

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ÖNLENEBİLİR İNME KAVRAMI VE İNME ALTTİPLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. İrem ERKENT

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2018

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÖNLENEBİLİR İNME KAVRAMI VE İNME ALTTİPLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İrem ERKENT

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ethem Murat ARSAVA**

**ANKARA
2018**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yoluma ışık tutan, aynı zamanda hem tez hem de tüm eğitimim süresince akademik anlamda hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen, büyük ilham aldığım ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum sayın Prof.Dr. Ethem Murat Arsava'ya,

Başarılı birer nörolog olarak yetişmemiz için gerekli tüm imkanları sağlayan, mesleki beceri ve yaklaşımımızın gelişmesi için her zaman büyük emek harcayan, bizler için her zaman çok iyi bir örnek teşkil eden sayın Prof.Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'na, akademik anlamda her zaman yol gösteren, destekleyen ve teşvik eden sayın Prof.Dr. Meryem Aslı Tuncer'e, her alanda donanımlı şekilde yetişmemiz için bizlerle bireysel olarak ilgilenen, standardize bir eğitim programı sunan, ufkumuzu açan ve yolumuzu aydınlatan tüm değerli Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, ömürlük dostluklar kurduğumuz, çok değerli zamanları paylaştığımız asistan arkadaşlarıma,

Her zaman desteklerini hissettiğim, verdikleri emeklere minnettar olduğum sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Erkent İ, Önlenebilir inme kavramı ve inme alttipleri üzerine etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

İnme risk faktörü yüküne yol açan nedenlerin %90'ı modifiye edilebilir risk faktörlerine bağlıdır ve uygun tedavi yaklaşımı ile her 10 inmenin 9'u önlenir. Bu çalışmada risk faktörü modifikasyonunun inme önlenirliği ve farklı inme alttipleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Akut iskemik inme tablosu ile başvuran 787 hasta çalışmaya dahil edildi; demografik özellikler ve risk faktörlerine dair klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. İnme alttipleri Causative Classification System (CCS) ile belirlendi. Popülasyonun %30'u büyük arter oklüzyonu (BAA), %25,8'i kardiyembolizm (KE), %11,4'ü küçük arter oklüzyonu, %6,2'si diğer nadir nedenler, %23,4'ü kriptojenik nedenler ve %3,2'si sınıflandırılmayan nedenlere bağlı gelişen inmelerden oluşmaktaydı. Hastaların %36,8'inde Diabetes Mellitus (DM), %69,9'unda hipertansiyon (HT), %28,6'sında hiperlipidemi (HL), %12,6'sında bilinen ve %11,4'ünde yeni tanı olmak üzere atriyal fibrilasyon (AF), %37,6'sında diğer kardiyovasküler hastalıklar, %20,3'ünde geçirilmiş inme öyküsü bulunmaktaydı. KAO grubunun diğerlerine kıyasla HL, DM, HT kontrolü, diyet ve fiziksel aktivite açısından daha kötü bir profil sergilediği, KAO ve kriptojenik inme gruplarının uygun antitrombotik tedavi altında inme geçirdikleri ve uzun vadede daha fazla sayıda risk faktörünün optimizasyonunun gerektiği saptandı. Uzun dönemde daha fazla hasta sayısı ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalarla bu verilerin desteklenmesi küçük damar oklüzyonu ve kriptojenik inme vakalarının tedavisine bakış açımızı genişletebilir.

Anahtar kelimeler: İnme, sekonder koruma, risk faktörü, antitrombotik tedavi

ABSTRACT

Erkent I, Preventable stroke and its interplay with stroke subtypes. Hacettepe University Department of Neurology, thesis, Ankara, 2018

