT ve TT parametrelerinin ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Hasta grubunda NT değeri ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktü (p= 0,002). Yine hasta grubunda TT değeri ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p= 0,007) (Tablo 4.3, Grafik 4.1 ve Grafik 4.2).

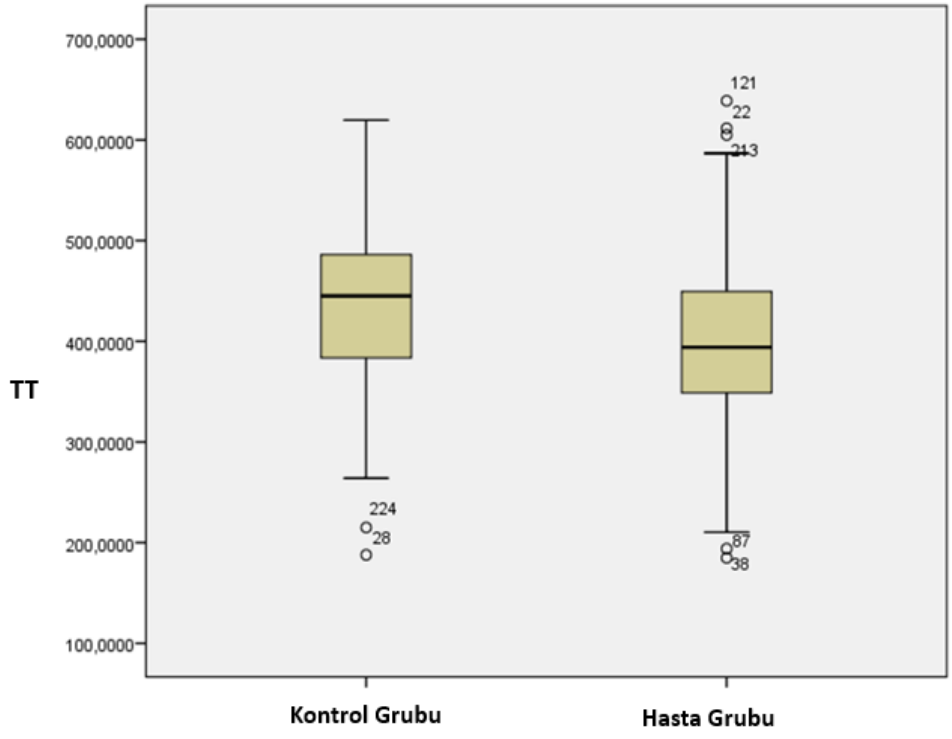
Tablo 4.3. NT ve TT değerlerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

		n	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	p Değeri
NT µmol/L	Kontrol Grubu	85	396,04	85,57	9,28	0,002
	Hasta Grubu	143	359,69	84,59	7,07	
TT µmol/L	Kontrol Grubu	85	431,43	84,65	9,18	0,007
	Hasta Grubu	143	399,38	86,06	7,20	
Independent Samples-t test						

Grafik 4.1. NT Değerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı



Grafik 4.2. TT Değerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı



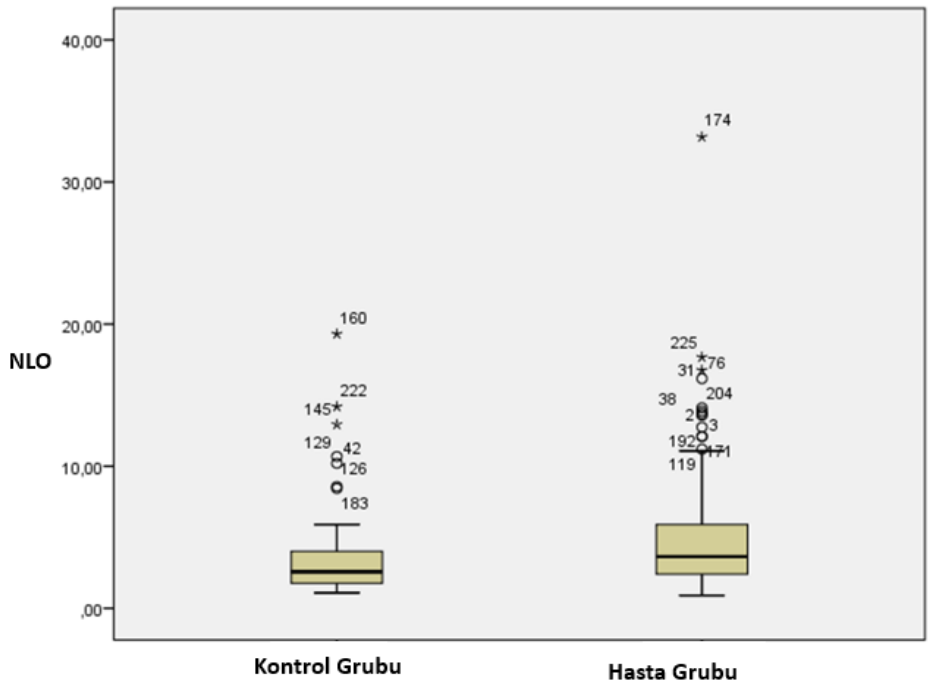
İki grup arasında nötrofil, lenfosit, platelet, NLO, PLO, D, indeks 1, indeks 2, indeks 3, İMA, ferroksidaz, üre, Cr ve albümün parametreleri için medyan değerlerin karşılaştırması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm olguların nötrofil sayılarının medyan değeri 5110/µL idi (min: 900/µL, maks: 19900/µL). Bu değer hasta grupta 5600/µL (min: 900/µL maks: 19900/µL) , kontrol grubunda 4580/µL'dir (min:1820/µL maks:12740/µL). Hasta grubu için nötrofil sayısı daha yüksek tespit edilmiş ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0,001).

Platelet sayısı medyan değeri tüm olgular için 233500/mm³'tür (min:72000/mm³ maks:575000/mm³). Bu değer hasta grupta 227000/mm³ (min:98000/mm³ maks:473000/mm³), kontrol grubunda ise 258000/mm³ (min:72000/mm³ maks:575000/mm³) saptanmıştır. Hasta grubunda platelet sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır(p=0,002).

NLO tüm olgular için medyan değeri 3,13 (min:0,90 maks:33,17) hesaplanmıştır. Hasta grubunda bu oran medyanı 3,64 (min:0,90 maks:33,17); kontrol grubunda ise 2,57 (min:1,10 maks:19,30) hesaplanmıştır. NLO hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001). (Grafik 4.1)

Grafik 4.3. NLO'nun Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı



PLO medyan değeri tüm olgularda 146,82 (min:50,63 maks:531,96) hesaplanmıştır. Hasta grubu için medyan 143,29 (min:50,63 maks:430,0); kontrol grubu için medyan 148,73 (min:53,66 maks:531,96) hesaplanmış olup gruplar arası anlamlı fark mevcut değildir (p=0,335).

İndeks 1 parametresi için hasta grubunda minimum değer 0,0013; maksimum değer 1,8718; medyan değer 0,0446; ortalama değer 0,0675±0,1582 hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise minimum değer 0,0013; maksimum değer 0,1726; medyan değer 0,0482 ve ortalama değer 0,0482±0,0266'dır. Tüm olgular için minimum değer 0,0013; maksimum değer 1,8718; medyan değer 0,0455 ve ortalama değer 0,0603±12,65'tir. İki grup arası dağılım istatistiksel olarak anlamlı ve farklıdır (p=0,04).

