



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR.SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doçent Dr. Vildan Ayşe YAYLA

**İSKEMİK İNME HASTALARINDA TOAST, CCS
VE ASCO ETİYOLOJİK SINIFLAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr.Anıl ÖZKAYA

TEZ DANIŞMANLARI

Doç.Dr Murat ÇABALAR

Doç.Dr Vildan Ayşe YAYLA

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca tezimin yardım, katkı, planlama ve yürütülme aşamalarında olduğu kadar eğitimimde ve yetişmemde çok büyük katkıları olan değerli hocam, eğitim sorumlumuz Doç.Dr Vildan Ayşe Yayla'ya, desteklerini her zaman gösteren, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanlarım Doç.Dr Murat Çabalar ve Uzm.Dr Hacı Ali Erdoğan'a ve birlikte çalıştığım diğer tüm uzmanlarıma, çalışmaktan keyif duyduğum, asistanlık günlerimin mutlu, keyifli ve huzurlu geçmesini sağlayan tüm arkadaşlarıma ve bugünlere gelene kadar her zaman yanımda olan sevgili aileme ve sevgisi ve sabrıyla hep benim yanımda olan hayat arkadaşım, eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Anıl ÖZKAYA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNMEİN TANIMI	3
2.2. İNME İNSİDANSI VE PREVALANSI.....	3
2.3. İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	5
2.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	6
2.4. İNME PATOFİZYOLOJİSİ	10
2.5. SEREBROVASKÜLER ANATOMİ:.....	11
2.6. İNMEDE PROGNOZ ÖLÇEKLERİ:	13
2.7. AKUT İNMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	14
2.8. İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİK SINIFLAMA	15
2.8.1. TOAST SINIFLAMASI	17
2.8.2. CCS Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi	21
2.8.3. ASCO ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMA SİSTEMİ.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1. ETİK KURUL ONAYI	31

3.2.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:	31
4.	BULGULAR	32
5.	TARTIŞMA	46
6.	SONUÇLAR	52
7.	KAYNAKLAR	54
8.	EKLER	60



KISALTMALAR

ACA: A. Cerebralis Anterior

ACoA: Anterior kommunikan arter

AF: Atrial fibrilasyon

ASCO: Ateroskleroz, Küçük damar hastalığı, Kardiyak Nedenler, Diğer nedenler
(Atherosclerosis, Small-Vessel Disease, Cardiac Source, Other Cause)

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiografi

CCS: Nedensel sınıflandırma sistemi (Causative classification system)

DM: Diabetes Mellitus

DSA: Dijital subtraksiyon anjiografi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

HT: Hipertansiyon

ICA: A. Carotis Interna

İKB: İntrakraniyal basınç

κ: Kappa değeri

KAH: Koroner arter hastalığı

LACI: Laküner infarkt

MCA: A. Cerebralis Media

MI: Miyokard infarktüsü

MRA: Manyetik rezonans anjiografi

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

MSS: Merkezi sinir sistemi

NIHSS: 'National Institutes Health Stroke Score'; Uluslararası Sağlık Enstitüleri İnme değerlendirme skoru

OKS: Oral kontraseptif

PACI: Parsiyel anterior dolaşım infarktı

PCA: A. Cerebralis Posterior

PCoA: Posterior kommunikan arter

PFO: Patent foramen ovale

POCI: Posterior dolaşım infarktı

SAK: Subaraknoid kanama

SEK : Spontan EKO kontrast

SVH: Serebrovasküler hastalık

TACI: Total anterior dolaşım infarktı

TEE: Transözefageal ekokardiyografi

TİA : Transient ischemic attack, geçici iskemik atak

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute StrokeTreatment

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. İskemik inmede risk faktörleri	5
Tablo 2. Kardiyembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri	19
Tablo 3. İskemik İnme Subtipleri (Lozan İnme Çalışması, 1988).....	21
Tablo 4. CCS’de embolinin kardiyak nedenleri; nesnel bir %2’lik primer inme risk eşiği kullanılarak, yüksek ve düşük risk alt tiplerine ayrılır.	24
Tablo 5. CCS’de ‘saptanan diğer nedenler’ kategorisindeki hastalıklar.....	24
Tablo 6. CCS inme alt tipleri	25
Tablo 7. ASCO’nun inme derecelendirme metodu.....	26
Tablo 8. ASCO fenotipik patolojik evreleme.....	27
Tablo 9. İskemik inme etiyolojik sınıflandırmalarının karakteristik özellikleri	29
Tablo 11. Olguların iskemik inme risk faktörleri.....	32
Tablo 12. Olguların etiyolojiye yönelik incelemeleri	33
Tablo 13. Olguların infarkt lokalizasyonları	34
Tablo14. Olguların arteriyel sistem darlık oranları.....	34
Tablo 15. Olguların kardiyembolik risk faktörleri	35
Tablo 16. TOAST ve CCS Değerlendirmesi.....	35
Tablo 17. TOAST ve CCS Sınıflandırması İkili Karşılaştırmalar.	36
Tablo 18. TOAST ve CCS Çapraz karşılaştırması.....	36
Tablo 19. TOAST ve ASCO Değerlendirmesi.....	37
Tablo 20. TOAST ve ASCO sınıflandırması ikili karşılaştırmalar	37
Tablo 21. TOAST ve ASCO Çapraz Karşılaştırması.....	38
Tablo 22. CCS ve ASCO Değerlendirmesi	38
Tablo 24. CCS ve ASCO Çapraz karşılaştırması.....	40
Tablo 25. TOAST ve CCS korelasyon analizi	41

Tablo 26. TOAST ve ASCO korelasyon analizi	42
Tablo 27. CCS ve ASCO korelasyon analizi	43



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1. Serebral arteriyel yapılar	13
Şekiz 2. Sınıflamaların grafikleri ve alttiplere göre korelasyon eğrileri	44



ÖZET

İSKEMİK İNME HASTALARINDA TOAST, CCS VE ASCO ETİYOLOJİK SINIFLAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: İskemik inme etiyojisinin belirlenmesi, klinik takip ve tedavilerin yönetimi için hayati önem taşımaktadır. İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflamalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler iskemi veya hemoraji olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler ve lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflama 1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır. TOAST sınıflamasından hareketle daha sonraki dönemde CCS (Causative Classification of Stroke System), ASCO (Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes) sistemleri geliştirilmiştir. Bu sınıflamaların bir takım avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu çalışmada inmenin olası nedenleri TOAST, CCS ve ASCO sınıflamalarına göre belirlenmiş, bu sonuçlar birbirleri ile karşılaştırılmış ve sınıflamaların birbirlerine olan üstünlükleri araştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı, inmenin etiyojistik nedenini belirlerken yaygın olarak kullanılan TOAST sınıflama sistemi yerini daha sonradan yapılan CCS veya ASCO sistemlerinin alıp alamayacağını göstermek ve TOAST'ın zayıf yönü olan nedeni belirlenemeyen etiyojisi grubundaki hasta sıklığını azaltıp azaltmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Akut inme tanısı ile hastanemize 01.01.2016 – 30.06.2016 tarihleri arasında yatışı yapılan 300 hasta epikrizleri ve tetkikleriyle birlikte değerlendirilerek TOAST, CCS ve ASCO etiyojistik sınıflamalarına göre gruplandırılmış, inme alttipleri belirlenmiş ve çıkan sonuçlar birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar için TOAST sınıflamasında bariz nedenler, CCS sınıflamasında bariz ve olası nedenler, ASCO sınıflaması için birinci ve ikinci derecede kanıtlar alındı. ASCO sınıflamasında eğer iki tane birinci dereceli kanıt bulunduysa bu hastalar etiyojisi belirlenemeyen gruba alındı. TOAST için de 2 ve daha fazla kesinleşmiş etiyojisi varsa bu hastalar da nedeni bulunamayan gruba dahil edildi.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 300 hastanın (176 E, 124 K) yaş ortalaması 67,13 ± 14,19 yıl idi. İnme etiyojistik alt tiplerinden büyük arter ateroskleroza, küçük damar hastalığı, diğer etiyojiler ve nedeni belirlenemeyen etiyojileri belirlemede TOAST, CCS ve ASCO

arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kardiyembolik alt sınıfı belirlenmesinde ASCO ve CCS arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,002$). Korelasyon analizleri ile TOAST ile CCS arasında ileri düzeyde ($r=0,765$), TOAST ile ASCO arasında ileri düzeyde uyumluluk ($r=0,731$) gözlenirken CCS ve ASCO arasındaki ilişki mükemmel yakın düzeyde anlamlı idi ($r=0,928$).

Sonuç: İnme etiyojisini belirlemede uzun süreden beri kullanılan geleneksel TOAST sınıflama sistemi, daha yeni sistemler olan CCS ve ASCO ile karşılaştırıldığında güncelleme imkanı olmadığı halde pratikliğini ve kullanılabilirliğini koruduğu düşünöldü. TOAST ile nedeni belirlenemeyen etiyojii alt grubundaki hasta sayısında CCS ve ASCO ile anlamlı bir azalma gözlenmedi. Sonuçlarımıza bakıldığında CCS ve ASCO sistemi TOAST'a göre bir üstünlük getirememiştir. İnme alt tiplerinin belirlenmesinin, inmenin klinik takibinde ve tedavi stratejisini belirlemede önemi göz önüne alındığında belki daha farklı sınıflamalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: İnme, etiyojii sınıflama, TOAST, ASCO, CCS

ABSTRACT

THE COMPARISON OF TOAST, CCS, AND ASCO ETIOLOGICAL CLASSIFICATION OF ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Introduction and Aim: Determination of ischemic stroke etiology is important for clinical follow up and management of treatment. Early classifications of stroke etiology is generally based on lesion pathology and ischemic stroke or hemorrhage were two main groups. Further studies are classified based on advanced neuroradiological, cardiological, haematological, biochemical evaluations, pathology, location and ethiopathogenesis of lesion. Nowadays, most common classification is TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) which was published in 1993. After TOAST classification system, CCS (Causative Classification of Stroke System), ASCO (Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes) classification systems were developed. These classification systems have both advantages and disadvantages. In this study, potential causes of stroke were determined based on TOAST, CCS, and ASCO classifications. Results were compared based on TOAST, CCS, and ASCO and advantages of each classification system were discussed. Purpose of the study is discuss whether CCS or ASCO systems can be replaced for TOAST classification system which is most commonly used to determine the stroke etiology. And also to determine if the number of patients can be decreased in unidentified cause of etiology group according to TOAST by these CCS or ASCO systems.

Materials and methods: Three hundred acute ischemic stroke patients hospitalized at Bakırköy Sadi Konuk Hospital between 01.01.2016 and 30.06.2016 were evaluated retrospectively. They were assessed based on their neurological examination, laboratory findings and sub-types of stroke were identified according to TOAST, CCS, and ASCO etiology classifications. Results were compared based on TOAST, CCS, and ASCO. For comparison, obvious reasons of TOAST, obvious and potential reasons of CCS, and first and second evidences were used. If two first order evidences were obtained from patients based on ASCO classification, these patient were grouped in undetermined etiology group. If patients have two or more determined etiologies according to TOAST, they were also grouped in undetermined group.

Results: The mean age of total 300 patients (176 M-124 F) was $67,13 \pm 14,19$ years. No significant differences were detected between TOAST, CCS and ASCO systems for detecting etiological subtypes; large artery atherosclerosis, small artery disease, other

determined causes or undetermined causes but significant differences were found between ASCO and CCS in determining cardioembolic subtype ($p=0,002$). Correlation analysis showed high and significant correlations between TOAST and CCS ($r=0,765$) and TOAST and ASCO ($r=0,731$). The correlation between CCS and ASCO ($r=0,928$).

Conclusion: The traditional TOAST classification system, in use for a long time in determining stroke etiology, cannot be updated but it still maintains its practicality and availability when compared to the new classification systems CCS and ASCO. There was no significant decrease in the number of patients in undetermined etiology subgroup by CCS and ASCO as compared to TOAST. As far as our results are concerned, CCS and ASCO systems have not superiority on TOAST. For the clinical follow-up and management of stroke, perhaps there is a need for different classifications determining the stroke subtypes.

.Key words: Stroke, etiological classification, TOAST, CCS, ASCO

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, ani gelişen fokal nörolojik bir sendromu ifade etmekte olup nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen hastalık grubunu oluşturmaktadır. İnme %80-85 iskemik, %15-20 hemorajik nedenlerle ortaya çıkmaktadır (1). İnmeler, kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra tüm dünyada mortaliteye sebep olan üçüncü, morbidite yönünden de birinci sırada yer almaktadır (2). Her yıl dünyada 15 milyondan fazla akut inme geçirildiği tahmin edilmektedir. Bu hastaların üçte biri inmeye bağlı sekonder nedenlerle vefat etmekte, kalan üçte birlik grup ise kalıcı nörolojik defisit ile hayatına devam etmektedir.

Günümüzdeki teknoloji ile yapılan incelemelerde iskemik inme olgularının yaklaşık yarısında birden fazla etiyolojinin rol oynadığı gösterilmiştir. Saptanan bu olası etiyolojik faktörlere yönelik tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulması, inme daha henüz geçirilmemiş iken gerekli önlemlerin alınmasını sağlar. Bu amaçla inme etiyolojisini ve alt gruplarını belirleme amacıyla birçok sınıflama yöntemi kullanılmaktadır.

İnme etiyolojik sınıflamasına yönelik olarak geleneksel ve en sık kullanılan yöntemlerden birisi TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) inmeye sebep olan klinik verileri oluş mekanizmalarına göre 5 alt sınıfa ayırır. Birden fazla neden saptanan hastalarda nasıl bir sınıflama yapılabileceği belirlenemediğinden birçok hasta nedeni aydınlatılmayan grup içerisinde kalmaktadır. Harvard Üniversitesi tarafından düzenlenen web tabanlı bir sistem olan Causative Classification of Stroke (CCS) sınıflama sistemi, geleneksel TOAST sisteminin kısıtlılıklarını azaltmak ve sınıflandırılmayan grup oranını düşürme amacıyla oluşturulmuştur. Aynı zamanda herkesin erişebilir olması nedeniyle etiyolojiyi belirlerken hekimler arasında ortak bir dil oluşturmayı da amaçlar ve uygulayıcılar arasında yüksek düzeyde uyumluluğa sahiptir. ASCO (Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes) sınıflaması inme hastalarını etiyolojik karakteristiklerinin bileşimine göre sınıflandıran tipik bir fenotipik sistemdir. Ayrıca etiyolojik alt tipleri tanısal değerlendirmenin kalitesine göre de derecelendirir. ASCO sistemi, inmenin muhtemel nedeninin ortaya konmasından çok, o bireyde inme patofizyolojisinden sorumlu olabilecek tüm etiyolojilerin listelenmesini amaçlar. Fenotipin altta yatan sebepten daha önemli olduğu büyük çaplı çalışmalarda da hasta seçiminde kolaylık sağlar.

Bu çalışmada 2016 yılında 6 aylık dönemde kliniğimizde yatış öyküsü bulunan, dışlama kriterlerini karşılayan ve iskemik inme/TİA tanısı alan 300 hasta, TOAST, CCS ve ASCO etiyolojik sınıflama sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Günümüzde

radyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve genetik incelemelere daha kolay ulaşılabilir olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan geleneksel TOAST sınıflamasında birden fazla etiyolojik neden saptanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, bu üç sınıflamanın alt tiplerini birbirleriyle karşılaştırarak, birçok hastanın nedeni aydınlatılamamış gruba dahil edilmesinin önüne geçilmesi için oluşturulan CCS ve ASCO sınıflama yöntemlerini ve bu yöntemlerin kullanılabilirlik durumunlarını değerlendirmek, nedeni aydınlatılamamış gruba dahil hasta sayısının etkileyip etkilemeyeceği araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNMENİN TANIMI

İnme, iskemi veya kanama nedeniyle beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak etkilenmesi ve buna bağlı ortaya çıkan klinik bulgular bütünüdür. İnme terimi spesifik olarak serebrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen ani yerleşimli, fokal nörolojik bir sendromu ifade ederken serebrovasküler hastalık (SVH) terimi ise kan damarlarını ilgilendiren patolojik durumlar sonucu beyinde oluşan bütün bozuklukları anlatmaktadır.

İnme olarak tanımlanan serebrovasküler hastalıklar (SVH), ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıklardandır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) inmeyi beyinde vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Semptomlar tanım gereği 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonuçlanabilir. Geçici iskemik atak(TİA) ise semptomların 24 saatten kısa sürmesi şeklinde tanımlanmıştır.(3)

Gelişmiş toplumlarda inme, iskemik kalp hastalıklarından ve kanserden sonra üçüncü en sık görülen ölüm sebebi olup, özürüllükte ise en sık görülen nedendir. Hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan bir hastalık grubunu oluşturmaktadır (4).

Epidemiyolojik veriler sonucu yılda her 1000 kişiden 2'sinin inme geçirdiği saptanmıştır. İnme geçirenlerin üçte biri ilk bir yıl içinde ölmekte, üçte biri özürüllü kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir. İnme en fazla özürüllük ve bağımlılığa yol açan hastalıklar arasında ilk sıradadır. (5)

2.2. İNME İNSİDANSI VE PREVALANSI

İnme insidansı; belirli bir zaman diliminde, bir popülasyonda oluşan yeni inme vakalarının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnsidans çalışmalarında doğru sonuçlar elde edebilmek için, inmenin tanımı iyi yapılmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, inme atağı yeni olmalı ve yaş dağılımına göre insidans incelenmelidir.

Yaşlanma, inme için en önemli bağımsız risk faktörüdür. Ellibeş yaş üzerinde her 10 yıl için inme oranı iki kattan fazla artış gösterir. Northern Manhattan İnme Çalışmasında 20–

45 yaşları arasındakiler ile 45 yaş üzerindekiilerde inme insidans oranları karşılaştırılmış ve toplam insidans oranının yaşla birlikte arttığı net olarak belirtilmiştir (6).

İrk, cins, vasküler risk faktörleri ve sosyoekonomik düzey gibi faktörler inme insidansı ve mortalitesi üzerinde değişiklikler yaratır. Genç yaş grubunda inme için siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksek insidans ve mortalite olsa da 85 yaş üstünde beyaz ırkta mortalite daha yüksektir (7). ABD’de 35-44 yaş arası inme insidansı 100000’de 30-120 iken 65-74 yaş aralığında 670-970 oranlarındadır. Çocukluk çağında da inme gözlenir ancak oranı 100000’de 1-2.5 gibi çok düşüktür ve çoğunluğu %50-75 gibi bir oranda hemorajik inme olarak saptanır.

Howard ve arkadaşları yaptıkları prevalans çalışmasında ABD’de 13 milyon kişide sessiz serebral infarkt bulunduğunu ve bunun 54–64 yaş grubunda %11 oranında, 65–69 yaş grubunda %22, 70–74 yaş grubunda %28, 75–79 yaş grubunda %32, 80–85 yaş grubunda %40 ve 85 yaş üstündekilerde %43 oranlarında rastlandığını açıklamışlardır.(8)

The European Registers of Stroke (EROS) çalışma grubunun yaptığı prevalans çalışmasında Avrupa’nın çeşitli ülkelerinden katılan 2129 hastanın değerlendirilmesinde, %81,7 iskemik inme, %12,4 intraserebral hemoraji ve %2,9 subaraknoid kanama görülmüştür (9).

Türkiye’de yapılan Çok Merkezli Strok Çalışmasında inme oranları %71 iskemik, %29 hemorajik olarak bildirilmiştir (4). Erkeklerde inme insidansı 55-64 yaşları arasında kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır, 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır (10).