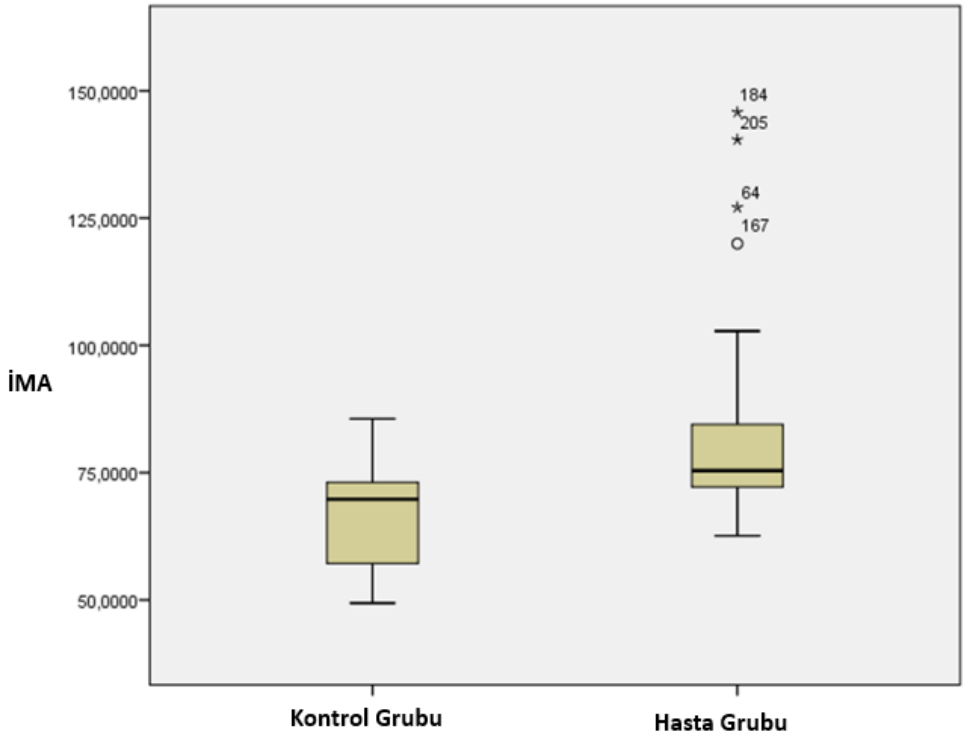
İndeks 2 parametresi için hasta grubunda minimum değer 0,0013; maksimum değer 0,3946; medyan değer 0,0409 ve ortalama değer 0,0493±0,0422 hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise minimum değer 0,0013; maksimum değer 0,1283; medyan değer 0,0440 ve ortalama değer 0,0430±0,0212 hesaplanmıştır. Tüm gruplar için ise minimum değer 0,0013; maksimum değer 0,3946; medyan değer 0,0417 ve ortalama 0,0470±0,0359 hesaplanmıştır. İki grup arasında dağılımsal fark istatiksel olarak anlamlıdır (p=0,04).

İndeks 3 parametresi için hasta grubunda minimum değer 0,2108; maksimum değer 1,0946; medyan değer 0,9170 ve ortalama değer 0,9004±0,0881 hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise minimum değer 0,7433; maksimum değer 0,9974; medyan 0,9120 ve ortalama değer 0,9140±0,4250 hesaplanmıştır. Tüm olgular için minimum değer 0,2108; maksimum değer 1,0946; medyan değer 0,9149 ve ortalama değer 0,9055±0,0746'dır. İki grup arası dağılım farkı istatiksel olarak anlamlıdır (p=0,08).

Ayrıca bu üç indeks mortalite açısından değerlendirildiğinde, yaşayan ve eksitus grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.6).

İMA değerinin tüm gruplar için medyan değeri 73,60 (min:49,40 maks:145,80) olarak hesaplanmıştır. Bu değer hasta grubu için 75,40 (min62,60 maks:145,80); kontrol grubu için ise 69,80'dir (min:49,40 maks:85,60). Hasta grubunda İMA değeri istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (P<0,001). İMA değerinin gruplar arası dağılımı Grafik 4.2'de gösterilmiştir.

Grafik 4.4. İMA Değerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı



Tablo 4.4. Çalışılan Parametrelerin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu						Hasta Grubu						Toplam						
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	IQR (%95 CI)**	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	IQR (%95 CI)**	Otalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	IQR (%95 CI)**	P değeri*
Yaş	70	13	73	31	93	14	72	12	73	41	98	18	71	12	73	31	98		0,357
Nötrofil/$_{\mu L}$	5063	2329	4580	1820	12740		6388	2964	5600	900	19900		5864	2801	5110	900	19900		<0,001
Lenfosit$_{\mu L}$	1768	697	1750	470	3690		1720	744	1615	400	3900		1738	726	1700	400	3900		0,419
Platelet x 10^3/ mm^3	266,2	87,124	258	72	575		232,74	71,415	227	98	473		245,22	79,134	233,5	72	575		0,002
NLO	3,54	3,01	2,57	1,10	19,30	2,28	4,98	4,38	3,64	0,90	33,17	3,50	4,41	3,96	3,13	0,90	33,17	2,71	0,001
PLO	176,04	97,09	148,73	53,66	531,96		159,82	77,79	143,29	50,63	430,00		165,89	85,68	146,82	50,63	531,96		0,335
NT µmol/L	396,0424	85,5736	402,0000	139,6000	575,0000	377,58 - 414,50	359,69	84,59	354,40	61,60	577,10	345,71 - 373,68	373,24	86,58	376,30	61,60	577,10	361,95 - 384,54	<0,001
TT µmol/L	431,43	84,65	445,10	187,80	619,70	413,17 - 449,69	399,38	86,06	394,00	184,80	638,90	385,16 - 413,61	411,33	86,75	410,25	184,80	638,90	400,01 - 422,65	0,001
D µmol/L	17,71	7,69	18,20	0,50	35,70		19,51	14,51	16,95	0,45	115,30		18,83	12,42	17,35	0,45	115,30		0,961
index 1	0,0482	0,0266	0,0482	0,0013	0,1726		0,0675	0,1582	0,0446	0,0013	1,8718		0,0603	0,1265	0,0455	0,0013	1,8718		0,004
index 2	0,0430	0,0212	0,0440	0,0013	0,1283		0,0493	0,0422	0,0409	0,0013	0,3946		0,0470	0,0359	0,0417	0,0013	0,3946		0,004
index 3	0,9140	0,4250	0,9120	0,7433	0,9974		0,9004	0,0881	0,9170	0,2108	1,0946		0,9055	0,0746	0,9149	0,2108	1,0946		0,008
IMA	66,84	9,57	69,80	49,40	85,60		79,35	11,92	75,40	62,60	145,80		74,68	12,63	73,60	49,40	145,80		<0,001
Ferroksidaz U/L	552,50	199,56	490,50	254,10	1137,40		501,32	163,96	481,50	103,00	1143,80		520,40	179,36	483,70	103,00	1143,80		0,122
üre mg/dL	38,9	14,5	36,0	16,0	87,8		42,5	19,7	37,0	19,0	169,0		41,1	18,0	37,0	16,0	169,0		0,224
kreatinin mg/dL	0,91	0,32	0,87	0,00	2,93		1,06	0,85	0,87	0,35	7,53		1,00	0,70	0,87	0,00	7,53		0,779
albümin g/dL	4,18	0,59	4,20	2,19	5,34		4,09	0,40	4,15	2,79	5,00		4,12	0,48	4,17	2,19	5,34		0,093

*Independent Samples-t test, NT ve TT için; Mann-Whitney-U test, diğerleri için.
**%95 Güven Aralığı, ortalama NT ve TT için; İnterquartile Range (IQR), diğerleri için.