2.3. İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Akut inme, tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen mortalite ve morbidite açısından en üst sıralarda yer almakta, ülke ekonomilerinde büyük yer tutmaktadır. Ancak inmeye neden olan risk faktörlerinin kontrolü ile inme insidansının azaldığı bilinmektedir. Risk faktörleri değişik mekanizmalarla inme oluşumuna yol açarlar. Bu açıdan birden fazla risk faktörü olan kişilerde inme riski daha yüksektir. İnme için risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyenler olarak iki gruba ayrılmaktadır (11).

Tablo 1. İskemik inmede risk faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
a) Yaş	a) Hipertansiyon
b) Cinsiyet	b) Sigara
c) Irk / Etnik Özellikler	c) Diabetes mellitus
d) Aile Öyküsü	d) Atriyal fibrilasyon
e) Genetik	e) Hiperlipidemi
	f) Asemptomatik karotis stenozu
	g) Orak Hücreli Anemi
	h) Postmenapozal hormon tedavisi
	i) Oral kontraseptifler
	j) Fiziksel aktivite
	k) Obezite ve vücut yağ dağılımı

2.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

A: Yaş: Yaş artışı ile hem iskemik inmenin sıklığı hem de kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı doğru orantılı olarak artmaktadır ve 55 yaş üzerinde takip eden her 10 yıl için inme oranı iki kattan fazla artış gösterir (12).

B: Cinsiyet: İnme 75 yaşa kadar erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenir. Erkeklerde 55–64 yaş arası inme insidansı kadınlara göre 2–3 kat daha fazla iken yaş ilerledikçe bu oran azalmaktadır. Seksenbeş yaş ve üzeri kadın cinsiyette daha sık görülür. Kadınların yaşam süresi erkeklerden uzun olduğu için inme nedeni mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha fazladır(13).

C: Irk/Etnik Özellikler: Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırka göre daha yüksektir (%38). Bu ırkta hipertansiyon, obezite ve diabet sıklığının fazla olmasının, bu durumun nedeni olduğu düşünülmüştür. Çinliler ve Japonlar gibi Asyalı toplumlarda da inme insidansı yüksektir (14).

D: Aile Öyküsü: Ailede inme öyküsü bulunması artmış inme riski ile ilişkilidir. Genetik risk faktörleri, hem ateroskleroza yatkınlık sağlamakta hem de farklı çevresel faktörlere olan yanıtı belirlemektedir. Aile bireylerinin benzer yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıkları da sebep olarak gösterilebilir. Diğer faktörlerden bağımsız olarak ailede yüksek inme riski bulunanlarda, düşük risklilere göre 4 kat daha fazla inme geçirme olasılığı vardır ve bunu da daha erken yaşlarda geçirme oranı yüksektir(15).

E: Genetik: Herediter dislipoproteinemiler gibi bazı kalıtsal hastalıklar ateroskleroz oluşumu ile inmeye neden olur. Ehlers-Danlos (tip IV) sendromu, Marfan sendromu, Osler-Weber-Rendu hastalığı gibi kalıtsal hastalıklar aterosklerotik olmayan vaskülopatiler ile ilişkilidir. Protein C, protein S, antitrombin eksikliği tromboz oluşumunu hazırlayan, inmeye neden olan kalıtsal hematolojik nedenlerdendir. Ailesel atriyal miksomal, herediter kardiyomyopatiler, herediter kardiyak iletim hastalıkları gibi kardiyak sebepler de inmeye neden olabilir. (16)

2.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri

A: Hipertansiyon:

Hipertansiyon hem iskemik hem de hemorajik inme için major risk faktörüdür (17). Kan basıncı ne kadar yüksekse, inme riski de o kadar artmaktadır. İnme riski, hipertansiflerde yani kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olanlarda 3–4 kat, sınırda hipertansiflerde yani kan basıncı 130–139/85–89 mmHg arasında olanlarda 1,5 kat artmıştır (18). HT beyin ve boyundaki büyük damarlarda ateroskleroz oluşumunu arttırdığı gibi aynı zamanda idiyopatik atriyal fibrilasyon oluşumu için de risk faktörü olması sebebiyle inme olasılığını artırır.(4)

İnmelerin yaklaşık %60'ı hipertansiyona bağlanabilir (18). Kan basıncında 5–6 mmHg sistolik, 2–3 mmHg diastolik düşüş bile inme oranını %40 oranında azaltır (19). İnmeden primer ve sekonder korunmada kullanılacak antihipertansif ilacın önemi yoktur. Temel hedef kan basıncının belirlenen hedeflerde olmasıdır (20).

B: Sigara:

Hem iskemik hem de hemorajik tipte SVH için, hipertansiyon, kalp hastalığı ya da hiperlipidemi kadar olmasa da bağımsız risk faktörüdür. Sigara içimi farklı mekanizmalar üzerinden iskemik inme riskini artırır. Aterosklerozu hızlandırır, oksidasyon mekanizmalarıyla ve hipertansiyona yol açarak damar direncini artırır. Sigara ayrıca fibrinojen düzeyini artırarak ve trombosit agregasyonunu hızlandırır, hiperviskoziteye yol açar ve koagülabileteyi artırır(21).

İnme ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği birçok geniş ölçekli çalışma, sigara içmenin inme için güçlü bir risk faktörü olduğunu, diğer risk faktörlerinden bağımsız kendi başına inme riskini 2 kat arttırdığını ortaya koymaktadır (12). Sigaranın bırakılmasıyla yıllık 60000'den fazla inme olayının önüne geçilebilmektedir. Sigarayı bırakan insanların inme riski 5–10 yıl sonra sigara içmeyenlerle aynı seviyeye inmektedir (22).

C: Diyabetes Mellitus(DM) :

Tip 2 DM'lu hastalarda insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır. Kan insülin seviyesinin artması, ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabetlilerde ateroskleroz yanısıra, hipertansiyon, obezite ve anormal lipid düzeyleri de daha sık görülür (23).

Yapılan prospektif epidemiyolojik ve vaka-kontrol çalışmalarında DM'nin iskemik inme için çok güçlü bir risk faktörü olduğu ve riskin 2- 6 kata kadar çıkabileceğini bildirilmiştir.(24)

Glisemik kontrolün sağlanması ile mikrovasküler komplikasyonların azaldığı ancak inme gibi makrovasküler komplikasyonlarda değişiklik olmadığı 11140 olguluk bir oral antidiyabetik çalışması ile gösterilmiştir (25). Ancak DM'nin yanında HT ve dislipidemi gibi risk faktörleri ile birlikte glisemik kontrol de sağlandığında, bu risk faktörlerinin de daha büyük oranda inme riskini azalttığı gösterilmiştir (26).

D: Atriyal Fibrilasyon (AF):

AF ileri yaşlarda çok sık görülen bir kalp ritm bozukluğu olup kalp yetmezliği ve koroner hastalıklar ile birlikteliği sıktır. Genel populasyonda AF prevalansı %1 iken, 65 yaş üzerinde bu oran %5,9'a çıkmaktadır. AF'si olan hastalarda diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra dahi inme riski 3-4 kat yüksektir. İnmeli hastaların yaklaşık %15-20'sinde AF saptanır. AF toplumun %1-2'sinde görülür. (27)

American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) komisyonlarının 2013 yılında revize ettikleri kılavuzda, nonvalvüler AF olan hastalarda bağımsız inme tahmininde kullanılmak üzere geliştirilmiş CHADS2 (C: kalp yetmezliği, H: hipertansiyon, A: yaş, D: diyabetes mellitus, S: önceden geçirilmiş inme veya GİA) skorlamasını önermektedir (28,29) Mitral stenozu olan hastalarda eşlik eden paroksizmal veya kalıcı AF varsa, embolik inmeler için yüksek riskli olup bu hastalara da antikoagulan tedavi başlanması önerilmektedir. Yaşlı AF hastalarında warfarinsiz iskemik inme riski, kanama riskinden daha yüksek ise antikoagulan tedavi başlanması önerilmektedir(28,29).

E: Hiperlipidemi:

Aterosklerotik arter hastalığı ile hiperlipidemi arasındaki ilişki gösterilmiş ve yüksek kolesterol seviyeleri ile koroner arter hastalığı ve tromboembolik inme riskinin arttığı bildirilmiştir (30). Eski çalışmalarda, inmenin alt tipleri belirlenmediği ve hemorajik

inmelerde çalışmalara dahil edildiği için kolesterol seviyeleri ile inme arasında ilişki kurulamamıştır. Son yapılan çalışmalarda yüksek total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol seviyeleri ile özellikle aterosklerotik ve laküner inmelerde artış bildirilmiştir (31).

NOMASS çalışmasında da HDL kolesterolun inme için koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ekstrakranial Doppler ultrasonografi (USG) çalışmaları ile karotis arteri intima-media kalınlığı ile kolesterol seviyelerinin paralelliği, gösterilmiştir (12).

Yüksek trigliserid düzeyleri ise metabolik sendromun bir parçası olarak görülür ve yüksek değerlerde risk oluşturabileceği belirtilmektedir (32).

F: Asemptomatik karotis stenozu:

Cardiovascular Health çalışmasında ≥ 50 ve üzerinde karotis stenozu, 65 yaş üzerindeki erkeklerde %7, kadınlarda % 5 oranında bulunmuştur. Darlık %75-99 arasında darlıklar erkeklerde %1,2 ve kadınlarda %1,1 oranında izlenmiştir(33).

Birçok çalışma birlikte değerlendirildiğinde, AKS'de ≥ 50 darlığı olanlarda aynı taraftan inme geçirme olasılığı %2-3 kadardır. Alt grup analizlerinde %60-74 darlıkta inme riski yılda %3, %75-94 darlıkta ise %3,7 olarak saptanmıştır. Asemptomatik darlık %95-99 olduğunda inme riski %2,9'a, total tıkanıklıkta ise %1,9'a düşmektedir (34).

Randomize kontrollü çalışmalarda asemptomatik karotis arter darlığının karotis endarterektomisinden fayda gördüğü saptanmıştır (33). Cerrahi dışında kullanılacak diğer bir yöntem de karotis anjioplasti ve stent uygulamasıdır. Bir çalışmada stent uygulamasının endarterektomiden daha üstün olmadığı sonucuna varılmıştır (35). Son yapılan uzun dönemli güncel çalışmalarda ise karotis stentlemesinin, karotis endarterektomisine eşit olduğu, hatta asemptomatik karotis darlığı bulunan hastalarda ise daha üstün olabileceği belirtilmektedir (36,37). Medikal tedavide ise aspirin önerilmektedir. Yüksek derecede asemptomatik karotis stenozu bulunan hastalarda profilaktik endarterektomi cerrahi, morbidite ve mortalitesinin %3'ün altında olduğu merkezlerde, komorbid durumlar, yaşam beklentisi, diğer faktörler de göz önünde bulundurularak seçilmiş hastalara yapılmalıdır (33).

G: Orak hücreli anemi:

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan orak hücreli anemi, hemoglobin yapımında bozukluk nedeni ile gelişmekte olup bu hastaların dörtte biri 45 yaşına kadar bir inme atağı geçirmektedir. Özellikle homozigot olanlarda bu risk daha yüksektir ve 20 yaş civarında

inme prevalansı %11 oranındadır. İnme riski çocukluk döneminde en sık olup risk senelik %1 olarak belirtilmektedir (38).

H: Postmenopozal hormon tedavisi:

Postmenopozal dönemdeki ikincil korumada kullanılan hormon tedavisinin iskemik inme riski üzerine etkisini araştıran WHI (Women's Health Initiative) randomize çalışmasında 55–79 yaş grubunda östrojen ve progesteron tedavisi alanlarla, plasebo alanlar karşılaştırılmış ve tedavi alan grupta kardiyovasküler ve iskemik inme riskinde anlamlı artış saptanmıştır (39). AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre östrojen ve/veya progesteron içeren hormon tedavileri postmenopozal dönemde inme primer koruması için verilmemelidir (28)

I: Oral Kontraseptifler:

Oral kontraseptiflerin (OKS) kullanımı içeriklerindeki östrodiol miktarı ile ilişkili olarak trombosit ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek tromboza eğilimi ve inme riskini artırır. OKS'lerin iskemik inme riskini göreceli olarak 6–26 kat arttırdıkları saptanmıştır, 1960–1999 yılları arasında yapılan 16 çalışmanın meta analizi inme riskinde 2.75 kat artış göstermiştir (40). Özellikle 35 yaş üzerinde ve eşlik eden hipertansiyon, sigara ve kardiyovasküler hastalık gibi risk faktörü bulunanlarda OKS kullanımı daha anlamlı bulunmuştur.

J: Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite ile birlikte beslenme düzeninde değişiklik, kilo verme ve sigarayı bırakma gibi durumların da inme sıklığında azalmaya katkısı vardır (41).

Düzenli fiziksel aktivitenin koruyucu etkisinin HT, DM ve kardiyovasküler hastalıkların risklerini kontrol altına alması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fiziksel aktivite ile plazma fibrinojen aktivitesi ve trombosit aktivasyonunun azalması, doku plazminojen aktivasyonu ve HDL düzeyini arttırması da inme riskini azaltan diğer etki mekanizmalarıdır. (42).

K: Obezite ve vücut yağ dağılımı:

Orta yaşlarda obezite, özellikle abdominal şişmanlık kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve üzerinde, kadınlarda 88 cm ve üzerinde olması abdominal şişmanlık olarak tanımlanır ve hem iskemik inme hem de ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Vücut kitle indeksinin, 25-29 arasında olması

şışmanlık, 30'un üzerinde olması obezite olarak değerlendirilmektedir. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin, inme riskini 1,75- 2,37 kat artırdığı tespit edilmiştir (42). Kilo vermenin inme riskini azaltmadaki etkisi klinik olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte, kilo vermenin kan basıncını düşürdüğü ve dolaylı olarak inme riskini azalttığı görülmüştür.(42)

2.4. İNME PATOFİZYOLOJİSİ

Beyin metabolik açıdan vücudun en aktif organlarından birisidir (43). Kardiyak debinin yaklaşık %15-17 sini almaktadır. Serebral kan akımı miktarı 100 gr beyin dokusu için ortalama 50 ml/dakika kadardır (44). Beynin enerji ihtiyacı glukoza bağlıdır ve 100 gram beyin dokusu için dakikada 4,5-7 miligram arasındadır. Enerjinin temel kullanım yeri, nöronal bütünlüğü sağlamak için sodyum ve kalsiyumu hücre dışında, potasyumu ise hücre içinde tutan pompalardır (43). Beyin, gerekli enerjiyi sağlamak için iyi gelişmiş bir otoregülasyon mekanizmasına sahiptir ve gereğinde bölgesel kan akımını ve metabolizma hızını düzenleyebilir. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece serebral perfüzyon bozulmaz.

Kan akımının vazospazm, emboli, tromboz gibi nedenlerle azaldığı iskemik durumlarda geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz değişiklikler başlar. Serebral kan akımı 20ml/100gr/dk üzerinde olduğunda beyin fonksiyonlarında bir bozukluk beklenmezken bu değer altına düştüğünde nörolojik semptomlar görülmeye başlar (43). İskemik bölgede kan akımı 15 ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde elektroensefalografide aktivite ve uyarılmış potansiyeller kaydedilemez, 10 ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde hücre hasarı başlar (43). Perfüzyonun bozulduğu ve elektrofizyolojik olarak inaktif ancak yaşamını sürdüren bölgeye 'penumbra' denir ve iskeminin ortadan kaldırılması ile bu bölge kurtarılabilir (45). Kan akımı azaldığında iskemik kalan bölgedeki hücre zarlarındaki Na/K pompası azalan enerji nedeniyle çalışamaz duruma gelir, hücre içerisinde su birikmesine ve ödeme neden olur (43). Ayrıca hücre harabiyetinin olduğu bölgedeki kan beyin bariyeri bozulur ve inflamatuvar yanıt başlar. Bunun amacı hücre lizisinden ortaya çıkan zararlı maddelerin etkisini sınırlandırmaktır. Patolojik değerlendirmede arteriyel tıkanma sonrası dakikalar içinde hücre hasarı oluşmasına rağmen ilk 4-12 saatte beynin makroskopik ve histolojik görünümü normaldir, 36 ile 48 saat sonra nekrotik alan sağlam dokuya göre ödemli ve yumuşak görünümündedir, intraselüler ödem nedeniyle gri ve beyaz cevher ayrımı kaybolur. Üçüncü günde makrofaj infiltrasyonu başlar. Altıncı ayda çoğu infarkt likefaksiyon nekrozu sonucu kaviter lezyon haline gelir (43-48).

2.5. SEREBROVASKÜLER ANATOMİ:

Beyin kan akımı, iki karotis arterden oluşan ön ve iki vertebral arterden oluşan arka sistemden sağlanır. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını karotis interna dalları, infratentoryel bölgede yer alan beyinsapı ve serebellum ile supratentoryel yapılardan oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar. Ön ve arka sistem arterleri beyin tabanında Willis Poligonu olarak bilen anastomozu oluşturup birbirlerini destekleyebilirler. Ayrıca eksternal karotis arterlerinin dalları da intrakraniyal arterlerle anastomoz yapıp gereğinde birbirlerini destekleyebilirler. Beyin dokusunda arterlerin seyri yüzeysel (subaraknoid aralıkta seyredeler ve otonomik innervasyona sahiptirler) veya penetrandır (beyin dokusu içinde dikey veya yatay seyredeler). Her arterin sulama alanı ve bu alanlar arasında sınır (watershed) bölgeler vardır. Watershed bölgeler kan akımı azalmasına hassastır (43).

Arkus aortadan sırasıyla trunkus brakiosefalikus, sol a.carotis communis ve sol a.subclavia çıkar. Trunkus brakiosefalikus sternoklavikular bileşkede ikiye ayrılıp sağ a.subclavia ve sağ a.carotis communisi oluşturur. Vertebral arterler subclavian arterlerden köken alırlar. A.carotis communis ise tiroid kartilajın üst kısmı seviyesinde a.carotis interna ve eksternaya ayrılır. A.carotis eksterna ve dalları tiroid bezi, yüz, saçlı deri ve dura mater gibi yapıları kanlandırır (43).

Arteria carotis interna (ICA) boyunda dal vermeden kafa tabanında petröz kemikte bulunan karotis kanalına girer ve intrakranial bölgede kanaldan orta kafa çukurundan çıktuktan sonra dura materi delip kavernöz sinüse girer. Daha sonra kavernöz sinüsü oluşturan diğer yaprağı delerek subaraknoid aralığa girer. Subaraknoid bölgede uç dallarına ayrılmadan önceki parçasına 'supraklinoid segment' adı verilir. Arter intrakavernöz bölge çıkışında oftalmik arteri daha sonra da anterior koroidal ve posterior komunikan arteri verir. Supraklinoid internal karotis arter, frontobazal bölgede a.cerebri anterior ve a.cerebri media olarak iki uç dala ayrılır. Servikal segment, petrozal segment, kavernöz segment ve serebral (supraklinoid) segment olmak üzere ICA 4 kısımda incelenir.. Anterior koroidal arter globus pallidus, uncus, capsula interna arka bacağına alt bölümü, anterior hipokampus, mezensefalon rostral bölümü, serebral pedinkülü, optik traktusu izleyerek corpus geniculatum laterale ve radiculatio optiginin arka bölümünü besler (43,46).