Hasta ve kontrol gruplarında 28 günlük mortalite araştırıldı ve mortalitelerine göre "yaşayan/eksitus" şeklinde oluşturulan iki grup arasında NT ve TT değerlendirildiğinde ortalamalar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. NT ve TT Değerlerinin Mortalite İle Karşılaştırılması

	Mortalite 28gün	n	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	p değeri
NT µmol/L	Yaşayan	121	365,234711	81,4053978	7,4004907	0,066
	Eksitus	22	329,218182	96,8045386	20,6387970	
TT µmol/L	Yaşayan	121	403,867769	85,7898908	7,7990810	0,144
	Eksitus	22	374,690909	85,2664502	18,1788683	
Tablo 9. NT ve TT Değerlerinin Mortalite İle Karşılaştırılması Independent Samples-t test						

Mortalite gruplarına göre diğer parametrelerin medyan değerleri arasındaki farklar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.6).

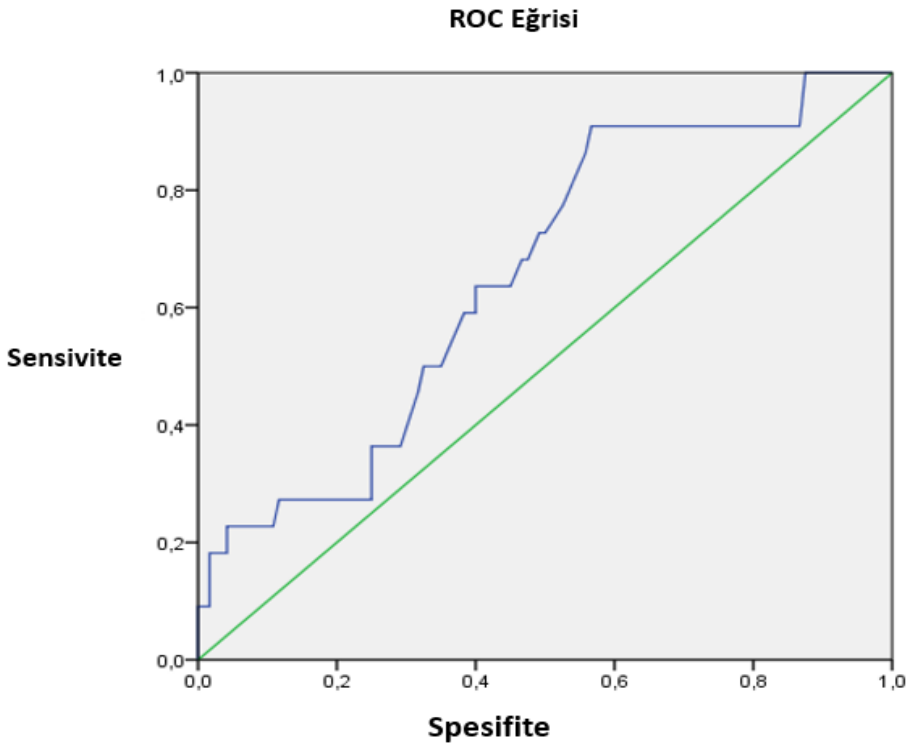
Albümin medyan değeri yaşayan hastalar arasında 4,19 g/dL (min: 2,96 g/dL maks: 5,00 g/dL) saptanmışken 28. gün ve öncesinde eksitus olan hastalarda 4,02 (min: 2,79 g/dL maks: 4,53 g/dL) hesaplanmıştır. Tabloda da görüldüğü üzere sadece albümin parametresi istatistiksel anlamlı olarak mortalite ile ilişkili görülmektedir (p=0,021). Çalışmamızda albümin değeri düşük saptanan hastalarda, mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.6. Mortalite Gruplarına Göre Parametrelerin Dağılımı

	Mortalite (28gün)								
	Yaşayan				Eksitus				
	Ortalama	Medyan	Minimum	Maksimum	Ortalama	Medyan	Minimum	Maksimum	p değeri
Nötrofil/µL	6239	5600	900	14500	7160	5700	3500	19900	0,450
Lenfosit/µL	1740	1700	400	3740	1611	1450	600	3900	0,302
Platelet/ mm³	235314	227000	98000	445000	218591	196000	104000	473000	0,131
PLO	160,01	143,29	52,77	430,00	158,79	141,60	50,63	391,11	0,892
NLO	4,70	3,47	,90	17,67	6,42	4,13	1,18	33,17	0,289
D	19,33	16,95	0,45	67,60	20,48	16,80	0,45	115,30	0,624
İndeks 1	0,06	0,04	0,00	0,33	0,13	0,05	0,00	1,87	0,609
İndeks 2	0,05	0,04	0,00	0,70	0,06	0,04	0,00	0,39	0,636
İndeks 3	0,90	0,92	0,60	1,00	0,89	0,92	0,21	0,99	0,709
İMA	79,55	75,40	62,60	145,80	78,20	78,45	66,90	89,60	0,900
Ferroksidaz	493,52	464,80	103,00	1143,80	544,19	520,70	286,90	806,440	0,112
Üre mg/dL	40,7	37,0	19,0	118,0	52,2	36,5	22,0	169,0	0,245
Cr mg/dL	1,05	0,86	0,35	7,53	1,12	0,89	0,47	3,85	0,656
Albümin g/dL	4,13	4,19	2,96	5,00	3,87	4,02	2,79	4,53	**0,021**
Mann Whitney-U test									

Albüminin 28 günlük mortalite ile ilişkisini değerlendirmek üzere ROC eğrisi çizildiğinde eğri altında kalan alan 0,655 (%95 CI: 0,538-0,772) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre albümin, 28 günlük mortalite için kuvvetli bir ön gördürücü belirteç olarak değerlendirilmemiştir (Grafik 4.5).

Grafik 4.5. Albümin ile 28 Günlük Mortalitenin Korelasyonu



İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS Statistics 16.0 for Windows programı ile gerçekleştirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler verildi.

Çalışmada sürekli değişkenler için Kolmogorov-Smirnov normallik testi uygulandı. Test sonucunda OSİ değeri normallik varsayımını sağlamadığı ($p<0,05$) için bağımsız gruplarda ortanca karşılaştırmalarında nonparametrik test olan Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılan verilerin ortalamalarının karşılaştırılması için Independent Samples-t test kullanıldı. Bağımsız frekans verilerin değerlendirilmesinde, 2x2 gözlü tablolar üzerinde Ki-Kare testi uygulandı. Mortalite için anlamlı olduğu görülen parametrelerde ROC analizi yapıldı ve eğri altında kalan alan hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı.

5. TARTIŞMA

İskemik inmenin patogenezinde inflamatuar sürecin rolü bilinen ve ispatlanan bir mekanizmadır. İskemiden etkilenen beyin dokusuna nötrofil migrasyonu histokimyasal yöntemlerle de gösterilmiştir(106).

Serebral iskemi sırasında santral yanıtın yanı sıra periferik inflamatuar yanıt da gelişir. CRP, eritrosit sedimantasyon hızı, total lökosit sayısı, nötrofil sayısı gibi periferik inflamatuar yanıtın belirteçlerinde artış gözlenebilir. Ayrıca bazı sitokinlerin düzeyleri, hem santral hem de periferik yanıtlarla ilişkili olarak yükselir(114). Ayrıca nötropenili deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, infarkt hacminin daha küçük olduğu gösterilmiştir(175).

Buck ve arkadaşlarının bir çalışmasında iskemik inme tanısı alan hastalarda 24 saat sonra periferal kan örneğinden tam kan sayımı çalışılmıştır. Yüksek periferal lökosit ve nötrofil sayılarının var olan iskemik infarkt hacmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada lenfosit sayısı ile infarkt hacminin ilgisi saptanmamıştır(112). Smith ve arkadaşları da benzer bir çalışmada benzer sonuçlara ulaşmıştır(176).