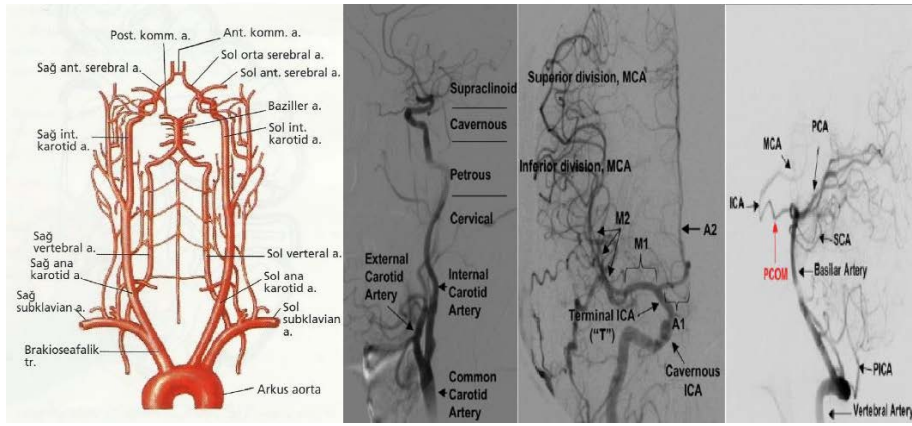
Arteria cerebri anteriorun anteriorun (ACA) komünikan artere kadar olan parçasına A1 segmenti adı verilir. A1 segmenti bitiminde arter, corpus callosum genu bölgesinde

yukarı ve geriye kıvrılarak hemisferlerin iç yüzünde yer alır. Arterin A1 segmenti ve anterior komünikan arterden çıkan perforan dallar (anterior lentikulostriat arter) globus pallidus, nukleus caudatus ve putamenin ön alt bölümlerini, anterior hipotalamus ve capsula internanın ön bacağı ile paraolfaktor bölge ve anterior komissurun medyal bölümünü kanlandırır. ACA hemisferlerin iç yüzünde medyal orbitofrontal, frontopolar, perikallosal ve kallosomarginal dallarını verir. Perikallosal arterin dalları pariyetal lobun iç yüzü ile prekuneus bölgesini sular. Kallosomarginal arterden ayrılan assandan frontal dallar frontal lobun iç yüzü ile parasentral lobül ve singulat girusun bir bölümünü sular (43,46).

Arteria cerebri media (MCA) sylvian yarık içinde laterale yönelir ve ana trunkusu oluşturan ilk parçası M1 segmenti olarak adlandırılır. Bu arterin başlıca 4 segmenti vardır: M1 (sfenoidal) segment; M2 (insular) segment; M3 (operkular) segment; M4 (kortikal) segment. MCA ana trunkusundan sayıları 6-12 arasında değişen lentikulostriat arterler çıkar ve n. lentiformis, caput n.caudatus'un dış bölümü, capsula interna ön bacağı ile dorsal parçalarını ve gl. pallidusun bir bölümünü sular. Arterin birinci parçası genellikle iki, bazen de üç uç dala ayrılarak sonlanır. Üst dal (superior division); orbitofrontal, prefrontal, presentral (preRolandic), sentral, anterior ve posterior parietal bölgelere dal verir. Alt dal (inferior division); anguler, temporo-okspital, arka, orta, ön temporal ve temporopolar dalları ile adı geçen bölgeleri sular. Kortikal dallar, serebral hemisferlerin iç yüzü, frontal pol ve üst konveksitenin arka bölümleri dışında kalan tüm korteks bölgelerinin kanlanmasını sağlar. Kortikal arterlerden subkortikal ak maddeyi besleyen, uzunlukları 20 ile 50 mm. arasında olan end-arter özelliğindeki meduller perforan dallar çıkar (48,51). Vertebral arterler a.subclavia'dan ayrıldıktan sonra 5. veya 6. servikal vertebraların foramen transversariumları hizasında içeri girerek 1. servikal vertebraya kadar yükselir. Foramenler dışındaki parça 'V1', transvers foramenler içindeki parça 'V2' segmenti olarak adlandırılır. Arterin, atlas kemiği transvers forameni çıkışından foramen magnumun anterolateral bölümünde durayı delerek subaraknoid aralığa girene kadar olan parçası 'V3' segmenti adını alır. Subaraknoid aralığa girdikten sonra ('V4' segmenti) öne yukarı yönelerek bulbus ön yüzünde karşı taraftan gelen arter ile birleşerek baziler arteri oluşturur. Vertebral arterin intradural segmentinden a.cerebellaris posterior inferior çıkar ve serebellumun alt bölümünü sular. Bulbusun lateral bölümü buradan veya V4 segmenti distalinden çıkan perforan dallarla beslenir. Baziler arter beyin sapı boyunca beyin sapının ön orta bölümünü sulayan kısa perforan dallar ile beyin sapını çevreleyen kısa ve uzun sirkumferensiyal dallar verir. Baziler arterden ayrılan uzun sirkumferensiyal arterler, a.cerebellaris anterior inferior (bulbus üst bölümü ile basis pontise dallar verdikten sonra serebellumun ön alt bölümü ile brachium pontisi sular) ve a.cerebellaris

superior (superior serebellar pedüncül, mezensefalunun dorsolateral bölgesi ile serebellar hemisferlerin üst yarısını sular) arterleridir. Baziler arter genellikle a.cerebri posteriorleri (PCA) vererek sonlanır. PCA çıkışından a. communicans posteriora (ACoP) kadar olan parçası P1 segmenti olarak adlandırılır. Arter, perimezensefalik sisterna içinde arkaya yönelir ve tentoryumun mediyal kenarına komşu gittikten sonra PCA, supratentoryel bölgeye geçerek anterior ve posterior temporal dallar ile kalkarın ve pariyetooksipital dallarını verir (kuadrigeminal sisternaya kadar olan segment P2, sisterna içindeki P3 ve sonrasında kortikal olan P4). PCA ve ACoP'dan ayrılan perforan arterler mezensefalun ve talamusun kanlanmasını sağlar(43-46)(Şekil 1).

Şekil 1. Serebral arteriyel yapılar



2.6. İNMEDE PROGNOZ ÖLÇEKLERİ:

NİH İnme Skalası (National Institute of Health Stroke Scale) inme sonucu meydana gelen nörolojik defisitlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama şeklidir. Bilinç düzeyi, konuşma, motor ve duyuşsal muayeneler, görme alanı ve ataksi gibi parametreleri sistematik olarak sorgulayan bir skaladır. Toplam puan ne kadar yüksekse nörolojik defisit o kadar şiddetlidir. Günümüzde en sık trombolitik tedavi öncesi inme şiddetini belirlemek için kullanılır. Prognoz için değil, inme şiddetini belirlemek için kullanılması önerilir ve son yapılan çalışmalarda NİHSS skoru sıfır olsa da hastaların hala motor kayıplar gösterebileceği bildirilmiştir (47).

Tüm dünyada prognozu belirlemek için en sık kullanılan skorlama sistemleri Barthel Index ve Modified Rankin Scale (MRS) dir. İki skorlama sistemini prognoz için karşılaştıran bir çalışmada, kötü prognoz için iyi prognoza göre ikisinin de daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (48). MRS daha sık kullanılan global disabilitiyi değerlendiren bir ölçektir ve yapılan çalışmalarda, MRS değerlendirilmesinde gözlemciler arasında değişkenlik

saptanabilse de prognozu belirlemede geçerliliği ve güvenilirliği yüksek olup araştırmalarda kullanılması önerilmiştir (49).

2.7. AKUT İNMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve anjiografileri ile ultrasonografi gibi noninvazif görüntüleme yöntemleri günümüzde inme tanı ve tedavisi için çok önemli bir yere sahiptirler.

İnme bulguları olan hastalar en kolay ve ulaşılabilir yöntem olan BT ile kısa sürede intrakraniyal veya subaraknoid kanamanın olup olmadığı ve erken infarkt bulguları ile iskeminin boyutu açısından değerlendirilebilir. BT'de erken infarkt bulguları; beyin dokusunun iskemi nedeniyle su tutması sonucu parenkim densitesinde azalma, sulkuslarda silinme, gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması, insular kuşak ile lentiform nükleus kaybı ve hiperdens orta serebral arter işaretleridir. Ancak BT'de erken infarkt bulguları belirgin değildir, bulguların duyarlılığı %56-81 arasında olup düşüktür ve hareket artefaktları, yanlış pencere seçimi, eğim hataları değerlendirmeyi olumsuz etkileyebilmektedir (50,51).

Akut iskemi gelişen hastalarda dakikalar içinde yapılan DWI (Diffusion Weighted Image), PWI (Perfusion Weighted Image) MR görüntülemelerinde lezyon izlenebilmektedir. Tüm hastalarda difüzyon defekti oluşmaz. İskemideki beyin dokusu hasarı iskeminin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. İskemi eşik değerin altına düşmez ise semptom oluşmasına rağmen DWI'da lezyon oluşmayabilir. PWI sekanslarında ise infarktın geliştiği alan yanısıra risk altında olan penumbra adı verilen bölge de izlenebilir. PWI tedavi ile kurtarılacak alanı gösterebilmesi açısından çok önemli bulgular sağlar. DWI'daki lezyonlar geçici iskemik atak geçiren hastalarda reperfüzyon sonrası kaybolup takip MR görüntülerinde saptanamayabilir. Akut iskemik inmede erken bulgu verdiği için tanı ve tedavi için MR yol göstericidir (50,51).

BT anjiografi(BTA), MR anjiografi(MRA), ekstrakraniyal ve transkraniyal Doppler ultrasonografi gibi damarları görüntüleyen incelemeler inme etiolojisini tespit etmek için kullanılan noninvazif yöntemlerdir. Vasküler ağacı görüntülemek için altın standart invazif yöntem anjiografidir. Doppler ultrasonografi yapılması kolay, ucuz ve sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak değerlendirme, yapan kişiye bağlı olduğu için tarama testi olarak kullanılabilse de tanı için diğer yöntemlerle desteklenmelidir. Yine de disseksiyon ve oklüzyon şüpheleri için avantajları bulunmaktadır. MR anjiografi intrakraniyal ve ekstrakraniyal damarları görüntülemek için sık kullanılan bir yöntemdir. Kontrastsız yapıldığında kan akımına bağlı olduğu için darlık derecesini göstermekte hatalara neden

olabilir. Ekstrakranial damarları göstermek için kontrast madde gerektirmesi dezavantajdır, ancak ileri stenoz ve oklüzyon için invazif anjiyografiye yakın sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. Yüksek Tesla ile yapılan görüntüler de plak yapısı hakkında detaylı bilgi verebilir. BT anjiografinin kontrast madde gerektirmesi, radyasyon etkisi olması, hareket ve kalsifikasyon nedeni ile damardaki stenoz derecesini ölçmede hatalara yol açabilmesi gibi dezavantajları mevcuttur ancak çok hızlı bir şekilde çekim yapılabilmesi önemli bir avantajdır. Plağın morfolojisini göstermek, endarterektomi gibi operasyonlardan önce çevre dokular ile arterlerin ilişkisini göstermek için elverişlidir. Mediakal ve cerrahi endikasyonu belirleyen %70 ve üstü karotis stenozu için yapılan BT anjiografinin spesifisitesi yüksek olup çoğu çalışmada %100'e yakındır. Vertebral arter diseksiyonunu belirlemede MR anjiyografiden üstündür (50-51)

2.8. İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİK SINIFLAMA

İnme heterojen bir hastalıktır. Çok sayıda farklı kardiyak, arteriyel, hemodinamik ve sistemik problemler beyin kan akımının azalma-durmasına ve buna bağlı iskemik beyin hasarı gelişmesine neden olur (52-54). İnme tanısı alan her hastada uygun sınıflandırma yapılarak bu nedenlerden en muhtemel olanının saptanması prognoz tayini ve uygun tedavinin seçimi büyük önem taşımaktadır. Ek olarak doğru bir sınıflandırma yapılması klinik, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun hasta topluluklarının seçilmesi ve inme patofizyolojisinin aydınlatılması bakımından da kritik bir rol oynamaktadır.

Günümüzde inme nedenini kesin olarak tespit edecek nihai standart bir yöntem yoktur. Etiyolojik faktörler ile inme arasında neden-sonuç ilişkisi kurulurken etiyolojik faktörlerin bilinmesinin yanı sıra, ilişkinin kuvvetini belirleyen bazı dolaylı klinik, radyolojik ve tanısal özelliklere de bakılır ve hata olasılığı da göz önünde bulundurulurken etiyolojik neden ifade edilir. (53).

İnmenin etiyolojik sebebi bazen değerlendiricilerin bilgi ve deneyim farklılıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Alt tip nedenlerinin yüksek güven derecesinde tayin edilebilmesi, ancak hastada belirli bir etiyoloji tek potansiyel mekanizma ise mümkündür. Günümüzdeki mevcut teknolojiler aynı anda var olan birden fazla etiyolojinin saptanmasına olanak sağlasa da, bu durum nedensel alt tiplerede önemli bir araştırmacı yanlışlığına yol açabilmektedir ve araştırmacılar arası farklı sonuçlar neden olabilmektedir.

İnmede etiyolojik sınıflandırma için fenotipik ve nedensel olmak üzere iki ana yaklaşım vardır.

Fenotipik Alt Tipleme

Fenotipik alt tipler, ana etiyolojik gruplardaki anormal test bulgularının düzenlenmesine dayanarak yapılır. Bu tür sınıflandırma sistemine örnek olarak Baltimore-Washington, Causative Classification of Stroke System (CCS) ve ASCO (Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes) verilebilir (52-56).

Fenotipik sistemde hasta birden fazla etiyolojik alt tipe ayrılabilir. Örneğin; %70'den fazla tıkanıklığa neden olan karotis stenozu ve metalik kalp kapağı olan bir hasta 'büyük arter ateroskleroza + kardiyak embolizm' olarak sınıflandırılır. Fenotipik alt tipleme, etiyolojik alt tipler arasındaki etkileşimleri çalışma olanağı sağlar, büyük çaplı epidemiyolojik ve genetik çalışmalarda hasta seçimini ve idari amaçlı kodlamayı kolaylaştırır (53).

Fenotipik sınıflandırmanın temelinde yatan fikir çok değerli olmasına rağmen ciddi bir sorunu vardır: İnme hastalarını çok sayıda kategorilere ayırır. Örneğin; her bir etiyolojiyi dört olası durumda (majör, minör, yok, bilinmiyor) tanımlayan dört etiyolojik kategorili bir fenotipik sistem (ASCO'da olduğu gibi), olası 256 alt tipe sonuçlanır. Neticede bu durum fenotipik yaklaşımın pek çok klinik araştırmada kullanılmasını kısıtlar (53).

Araştırmalarda etiyolojik alt tiplerin sayısı arttıkça istatistiksel güç ters orantılı olarak azalır; etiyolojik alt tipler azaldıkça, araştırma daha az sayıda hasta ile yapılabilir. Bu da, çalışmanın masrafını ve süresini azaltır. Kabaca, tanısal test sonuçları ve klinik inme özelliklerini bütünleştirip, her bir hasta için en olası nedensel alt tipi belirlemek fenotipik sınıflamanın özelliğidir (53).

Nedensel Alt Tipleme

TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment System) ve Causative Classification of Stroke System (CCS) nedensel sistemlerin örneklerindedir (52,54,57). Nedensel alt tipin belirlenmesi, fenotipik sınıflandırmanın tersine, iskemik inme değerlendirmesinde bulguların özellikleri, vasküler risk faktörleri ve tanısal test sonuçları gibi pek çok farklı özelliği birleştirip karar vermeyi gerektiren bir süreçtir. Örneğin; metalik kalp kapağı ve ciddi karotis stenozu bulunan bir hastada, stenotik arterle aynı taraf hemisferde farklı yaşlarda birden fazla infarkt tespit edilmesi altta yatan mekanizmanın daha yüksek olasılıkla büyük arter ateroskleroza olduğunu düşündürür ve bu kararı değerlendiriciye bırakır.

2.8.1. TOAST SINIFLAMASI

1993 yılında yayınlanan TOAST ‘‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’’ çalışmasında, kullanılan sınıflandırma, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiğiinden günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

TOAST sınıflama sistemi 5 kategori içermektedir. TOAST sınıflamasına göre iskemik inme olguları subtiplerine aşağıdaki şekilde ayrılır (TOAST, 1993):

1. Büyük arter ateroskleroza (olası/ mümkün)
2. Kardiyembolizm (olası/ mümkün)
3. Küçük damar hastalığı (olası/ mümkün)
4. Diğer etiyolojiler (olası/ mümkün)
5. Belirlenemeyen etiyoloji
 - İki veya daha fazla neden
 - Negatif değerlendirme
 - Tamamlanamayan değerlendirme

Bu sınıflandırmaya göre hasta ilk değerlendirmede elde edilen muayene bulguları, kan sayımı, rutin biyokimyasal testler, elektrokardiyogram ve ekokardiyografi gibi kardiyak değerlendirmeye yönelik testler, ekstrakraniyal arterlere yönelik Doppler USG bulguları ve beyin MR ve MRA bulgularla bu gruplardan birine dahil edilir.

a) Büyük arter ateroskleroza

TOAST sınıflamasının en geniş alt grubudur. Bu vakalarda, klinik bulguların yanı sıra görüntülemeye beyin besleyen ana damarlardan birinde ya da bu damarların kortikal dallarında ateroskleroz sonucu geliştiği düşünülen oklüzyon ya da %50’den fazla darlık vardır. İskemi, aterosklerotik plağın komplike olup damarı daraltması veya tıkanması, ya da plaktan trombus veya kolesterol parçalarının kopup distal damarı tıkanması sonucu gelişir.

Klinik tablo, tıkanan artere göre değişiklik gösterir; kortikal fonksiyon bozukluğu, beyin sapı ve serebellar disfonksiyon bulguları olabilir. Kortikal, subkortikal, beyin sapı veya serebellumda lezyonlar oluşabilir. Oluşan lezyonların genişliği 1,5 cm’den daha büyüktür. Hastalarda geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı öyküsü veya

bulgularının bulunması klinik tanıyı desteklemeye yardımcıdır. Muayenede, karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir.

Hastayı bu kategoriye kabul edebilmek için infarkt bölgesini sulayan intrakraniyal veya ekstrakraniyal bir arterde saptanacak %50'den fazla (aterosklerotik) darlık, gerekli ve yeterli kanıttır. Genelde proksimal arterin %70 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Yapılacak tetkiklerle diğer olası kardiyojenik emboli kaynakları dışlanmalıdır (58).

Bu olgularda iki mekanizma ile infarkt oluşabilir: 1) arterden artere emboli, 2) hemodinamik yetmezlik ile darlık distalinde watershed (sınır bölge) infarktlar veya bu iki durumun birlikteliği de söz konusu olabilir (59).

b) Kardiyembolizm:

Bu gruptaki hastalarda büyük oranda kalpten kaynaklanan emboliler arteriyel oklüzyona sebep olmaktadır. Kardiyembolik inmeler, ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Başlangıçta sıklıkla epileptik nöbetler inmeye eşlik eder, bazı vakalarda ise, ilerleyen saatlerde, nörolojik defisit hızla düzelmeler gözlenebilir. BT veya MR'da, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal enfarktlar görülebilir. Geçirilmiş sistemik emboli öyküsü, geçici iskemik atak veya amaurosis fugax atakları ya da birden fazla vasküler sulama alanında kronik infarkt varlığı kardiyembolik inmeyi destekleyen verilerdir. Kardiak emboli etyolojisi yüksek ve düşük riskli olmak üzere 2 farklı risk grubuna ayrılmıştır (Tablo 2). Kardiyembolik inme tanısı için en az bir potansiyel kardiak emboli kaynağı gösterilmelidir ve bu olgularda geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir. (58,62)

Tablo 2. Kardiyembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri

Yüksek Risk	Düşük Risk
Atrial fibrilasyon	Patent foramen ovale
Atriyal fibrilasyon + Mitral stenoz	AF olmaksızın mitral stenoz
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombüs	Sol atriyal türbülans (smoke)
Sol atriyal miksuma	Mitral anulus kalsifikasyonu
Mitral stenozu	Mitral valv prolapsusu
Mekanik protez kapakçık	Bioprotetik kalp kapakçığı
Sol ventriküler trombüs	Atriyal flutter
Sol ventriküler miksuma	Kalsifiye aort stenozu
Yeni geçirilmiş MI	Subaortik hipertrofik KMP
Dilate kardiyomyopati	Konjestif kalp hastalığı
Akinetik sol ventrikül segmenti	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
İnfektif endokardit	Nonbakteriyel trombotik endokardit

c) Küçük Damar Hastalığı (Laküner infarktlar)

Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini oluşturur. DM ya da HT birlikteliği sık görülür ve tanıyı destekler. Bir perforan arterin tıkanması sonucunda oluşur. İnfarktın görüldüğü yerler, beyin sapı, bazal ganglia, talamus, korona radiata, internal kapsüldür (49). Klasik laküner inme sendromları 1) saf motor inme, 2) saf sensoriyal inme, 3) sensorimotor inme ve 4) ataksik hemiparezi olarak 4 başlık altında sınıflanır. Radyolojik yöntemlerle lezyon ya hiç görülmez ya da klinikle uyumlu, BT/MR'da saptanan infarkt çapının 1,5 cm.'den küçük olması gereklidir. Klinik olarak kortikal bulgu görülmez. Bu olgularda, emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalıkları ekarte edilmelidir. (58)

d) Diğer etiyolojiler:

Bu kategori yukarıda bahsedilen majör inme etyolojisi dışında kalan ve nadiren iskemik inmeye neden olan diğer hastalıkları kapsamaktadır. Arteriyel diseksiyon, vaskülitler, vazospazm, sistemik hipotansiyon, hiperviskozite (polisitemi, disproteinemi, trombositoz), koagülopatiyeye neden olan durumlar, CADASIL (cerebral autosomal dominant

arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Moya Moya hastalığı, fibromusküler displazi, diseksiyon ve beyin drenajını sağlayan venlerin oklüzyonu bu alt grupta yer alır. Bu gruptaki hastalıkların birçoğu ender görülür ve spesifik testlerle (anjiyografik, hematolojik, genetik) tanının konmuş, doğrulanmış olması gerekmektedir (58,60).

Bu hastalıklara bağlı infarktlar, özellikle küçük damar hastalığından kaynaklanan laküner enfarktlardan radyolojik olarak ayırt edilemeyebilirler. Tüm iskemik inmelerin %2-5'i bu kategoriye girer. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Kardiyembolizm ve geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir.(58,60)

e) Belirlenemeyen Etiyoloji (kriptojenik)

İskemik inme nedeninin bulunamadığı durumları kapsar. Etiyoloji ya ayrıntılı inceleme yapılmasına rağmen saptanamamıştır ya da aynı olayı açıklayabilecek birden fazla neden söz konusudur. İncelemeleri eksik, yetersiz kalan grup da bu kategoriye girer (58, 61)

TOAST sınıflandırma sistemi tanısız araştırmaların kapsamlılık derecesini alt tiplendirmeye dahil eder; *olası* alt tip, ancak tanısız değerlendirmeler diğer etiyojileri dışlarsa konur. Eğer bir alt tipe ait delil varsa fakat diğer alt tipler için tanısız testler yapılmamışsa *mümkün* tanısı konur (53).

Yaklaşık 20 yıldır nihai standart sınıflandırma sistemi olarak kullanılmasına rağmen, zaman geçtikçe TOAST sisteminin önemli kısıtlamaları olduğu ortaya çıkmıştır. TOAST sistemi birden fazla etiyojisi bulunan hastaları belirlenemeyen etiyojisi sınıfına ayırır (iki veya daha fazla sebep ya da sınıflandırılmayanlar). Bu yaklaşım diğer etiyojistik sınıflardaki doğruluğu arttırmak amacıyla yapılmış olsa da, günümüzün teknoloji ve inme testleri ile birden fazla *olası* etiyojinin sıklıkla saptanması nedeniyle, inme hastalarının yaklaşık yarısı sınıflandırılmayan gruba dahil edilir (52,54).

Lozan inme çalışmasında 1988 yılında oluşturulmuş iskemik inme tablosu (Tablo 3) hala kullanılabilirliğini korumaktadır(62).

Tablo 3. İskemik İnme Subtipleri (Lozan İnme Çalışması, 1988)

<p>Büyük arter ateroskleroza</p> <p><i>Stenoza eşlik eden ateroskleroz:</i> Başka bir etiyoloji olmaksızın büyük intrakraniyal (OSA, PSA, BA) veya ekstrakraniyal arterlerde %50 ve üzerinde daralma veya oklüzyonu olan olgular</p> <p><i>Stenoz olmaksızın ateroskleroz:</i> Başka bir etiyoloji olmaksızın OSA, PSA, BA’de plakları veya %50’nin altında stenozu ve aşağıdaki 5 risk faktöründen en az ikisine sahip olan olgular: Yaş (50 ve üzeri), hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi.</p> <p>Kardiyoembolizm</p> <p>Başka bir etiyoloji olmaksızın, intrakardiyak trombus ve tümör, romatizmal mitral stenoz, prostetik mitral veya aortik kapaklar, endokardit, atrial fibrilasyon, hasta sinüs sendromu, miyokard infarktüsü sonrası ventriküler anevrizma veya akinezi, akut miyokard infarktüsü (son 3 ay içinde), global hipokinezi veya diskinezi</p> <p>Küçük arter hastalığı</p> <p>Başka bir etiyoloji olmaksızın, hipertansif olduğu bilinen bir hastada derin penetran bir arterin sulama alanında infarkt</p> <p>Diğer etiyolojiler</p> <p>Tanımlanan diğer olası nedenler: Arteriyel diseksiyon, fibromusküler displazi, sakküler anevrizma, arteriyovenöz malformasyon, anjiografide serebral venöz tromboz, anjiit (anjiografide multipl segmental daralma, BOS’da pleositoz), hematolojik durumlar (polisitemi, trombositemi), migren (migren öyküsü, migren atağı sırasında inme gelişimi) veya diğer nedenler</p> <p>Belirlenemeyen etiyoloji</p> <p>Yukarıda tanımlanabilen serebral infarkt nedenlerinden hiçbiri.</p>
--

2.8.2. CCS Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi

CCS, TOAST’ın ana kısıtlamalarını aşmak için tasarlanan, özellikle TOAST’ın ‘nedeni belirlenemeyen etiyoloji’ alttipini azaltmayı amaçlayan 2007 yılında oluşturulmuş web tabanlı bir etiyolojik sınıflama sistemidir.

CCS, günümüzde inme tanısı için kullanılan en ileri teknolojileri (difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı MR görüntüleme, BT ve MR anjiyografi, transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi ve ritm holter) değerlendirmeye dahil eder.

CCS inme etiyolojilerini ve bunları destekleyen delillerin gücünü analitik olarak ölçen web tabanlı tamamen otomatize bir sistemdir. CCS programı hem nedensel hem de fenotipik alt tipleri belirlemede kullanılır. Bu internet kökenli programa, ücretsiz olarak “<http://ccs.mgh.harvard.edu>” adresinden ulaşılabilir (53).

Otomatize edilmiş CCS, inme ile ilgili özellikleri yorumlarken değerlendiriciler arası kişisel ve farklı yorumları azaltarak değerlendiriciler arası güvenilirliği artırma amacını güder. CCS sisteminin güvenilirliği çok sayıda çalışma sonucunda ‘yüksek’ olarak belirlenmiştir (kappa= 0,80 – 0,90) (57,59,68). Bu güvenilirlik çalışmalarında, ‘sınıflandırılmayan’ grubuna (birden fazla etiyoloji) dahil edilen hastaların yüzdesi %0-12 arasında bulunmuştur.

CCS iskemik inmeyi, tıpkı TOAST sistemi gibi, 5 ana etiyolojik gruba ayırır. Fakat alt tiplerin tanımları TOAST’inkilerden biraz farklıdır: Büyük arter aterosklerozu, klinik olarak ilgili ekstrakraniyal veya intrakraniyal arterlerde aterosklerozdan kaynaklanan oklüzif veya stenotik (çapta %50’den fazla daralma veya %50’den az daralma ile birlikte plakta ülser ya da tromboz veya akut laküner infarktın olduğu bölgeyi besleyen penetran arterin orijininde protrude plak) vasküler hastalık olarak tanımlanır. Embolinin kardiyak kaynakları, nesnel bir %2’lik primer inme risk eşiği kullanılarak, yüksek ve düşük risk alt tiplerine ayrılır. Küçük damar hastalığı tanısı, bazal veya beyin sapı penetran arter bölgelerinde, penetran arterin çıktığı yerdeki ana arterde patoloji (örn. fokal aterom, ana damar diseksiyonu, vaskülit, vazospazm) olmadan, 20 mm’den daha küçük çaplı ve klinik olarak uyumlu tek bir akut infarkta ait görüntüleme bulgusu olduğunda düşünülür.

TOAST sisteminde olduğu gibi, CCS’deki sebebi saptanmamış grup da alt gruplara ayrılır.(Tablo 6). Nedeni bilinmeyen, yeteri kadar araştırılmamış, sınıflandırılmamış (birden fazla etiyoloji) ve kriptojenik embolizm.(63). Kriptojenik embolizm, normal gözüken bir arterde ani sona erme veya daha önceden tıkalı olan bir arterin tamamen rekanalizasyonuna ait anjiyografik bulgusu olan hastaları saptamayı amaçlayan yeni bir sınıftır (53).

CCS’deki ana alt tipler nedensel kanıtın ağırlığına göre üç derecede tanımlanmıştır: ‘Bariz’, ‘olası’ ve ‘mümkün’. Nedensel kanıtın ağırlığı, her bir nedenle ilişkilendirilen primer inme riski rakamsal tahminlerine göre belirlenir. Bu risk tahminleri kullanılarak farklı inme mekanizmaları büyükten küçüğe sıralandırılır ve böylece en olası inme nedeni bulunmaya çalışılır.

Bir etiyoloji, ancak yüksek inme riski taşıyan tek potansiyel mekanizma ise “bariz” tanımını alır. (örn. atriyal fibrilasyon). Eğer inmenin nedeni düşük veya belirsiz risk taşıyan

bir bozukluk ise (örn. patent foramen ovale), mekanizma “mümkün” olarak sınıflandırılır. Birden fazla bariz etyoloji varsa, “olası” inme mekanizması saptanır. Bunun için etiyolojilerden birini daha yüksek oranda inme sebebi yapabilecek klinik ve laboratuvar özelliklerin varlığına bakılır Örneğin; büyük arter ateroskleroza için ipsilateral internal “watershed” sahada infarktın olması, kardiyoaortik emboli için her iki ön veya her iki ön ve arka dolaşımında birden fazla akut infarktın olması ve küçük damar hastalığı için bir önceki hafta içerisinde tekrarlayan stereotipik laküner geçici iskemik atakların olması nedensel ilişkinin gücünü belirlemede kullanılan “olası” kriterlerdir(53).

CCS, hem nedensel ilişkiler arasındaki kesinliği belirler, hem de tanısal incelemelerin yeterliliğini veya kapsamını da göz önünde bulundurur. Eksik tanısal testin alt tip sınıflandırmasındaki etkisi, diğer tanısal test bulgularına ve klinik inme özelliklerine bağlı olarak her bir hasta için ayrı ayrı belirlenir. Örneğin; ekokardiyografi yapılmaması atriyal fibrilasyonu olan bir hastada (kardiyoaortik embolizm) alt tipi değiştirmez, büyük arter ateroskleroza olan hastada güvenlik seviyesini düşürür (bariz yerine muhtemel büyük arter ateroskleroza) ve büyük arter ateroskleroza ile birlikte eş zamanlı sistemik emboli bulguları olan hastada büyük arter aterosklerozunun neden olarak belirlenmesini engeller ve etiyolojisi belirlenemeyen grup olarak atar (53).

CCS’de embolinin kardiyak nedenleri TOAST gibi yüksek ve düşük riskli olarak 2 ana gruba ayrılır (Tablo 4)(59). CCS’de ‘saptanan diğer nedenler’ kategorisindeki hastalıklar ayrı bir grup olarak belirlenmiştir (Tablo 5) (54).

Tablo 4. CCS’de embolinin kardiyak nedenleri; nesnel bir %2’lik primer inme risk eşiği kullanılarak, yüksek ve düşük risk alt tiplerine ayrılır.

Yüksek Risk	Düşük Risk
Atrial fibrilasyon (AF)	Patent foramen ovale (PFO)
Paroksizmal atrial fibrilasyon	Atrial septal anevrizma
Atrial flutter	Mitral anüler kalsifikasyonu
Hasta sinüs sendromu	Atrial septal anevrizma ve PFO birlikteliği
Sol atrial trombus / miksoma	Trombüs olmadan sol ventriküler anevrizma
Romatizmal mitral veya aort kapak hastalığı	Semptomatik KKY ile beraber düşük EF<30
Protez kalp kapakçığı	Sol atrial smoke
İnfektif endokardit	Apikal akinezi
Sol ventriküler trombus	Duvar hareket anormallikleri
Yeni miyokard infarktüsü varlığı (<4 hafta)	Hipertrofik kardiyomiyopati
Non-iskemik dilate kardiyomiyopati	Sol ventriküler hipertrofi
Akinetik sol ventrikül duvar segmenti	Hipokinetik ventrikül duvar segmenti
Nonbakteriyel trombotik endokardit Papiller fibroelastoma	Sol ventrikül hipertrabekülasyonu
Düşük EF (< 28) ile beraber kronik MI	Çıkan aort veya proksimal arkda kompleks aterom

Tablo 5. CCS’de ‘saptanan diğer nedenler’ kategorisindeki hastalıklar. * ile işaretli hastalıkların akut infarkt ile yakın zamansal veya mekansal ilişki olması gereklidir.

Akut arteriyel disseksiyon*	Hipervizkozite sendromları
Tromboz ve hemostaz anormallikleri	Hipoperfüzyon sendromları*
Akut dissemine intravasküler koagülasyon*	İyatrojenik nedenler*
CADASIL*	Heparin ilişkili trombositopeni tip II*
Serebral venöz tromboz*	Fibromusküler displazi
Serebral vaskülitler	Trombotik trombositopenik purpura*
MELAS	Arter duvarında primer enfeksiyon*
Menenjit* Moyamoya hastalığı Migren	İlgili arterde parsiyel tromboze anevrizma
ilişkili stroke İlaç ilişkili stroke	Sneddon sendromu
Primer antifosfolipid antikör sendromu	Segmental vazokonstriksiyon veya vazospazm*
	Orak hücreli anemi
	Diğer nedenler

Tablo 6. CCS inme alt tipleri

5 Alt Tip	8 Alt Tip	16 Alt Tip
Supra - aortik büyük arter ateroskerozu	Supra - aortik büyük arter ateroskerozu	Supra - aortik büyük arter ateroskerozu
		Bariz - Olası - Mümkün
Kardiyoaortik embolizm	Kardiyoaortik embolizm	Kardiyoaortik embolizm
		Bariz - Olası - Mümkün
Küçük arter tıkanıklığı	Küçük arter tıkanıklığı	Küçük arter tıkanıklığı
		Bariz - Olası - Mümkün
Saptanan diğer nedenler	Saptanan diğer nedenler	Saptanan diğer nedenler
		Bariz - Olası - Mümkün
Nedeni saptanamayan	Nedeni saptanamayan	Nedeni saptanamayan
	Nedeni bilinmeyen	Nedeni bilinmeyen
	Yeteri kadar araştırılmayan	Yeteri kadar araştırılmayan
	Kriptojenik embolizm	Kriptojenik embolizm
	Sınıflandırılmayan (birden fazla etiyoloji)	Sınıflandırılmayan (birden fazla etiyoloji)

2.8.3. ASCO ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

ASCO, inme hastalarını etiyolojik karakteristiklerinin bileşimine göre sınıflandıran tipik bir fenotipik sistemdir (61). Alt tip tanımları subjektif kriterler ile birlikte uzman görüşüne dayanır ve diğer sistemlerinkinden biraz farklıdır. Aterotrombozun tanısı klinik olarak uyumlu arterde %70'ten fazla stenoz veya %70'ten az stenozla birlikte luminal tromboz veya aortik yayda hareketli trombus varsa düşünülür. Küçük damar hastalığının kesin tanısı için çapı 15 mm'den küçük bir infarktın gösterilmesiyle birlikte eski laküner infarkt varlığı veya yakın geçmişte tekrarlayan benzer geçici iskemik atakların varlığı gereklidir. Kardiyak emboli kaynakları, göreceli olarak değişik risk gruplarına ayrılır (Tablo 8). Bu sistem iskemik inmeyi toplam 625 fenotipik kategoriye ayırır (53).

ASCO sisteminin en önemli özelliği alt tipleri tanısal değerlendirmenin kalitesine göre derecelendirmesidir: 0, tanısal testler hiçbir anormallik göstermez; 1, nihai standart bir test ile kesin nedenin doğrudan gösterilmesi; 2, mükemmel olmayan duyarlılık ve özgüllüğe sahip testlerle kesin olmayan nedenin varlığının saptanması; 3, eşlik eden patolojinin olduğu fakat inmenin doğrudan bir sebebi olmadığı durumlar; 9, belirli bir alt tip için uygun tanısal testlerin yapılmamış olduğu durumlar (tablo 7). ASCO sistemine göre, büyük arter ateroskerozu, atriyal fibrilasyonu ve laküner infarktı olan bir hasta "büyük arter ateroskerozu + küçük damar hastalığı + kardiyak emboli" (ya da A1-S1-C1-O0) olarak sınıflandırılır (53,56)

ASCO sistemi, alt tipleri tanısal değerlendirmenin kalitesine göre derecelendirir. Örneğin Kanıt A düzeyinde aterotromboz tanısı için otopside gösterilmesi veya yüksek

çözünürlüklü MR ve MRA ile ICA darlığının gösterilmesi gerekir. Kanıt B düzeyi için darlıklar BT ve BTA veya Transkranyal Doppler USG ile gösterilmelidir. Kanıt C düzeyi için karotis üfürümü, retinopatide hipoperfüzyon saptanması, her iki brakial arterde asimetrik kan basıncının saptanması gereklidir. Kardiyembolizm için kanıt A düzeyinde derece için EKG ile AF, TTE ile sol ventrikül trombüsü, duvar hipokinezileri, TEE ile kapak patolojileri, atriyal trombüs veya tümör, endokarditin gösterilmesi gibi durumlar sayılabilir. Kanıt B düzeyi için ise kapak hastalıklarında kardiyolog tarafından yapılan oskültasyon bulunur. Diğer alt tipler için yukarıda adı geçen tetkiklerde negatif sonuçlar saptanması ile tanıya yönlendirilme yapılabilir (Tablo 7).