Audebert ve arkadaşlarının bir çalışmasında, inme semptomları daha ağır ve inme hacmi daha geniş olan hastalarda; vücut sıcaklığı, beyaz küre sayısı ve CRP gibi inflamatuar belirteçlerin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hatta başarılı trombolizin daha zayıf inflamatuar yanıt geliştiren hastalarda daha yüksek oranlarda mümkün olduğu söylenmiştir(177).

Bizim çalışmamızda da hasta grupta nötrofil sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İnme sonrası erken dönem nötrofil sayısı yüksekliği doğrudan iskemi nedenli olabileceği gibi, hastada öncesinde var olan ve inme gelişiminden de sorumlu olabilecek inflamasyon durum nedenli olması da mümkündür(112, 114).

İnflamatuar belirteç arayışı ile yeni klinik çalışmalarla NLO araştırılmıştır. Zhang ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan bir çalışmasında yüksek NLO'nun 3. ay sonunda kötü fonksiyonel sonlanım ile ilişkili olduğu saptanmıştır(165). Suh ve arkadaşlarının 24708 sağlıklı birey üzerinde yürüttüğü uzun dönem bir çalışmasında, yüksek NLO'nun iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olabileceği

söylenmiştir(178). Yine 2017 yılında Xue ve arkadaşlarının çalışmasında akut iskemik inmeli hastalarda NLO'nun başvuru sırasındaki inme şiddeti, primer fonksiyonel sonuç ve rekurren iskemik inme ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(179). Ayrıca Gökhan Ş. ve arkadaşlarının çalışmasında da akut iskemik ve hemorajik inmeli hastalarda, GİA hastalarına oranla nötrofil ve lenfosit sayıları ve NLO, belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur(10). NLO sadece inmeli hastalarda çalışılmamış olup, NLO'nun kolorektal kanser ve koroner arter hastalığı gibi başka hastalık durumlarında da arttığı ve prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir(7, 180).

Çalışmamızda NLO, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulguyu destekleyen birçok çalışma mevcut olup daha önce de bahsedilmiştir ancak saptadığımız NLO artışı, altta yatan ve bilinmeyen enfektif süreçle ya da komorbidite ile ilişkili olabilir. Bu nedenle daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca çalışmamızda NLO'nun 28 günlük mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir. Fang ve arkadaşları iskemik inmeli hastalarda NLO ve prognoz arası bilinen en geniş çaplı kohort çalışmayı yürütmüş ve NLO'nun prognozla ilişkilendirilemediği çalışmaları örneklemlerinin yeterli sayıda olmaması yönünde eleştirmişlerdir. Kendi çalışmalarında, iskemik inmeli hastalarda NLO'nun hastane içi mortalitenin en güçlü ve bağımsız belirteci olduğunu söylemişlerdir(181).

Plateletler kemik iliğinde megokaryositlerden üretilen anüklear hücrelerdir. Reseptörleri aracılığı ile vasküler hasar oluşursa, hasarlı bölgeye adezyon gösterirler. Plateletlerden salınan inflamatuar mediyatörlerle, adezyon hızlanır ve platelet aktivasyonu daha da güçlenir. Meydana çıkan platelet kümesi fibrin ile güçlendirilir ve trombüs formasyonu ortaya çıkar. Oluşan trombüs fibrinolitik sistem ile şekillendirilerek son halini alır(182).

Artmış platelet aktivasyonunun ateroskleroza katkıda bulunabileceği ve iskemik inmenin patolojik sürecinde yer alan bir dizi basamağı tetikleyebileceği bilinmektedir (183).

Altıntaş ve arkadaşlarının 62 hasta ile yürüttüğü bir çalışmasında iskemik inmeli hastalarda PLO'nun, inflamatuar durumu gösterebileceğinden bahsedilmiştir. Çünkü artmış PLO değerlerine sahip hastalarda mekanik trombektomi sonrası kötü prognoz ve yetersiz rekanalizasyon saptanmış, ayrıca PLO'nun infarkt hacmi ile ilişkili olduğu

bulunmuştur(184). Şahin ve arkadaşları tarafından yürütülen başka bir çalışmada mekanik trombektomi ile tedavi edilen akut anterior dolaşım trombozu olan iskemik inmeli hastalarda, ortalama platelet hacmi (MPV) ile prognoz arası korelasyon araştırılmıştır. Bu konuda yapılan ilk araştırma olması ile beraber, artmış MPV'nin, kötü prognoz ile ilişkili olabileceği ve mekanik trombektomi düşünülen hastalarda risk tahmini için erken belirteç olarak kullanılabileceği söylenmiştir(185).

Çalışmamızda PLO, kontrol grubu ve hasta grubunda değişmemiş, bahsedilen çalışmaların aksine çalışmamızda platelet sayısı, hasta grupta kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış ve bu durum istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. İskemik inmeli hastalarda MPV ve platelet sayısını, çalışmamızı destekler nitelikte normal popülasyona göre daha düşük saptayan çalışmalar da mevcuttur(186, 187). Bu durum, iskemik inmede PLO ve platelet sayısının rolü üzerine çalışılmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Albümin yaklaşın 66kDa ağırlığında plazma proteinidir. Boyutu itibari ile pasif difüzyona uğrayamaz ve kan beyin bariyerini geçemez(188).

Düşük serum albümin düzeyleri, epidemiyolojik çalışmalarda, inme insidans artışı ile ilişkilendirilmiştir(189). İnme dışında da kardiyak ve renal hastalıklarda serum albümin düzeyi, advers vasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hastaneye yatışı yapılan hastalarda hipoalbuminemi; rehospitalizasyon, sık hastane başvuruları ve yüksek mortaliteden de sorumlu tutulmuştur. Ayrıca orta yaş sağlıklı bireylerde yapılan popülasyon çalışmalarında hipoalbumineminin tüm ölümler için bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir(188).

Philips ve arkadaşları, serum albümin konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve bazı diğer hastalıkların mortalitesi arasında ters bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir(190). Akabinde yapılan bir dizi çalışma, albüminin bazı hastalıklar üzerine koruyucu etkilerini ortaya koymuştur(191-193).

Çalışmamızda eksitus hasta grubunda albümin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ancak çizilen ROC eğrisi ile mortalite belirteci olarak düşünülememiştir. Çalışmamızda olduğu gibi, hipoalbuminemiyi mortalite ve morbidite ile ilişkilendiren çalışmalar vardır. Xu ve arkadaşlarının "Northern Manhattan Stroke Study" isimli çalışmaya dahil edilen 2986 kişi üzerinde yapılan ve 12 yıllık takibi içeren çalışmasında, düşük serum albümin düzeylerinin, iskemik inme ile (özellikle kardiyoembolik ve kriptojenik iskemik inmeler) bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir(193).

Yapılan başka bir çalışmada 545 iskemik inmeli hasta, yaşları uyumlu 330 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile 7,5 yıl boyunca izlenmiş ve tüm nedenlere bağlı uzun dönem mortalite nedenleri araştırılmıştır. İlk 30 gün içinde ölen hastaların dışlandığı bu çalışmada, çalışmamıza benzer olarak düşük albümin seviyeleri iskemik inmeli hastalarda mortalite ile ilişkilendirilmiştir(194).

Dinamik tiyol-disülfid dengesi, hücresel düzeyde oksidasyon ve antioksidasyon mekanizmalarında önemli rol alır. Tiyoller sülfidril grubu içeren organik bileşiklerdir. Bu sülfidril grubu ile oksidatif strese karşı koruyucu görev üstlenirler. Oksidan son ürünleri ile tiyoller birleşerek disülfid bağları kurar ve antioksidasyon sağlanmış olunur. Disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilirler ki, bu duruma da tiyol disülfid homeostazı denir(174).