ASCO sistemi, inme ile nedensel bağlantı gösterme zorunluluğu aramaksızın bazı inme özelliklerini (örn. lökoaraiyozis-(beyaz cevher değişikliği), kronik mikrokanamalar, Virchow-Robin aralığı ve klinik olarak ilgisiz aterosklerotik hastalık) değerlendirmeye dahil eder. Vasküler hastalığın kökenleri ile ilişkili faktörlerin göz önüne alınması, fenotipin altta yatan sebepten daha önemli olduğu büyük çaplı çalışmalara hasta seçiminde kolaylık sağlar. Örneğin; küçük damar hastalığının genetik belirleyicilerini araştıran bir çalışmada, inmeye laküner olmayan mekanizmalar yol açmış olsa bile, lökoaraiyozisi olan hastaları dahil etmek gerekçelendirilebilir. Nedensellik ilişkisi taşımayan eş zamanlı bozukluklar inme hastalarında oldukça sık görülür. Bu bozuklukların kategoriler arası ayırt edici özellikleri kısıtlıdır. Aksine, tanımlarındaki karmaşıklık sebebiyle değerlendiriciler arası uyumsuzluğa neden olabilirler. Eş zamanlı özellikleri sisteme dahil etmenin, sınıflandırma sisteminin geçerliliği ve güvenilirliği üzerine etkisi ancak zamanla öğrenilebilecektir. ASCO sisteminin güvenilirliği için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (53).

Tablo 7. ASCO'nun inme derecelendirme metodu

Patolojinin evresi	Diagnostik Kanıt Düzeyleri
1. İnmenin kesin potansiyel nedeni	A. Nihai standart bir test ile kesin nedenin doğrudan gösterilmesi
2. İnmenin kesin olmayan potansiyel nedeni	B. Mükemmel olmayan duyarlılık ve özgüllüğe sahip testlerle kesin olmayan nedenin varlığının saptanması
3. Eşlik eden patolojinin olduğu ancak inmenin nedeninin doğrudan bir sebebi olmadığı durumlar	C. Zayıf kanıtlar
Tanısal testlerde patoloji saptanmazsa evre 0, tanısal testlerin yapılmadığı veya eksik kaldığı durumlar evre 9 olarak derecelendirilir.	

Tablo 8. ASCO fenotipik patolojik evreleme

Aterotromboz için evreleme (A)	
1. İnmenin kesin potansiyel nedeni	Aterotrombotik inme : (a) İskemik inme alanı ile uyumlu intra ve ekstrakraniyal %70-99 arasında aterosklerotik darlık bulunması (Kanıt A veya B düzeyi ile) (b) İskemik inme alanı ile uyumlu intra ve ekstrakraniyal %70'ten az aterosklerotik darlığa ilave lümende trombüs izlenmesi (Kanıt A veya B düzeyi ile) (c) Aort kavsinde mobil trombüs izlenmesi (d) İskemik inme alanı ile uyumlu intra ve ekstrakraniyal oklüzyon saptanması
2. İnmenin kesin olmayan potansiyel nedeni	(a) İskemik inme alanı ile uyumlu intra ve ekstrakraniyal %70-99 arasında aterosklerotik darlık bulunması (Kanıt C düzeyi ile) (b) İskemik inme alanı ile uyumlu intra ve ekstrakraniyal %70'ten az aterosklerotik darlığa ilave lümende trombüs izlenmesi (Kanıt C düzeyi ile) (c) Aort kavsinde mobil komponenti olmayan 4 mm den kalın plak izlenmesi
3. Eşlik eden patolojinin olduğu ancak inmenin nedeninin doğrudan bir sebebi olmadığı durumlar	(a) Karotis veya vertebral arterde anlamlı darlığa yol açmayan plakların varlığı (b) Aort kavsinde 4 mm den ince plak izlenmesi (c) Beyin arterinde herhangi bir derecede darlık ve kontralateralinde iskemik inme alanı bulunması veya karşı sirkülasyonda olması (d) MI, koroner revaskülarizasyon veya periferik arter hastalığı öyküsünün varlığı
Küçük damar hastalığı için evreleme (S)	
1. İnmenin kesin potansiyel nedeni	(a) Derin dal arterine bağlı inme: semptomlarla uyumlu alanda MR veya BT ile 15mm'den küçük, derin infarkt saptanmasına ilave olarak aşağıdaki maddelerden birinin varlığı; (b) Bir veya birkaç adet eski veya sessiz laküner infarkt alanlarının bulunması (c) MR veya BT ile Lökooariozis, MR gradient echo sekansı ile mikrokkanamaların olması, MR veya BT ile perivasküler boşlukların genişlemesi (d) Yakın zamanda geçirilmiş benzer TIA – beyin infarktından 1 ay veya daha kısa sürede aynı alana dayandırılabilmesi durumunda (Varlığında laküner inme oranı %57 den %80'e arttığı tahmin edilmektedir ve bunu destekleyicidir).
2. İnmenin kesin olmayan potansiyel nedeni	(a) Tek, derin dal arterine bağlı inme (b) MR veya BT kanıtı olmadan derin dal arterine bağlı inmeyi destekleyen klinik sendromların varlığı (klasik laküner sendromlar; saf motor hemiparezi, saf duyuusal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezik)
3. Eşlik eden patolojinin olduğu ancak inmenin nedeninin doğrudan bir sebebi olmadığı durumlar	MR veya BT ile Lökooariozis, MR gradient echo sekansı ile mikrokkanamaların olması, MR veya BT ile perivasküler boşlukların genişlemesi), ve/veya inmeden farklı bölgelerde bir veya birkaç sessiz veya eski laküner infartklar izlenmesi
Kardiyoembolizm için evreleme (C)	
1. İnmenin kesin potansiyel nedeni	(a) Mitral darlık (b) Prostetik kalp kapağı (c) Son 4 hafta içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü olması (d) Sol kalp boşluklarında trombüs bulunması (e) Sol ventrikül anevrizması (f) Paroksizmal veya persistan atriyal fibrilasyonun varlığı (g) Hasta sinüs sendromu (h) Dilate kardiyomiyopati (i) Ejeksiyon fraksiyonu <35%

	<ul style="list-style-type: none"> (j) Endokardit (k) İntrakardiyak kitle (l) PFO ve yerinde tromboz varlığı (m) PFO ya eşlik eden pulmoner emboli veya derin ven trombozunun varlığına eşlik eden inme
2. İnmenin kesin olmayan potansiyel nedeni	<ul style="list-style-type: none"> (a) PFO ve ASA birlikteliği (b) PFO ya eşlik eden pulmoner emboli veya derin ven trombozunun bulunması (inmeye eşlik etmeyen) (c) Spontan EKO kontrastı (d) Sol ventrikül apikal akinezi ve ejeksiyon fraksiyonunun > 35% olması (e) Öyküde geçirilmiş miyokard infarktüsü ve tekrarlayan beyin infarktılarının hem ön hem arka dolaşım sisteminde bulunması (f) İnmeye ilave olarak batın BT/MR veya otopsi ile desteklenmiş böbrek, dalak ve mezenterik gibi bölgelerde sistemik infarktların bulunması
3. Eşlik eden patolojinin olduğu ancak inmenin nedeninin doğrudan bir sebebi olmadığı durumlar	Aşağıdaki anomalilerden birinin bulunması: PFO, ASA, valvüler, hipertrabekülasyon, mitral anüler kalsifikasyon, kalsiyife aort kapağı, sol ventrikülün nonapikal akinezisi
Diğer nedenler için evreleme (O)	
1. İnmenin kesin potansiyel nedeni	<ul style="list-style-type: none"> (a) Arteriyel diseksiyon (Kanıt A veya B düzeyi ile) (b) Dolikoektazi ile birlikte komplike anevrizma varlığı (c) Polisitemia vera, trombositoz >800,000/mm³ (d) Lupus eritamatozus; (e) Dissemine intravasküler koagülasyon (f) Antifosfolipid antikor sendromu kriterleri bulunması (g) Fabry hastalığı (h) Eşlik eden menenjit varlığı (i) Orak hücreli anemi (j) Beyin infarktı alanında spazmlı veya spazmsız, rüptüre beyin anevrizması olması (k) Homozigot hiperhomosistinüri
2. İnmenin kesin olmayan potansiyel nedeni	<ul style="list-style-type: none"> (a) Arteriyel diseksiyon (Kanıt C düzeyi ile) (sadece destekleyici öykünün bulunması veya klinik sendromun varlığı) (b) Fibromusküler displazi
3. Eşlik eden patolojinin olduğu ancak inmenin nedeninin doğrudan bir sebebi olmadığı durumlar	<ul style="list-style-type: none"> (a) Dolikoektazi veya kink varlığı ile birlikte komplike olmayan anevrizmanın varlığı (b) Arteriyovenöz malformasyon veya sakküler anevrizma (c) Trombositoz >450,000 and <800,000/mm³ değerleri arasında (d) Antifosfolipid antikorları <100 GPL ünite; (e) Heterozigot hiperhomosistinüri

Tablo 9. İskemik inme etiyojik sınıflandırmalarının karakteristik özellikleri

Yayınlanma Zamanı	TOAST 1993	CCS 2007	A-S-C-O 2009
Sistem Tipi Majör Altıpler	Nedensel 1.Büyük arter ateroskerozu 2.Kardiyoembolizm 3.Küçük damar oklüzyonu 4. Diğer tanımlanmış etiyojiler 5.Tanımlanamayan etiyoji	Nedensel ve Fenotipik 1. Supraaortik geniş arter ateroskerozu 2.Kardiyo-aortik embolizm 3. Küçük arter oklüzyonu 4.Diğer nedenler 5. Tanımlanamayan nedenler	Fenotipik 1.Ateroskeroz 2.Kardiyoembolizm 3.Küçük damar hastalığı 4.Diğer nedenler 5.Nedeni bulunamayan (ASCO0)
Avantajlar	Dünya çapında kullanım Basit ve kolay kullanım Bağımsız gruplar tarafından onaylanma Prognozu ve inme nüksünü öngörme	Kurallar ve kriterlerin yayınlanmış olması Kardiyoembolizmin yüksek ve düşük risklerinin güncellenmiş olması Web tabanlı olması nedeniyle güncellemeler yapılabilmesi Tanımlanamayan etiyoji oranını azaltması	Altıpleri kanıt düzeylerine göre belirleyip tanıya ulaşması Belirlenmiş tanı kriterlerinin dışında kalan inme etiyojilerine açıklık getirmesi İnme nedeni olmayan faktörleri altıpler içinde birleştirme görevi
Dezavantajlar	Orta derecede güvenilirlik Tanımlanamayan etiyojinin fazla saptanması Günümüz teknolojisindeki tetkikleri tam desteklememe	Modern tanı tetkiklerinin kullanımına bağlı etiyojinin değişkenlik göstermesi Çeşitli çalışmaların kanıtlarına dayanarak oluşturulması Arkus aortadaki ateroskerozu kardiyo-aortik altıpine dahil etmesi	Kanıt ve güvenilirlik açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç duyması Nedensel ve nedensel olmayan faktörleri dikkatlice yorumlanmasının gerekliliği İleri tetkiklerin tamamlanmasına dayalı olması Araştırma çalışmaları için çok fazla fenotip ortaya çıkarması (n=625) Ateroskeroz ve küçük damar hastalığı teşhisinde kısıtlılıklar bulunması

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde 1 Ocak 2016 - 30 Haziran 2016 tarihleri arasındaki altı aylık dönemde iskemik inme tanısıyla yatırılan, klinik ve radyolojik olarak tanısı kesinleştirilen ve dışlama kriterlerini karşılayan bütün hastalar dahil edildi. Retrospektif olarak planlanan çalışmada toplam 300 hastanın dosya kayıtları incelendi. Bu çalışmaya alınan bütün hastaların anamnezleri, fizik ve nörolojik muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri ve etiyolojiye yönelik yapılmış olan diğer bütün tetkikleri epikrizleri üzerinden incelendi. Dışlama kriterleri; iskemik inme tanısında şüphe olması, hemorajik inme olması ve hasta yaşının 18 altında olması idi.

Hastaların özgeçmişlerinde hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara, alkol, geçici iskemik atak ya da inme öyküsü, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı veya kardiyak ritm bozukluğu, periferik damar hastalığı, oral kontraseptif ya da hormon replasmanı öyküsü epikrizleri üzerinden incelendi.

Rutin biyokimyasal tetkikler, hemogram, kan sedimentasyon hızı ve CRP, beyin BT ve diffüzyon MR, EKG, transtorasik ekokardiyografi, bilateral karotis-vertebral arter Doppler USG, kraniyal-servikal MR ve MR anjiyografileri hemen hemen bütün hastalara ve ileri tanı amaçlı olarak seçilmiş hastalara transözefageal EKO (TEE), 24 saatlik ritm holter incelemesi, vaskülit tetkikleri, trombofili paneli yapıldı. Sonuçlar ilgili branşların resmi raporları üzerinden değerlendirildi.

Hasta dosyaları epikrizleri ve yapılmış olan bütün tetkikleriyle birlikte değerlendirilerek TOAST, CCS ve ASCO etiyolojik sınıflamalarının hangi alt tiplerine uygun olduğu belirlendi ve o alt sınıfa dahil edildi.

Öncelikle bütün hastalar TOAST kriter ve kurallarına göre değerlendirildi ve hangi etiyolojik alt tipe uyduğu belirlendi ve ilgili forma işaretlendi. Daha sonra hastalar tekrar CCS sistemi için değerlendirildi. Web'e dayalı yarı otomatize bir sistem olan CCS <https://ccs.mgh.harvard.edu> internet sayfasına girilerek hastaların özellikleri form üzerinde uygun olan yerler işaretlenerek atanan alt tip ilgili forma kaydedildi. Daha sonra ASCO sınıflaması için tekrar değerlendirilen hastalar ASCO kriter ve kurallarına göre değerlendirildi ve ilgili forma etiyolojik alt tipi kaydedildi.

Sınıflamaları birbirleri ile karşılaştırmak için TOAST sınıflamasında bariz nedenler, CCS sınıflamasında bariz ve olası nedenler, ASCO sınıflaması için birinci ve ikinci derecede

kanıtlar alındı. ASCO sınıflamasında eğer iki tane birinci dereceli kanıt bulduysa bu hastalar etiyojisi belirlenemeyen gruba alındı. TOAST için de 2 ve daha fazla kesinleşmiş etiyojisi varsa bu hastalar da nedeni bulunamayan gruba dahil edildi.

ASCO sınıflamasında normalde tanımlanmış 4 alt tip bulunmakta olup ASCO0 olarak tanımlanan durum etiyojik nedenin belirlenemediği durumlar için kullanılmaktadır. Çalışmamızda TOAST ve CCS ile karşılaştırma açısından ASCO0, 5. alt tip olarak alınmıştır.

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmanın etik kurul onayı Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulunun 19/06/2017 tarihli 2017-06-32 karar nolu yazısı ile alınmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri, nicel değişkenler için ise ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. TOAST, CCS ve ASCO sınıflandırma yöntemlerini karşılaştırma, aralarında inmenin olası etiyojisi altgruplarını sınıflandırmada anlamlı farklılık olup olmadığını test etmek için Marjinal Homojenlik testi kullanılmıştır. Alt gruplar; büyük arter ateroskleroza (1), kardiyembolizm (2), küçük damar hastalığı (3), diğer etiyojiler (4) ve nedeni belirlenemeyen etiyojisi (5) olarak gruplandırılmıştır.

İskemik inmede kullanılan bu sınıflama yöntemlerinin altgrupları olan büyük arter ateroskleroza, kardiyembolizm, küçük damar hastalığı, diğer etiyojiler ve nedeni belirlenemeyen etiyojiyi sınıflandırmada yöntemler arası ikili karşılaştırmalarda ise Bonferroni Düzeltmeli McNemar testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler NCSS 11 (Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) programı ile yapılmıştır.

Korelasyon için Spearman korelasyon analizi yapılmış ve Cramer's V ilişki katsayısı (r) hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 300 hastanın 124'ü kadın (%41,33), 176'sı (%58,67) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları $67,13 \pm 14,19$ yıl olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Yaş ve Cinsiyete İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

		n	%	Ortalama	Standart Sapma
Cinsiyet	Kadın	124	41,33		
	Erkek	176	58,67		
Yaş				67,13 yıl	14,19 yıl

Hastalar inme risk faktörlerinden hipertansiyon, diyabetes mellitus, atriyal fibrilasyon, önceden geçirilmiş inme/TİA öyküsü, hiperlipidemi, kalp hastalıkları, sigara ve diğer risk faktörleri (periferik damar hastalığı, ailede inme öyküsü, koagülopati, malignite) açısından değerlendirildi.

Değerlendirilen 300 hastanın 191'inde hipertansiyon (%63,6), 110'unda diyabetes mellitus (%36,6), 32 sinde önceden tanımlı atriyal fibrilasyon (%10,6), 48'inde önceden geçirilmiş inme veya TİA öyküsü (%16), 63'ünde hiperlipidemi (%21), 89'unda koroner arter hastalıkları, metalik kalp kapağı veya kalp yetmezliği öyküsü (%29,6), 81'inde sigara öyküsü (%27) ve 35'inde diğer risk faktörleri (%11,6) mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların iskemik inme risk faktörleri

Risk Faktörleri	N	%
Hipertansiyon	191	63,6
Diyabetes mellitus	110	36,6
Atriyal fibrilasyon	32	10,6
Önceden geçirilmiş inme/TİA öyküsü	48	16
Hiperlipidemi	63	21
Kalp hastalıkları	89	29,6
Sigara	81	27
Diğer risk faktörleri	35	11,6

Hastalara etiyojolojiyi araştırmak amacıyla beyin BT, diffüzyon MR, beyin MR, MR/BT anjiografi, karotis+vertebral arter Doppler USG, digital subtraksiyon anjiografi (DSA), kardiyak incelemelerden EKG, transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi (EKO) ve diğer incelemeler (vaskülit paneli, genetik incelemeler) yapıldı.

Radyolojik incelemelerden 300 hastanın tümüne beyin BT (%100), 282'sine diffüzyon MRG (%94), 258'ine beyin MR (%86), 289'una MR/BT anjiografi (96,3), 281'ine karotis+vertebral arter Doppler USG (%93,6), 18'ine mekanik trombektomi işlemi ve ileri tetkik amacıyla DSA (%6), yapıldı (Tablo 12).

Kardiyak incelemelerden EKG 300 hastaya (%100), transtorasik EKO 291 hastaya (%98,6), transözefageal EKO 31 hastaya (%10,3), 24 saatlik ritm holter 88 hastaya (%29,3) ve genç inme etiyojisine yönelik vaskülit paneli ve genetik incelemeler 46 hastaya (%15,3) yapıldı (Tablo 12).

Toplam 18 hastaya kardiyak pacemaker, vücutta protez veya platin bulunması nedeniyle MR incelemesi yapılamadı. Hastaneye yatışı sırasında 7 hastanın genel durum kötüleşmesi ve yoğun bakıma sevk edilmesi nedeniyle bazı tetkikleri tamamlanamadı. Karotis+vertebral arter Doppler incelemesi 12 hastaya randevu alınamaması nedeniyle yapılamadı ancak bu hastaların vasküler görüntülemeleri MR/BT anjiografi ile sağlandı.

Tablo 12. Olguların etiyojolojiye yönelik incelemeleri

Radyolojik İncelemeler	n	%	Kardiyak İncelemeler	n	%
Beyin BT	300	100	EKG	300	100
Diffüzyon MR	282	94	Transtorasik EKO	291	98,6
Beyin MR	258	86	Transözefageal EKO	31	10,3
MR/BT anjiografi	289	96,3	24 saatlik ritm holter	88	29,3
Karotis+Vertebral Arter Doppler USG	281	93,6	Diğer İncelemeler (genç inme etiyojisine yönelik)		
DSA	18	6	Vaskülit paneli, Genetik İncelemeler	46	15,3

Görüntüleme yöntemleri sonrası 300 hastanın 5'inde ACA alanında (%1,6), 112'sinde MCA alanında (37,3), 21'inde PCA alanında (%7), 68'inde vertebrobaziler alanda (%22,6) infarktlar, 30'unda laküner infarktlar (%10), 39'unda multipl bölgelerde infarktlar (%13),

17'sinde borderzone infarktlar (%5,6) saptandı. TIA kliniği 8 hastada mevcuttu ve nörogörüntüleme infarkt sahası izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların infarkt lokalizasyonları

Arteriyel İnfarkt		n	%
1	İzole ACA alanı infarktı	5	1,6
2	İzole MCA alanı infarktı	112	37,3
3	İzole PCA alanı infarktı	21	7
4	İzole vertebrobaziler alanı infarktı	68	22,6
5	Lakiüner infarktlar	30	10
6	Multipl bölge infarktları	39	13
7	Borderzone (watershed) infarktları	17	5,6
Geçici İskemik Atak (Lezyon yok)		8	2,6
Toplam		300	100

Her iki intrakraniyal ve ekstrakraniyal arterlerdeki stenoz derecesini saptamak için karotis+vertebral arter Doppler USG ve MR/BT anjiyografi tetkiklerinden yararlanıldı. Uyumsuzluk veya şüphe halindeki vakalar girişimsel nöroradyoloji ile birlikte değerlendirildi. Hastaların 31'inde (oklüzyon), 23'ünde %70-99 arası darlık, 16'sında %50-69 darlık, 227'sinde %0-50 arası darlık ve 3 hastada da her iki ICA da %70 den fazla darlık saptandı (Tablo 14).

Tablo14. Olguların arteriyel sistem darlık oranları

Stenoz Derecesi	n	%
1- %100 (oklüde)	31	10,3
2- %70-99	23	7,6
3- %50-69	16	5,3
4- %0-50	227	75,6
5- Bilateral > %70	3	1
TOPLAM	300	100

Kardiyak incelemelerden 300 hastanın tümüne EKG(%100), 291'ine(%98,6) transtorasik EKO, 31'ine(%10,3) transözefageal EKO,88'ine (%29,3) 24 saatlik ritm holter yapıldı.

Kardiyembolik risk faktörleri değerlendirilirken TOAST sisteminin risk sınıflaması kullanıldı. İzole AF si olan 89 hasta, AF harici major kardiyak riski bulunan (dilate KMP,atriyal trombüs, mekanik kalp kapağı,infektif endokardit,mitral stenoz vb..) 22 hasta ve minor kardiyak riski bulunan(Patent foramen ovale, mitral valv prolapsusu,hipokinetik sol ventrikül segmenti,biyoprostetik kalp kapağı vb..) 54 hasta tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Olguların kardiyembolik risk faktörleri

Kardiyembolik risk faktörleri	n	%
1- İzole AF	89	29
2- Major	22	7,3
3- Minor	54	18

TOAST ve CCS etiyolojik sınıflandırma sistemlerinin birbirleriyle karşılaştırılması:

Tablo 16. TOAST ve CCS Değerlendirmesi

	TOAST		CCS		P*
	n	%	n	%	
1	54	18,00	47	15,67	0,115
2	99	33,00	93	31,00	
3	23	7,67	31	10,33	
4	11	3,67	12	4,00	
5	113	37,67	117	39,00	

*Marjinal homojenlik testi

1-Büyük arter ateroskerozu 2-Kardiyembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

TOAST ve CCS yöntemleri arasında iskemik inme etiyolojik altgruplarını belirlemede anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p=0,115).

Tablo 17. TOAST ve CCS Sınıflandırması İkili Karşılaştırmalar.

	TOAST		CCS		%Fark	P*
	n	%	n	%		
1	54	18,00	47	15,67	-2,33	0,189
2	99	33,00	93	31,00	-2	0,146
3	23	7,67	31	10,33	+2,66	0,021
4	11	3,67	12	4,00	+0,33	1,00
5	113	37,67	117	39,00	+1,33	0,572

*Benforroni Düzeltmeli McNemar testi

**p<0,01 istatistiksel olarak anlamlı

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyoembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

TOAST ve CCS sınıflandırma yöntemleri, büyük arter ateroskleroza (p=0,189), kardiyoembolizm (p=0,146), küçük damar hastalığı (p=0,02), diğer etiyolojiler (p=1,00), belirlenemeyen etiyoloji (p=0,572), sınıflandırmada aralarında anlamlı farklılık olmadığı ikili ve çapraz karşılaştırmalarla tespit edildi.

Tablo 18. TOAST ve CCS Çapraz karşılaştırması

	CCS									
	1		2		3		4		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	40	85,11	0	,00	1	3,23	0	,00	13	11,11
2	4	8,51	90	96,77	1	3,23	1	8,33	3	2,56
TOAST 3	1	2,13	0	,00	22	70,97	0	,00	0	,00
4	0	,00	0	,00	0	,00	11	91,67	0	,00
5	2	4,26	3	3,23	7	22,58	0	,00	101	86,32

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyoembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

TOAST ve ASCO etiyolojik sınıflandırma sistemlerinin birbirleriyle karşılaştırılması:

Tablo 19. TOAST ve ASCO Değerlendirmesi

	TOAST		ASCO		p*
	n	%	n	%	
1	54	18,00	48	16,00	0,803
2	99	33,00	103	34,33	
3	23	7,67	26	8,67	
4	11	3,67	12	4,00	
5	113	37,67	111	37,00	

*Marjinal homojenlik testi

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyoembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

TOAST ve ASCO yöntemleri arasında iskemik inme etiyolojik altgruplarını belirlemede anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,803).

Tablo 20. TOAST ve ASCO sınıflandırması ikili karşılaştırmalar

	TOAST		ASCO		%Fark	p*
	n	%	n	%		
1	54	18,00	48	16,00	2	0,263
2	99	33,00	103	34,33	-1,33	0,523
3	23	7,67	26	8,67	-1	0,453
4	11	3,67	12	4,00	-0,33	1,00
5	113	37,67	111	37,00	0,67	0,864

*Benforroni Düzeltmeli McNemar testi

**p<0,01 istatistiksel olarak anlamlı

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyoembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

Büyük arter ateroskleroza (p=0,263), kardiyembolizm (p=0,523), küçük damar hastalığı (p=0,453), diğer etiyolojiler (p=1,00), belirlenemeyen etiyoloji (p=0,864), sınıflandırmada TOAST ve ASCO sınıflandırma yöntemleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 21. TOAST ve ASCO Çapraz Karşılaştırması

	ASCO									
	1		2		3		4		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	41	85,42	0	,00	1	3,85	0	,00	12	10,81
2	4	8,33	90	87,38	1	3,85	1	8,33	3	2,70
TOAST 3	1	2,08	0	,00	21	80,77	0	,00	1	,90
4	0	,00	0	,00	0	,00	11	91,67	0	,00
5	2	4,17	13	12,62	3	11,54	0	,00	95	85,59

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyembolizm 3-Küçük damar hastalığı 4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

CCS ve ASCO etiyolojik sınıflandırma sistemlerinin birbirleriyle karşılaştırılması:

Tablo 22. CCS ve ASCO Değerlendirmesi

	CCS		ASCO		p*
	n	%	n	%	
1	47	15,67	48	16,00	0,033
2	93	31,00	103	34,33	
3	31	10,33	26	8,67	
4	12	4,00	12	4,00	
5	117	39,00	111	37,00	

*Marjinal homojenlik testi

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyembolizm 3-Küçük damar hastalığı 4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji
CCS ve ASCO yöntemleri arasında iskemik inme etiyolojik altgruplarını belirlemede anlamlı farklılık saptandı. (p=0,033)

CCS ile hastaların %15,67'sini büyük arter aterosklerozu grubu olarak değerlendirilirken ASCO ile hastaların %16'sı bu gruba dahil oldu.

CCS ile hastaların %31'i kardiyembolizm grubunda iken ASCO ile hastaların %34,33'ü bu gruptadır.

CCS ile hastaların %10,33'ü küçük damar hastalığı grubunda iken ASCO ile hastaların %8,67'si bu gruptadır.

CCS hastaların %4'ünü diğer etiyojiler grubunda değerlendirirken ASCO ile de benzer şekilde %4 oranındadır.

Belirlenemeyen etiyojiler grubu CCS ile hastaların %39'u iken ASCO ile %37'sidir.

Tablo 23: CCS ve ASCO sınıflandırması ikili karşılaştırmalar

	CCS		ASCO		%fark	p*
	n	%	n	%		
1	47	15,67	48	16,00	+0,33	1,00
2	93	31,00	103	34,33	+3,33	0,002
3	31	10,33	26	8,67	-1,66	0,063
4	12	4,00	12	4,00	0	1,00
5	117	39,00	111	37,00	-2	0,210

*Benforroni Düzeltmeli McNemar testi

**p<0,01 istatistiksel olarak anlamlı

1-Büyük arter aterosklerozu 2-Kardiyembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyojiler 5-Belirlenemeyen etiyojiler

İskemik inme etiyojiler grubunu kardiyembolizm olarak sınıflandırmada CCS ve ASCO sınıflandırma yöntemleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,002).

Büyük arter aterosklerozu (p=1,00), küçük damar hastalığı (p=0,063), diğer etiyojiler (p=1,00), belirlenemeyen etiyojiler (p=0,210) gruplarını belirlemede CCS ve ASCO sınıflandırma yöntemleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyoembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

CCS	ASCO				
	1	2	3	4	5
1	Gözlenen sıklık =47				
2		Gözlenen sıklık =93			
3			Gözlenen sıklık =26		
4				Gözlenen sıklık =12	
5					Gözlenen sıklık =106

Tablo 24. CCS ve ASCO Çapraz karşılaştırması

	ASCO									
	1		2		3		4		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	47	97,92	0	,00	0	,00	0	,00	0	,00
2	0	,00	93	90,29	0	,00	0	,00	0	,00
CCS 3	0	,00	0	,00	26	100,00	0	,00	5	4,50
4	0	,00	0	,00	0	,00	12	100,00	0	,00
5	1	2,08	10	9,71	0	,00	0	,00	106	95,50

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyoembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

ASCO'nun büyük arter ateroskleroza alt grubuna aldığı 1 hasta (%2,8) CCS sınıflamasında Belirlenemeyen etiyoloji grubunda yer almıştır.

ASCO'nun kardiyoembolizm alt grubuna aldığı 10 hasta (%9,71) CCS sınıflamasında belirlenemeyen etiyoloji grubuna uygun bulunmuştur.

ASCO'nun belirlenemeyen etiyojoloji kabul ettiği 5 hastaya (%4,5) CCS sınıflaması küçük damar hastalığı grubunda yer vermiştir.

ASCO ve CCS etiyojolojik sınıflamasında aynı altgruba dahil ettiği hastalar incelendiğinde:

Her iki yöntemin de Büyük arter ateroskleroza alttipine dahil ettiği hasta oranı %97,2

Kardiyoembolizm alttipine dahil ettiği hasta oranı %90,29

Küçük damar hastalığı alttipine dahil ettiği hasta oranı %100

Diğer etiyojolojiler alttipine dahil ettiği hasta oranı %100

Belirlenemeyen etiyojoloji alttipine dahil ettiği hasta oranı %95,5 olup yöntemler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Korelasyon analiz çalışmaları:

TOAST, CCS ve ASCO sınıflamalarının arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Aralarında anlamlı bir korelasyon bulunup bulunmadığını değerlendirmek üzere üç grup arasında korelasyon analizleri yapıldı.

Tablo 25. TOAST ve CCS korelasyon analizi

TOAST\CCS	CCS	CCS_1	CCS_2	CCS_3	CCS_4	CCS_5	
TOAST	r	,765**					
	p	0,000					
TOAST_1	r		,753**				
	p		0,000				
TOAST_2	r			,909**			
	p			0,000			
TOAST_3	r				,808**		
	p				0,000		
TOAST_4	r					,956**	
	p					0,000	
TOAST_5	r						,803**
	p						0,000

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyoembolizm 3-Küçük damar hastalığı

4-Diğer etiyojolojiler 5-Belirlenemeyen etiyojoloji

TOAST ile CCS arasında 0,765 düzeyinde anlamlı ilişki saptandı. (p=0,0001)

TOAST ile CCS sınıflamalarının altgrup değerlendirmelerinde:

Büyük arter ateroskleroza için $r=0,753$ (p=0,0001), kardiyembolizm için $r=0,909$ (p=0,0001), küçük damar hastalığı için $r=0,808$ (p=0,0001), diğer etiyolojilerde $r=0,956$ (p=0,0001), belirlenemeyen etiyolojilerde $r=0,803$ (p=0,0001) olarak saptanmış olup aralarındaki ilişki anlamlı bulundu.

Tablo 26. TOAST ve ASCO korelasyon analizi

TOAST \ ASCO	ASCO	ASCO_1	ASCO_2	ASCO_3	ASCO_4	ASCO_5	
TOAST	r	,731**					
	p	0,000					
TOAST_1	r		,766**				
	p		0,000				
TOAST_2	r			,836**			
	p			0,000			
TOAST_3	r				,846**		
	p				0,000		
TOAST_4	r					,956**	
	p					0,000	
TOAST_5	r						,758**
	p						0,000

1-Büyük arter ateroskleroza 2-Kardiyembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

TOAST ile ASCO arasında 0,731 düzeyinde anlamlı ilişki saptandı. (p=0,0001)

TOAST ile ASCO sınıflamalarının altgrup değerlendirmelerinde:

Büyük arter ateroskleroza için $r=0,766$ (p=0,0001), kardiyembolizm için $r=0,836$ (p=0,0001), küçük damar hastalığı için $r=0,846$ (p=0,0001), diğer etiyolojilerde $r=0,956$ (p=0,0001), belirlenemeyen etiyolojilerde $r=0,758$ (p=0,0001) idi ve aralarında ileri derecede anlamlı ilişki saptandı.

Tablo 27. CCS ve ASCO korelasyon analizi

CCS \ ASCO	ASCO	ASCO_1	ASCO_2	ASCO_3	ASCO_4	ASCO_5
CCS	r	,928**				
	p	0,000				
CCS_1	r		,988**			
	p		0,000			
CCS_2	r			,927**		
	p			0,000		
CCS_3	r				,907**	
	p				0,000	
CCS_4	r					1,000**
	p					0,000
CCS_5	r					,888**
	p					0,000

1-Büyük arter ateroskerozu 2-Kardiyoembolizm 3-Küçük damar hastalığı
4-Diğer etiyolojiler 5-Belirlenemeyen etiyoloji

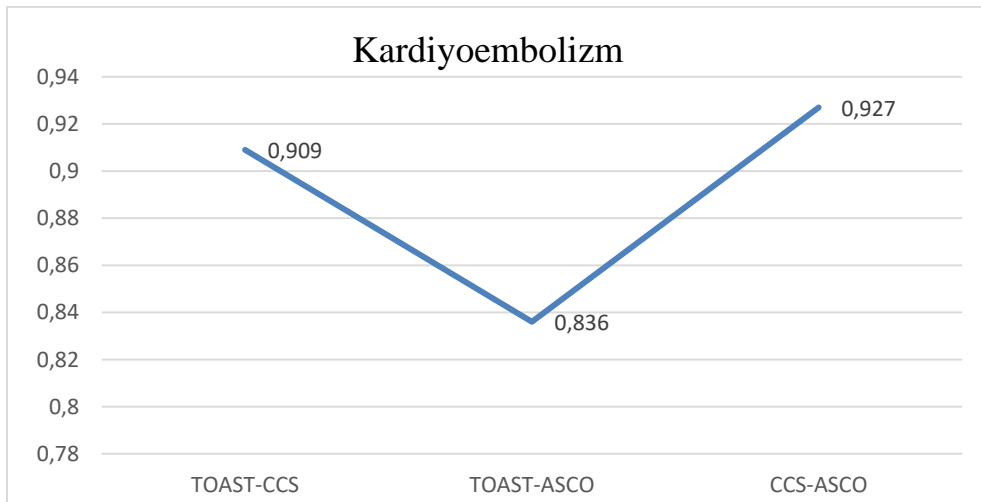
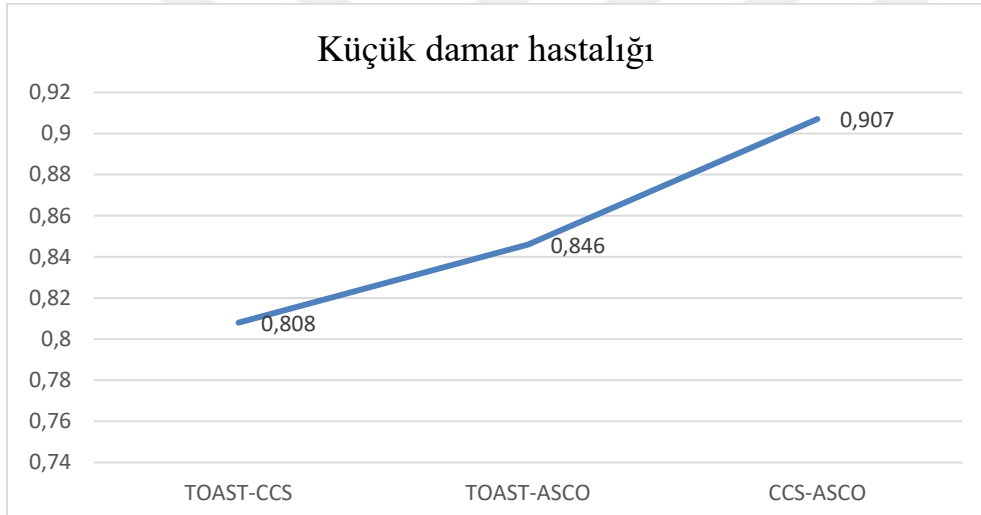
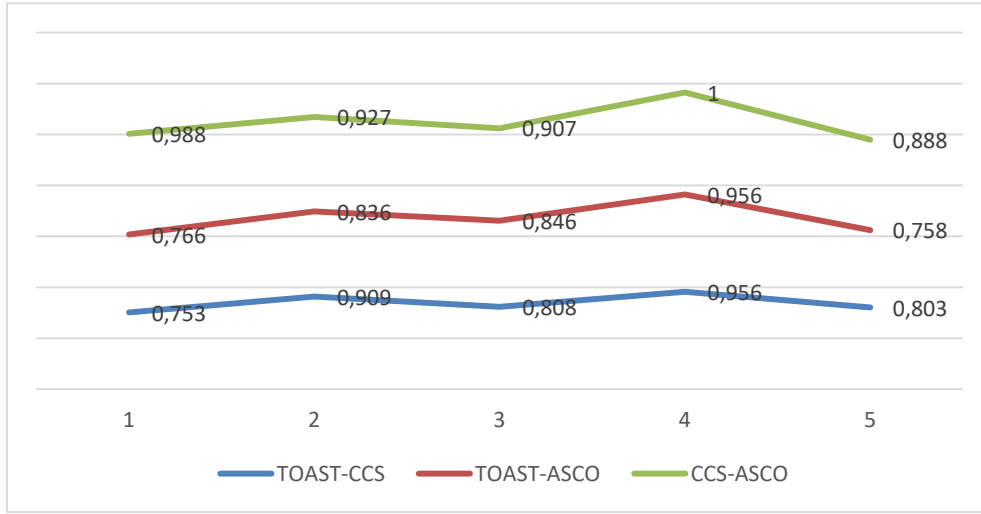
CCS ile ASCO arasında 0,928 düzeyinde anlamlı ilişki saptandı (p=0,0001).