İskemik inme sonrası görülen inflamatuar süreç ve buna bağlı nöronal hasara cevaben gelişen antioksidan süreç hakkında bilinen çok az şey olsa da, günümüzde birçok hastalıkta anormal tiyol disülfid homeostazına rastlandığına dair gittikçe artan kanıt mevcuttur(170, 195, 196).

Çalışmamızda TT ve NT değerlerinin ortalamaları ve dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ortalama değerler hasta grubu için daha düşüktü. Aynı durum disülfid için geçerli değildi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamıza benzer olarak Bektaş ve arkadaşları 29 İKK hastasında TT ve NT değerlerini kontrol grubuna göre düşük bulmuş ancak disülfid için kontrol grupları ile fark bulamamıştır. Çalışmalarının kısıtlılığını olgu sayısı olarak göstermişlerdir. Yine Bektaş ve arkadaşlarının 54 iskemik inmeli hasta üzerinde yaptığı çalışmasında hasta grupta başvuru anındaki TT ve NT düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş, inme ve kontrol grupları arasında tiyol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmıştır. Hastaların takibinin 72. saatinde çalışılan TT ve NT değerleri ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca çalışmanın herhangi bir zaman diliminde yine disülfid düzeyinde anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır (197).

Tsai ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, çalışmamızı destekler nitelikte, akut dönemde iskemik inmeli hastalarda tiyol seviyelerinin kontrol gruplarına nazaran daha düşük olduğu bulunmuştur. Farklı olarak, iskemik inmeli hastalarda başvuru anında saptanan düşük serum tiyol seviyelerinin kötü sonlanım ile ilişkili olduğu saptanmıştır(198).

Hesapladığımız indeks 1 (disülfid/NT), indeks 2 (disülfid/TT) ve indeks 3 (TT/NT) parametreleri, hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılıktadır. Tüm indekslerin dağılımları hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu durum, oksidan/antioksidan dengenin oksidasyon lehine bozulmasına işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda 28 günlük mortalite ile TT ve NT değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu noktadaki kısıtlılık, mortalitenin sadece erken dönemde değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda İMA değeri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. İMA, hasta grupta daha yüksekti. Abboud ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada iskemik inme, hemorajik inme, GİA ve epileptik nöbet tanısı alan toplam 118 hastadan İMA çalışılmıştır. Akut koroner sendromlu ve bilinen periferik damar hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalardan nörolojik semptom başlangıcının ilk 3 saati içinde, 12. saatte ve 24. saatte İMA düzeyi görülmüştür. İlk 3 saatte iskemik inmeli hastalarda İMA düzeyi normal popülasyondan yüksek ama İKK ile benzer bulunmuştur. Farklı olarak iskemik inmeli hastalarda İMA düzeyinin 24 saat içinde giderek arttığı tespit edilmiştir. İskemik inmeli hastalarda saptanan bu yüksek İMA düzeyleri çalışmamızı destekler niteliktedir(199).

Jena ve arkadaşları tarafından iskemik inmeli 50 hasta ve yaşları uyumlu 50 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada İMA ve albümin değerleri çalışılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde iskemik inmeli hastalarda İMA değerleri yüksek, albümin değerleri ise düşük saptanmıştır(200).

Çalışmamız ve diğer örnek çalışmalar ışığında, oksidatif stresin akut iskemik inmenin etyopatogenezinde bozulmuş oksidan/antioksidan dengenin rol aldığı tahmini yürütülebilir. Oksidatif stresin patogenezde rol oynadığı düşünülen hastalarda tiyol disülfid dengesinin araştırılması önemlidir.

6. SONUÇLAR ve KISITLILIKLAR

Çalışmamızda nötrofil sayısının ve NLO'nun iskemik inme tanısı alan hastalarda erken dönemde yükseldiği saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde, inflamatuar mediyatörlerin artışının, özellikle kısıtlı imkânlara sahip merkezlerde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Tam kan sayımı birçok merkezde uygulanabilen basit bir testtir. Ancak inflamatuar hastalıkların birçoğunda benzer sonuçlara ulaşılabileceğinden, özellikle iskemik inmeli hasta gruplarında bu parametrelerin daha çok çalışılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Mortalite ile nötrofil sayısı ve NLO, çalışmamızda ilişkilendirilememiştir. Ancak literatürde var olan ve bu ilişkiyi saptayabilen geniş çaplı kohort çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızın bu noktadaki kısıtlılığının çalışmaya dâhil edilen olgu sayısı ve mortalite araştırmasının yalnızca 28 günle sınırlandırılması olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde platelet sayısı ve PLO artışının, hastaların infarkt hacimlerini ve prognozlarını tahmin etmede yol gösterici olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışmamızda olduğu gibi iskemik inmeli hastalarda platelet düşüşü saptayan çalışmalar da mevcuttur. Bu ikilem, daha geniş vaka sayısı içeren uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda albümin düzeyleri düşük saptanmış, hatta düşük albümin düzeyine sahip hastalarda mortalite oranlarının arttığı bulunmuştur. Bu durum, albüminin hasta prognozunu tahmin etmede önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde çalışmamızı destekler nitelikte birçok çalışma mevcuttur. Ancak mortalite; hastaların infarkt alanlarının genişliği, oklüde arterin anatomik pozisyonu, iskemik inmeye neden olan primer neden ve eşlik eden komorbid hastalıklar gibi birçok parametreden etkilenebilir. Bu durum çalışmamızın birincil kısıtlılığını oluşturmaktadır. Hastaların ilk başvuru anındaki Glaskow koma skalası NIH skoru gibi klinik sınıflamalarla gruplara ayrılmasının, mortalite tahminlerinde daha spesifik bulgular elde etmeyi sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Yeni çalışılabilen parametrelerden olan ve oksidatif yükü gösteren İMA, NT, TT, disülfid ve bunların oranlamalarıyla oluşan 3 adet indeks, çalışmamızda hasta grupta sağlıklı gruptan farklı bulunmuştur. İMA, NT ve TT değerleri iskemik inmeli hastalarda