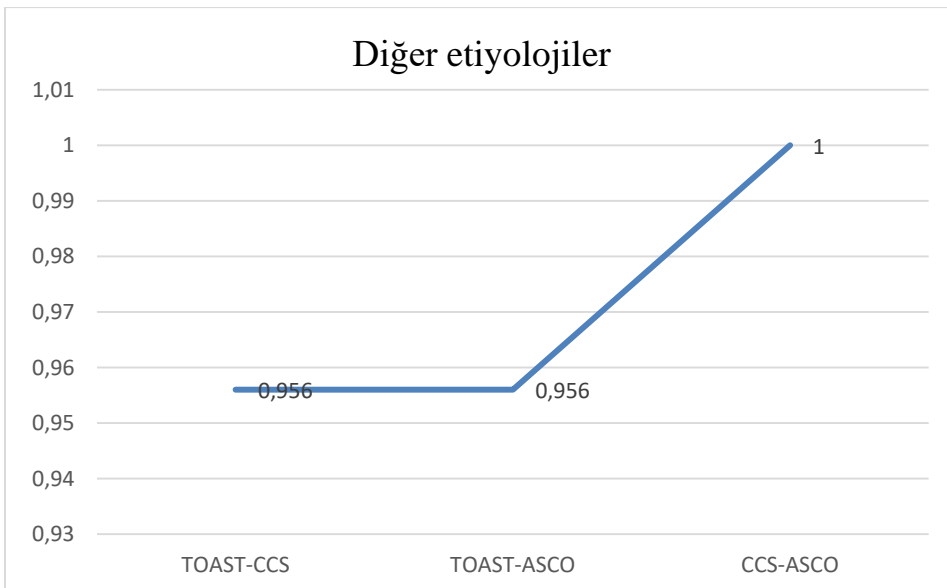
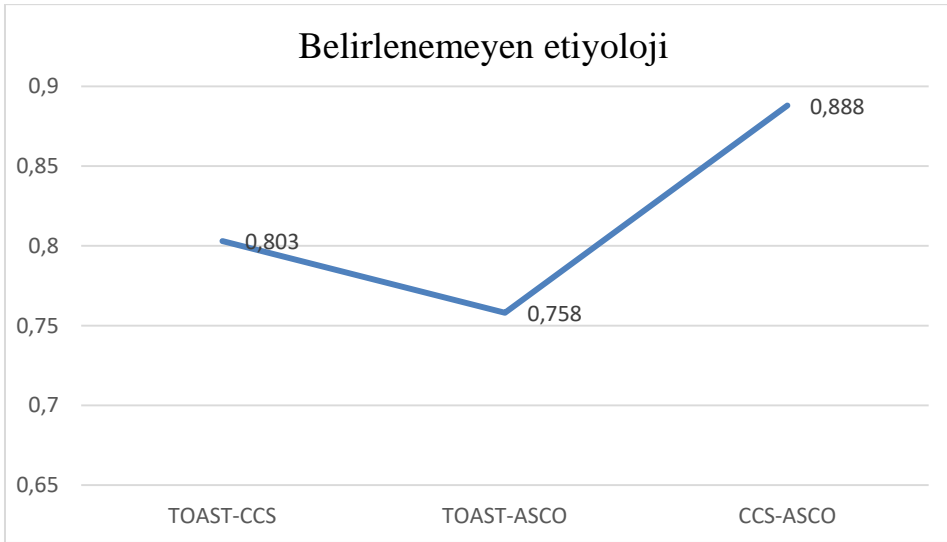
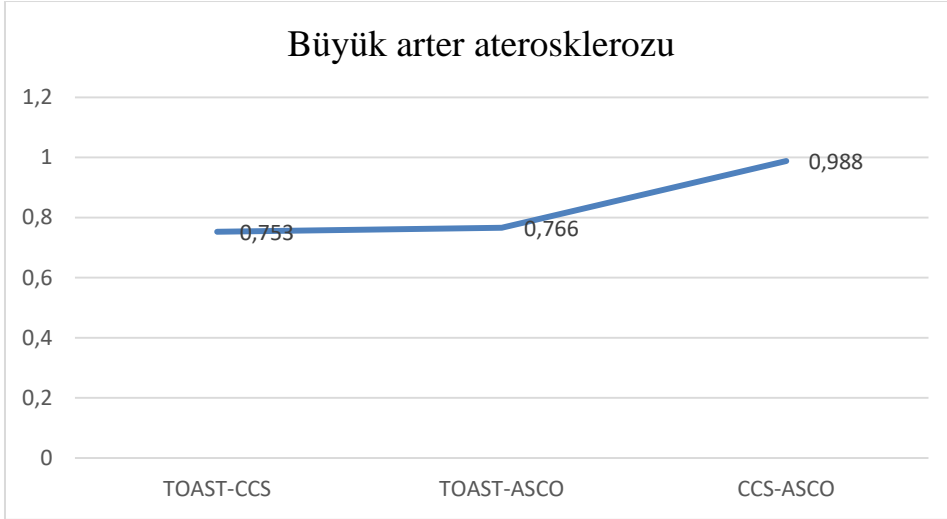
CCS ile ASCO sınıflamalarının altgrup değerlendirmelerinde:

Büyük arter ateroskerozu için r= 0,988 (p=0,0001), kardiyoembolizm için r=0,927 (p=0,0001), küçük damar hastalığı için r=0,907 (p=0,0001), diğer etiyolojilerde r=1,00 (p=0,0001), belirlenemeyen etiyolojilerde r=0,888 (p=0,0001) değerleriyle bu iki sınıflamanın da anlamlı derecede korelasyona sahip olduğu görüldü.

Her üç sınıflamanın grafikleri ve her altgruba göre üç sınıflamanın korelasyon eğrileri aşağıda gösterilmiştir (Şekil 3).

Şekiz 2. Sınıflamaların grafikleri ve alttiplere göre korelasyon eğrileri





5. TARTIŞMA

İnme; vasküler bozukluklardan köken alan ani gelişmiş nörolojik defisit anlamına gelir. Serebrovasküler hastalıklar tüm dünyada ölümlerin, hastaneye yatışların ve sakatlıkların en önde gelen sebebidir. İnme, ayrıca ileri yaştaki popülasyon da kronik bakım gereksinimine yol açan en büyük sağlık problemlerinden biridir ve bu durumlar ülke ekonomilerinde büyük kayıplara yol açmaktadır. İnmeye bağlı mortalite ve morbidite ile mücadele için risk faktörlerinin bilinmesi, bunların kontrol altında tutulması, etiyojolojiye yönelik uygun araştırmaların yapılması ve uygun tedavilerin bulunması gerekmektedir. İnmenin patogenezinin belirlenmesi ve iskemik inme nedenlerini altgruplarına göre sınıflandırmak, inme tekrarını önlemek için gerekli tedavi planını belirlemek için olduğu kadar klinik, pratik ve akademik araştırmalar için de oldukça önemlidir.

TOAST sınıflama sistemi geleneksellik ve pratikliği sayesinde kliniklerde en çok kullanılan sistem olmakla birlikte önemli dezavantajı, birden fazla etiyojoloji saptanan hastaları nedeni bulunamayan gruba dahil etmesidir. Güncel teknoloji ile yapılan tetkiklerle genelde inme mekanizmasında birden fazla olası etiyojoloji saptanabildiği için inme hastalarının yaklaşık yarısı nedeni saptanamayan gruba dahil edilmektedir. Bu sınıflamanın bir başka özelliği de, kliniklerin günlük pratiğinde pozitif bir etiyojoloji bulunduğu zaman hastanın TOAST etiyojolojik alt sınıfının belirli olması ve diğer incelemelerin yapılmayıp olası bir ikinci nedenin atlanmasıdır ve bu durum da TOAST sisteminde etiyojolojik alt tipleri düşük güvenilirlik seviyesinde tayin edilmektedir (53,54). Bu sisteme göre inme sınıflaması yapan değerlendiriciler arasında yüksek uyumluluk bulunmamaktadır (κ değerleri 0.42–0.68 arasında rapor edilmiştir) (53,57,64).

Modern sınıflandırma sistemlerinden olan web tabanlı CCS sistemi TOAST sisteminin kısıtlılıklarını azaltmak ve sınıflandırılmayan grup oranını düşürmek için geliştirilmiştir. Modern yöntemlerle saptanabilecek inme nedenlerini de kapsamaktadır. CCS iskemik inmeyi TOAST'a benzer şekilde 5 ana etiyojolojik gruba ayırır. İnme ile ilgili özellikleri yorumlarken klinisyenler arası dil birliğini sağlamak esastır. Böylece inme sınıflandırmasında değerlendiriciler arası güvenilirliği artırma amaçlanır (53). Ay ve arkadaşlarının 2005 ve 2007 yıllarında, Arsava ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı güvenilirlik çalışmaları özellikle CCS sınıflamasının değerlendiriciler tarafından inme çalışmasında güvenli biçimde kullanıldığını göstermiştir (κ : 0.80–0.90) (52, 54, 55).

ASCO sınıflaması inme nedenlerinin hepsini derecelendirerek fenotipik bir sınıflama yapar ve böylece bütün etiyolojik nedenler kanıtların derecesine göre sınıflandırılır. Örneğin %70'den fazla semptomatik tarafta stenozu, lökoaraiozisi, atriyal fibrilasyonu ve trombosit düzeyi 700000/mm³ olan hasta A1-S3-C1-O3 olarak sınıflandırılır. Bizim çalışmamıza göre bu hastanın iki tane 1. dereceden kanıt olduğu için tıpkı TOAST gibi nedeni bilinmeyen grubuna dahil edilmiştir. ASCO sisteminin güvenilirliği henüz tam bilinmemektedir (51).

TOAST ve CCS sistemlerinin nedensel, ASCO sisteminin fenotipik bir sistem olması birbirleriyle karşılaştırma açısından zorluk yaratmaktadır. Anlamlı bir karşılaştırma yapabilmek için CCS'de sebebi bulunan etiyolojilerden bariz ve olası nedenler (mümkün sınıfı alınmadı), ASCO'da birinci ve ikinci dereceli kanıt düzeyleri alınmıştır (3.derece kanıtlar alınmadı). Daha önce yapılmış benzer çalışmalarda da benzer şekilde çalışmaya dahil etme kriterleri sınırlı tutulmuştur, bu da sınıflamaları birbirleriyle karşılaştırmayı mümkün kılmaktadır (65,66).

Çalışmamızda, CCS ile TOAST sınıflamaları karşılaştırmalarında alttipler olan büyük damar aterosklerozu (p=0,189), kardiyembolizm (p=0,146), küçük damar hastalığı (p=0,02), diğer belirlenmiş etiyolojiler (p=1,00) ve nedeni belirlenemeyen etiyolojiler (p=0,572) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 17). Korelasyon analizinde TOAST ile CCS ileri düzeyde uyumlu izlenmiştir (r=0,765). Altgrupların korelasyon analizinde en yüksek uyumluluk seviyesi sırasıyla diğer belirlenmiş etiyolojiler (r=0,956), kardiyembolizm (r=0,909), küçük damar hastalığı (r=0,808), nedeni belirlenemeyen etiyolojiler (r=0,803) ve büyük damar aterosklerozudur (r=0,753)(Tablo 25). Nedeni belirlenemeyen etiyolojiler arasında anlamlı fark bulunmaması aslında CCS sisteminin amacına ters düşmüştür. Çünkü CCS sınıflaması, TOAST sistemindeki nedeni belirlenemeyen etiyolojiyi azaltma hedefiyle oluşturulmuştur. Bu konuda, bizim bariz ve olası neden bulunan hastaları alt gruplara dahil etmemiz ve bunun yanında CCS sisteminin de iki bariz veya iki olası neden bulunan etiyolojileri tanımlanamayan etiyoloji grubuna dahil etmesi nedeniyle belirlenemeyen gruptaki hasta sayısının daha çok olmasının etkisi olmuş olabilir ve sonuçlar TOAST ile korele edildiğinde uyumlu bulundu. Eğer biz çalışmaya CCS'nin üçüncü dereceden nedensel alttipi olan mümkün grubunu da dahil etmiş olsaydık, CCS amacına ulaşmış gözükebilecekti ama klinik pratikte bu mümkün tanılarının ne kadar gerçekleri yansıttığı konusunda şüphelere neden olacaktı. Çalışmamız, günlük pratiklerde TOAST sistemi yerine CCS sisteminin de uygulanabilir olduğunu düşündürmüştür. Lanfranconi ve ark., 2012 yılında TOAST ve CCS

sistemlerini karşılaştıran çalışmalarında 690 olguyu değerlendirmişler ve her iki sınıflandırma sistemini bizim de bulduğumuz şekilde birbiri ile yüksek uyum içinde saptamışlardır (67).

TOAST ile ASCO etiyojik sınıflamalarını karşılaştırırken altgruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmış olup Bonferroni Düzeltmeli McNemar testi ile büyük damar ateroskerozu ($p=0,263$), kardiyoembolizm ($p=0,523$), küçük damar hastalığı ($p=0,453$), diğer belirlenmiş etiyojikler ($p=1,00$) ve nedeni belirlenemeyen etiyojikler ($p=0,864$) şeklinde sonuçlandı (Tablo 20). Korelasyon analizi ile birbirleriyle yüksek derecede uyumlu saptandı ($r=0,731$). TOAST ile ASCO alt gruplarına göre anlamlı ilişki diğer belirlenmiş etiyojikler ($r=0,956$) grubunda en yüksek olup diğerleri sırasıyla küçük damar hastalığı ($r=0,846$), kardiyoembolizm ($r=0,836$), büyük damar ateroskerozu ($r=0,766$) ve nedeni belirlenemeyen etiyojikler ($r=0,758$) olarak bulundu.(Tablo 26). Çalışmaya alınan 300 hastanın 103'ü (%34,33) ASCO sınıflamasında kardiyoembolik sınıfa dahil edilmiştir ve bu oran, kardiyoembolizm iskemik inmelerin kabaca %20-30'unu oluşturur bilgisinin biraz üzerindedir (62). Bunun nedeni olarak yaş ortalaması 67,13+14,19 yıl olan hasta popülasyonumuzda koroner arter hastalıklarının yüksek oranda seyretmiş olabileceği, buna bağlı olarak yapılan transtorasik EKO sonucu ejeksiyon fraksiyonlarının %35'in altında saptanması nedeniyle ASCO sınıflamasının bunu 1. derece kanıt olarak kardiyoembolizm grubuna dahil etmiş olabileceği düşünülmüştür. Montero ve ark., yakın zamanlı çalışmalarında, 318 hastanın ASCO ile değerlendirilmesinde TOAST'a göre nedeni belirlenemeyen inme oranının azalıp kardiyoembolizm sıklığının arttığı dikkati çekmiştir ve bu durum bizim çalışmamızla da uyumludur (68).

CCS ile ASCO etiyojik sınıflamalarını karşılaştırırken kardiyoembolik alt sınıfı belirlenmesinde fark anlamlı bulunmuştur ($p =0,002$). Değerlendirmeye alınan 300 hastanın CCS yöntemine göre 93'ü, ASCO'ya göre 103'ü kardiyoembolizm olarak sınıflandırıldı ve Bonferroni düzeltmeli McNemar testine göre anlamlı idi (Tablo 23). Bunun nedeni, ASCO'nun birinci dereceli kanıta dahil ettiği ejeksiyon fraksiyonunun %35'in altında olması, ikinci dereceli kanıtlara dahil ettiği ejeksiyon fraksiyonunun %35 üzerinde olmasına rağmen sol ventrikülde apikal akinezi olmasına ile geçirilmiş miyokard infarktüsü bulunan ve her iki tarafta veya hem ön hem arka sistemde multipl infarkt öyküsü bulunması kriterleri bu anlamlı farklılığa yol açması olabilir. Bu kriterler CCS'ye göre bariz veya olası derecesinde olmayıp mümkün derecesinde kategorilendirilmiştir. Çalışmamızın yönteminde de belirtildiği gibi ASCO'nun birinci ve ikinci kanıt düzeyleri ile ve CCS'nin bariz ve olası derecelerinde saptanan nedenleri o sınıf için etiyojik neden kabul edilmiştir. Eğer yalnızca

CCS'nin bariz, ASCO'nun birinci dereceden kanıtları etiyojide kabul edilseydi kardiyembolizm arasındaki uyum mükemmel yakın saptanırdı. Çünkü iki sınıflamanın da yüksek risk olarak gördüğü kriterler büyük benzerlik göstermekteydi. Fakat bu şekilde planlanmış bir çalışma da olası ve ikinci derecede bulunan nedenler inmenin sebebi olarak kabul edilemeyecek ve nedeni belirlenemeyen etiyojiye dahil edilecekti ve daha çok sayıda hasta belirsiz etiyoji olarak saptanacaktı.

Etiyoji olarak kardiyembolizm dışındaki alt gruplar için CCS ve ASCO sınıflamaları arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmış olup büyük arter ateroskleroza ($p=1,00$), küçük damar hastalığı ($p=0,063$), diğer belirli etiyojiler ($p=1,00$) ve nedeni belirlenemeyen etiyoji ($p=0,210$) alt grupları arasında anlamlı fark olmadığı izlendi. ASCO ile CCS arasında korelasyon analizinde aralarında ilişki mükemmel yakın anlamlı idi ($r=0,928$). Alt grupların korelasyon analizinde diğer etiyojiler grubundaki uyum mükemmeldi ($r=1,00$). Büyük arter ateroskleroza ($r=0,988$), kardiyembolizm ($r=0,927$), küçük damar hastalığı ($r=0,907$), nedeni belirlenemeyen etiyoji ($r=0,888$) alt gruplarında da yüksek, mükemmel yakın uyum izlenmiştir. Üç etiyojik sistemin birbirleriyle ikili karşılaştırmalarında aralarında en yakın anlamlı ilişki CCS ve ASCO arasında izlenmiştir. Bonferroni düzeltmeli McNemar testi ile Spearman korelasyon analizi çalışmalarında kardiyembolik alt sınıfı belirlemede aralarında farklılık saptanmasının nedeninin istatistiksel hesaplama yöntemlerinin farklılık göstermesinin olduğu düşünüldü.

İnmenin sebebi büyük arter ateroskleroza olarak TOAST'a göre 54 olgu (%18,00), CCS'ye göre 47 olgu (%15,67), ASCO'ya göre 48 olgu (%16,00) belirlendi ve korelasyon analizi çalışmaları ile her üç sınıflamada birbiri ile anlamlı ilişkili olup yüksek uyum gösterdi (Şekil 2). TOAST'ın diğer iki sisteme oranla biraz daha fazla hasta büyük arter ateroskleroz nedeniyle inme saptanmasının nedeninin büyük intrakranial ve ekstrakranial arterlerde %50'nin altında stenozu olmasına rağmen 5 risk faktöründen en az ikisine sahip olan olgularda (yaş>50, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı) etiyojiyi büyük arter ateroskleroza olarak belirlemesi düşünülmüştür. Diğer iki sınıflamada risk faktörleri bu sınıfı belirlerken kriterlere dahil edilmemiştir ve bu nedenle hasta popülasyonu olarak bakıldığında daha az sayıda hasta bu gruba dahil edilmiştir.

Değerlendirmeye alınan 300 hastanın etiyojiyi kardiyembolizm olarak belirleyen TOAST'a göre 99 hasta (%33,00), CCS'ye göre 93 hasta(%31,00) ve ASCO'ya göre 103 hasta(%34,33) bulundu. İskemik inme hastalarında önceden yapılmış olan birçok etiyojik çalışmada yaklaşık olarak %20-30 oranlarında kardiyembolizm saptanmakta iken bizim

çalışmamızda her üç inme sınıflamasında da bu oran biraz daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak, kardiyak inceleme için yapılan tetkiklerin artması, örneğin eskiden genellikle EKG ve EKO ile değerlendirilen hastalara artık daha sık 24 saatlik ritm holter incelemesi ve transözefageal EKO yapılması ve daha fazla kardiyak sebep bulunması düşünülebilir. Çalışmamızda 24 saatlik ritm holter ile 12 olguda paroksizmal AF, TEE ile 2 hastada atriyal trombüs saptanmış olup nedeni bilinmeyen grup yerine kardiyoembolik alt grubuna dahil edilmiş ve tedavileri bu yönde düzenlenmiştir.

TOAST'a göre 23 olgu (%7,67), CCS'ye göre 31 olgu (%10,33), ASCO'ya göre 26 olgu (%8,67) küçük damar hastalığı olarak sınıflandırılmış olup birbirleriyle ikili karşılaştırmalarında aralarında anlamlı ilişki saptandı ve yüksek derecede uyumlu bulundu (Şekil 2). Derin dal arterlerinin infarktına ilave olarak hastalarda hipertansiyonun da bulunması TOAST'ın küçük arter hastalığı kriterleri arasındadır ve çalışmamızdaki bazı hastalarda hipertansiyonu olmamasına rağmen laküner veya derin dal infarktları saptanan hastaların varlığı nedeniyle TOAST ile hasta sayısının daha az saptanması açıklanabilir.

Diğer belirlenmiş etiyolojilerde TOAST'a göre 11 hasta (%3,67), CCS ve ASCO'ya göre 12 hasta (%4,00) saptanmıştır ve üç sistemin birbirleriyle ikili karşılaştırmalarında korelasyon analizi ile sonuçlar sırası ile mükemmel yakın, mükemmel derecede uyumlu idi ($r=0,956$, $r=0,956$ ve $r=1,00$). Diğer belirli etiyolojilerde dağılım 7 hastada arteriyel diseksiyon, 3 hastada serebral venöz tromboz, 1 hastada antifosfolipid antikör sendromu, 1 hastada tromboze anevrizma şeklinde idi. Bu grubu içeren hastalıkların tanısı konmasına rağmen aynı olguda potansiyel inme nedeni olabilecek başka patolojilerde saptanmış olan olgular mevcuttu ve bu tür olgular bu sınıfa dahil edilmeyip nedeni belirlenemeyen etiyolojiye dahil edildi. Oran olarak bakıldığında diğerlerinden daha az sayıda hasta bu gruba dahil edildi. Her üç iskemik inme etiyolojik sınıflama sistemleri arasında birbirine en yakın uyum bu grupta izlendi.

Nedeni belirlenemeyen etiyolojilerde TOAST ile 113 hasta (%37,67), CCS ile 117 hasta (%39,00), ASCO ile 111 hasta (%37,00) saptandı ve ikili karşılaştırmalarında aralarında anlamlı fark izlenmedi (Şekil 2). Çalışmamızda etiyolojik alt tipler arasında en çok hastayı içeren grup, nedeni belirlenemeyen grup olarak bulundu. Bunun nedeni olarak, etiyolojik tetkiklerinin yaklaşık %25 oranında normal olması, %6-7 oranındaki hastada inme sebebi olabilecek 2 veya daha fazla neden saptanması, bazı hastaların incelemelerinin eksik kalması ve bazı hastaların serviste yatış sırasında genel durumu bozulup yoğun bakıma transfer edilmesi veya kaybedilmesi olabileceği düşünüldü.

İkiden fazla etiyoloji saptanan hastada o anki inmeye neden olan faktörün hangisinin olduğunun bilinmesi bize göre şu an için güç durmaktadır ve bu gruba dahil edilen hasta sayısının her üç sistemde de yakın-orta vadede diğer gruplara oranla yüksek oranda saptanacağı düşünülmektedir. Bu hastaların medikal tedavileri ise her iki potansiyel inme sebebi de göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir.

TOAST sınıflama sistemi, daha yeni sistemler olan CCS ve ASCO ile karşılaştırıldığında güncelleme imkanı olmadığı halde pratikliğini ve kullanılabilirliğini korumaktadır. İstatistiksel sonuçlara bakıldığında CCS ve ASCO sistemi TOAST'a göre bir yenilik getirememiştir. İnme alt tiplerinin belirlenmesinin, inmenin klinik takibinde ve tedavi stratejisini belirlemede önemi göz önüne alındığında belki daha farklı sınıflamalara ihtiyaç duyulacaktır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında şu sonuçlara ulaşılmıştır.

1. İskemik inme nedeninin ve alt tipinin doğru tanınması, inme hastasına yaklaşımda en önemli konudur. Buna yönelik uygun akut dönem tedavisi ve sonrasında sekonder profilaksi stratejisi belirlenir ve inmenin tekrarı belirli bir ölçüde engellenmiş olur.

2. Geleneksel inme sınıflaması TOAST pratik olması nedeniyle kliniklerde sıklıkla kullanılmaktadır ancak güvenilirliği orta derecededir, değerlendiriciye karar verme durumunda bırakabilir ve inmeyi oluşturan sebepleri tek bir nedene indirgemeye çalışması, diğer faktörlerin göz ardı edilmesine neden olur.

3. CCS sınıflamasının oluşturulma amaçlarından birisi olan TOAST'ın nedeni belirlenemeyen etiyoloji grubundaki hasta sayısını azaltmak olsa da bizim çalışmamızda bu amaca ulaşamadığı görülmüş, bu grup hasta sayısı TOAST ile yakın bulunmuştur.

4. Web tabanlı bir sistem olan CCS, kriterleri ve kuralları belirli olduğu için değerlendiriciler arası ortak bir sonuç çıkarır ve kişisel yorumlamalara ihtiyaç duymaz ve izin vermez. Her an güncellenebilirlik nedeni ile son gelişmelere açık bir sistemdir. Nedenin tama yakın doğru olarak belirlenebilmesi için bir çok ileri incelemenin yapılması gereklidir ve bu durum dezavantaj oluşturmaktadır.

5. ASCO sınıflaması inme nedenini diğer sınıflamalardan farklı bir yöntemle (fenotipik) değerlendirdiği için diğer sınıflamalarla karşılaştırılabilmesi amacıyla saptanan patolojilerin 1. ve 2. dereceli kanıtları çalışmaya dahil edilmek durumunda kalınmıştır ve bu durum ASCO nun kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır.

6. Korelasyon analizleri ile her üç sınıflama da birbirleriyle ikili karşılaştırıldığında her alt grup için yüksek uyumluluk göstermiştir. Bonferroni düzeltilmeli McNemar testi ile sadece CCS ve ASCO sınıflamasının kardiyembolik etiyolojili alt sınıfını belirlerken anlamlı farklılık izlenmiştir. ASCO, CCS'ye oranla anlamlı sayılabilecek inme nedeni olarak daha fazla sayıda kardiyembolizm saptamıştır.

7. Her üç sınıflamada da inme nedenini saptayabilecek daha ileri teknolojik yöntemlerin kullanımı arttıkça nedeni saptanamayan hasta sayısı azaltılabilir, ancak bu durumda ikiden fazla etiyolojinin de bulunabileceği göz önünde bulundurulursa sınıflama yöntemlerinin güncellemeye ihtiyacı olduğu açıktır.

8. CCS sınıflamasında bariz ve olası nedenlerin, ASCO sınıflamasında birinci ve ikinci dereceli kanıtların etiyolojik neden olarak belirlendiği alışmamızda CCS'nin sadece bariz, ASCO'nun sadece birinci dereceli kanıtları kullanılacak metodla çalışılırsa istatistiksel oranların ve sayısal verilerin değişeceği açıktır ancak bu durum nedeni belirlenemeyen etiyoloji hasta sayısında bariz artışa neden olacaktır.

9. TOAST sınıflama sistemi, daha yeni sistemler olan CCS ve ASCO ile karşılaştırıldığında güncelleme imkanı olmadığı halde pratikliğini ve kullanılabilirliğini korumaktadır. İstatistiksel sonuçlara bakıldığında CCS ve ASCO sistemi TOAST'a göre devrimsel bir yenilik getirememiştir.

10. İnme alt tiplerinin belirlenmesinin, inmenin klinik takibinde ve tedavi stratejisini belirlemede önemi göz önüne alındığında belki daha farklı sınıflamalara ihtiyaç duyulacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Aho, K., Harmsen, S., Hataon, S. Marquardsen, J., Smirnow, V.E. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ, 1980;58:113-130 .
- 2- Karabudak R. Serebrovaskuler hastalıklar In Gilroy J. Temel Nöroloji, 2002; 8: 225-272.
- 3- World Health Organization. 2004, Statistical Annex, in The World HealthReport 2004, WHO, Geneva, Switzerland.
- 4- Balkan S, Topcuoğlu MA. İnme ve Hipertansiyon. Türkiye Klinikleri. 2004; 2 (1): 41-47.
- 5- Hankey GJ. Stroke how largea public health problem and how can the neurologist help Arch Neurol, 1999; 56: 748-754.
- 6- Jacobs B S, Boden - Albala B, Lin I - F. et al Stroke in the Young in the Northern Manhattan Stroke Study. Stroke 2002. 332789–2793.2793
- 7- Virginia JH. The Current State and Future of Stroke: Reasons Underlying Racial Differences in Stroke Incidence and Mortality . Stroke. 2013;44:126-8.
- 8- Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF .Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. Stroke 1998;29:913 917
- 9- European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. Stroke 2009;40(5):1557-63.
- 10- Zuber, M., Mas, J.L. Epidemiologie des accidents vasculaires cerebraux. Rev Neurol., 148, 245-255, 1992.
- 11- Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:51-69.
- 12- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke. Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke.1998;19 :1083-1092.
- 13- Çoban O. Baykan S.(ed), Öge EA(ed). Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji Nobel Tıp Kitabevi, 2011; 22. 1: 235-238

- 14- Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147:259–268
- 15- Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Marcus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke.* 2003;142-144
- 16- Biler J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System . In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM; Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice.* 3 th ed. Vol 2. USA: Butterworth-Heinemann, 2000;57;1125-66.
- 17- Wolf PA. Cerebrovascular risk. In: Izzo JLJ, Black HR, eds. *Hypertensio*
- 18- Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M., Jamison, D.T. , Murray, C.J.L., Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet,* 367, 1747-1757, 2006.
- 19- İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Kitabı Öge E. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; s236-237
- 20- Balkan S. İskemik inmenin primer korunmasında iyi kanıtlanmış değiştirilebilir risk faktörleri, *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(2) syf 1-6
- 21- Bruce Ovbiogek et al: Effect of smoking status on outcome after ischemic stroke. *Cerebrovascular D.* 2006; Vol 21: 260-65
- 22- Bruce Ovbiogek et al: Effect of smoking status on outcome after ischemic stroke. *Cerebrovascular D.* 2006; Vol 21: 260-65
- 23- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update.* Dallas, Tex:American Heart Association; 2003.
- 24- US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services.* 2nd ed. Baltimore,Md: Williams & Wilkins; 1996. . 61
- 25- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
- 26- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. *Guidelines for the Primary Prevention of Stroke :A Guideline for Healthcare*

- Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-84.
- 27- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update*. Dallas, Tex:American Heart Association; 2003.
- 28- Management of patients with atrial fibrillation. 2011. ACCF/ AHA Pocket Guideline
- 29- January, CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline *Circulation*. 2014;129:000–000. page 26-28
- 30- Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994;25(4):814-20.
- 31- Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Psaty BM et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004;63(10):1868-75
- 32- Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, Kagamimori S, Nakagawa H; Oyabe Study. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke*. 2003;34:863– 868
- 33- Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group [Stroke](#). 1992 Dec;23(12):1752-60
- 34- Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*.1986;315:860–865.
- 35- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351: 1493-501
- 36- [Brott TG](#), [Howard G1](#), [Roubin GS](#) Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis [N Engl J Med](#). 2016 Mar 17;374(11):1021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505215. Epub 2016 Feb 18.
- 37- [Mayor S1](#). Carotid artery stenting is as effective as carotid endarterectomy, study shows. 2016 Feb 21;352:i1068. doi: 10.1136/bmj.i1068.

- 38- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145–153.
- 39- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- 40- Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 72-
- 41- Manson JE, Stampfer MJ, Willet WC et al, Physical activity and incidence of coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 1995;9.
- 42- Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM et al, Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol.* 1994;139;881-893 .
- 43- İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Kitabı Öge E. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; s239-243.
- 44- Başarıcı İ, Süleymanlar G. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar'da*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:17-28.
- 45- Kutluk K. İskemik inme. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1-49.
- 46- Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar'da*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:1-8.
- 47- Hand B, Page SJ, White S. Stroke Survivors Scoring Zero on the NIH Stroke Scale Score Still Exhibit Significant Motor Impairment and Functional Limitation. [Stroke Res Treat.](#) 2014;462681:1-6.
- 48- Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;30(8):1538-41.
- 49- Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: Implications for stroke clinical trials a literature review and synthesis. *Stroke* 2007;38(3):1091-6
- 50- Men S. Görüntüleme. Kutluk K (Editör). *İskemik İnme'de*. İstanbul: Nobel Tıp

Kitabevi;2004:95-134

- 51- Saatci I. İnmede görüntüleme yöntemleri. Balkan S. (Editör) Serebrovasküler hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi;2005:207-42.
- 52- Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
- 53- Hakan Ay; Etiologic Classification in Ischemic Stroke: *Turkish Journal of Neurology* 2011;17:1-6
- 54- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke system. *Stroke* 2007;38:2979-84
- 55- Johnson CJ, Kittner SJ, McCarter RJ, Sloan MA, Stern BJ, Buchholz D, et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke* 1995;26:46-51.
- 56- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502-8.
- 57- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-
- 58- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- 59- Rovira A, Grivé E, Alvarez-Sabin J. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke. *Eur Radiol* 2005; 15: 416-426.
- 60- Sacco, R.L., Benjamin, E.J., Broderick, J.P., Dyken, M.D. Easton, J.D., Feinberg, W.M. et al. Risk factor panel, American Heart Association Prevention Conference IV. *Stroke*, 28, 1507-1517, 1997
- 61- Kutluk K. Alt tip özellikleri. İskemik inme. syf 75-84. Nobel Kitabevi. 2004.

- 62- Özeren A, Kutluk K (ed). Klinik yaklaşım ve sınıflama. İskemik inme. syf 61-73. Nobel Kitabevi. 2004.
- 63- Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology*2010;75:1277-84
- 64- Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilikuri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke* 2001;32:1091-8
- 65- Marnane M et al (2010) Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke* 41(8):1579–1586
- 66- Desai JA et al (2014) Etiologic classification of TIA and minor stroke by A-S-C-O and causative classification system as compared to TOAST reduces the proportion of patients categorized as cause undetermined. *Cerebrovasc Dis* 38(2):121–126
- 67- Lanfranconi S, Markus HS. Stroke subtyping for genetic association studies? A comparison of the CCS and TOAST classifications. *International Journal of Stroke*. 2012 DOI: 10.1111/j.1747 4949.2012.00780.x
- 68- Marta Vales Montero, Andrés García Pastor, Beatriz ChavarríaCano, Pilar Sobrino Garcia ,The A-S-C-O classification identifies cardioembolic phenotypes in a highproportion of embolic stroke of undetermined source (ESUS), *Journal of the Neurological Sciences* (2016), doi: 10.1016/j.jns.2016.05.029.

8. EKLER

TOAST SINIFLAMASI

- Büyük arter ateroskleroza**
- Kardiyak embolizm**
- Küçük damar tıkanıklığı**
- Saptanmış başka bir sebepten kaynaklanmış inme**
- Nedeni belirlenemeyen inme**
 - Nedeni belirlenemeyen grup**
 - İki veya daha fazla potansiyel nedeni olan grup**
 - Taniya yönelik araştırmaların yetersiz olduğu grup**

Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS)

Case ID	<input type="text"/>	Date	<input type="text"/>			
Age	<input type="text"/>	Sex	<input type="text" value="- Please select -"/>	Race	<input type="text" value="- Please select -"/>	<input type="button" value="Clear all Fields"/>

1. Clinical evaluation (check all that apply)

- a. There is prior history of ischemic stroke, transient ischemic attack, or transient monocular blindness from the territory of index artery within the month preceding the index stroke
- b. Prior clinical events described in 1a are exclusively a cluster of repetitive and stereotypic lacunar transient ischemic attacks that started within the week preceding the index stroke
- c. The patient presents with a lacunar syndrome
- d. There is evidence of concurrent systemic embolism

2. Imaging evaluation of the brain (check all that apply)

- a. Brain imaging has not been done (CT or MRI)
- b. Brain imaging is negative for the presence of acute brain infarct or perfusion deficit consistent with clinical symptoms
- c. There is a lacunar infarct as defined by a single acute infarct within the territory of penetrating arteries in the brainstem, deep gray matter, or internal capsule that is ≤ 20 mm in its greatest diameter and there is no known focal pathology in the parent artery at the site of the origin of the penetrating artery
- d. There are multiple acute and subacute ischemic lesions in either right and left anterior or anterior and posterior circulations or both, in the absence of non-embolic occlusion or near occlusive stenosis of all relevant vessels
- e. There are acute unilateral internal watershed infarcts
- f. There are multiple temporally separate infarcts exclusively within the territory of the clinically relevant artery

3. Imaging evaluation of the cerebral vasculature (check all that apply)

- a. Imaging evaluation of blood vessels has not been done
- b. There is stenotic or occlusive vascular disease judged to be due to atherosclerosis in clinically-relevant arteries
 - i. Intracranial arteries
 - ii. Extracranial arteries
- c. The atherosclerotic plaque described in 3b has features consistent with thrombus formation, ulceration, near-occlusive stenosis or non-chronic occlusion
- d. There is an atherosclerotic plaque causing mild stenosis in the absence of any detectable plaque ulceration or thrombosis in clinically-relevant extracranial or intracranial artery. There is also a prior history of two or more ischemic stroke, transient ischemic attack, or transient monocular blindness from the territory of index artery, at least one event within the last month
- e. There is angiographic evidence of abrupt cut-off consistent with a blood clot within the clinically relevant and otherwise angiographically normal appearing intracranial artery
- f. There is vascular imaging evidence that the clinically relevant occluded intracranial artery has been completely recanalized

4. Cardiac evaluation (check all that apply)

- a. Cardiac evaluation has not been done
- b. Cardiac evaluation reveals a high-risk source (check all that apply)
 - i. Left atrial thrombus
 - ii. Left ventricular thrombus
 - iii. Atrial fibrillation
 - iv. Paroxysmal atrial fibrillation
 - v. Sick sinus syndrome
 - vi. Atrial flutter
 - vii. Recent myocardial infarction
 - viii. Mitral stenosis or rheumatic valve disease
 - ix. Bioprosthetic and mechanical heart valves
 - x. Chronic myocardial infarction together with low ejection fraction <28%
 - xi. Dilated cardiomyopathy
 - xii. Non bacterial thrombotic endocarditis
 - xiii. Infective endocarditis
 - xiv. Papillary fibroelastoma
 - xv. Left atrial myxoma
 - xvi. Patent foramen ovale and concurrent systemic embolism
- c. Cardiac evaluation reveals a low- or uncertain-risk source (check all that apply)
 - i. Mitral annular calcification
 - ii. Patent foramen ovale
 - iii. Atrial septal aneurysm
 - iv. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale
 - v. Left ventricular aneurysm without thrombus
 - vi. Left atrial myxoma
 - vii. Congestive heart failure with ejection fraction <30%
 - viii. Complex atheroma in the ascending aorta or proximal arch
 - ix. Apical akinesia
 - x. Wall motion abnormalities (hypokinesia, akinesia, dyskinesia) other than apical akinesia
 - xi. Hypertrophic cardiomyopathy
 - xii. Left ventricular hypertrophy
 - xiii. Left ventricular hypertrabeculation/non-compaction
 - xiv. Other