düşük, indeksler yüksek saptanmıştır. Bu durum oksidan/antioksidan dengesinin araştırılmasının önemine vurgu yapmaktadır. Çünkü bu testi uygulamak pratiktir, düzeyler ve indeksler kolayca hesaplanabilir ve ucuzdur. Parametrelerin yeni olması ve yeterli olguda henüz çalışılmamış olması kesin yargıya varabilmeyi zorlaştırmakta ve yeni çalışmalara kuvvetle ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tiyol, disülfid homeostazı acil servis başvuru anında çalışılmıştır. Bu durum çalışmanın kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır. Hastaların tiyol/disülfid dengeleri ile ilgili, geniş zaman aralıklı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca eşlik eden komorbid hastalıklar ve infarkt alan hacimleri de hastada oksidatif stresi arttırabileceği düşünüldüğünden, çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı gündeme gelmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız iskemik inmede mortalite ve oksidatif stresin belirlenmesi lehine bulgular içermekle beraber, vaka sayısının arttırılması, eşlik eden hastalıkların çalışmaya dahil edilmesi, çalışılan numunelerin farklı zamanlarda yinelenmesi, başvuru anında klinik sınıflamalarla hastaların gruplandırılması ve infark yükleri ve hacimleri ile beraber infarktın anatomik pozisyonunun belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL. Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. Neuroepidemiology. 2001;20(2):65-76.
2. Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke: the Genentech Stroke Presentation Survey. Stroke. 2000;31(11):2585-90.
3. Nedeltchev K, Arnold M, Brekenfeld C, Isenegger J, Remonda L, Schroth G, et al. Pre- and in-hospital delays from stroke onset to intra-arterial thrombolysis. Stroke. 2003;34(5):1230-4.
4. Donahue MJ, Achten E, Cogswell PM, De Leeuw FE, Derdeyn CP, Dijkhuizen RM, et al. Consensus statement on current and emerging methods for the diagnosis and evaluation of cerebrovascular disease. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2017:271678x17721830.
5. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. Lancet (London, England). 2005;365(9478):2160-1.
6. Min K, Kwon S, Cho SY, Choi WJ, Park SU, Jung WS, et al. Atrial Fibrillation is Strongly Associated With the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Acute Ischemic Stroke Patients: A Retrospective Study. Journal of clinical laboratory analysis. 2017;31(2).
7. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. The American journal of cardiology. 2008;102(6):653-7.
8. Zhao L, Dai Q, Chen X, Li S, Shi R, Yu S, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Length of Stay and Acute Hospital Cost in Patients with Acute Ischemic Stroke. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. 2016;25(4):739-44.
9. Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, Seyithanoglu A, Guney F, Yuruten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. 2013;22(7):1169-74.
10. Gokhan S, Ozhasenekler A, Mansur Durgun H, Akil E, Ustundag M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. European review for medical and pharmacological sciences. 2013;17(5):653-7.
11. Farah R, Samra N. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke. Journal of clinical laboratory analysis. 2017.
12. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. Free radical biology & medicine. 2011;50(4):495-509.
13. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. Free radical biology & medicine. 2013;62:13-25.
14. Steele ML, Fuller S, Maczurek AE, Kersaitis C, Ooi L, Munch G. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. Cellular and molecular neurobiology. 2013;33(1):19-30.
15. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. CMAJ : Canadian Medical Association Journal. 2015;187(12):887-93.
16. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. Journal of clinical epidemiology. 1988;41(2):105-14.

17. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990;21(4):637-76.
18. Sorensen AG, Ay H. Transient Ischemic Attack Definition, Diagnosis, and Risk Stratification. Neuroimaging clinics of North America. 2011;21(2):303-13.
19. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, 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):2276-93.
20. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Neurology. 2006;66(5):641-6.
21. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2007;6(12):1063-72.
22. Brown RD, Jr., Petty GW, O'Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP. Incidence of transient ischemic attack in Rochester, Minnesota, 1985-1989. Stroke. 1998;29(10):2109-13.
23. Feigin VL, Shishkin SV, Tzirkin GM, Vinogradova TE, Tarasov AV, Vinogradov SP, et al. A population-based study of transient ischemic attack incidence in Novosibirsk, Russia, 1987-1988 and 1996-1997. Stroke. 2000;31(1):9-13.
24. Zupping R, Roose M. Epidemiology of cerebrovascular disease in Tartu, Estonia, USSR, 1970 through 1973. Stroke. 1976;7(2):187-90.
25. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(4):e18-e209.
26. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. The Lancet Neurology. 2008;7(5):391-9.
27. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2010;9(2):167-76.
28. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(7):2032-60.
29. Elliott J, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. Anesthesia and analgesia. 2010;110(5):1419-27.
30. Panagos PD, Jauch EC, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. Emerg Med Clin North Am. 2002;20(3):631-55.
31. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. The Lancet Neurology. 2007;6(2):182-7.
32. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. Neurotherapeutics. 2011;8(3):319-29.
33. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.
34. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. Stroke. 2003;34(8):2060-5.
35. Romero JR, Morris J, Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors. Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2008;2(4):287-303.

36. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet (London, England). 2010;376(9735):112-23.
37. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(2):577-617.
38. Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. Stroke. 2010;41(10 Suppl):S3-8.
39. Lee M, Ovbiagele B. Reno-cerebrovascular disease: linking the nephron and neuron. Expert review of neurotherapeutics. 2011;11(2):241-9.
40. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. Journal of hypertension. 2006;24(6):1201-8.
41. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. The American journal of emergency medicine. 2007;25(1):32-8.
42. Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. Jama. 1981;246(19):2177-80.
43. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet (London, England). 2002;360(9349):1903-13.
44. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2003;42(6):1206-52.
45. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Jama. 1996;276(23):1886-92.
46. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(8):933-44.
47. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, Thorn LM, Haapaniemi E, Forsblom C, et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. Neurology. 2011;76(21):1831-7.
48. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. The American journal of the medical sciences. 2016;351(4):380-6.
49. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Diabetes care. 1999;22(7):1077-83.
50. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. Stroke. 2013;44(6):1500-4.
51. Rundek T, Gardener H, Xu Q, Goldberg RB, Wright CB, Boden-Albala B, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. Archives of neurology. 2010;67(10):1195-200.
52. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. American journal of epidemiology. 1989;129(4):687-702.

53. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. Stroke. 2008;39(1):30-5.
54. Ovbiagele B, Saver JL, Lynn MJ, Chimowitz M. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherostenosis. Neurology. 2006;66(9):1344-9.
55. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes care. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
56. Writing Group M, Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-e603.
57. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke. 1991;22(3):312-8.
58. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. The New England journal of medicine. 1997;336(4):251-7.
59. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. Stroke. 1991;22(12):1485-90.
60. Chong JY, Sacco RL. RISK FACTORS FOR STROKE, ASSESSING RISK, AND THE MASS AND HIGH-RISK APPROACHES FOR STROKE PREVENTION. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2005;11(4, Stroke Prevention):18-34.
61. Kostova D, Andes L, Erguder T, Yurekli A, Keskinkilic B, Polat S, et al. Cigarette prices and smoking prevalence after a tobacco tax increase--Turkey, 2008 and 2012. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2014;63(21):457-61.
62. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. Stroke. 2007;38(9):2438-45.
63. Lindstrom M, Isacsson SO, Merlo J. Increasing prevalence of overweight, obesity and physical inactivity: two population-based studies 1986 and 1994. European journal of public health. 2003;13(4):306-12.
64. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. Jama. 2003;289(2):187-93.
65. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. International journal of obesity (2005). 2008;32(9):1431-7.
66. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. Jama. 2003;289(1):76-9.
67. Weil E, Wachterman M, McCarthy EP, Davis RB, O'Day B, Iezzoni LI, et al. Obesity among adults with disabling conditions. Jama. 2002;288(10):1265-8.
68. Turcato E, Bosello O, Di Francesco V, Harris TB, Zoico E, Bissoli L, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter as surrogates of body fat distribution in the elderly: their relation with cardiovascular risk factors. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2000;24(8):1005-10.
69. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. Jama. 1997;277(19):1539-45.
70. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Archives of internal medicine. 2002;162(22):2557-62.
71. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. Obesity research. 2003;11(10):1223-31.
72. Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70-year-olds. Journal of the American Geriatrics Society. 2002;50(9):1510-8.

73. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. Stroke. 2002;33(3):862-75.
74. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. Circulation. 2004;109(23 Suppl 1):Iii44-9.
75. Sandercock P. Statins for stroke prevention? Lancet (London, England). 2001;357(9268):1548-9.
76. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet (London, England). 2004;363(9411):757-67.
77. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. Stroke. 2003;34(10):2475-81.
78. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. Annals of neurology. 2003;54(5):582-90.
79. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation. 2003;107(24):3109-16.
80. Carpio-Rivera E, Moncada-Jiménez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2016;106(5):422-33.
81. From the Centers for Disease Control and Prevention. Physical activity trends--United States, 1990-1998. Jama. 2001;285(14):1835.
82. Katzmarzyk PT, Gledhill N, Shephard RJ. The economic burden of physical inactivity in Canada. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2000;163(11):1435-40.
83. Lai SM, Studenski S, Richards L, Perera S, Reker D, Rigler S, et al. Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke. Journal of the American Geriatrics Society. 2006;54(2):240-7.
84. MacKay-Lyons MJ, Makrides L. Cardiovascular stress during a contemporary stroke rehabilitation program: is the intensity adequate to induce a training effect? Archives of physical medicine and rehabilitation. 2002;83(10):1378-83.
85. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2001;104(14):1694-740.
86. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. Stroke. 1999;30(11):2307-12.
87. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. The New England journal of medicine. 1986;315(17):1041-6.
88. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hospitalization for ischemic stroke. The American journal of cardiology. 2001;88(6):703-6.
89. Djousse L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: The Framingham Study. Stroke. 2002;33(4):907-12.
90. National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
91. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. Jama. 1999;281(1):53-60.

92. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. Annals of internal medicine. 1993;118(12):956-63.
93. McKenzie CR, Abendschein DR, Eisenberg PR. Sustained inhibition of whole-blood clot procoagulant activity by inhibition of thrombus-associated factor Xa. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1996;16(10):1285-91.
94. Torres Duarte AP, Dong QS, Young J, Abi-Younes S, Myers AK. Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. Thrombosis research. 1995;78(2):107-15.
95. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke: results of a case-control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. Neurology. 1989;39(3):339-43.
96. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2008;25(5):457-507.
97. Weir NU, Dennis MS. Meeting the challenge of stroke. Scottish medical journal. 1997;42(5):145-7.
98. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. Stroke. 2002;33(12):2789-93.
99. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. Stroke. 2000;31(8):1833-7.
100. Ayala C, Croft JB, Greenlund KJ, Keenan NL, Donehoo RS, Malarcher AM, et al. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998. Stroke. 2002;33(5):1197-201.
101. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke. 2001;32(11):2559-66.
102. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. Circulation. 2005;111(10):1327-31.
103. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. The Lancet Neurology. 2009;8(4):345-54.
104. Traylor M, Farrall M, Holliday EG, Sudlow C, Hopewell JC, Cheng Y-C, et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurology. 2012;11(11):951-62.
105. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2004;24(2):133-50.
106. Amantea D, Nappi G, Bernardi G, Bagetta G, Corasaniti MT. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. The FEBS journal. 2009;276(1):13-26.
107. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. Journal of Leukocyte Biology. 2010;87(5):779-89.
108. del Zoppo GJ, Milner R, Mabuchi T, Hung S, Wang X, Berg GI, et al. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia. Stroke. 2007;38(2 Suppl):646-51.
109. Schilling M, Besselmann M, Leonhard C, Mueller M, Ringelstein EB, Kiefer R. Microglial activation precedes and predominates over macrophage infiltration in transient focal cerebral ischemia: a study in green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice. Experimental neurology. 2003;183(1):25-33.
110. Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mochizuki H, Yamada M, Furuya T, Migita M, et al. Migration of enhanced green fluorescent protein expressing bone marrow-derived microglia/macrophage into the mouse brain following permanent focal ischemia. Neuroscience. 2003;117(3):531-9.

111. Yilmaz G, Granger DN. Cell adhesion molecules and ischemic stroke. Neurological research. 2008;30(8):783-93.
112. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Yun SW, Starkman S, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. Stroke. 2008;39(2):355-60.
113. Kriz J. Inflammation in ischemic brain injury: timing is important. Critical reviews in neurobiology. 2006;18(1-2):145-57.
114. Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, et al. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. Journal of neuroimmunology. 2003;139(1-2):93-101.
115. Hurn PD, Subramanian S, Parker SM, Afentoulis ME, Kaler LJ, Vandenbark AA, et al. T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2007;27(11):1798-805.
116. Yilmaz G, Arumugam TV, Stokes KY, Granger DN. Role of T lymphocytes and interferon-gamma in ischemic stroke. Circulation. 2006;113(17):2105-12.
117. Arumugam TV, Granger DN, Mattson MP. Stroke and T-cells. Neuromolecular medicine. 2005;7(3):229-42.
118. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. Nature medicine. 2009;15(2):192-9.
119. Holtmeier W, Kabelitz D. gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses. Chemical immunology and allergy. 2005;86:151-83.
120. Shibata K, Yamada H, Hara H, Kishihara K, Yoshikai Y. Resident Vdelta1+ gammadelta T cells control early infiltration of neutrophils after Escherichia coli infection via IL-17 production. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2007;178(7):4466-72.
121. Liu YJ. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. Cell. 2001;106(3):259-62.
122. Yilmaz A, Lochno M, Traeg F, Cicha I, Reiss C, Stumpf C, et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques. Atherosclerosis. 2004;176(1):101-10.
123. Silver R, Silverman AJ, Vitkovic L, Lederhendler, II. Mast cells in the brain: evidence and functional significance. Trends in neurosciences. 1996;19(1):25-31.
124. Strbian D, Kovanen PT, Karjalainen-Lindsberg ML, Tatlisumak T, Lindsberg PJ. An emerging role of mast cells in cerebral ischemia and hemorrhage. Annals of medicine. 2009;41(6):438-50.
125. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. Lancet (London, England). 1992;339(8792):533-6.
126. Onwuekwe IO, Ezeala-Adikaibe B. Ischemic Stroke and Neuroprotection. Annals of Medical and Health Sciences Research. 2012;2(2):186-90.
127. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. Trends in neurosciences. 1991;14(2):60-7.
128. Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. Circulation research. 2017;120(3):541-58.
129. Dash D, Bhashin A, Pandit AK, Tripathi M, Bhatia R, Prasad K, et al. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in north India. Journal of stroke. 2014;16(3):173-7.
130. Hjalmarsson C, Manhem K, Bokemark L, Andersson B. The Role of Prestroke Glycemic Control on Severity and Outcome of Acute Ischemic Stroke. Stroke Research and Treatment. 2014;2014:694569.
131. Hilgard P. Experimental hypercalcaemia and whole blood clotting. Journal of Clinical Pathology. 1973;26(8):616-9.

132. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2005;76(11):1528-33.
133. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. Jama. 2004;292(15):1823-30.
134. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiere D, Boucher S, Brown K, Goddard T, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society. 2015;10(6):924-40.
135. A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Stroke. 1997;28(8):1530-40.
136. Hickenbottom SL, Barsan WG. ACUTE ISCHEMIC STROKE THERAPY. Neurologic Clinics.18(2):379-97.
137. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial--Italy (MAST-I) Group. Lancet (London, England). 1995;346(8989):1509-14.
138. Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 1996;335(3):145-50.
139. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(10):3020-35.
140. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016;47(2):581-641.
141. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet (London, England). 1997;349(9065):1569-81.
142. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. The New England journal of medicine. 1997;337(10):688-98.
143. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Jama. 1998;279(16):1265-72.
144. Algra A, Van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1999;66(2):255-.
145. Fuentes B, Gallego J, Gil-Nunez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. Neurologia (Barcelona, Spain). 2014;29(3):168-83.
146. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. Stroke. 2004;35(2):528-32.
147. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(3):Cd001820.
148. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(1):Cd008076.

149. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. Stroke. 2008;39(6):1827-33.
150. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The New England journal of medicine. 2007;357(20):2001-15.
151. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The New England journal of medicine. 2009;361(11):1045-57.
152. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2006;367(9523):1665-73.
153. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke. 2008;39(4):1358-63.
154. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. The New England journal of medicine. 2008;359(12):1238-51.
155. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2004;364(9431):331-7.
156. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. The New England journal of medicine. 2006;354(16):1706-17.
157. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2001;345(20):1444-51.
158. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. The Lancet Neurology. 2007;6(2):115-24.
159. Algra A, de Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. The Cochrane database of systematic reviews. 2001(4):Cd001342.
160. Abou-Chebl A. Intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. Neurotherapeutics. 2011;8(3):400-13.
161. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke. 1998;29(1):4-11.
162. Millán M, Dorado L, Dávalos A. Fibrinolytic Therapy in Acute Stroke. Current Cardiology Reviews. 2010;6(3):218-26.
163. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2005;65(6):794-801.
164. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological

Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Circulation. 2011;124(4):e54-130.
165. Zhang J, Ren Q, Song Y, He M, Zeng Y, Liu Z, et al. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. Medicine. 2017;96(45):e8624.
166. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. Journal of clinical laboratory analysis. 2014;28(1):27-31.
167. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegul A. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. 2014;23(8):2163-8.
168. Kutlucan L, Kutlucan A, Basaran B, Dagli M, Basturk A, Kozanhan B, et al. The predictive effect of initial complete blood count of intensive care unit patients on mortality, length of hospitalization, and nosocomial infections. European review for medical and pharmacological sciences. 2016;20(8):1467-73.
169. Biyikli E, Kayipmaz AE, Kavalci C. Effect of platelet-lymphocyte ratio and lactate levels obtained on mortality with sepsis and septic shock. The American journal of emergency medicine. 2017.
170. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical Biochemistry. 2014;47(18):326-32.
171. Sosa V, Moline T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, ME LL. Oxidative stress and cancer: an overview. Ageing research reviews. 2013;12(1):376-90.
172. Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. Molecular and cellular biochemistry. 2000;205(1-2):1-11.
173. Coşkun C, Öztürk Emre H, Gümüş A, Uzun S, Karadag S, Behlül A, et al. Dynamic Thiol Disulphide Homeostasis and Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs) in Diabetic And Non-Diabetic Chronic Renal Failure Disease2016. 1-9 p.
174. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. The Journal of biological chemistry. 2013;288(37):26489-96.
175. del Zoppo GJ. Acute anti-inflammatory approaches to ischemic stroke. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1207:143-8.
176. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. BMC neurology. 2004;4:2.
177. Audebert HJ, Rott MM, Eck T, Haberl RL. Systemic Inflammatory Response Depends on Initial Stroke Severity but Is Attenuated by Successful Thrombolysis. Stroke. 2004;35(9):2128.
178. Suh B, Shin DW, Kwon HM, Yun JM, Yang HK, Ahn E, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio and ischemic stroke risk in generally healthy adults. PloS one. 2017;12(8):e0183706.
179. Xue J, Huang W, Chen X, Li Q, Cai Z, Yu T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. 2017;26(3):650-7.
180. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. Journal of surgical oncology. 2005;91(3):181-4.
181. Fang YN, Tong MS, Sung PH, Chen YL, Chen CH, Tsai NW, et al. Higher neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict prognostic outcomes in patients after non-atrial fibrillation-caused ischemic stroke. Biomedical journal. 2017;40(3):154-62.

182. Davì G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. New England Journal of Medicine. 2007;357(24):2482-94.
183. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. The New England journal of medicine. 2007;357(24):2482-94.
184. Altintas O, Altintas MO, Tasal A, Kucukdagli OT, Asil T. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy. Neurological research. 2016;38(9):759-65.
185. Şahin M, Şahin A, Elbey B, Yüksel H, Türkcü FM, Cingü AK. Mean Platelet Volume in Patients with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. Journal of Ophthalmology. 2016;2016:1051572.
186. Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. Thrombosis and haemostasis. 2004;92(6):1342-8.
187. Lok U, Gulacti U, Ekmekci B, Bulut T, Celik M. Predictive and prognostic role of mean platelet volume in patients with first-ever acute ischemic stroke. Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia). 2017;22(2):119-26.
188. Seet RCS, Lim ECH, Chan BPL, Ong BKC. Serum Albumin Level as a Predictor of Ischemic Stroke Outcome. Stroke. 2004;35(11):2435.
189. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. Relation between serum albumin concentration and stroke incidence and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. American journal of epidemiology. 1994;140(10):876-88.
190. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. Lancet (London, England). 1989;2(8677):1434-6.
191. Shibata H, Haga H, Ueno M, Nagai H, Yasumura S, Koyano W. Longitudinal changes of serum albumin in elderly people living in the community. Age and ageing. 1991;20(6):417-20.
192. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. Archives of internal medicine. 1992;152(1):125-30.
193. Xu W-H, Dong C, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL. Serum Albumin Levels are Associated with Cardioembolic and Cryptogenic Ischemic Strokes: The Northern Manhattan Study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2014;45(4):973-8.
194. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive Variables for Mortality After Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2007;38(6):1873.
195. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. Molecules (Basel, Switzerland). 2010;15(12):8890-903.
196. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. The American journal of emergency medicine. 2015;33(11):1567-71.
197. Bektas H, Vural G, Gumusyayla S, Deniz O, Alisik M, Erel O. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. Acta neurologica Belgica. 2016;116(4):489-94.
198. Tsai NW, Chang YT, Huang CR, Lin YJ, Lin WC, Cheng BC, et al. Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke. BioMed research international. 2014;2014:256879.
199. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-Modified Albumin in Acute Stroke. Cerebrovascular Diseases. 2007;23(2-3):216-20.
200. Jena I, Nayak SR, Behera S, Singh B, Ray S, Jena D, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. Journal of Natural Science, Biology, and Medicine. 2017;8(1):110-3.

8. EKLER

8.1 Yazılı Bilgilendirme Onam Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Acil Serviste İskemik İnme Tanısı Alan Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranı ve Tiyol Disülfid Dengesinin Araştırılması ve 28 Günlük Mortalite ile Karşılaştırmaları'dır.

Bu araştırmanın amacı, acil servis başvuru anında hâlihazırda alınan kan numunelerinden çalışılacak olan "NLO" ve "oksidatif stres parametreleri" denilen kan tetkikleri ile kritik olan hastanın ayrımını erken dönemde yapabilmeyi, ayrıca hastalığın ölümcüllüğünün tahmininde bulunabilmeyi amaçlamaktayız.

Bu araştırmada sizden/hastanızdan var olan hastalığı ile ilgili alınan kan numuneleri üzerinden çalışma yürütülecektir. Kan tahlili için ek kan vermeniz gerekmemektedir.

Bu araştırma ile ilgili olarak çalışmaya katılmak sizin sorumluluğunuzdadır.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir riskler veya rahatsızlıklar söz konusu olmayacaktır.

Bu araştırmanın olası yararları tıbbi literatüre doktorların fikirleri konusunda katkı sunacak olmasıdır.

Çalışmanın size/hastanıza getireceği fazladan risk söz konusu değildir.

Yine de araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olur ise, bu durumun tedavisi ve zararın maliyeti sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Şervan Gökhan tarafından karşılanacaktır.

Araştırma sırasında sizi/hastanızı ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size bildirilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05308909301 numaralı telefondan Doç. Dr. Şervan Gökhan'a ulaşabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma herhangi bir (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmemektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır.

Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

8.2. Çalışma Yürütme Formu

ACİL SERVİSTE İSKEMİK İNME TANISI ALAN HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TİYOL DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI VE 28 GÜNLÜK MORTALİTE İLE KARŞILAŞTIRMALARI

Hasta Protokol Numarası:

Hastanın Yaşı:

Cinsiyeti:

İletişim Bilgileri:

Laboratuvar Sonuçları:

Nötrofil:	NT:
Lenfosit:	TT:
Platelet:	D:
NLO:	İMA:
PLO:	Ferroksidaz:
Albümin:	İndeks 1:
Üre:	İndeks 2:
Kreatinin:	İndeks 3:

Mortalite (6 ay):