Modifiable risk factors constitute approximately 90% of the cumulative risk factor burden in the setting of stroke, and 9 out of 10 strokes are preventable by optimization of these vascular risk factors. The present study investigated the relationship between risk factor control, stroke preventability and stroke subtypes. A total of 787 acute ischemic stroke patients were included into the study; their demographic data, together with clinical and laboratory parameters related to vascular risk factors were collected. Stroke subtypes were defined according to the Causative Classification System of Stroke (CCS). In this cohort, the distribution of stroke subtypes was as follows: 30% large artery atherosclerosis (LAA), 25.8% cardioembolism (CE), 11.4% small artery occlusion (SAO), 6.2% other causes, 23.4% cryptogenic and 3.2% unclassified causes. In regard of risk factors, 36.8% of patients had diabetes mellitus (DM), 69.9% had hypertension (HT), 28.6% had hyperlipidemia (HL), 12.6% had known and an additional 11.4% had new diagnosis of atrial fibrillation (AF), 37.6% had other cardiovascular diseases and 20.3% had history of previous stroke. SAO subtypes revealed worse control in terms of DM, HL, HT, diet and physical activity profiles compared to other groups. SAO and cryptogenic subtypes experienced the events despite appropriate antithrombotic therapy and had greater number of sub-optimally controlled risk factors. Long term randomized controlled studies with larger populations are needed to confirm our observations and adjust the treatment perspectives especially in patients with cryptogenic stroke and SAO.

Key words: Stroke, secondary prevention, risk factor, antithrombotic therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnme Epidemiyolojisi ve Modifiye Edilebilir Etiyolojik Faktörler	3
2.1.1. Hipertansiyon	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus	7
2.1.3. Dislipidemiler	10
2.1.4. Obezite	12
2.1.5. Metabolik Sendrom	13
2.1.6. Fiziksel İnaktivite	14
2.1.7. Beslenme	15
2.1.8. Sigara kullanımı.....	16
2.1.9. Alkol Kullanımı.....	17
2.1.10. Kardiyovasküler hastalıklar.....	17
2.2. İnme Sınıflaması.....	23
2.2.1. CCS Sınıflamasına göre Etiyolojik Alt Türler	26
2.3. Önlenebilir İnme Kavramı	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta Seçimi	35
3.2. Yapılan İşlemler ve Kaydedilen Veriler	35
3.2.1. İnme Risk Faktörleri.....	36
3.2.3. Uygun Antitrombotik İlaç kullanımı	40
3.3. İstatistiksel Analiz	41
4.BULGULAR.....	43

4.1. Uygun Antitrombotik Kullanımı ve Yetersiz Risk Faktörü Kontrolü ...	49
5. TARTIŞMA.....	52
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	55
7.KAYNAKLAR	56



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACCORD	: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AF	: Atriyal Fibrilasyon
ASCO	:Atherosclerosis-small vessel disease- cardiac causes- other uncommon causes
BAA	: Büyük arter atheroskleroza
CCS	: Causative classification system
CISS	: Chinese ischemic stroke subclassification
CRP	: C-reaktif protein
ÇAA	: Çeyreklikler arası aralık
DALY	: Engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı
DASH	: Dietary Approaches to Stop Hypertension
DKB	: Diyasyolik kan basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
GiA	: Geçici iskemik atak
HDL-C	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HT	: Hipertansiyon
INR	: International normalized ratio
IRIS	: Insulin Resistance Intervention after Stroke
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAO	: Küçük arter okluzyonu
KE	: Kardiyoembolizm
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL-C	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MDS	: Akdeniz tipi beslenme skoru
MI	: Myokard infarktüsü

MOSES	: Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention
MR	: Manyetik rezonans
mRS	: Modifiye Rankin Skoru
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale
PAH	: Periferik arter hastalığı
PATS	: Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study
PROactive	: Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
PRoFESS	: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
PROGRESS	: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
REGARDS	: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke
RR	: Rölatif risk
SKB	: Sistolik kan basıncı
SPARCL	: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
TOAST	: Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment
VKA	: Vitamin K antagonisti
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WDS	: Batı tipi beslenme skoru
YOAK	: Yeni kuşak oral antikoagulan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Uygun Antitrombotik Kullanımı ve Risk Faktörü Optimizasyonu İhtiyacı.....	48
-----------------	--	----



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Sekonder İnme Proflaksisinde Tansiyon Kontrolü.....	7
Tablo 2. Sekonder İnme Proflaksisi Kılavuz Önerileri ⁴	21
Tablo 3. İskemik İnme Etiyolojisi için CCS sınıflaması ¹³³	28
Tablo 4. Diğer Nedenler Kategorisindeki Hastalıklar	30
Tablo 5. Serebral Embolizmin Kardio-aortik Nedenleri	31
Tablo 6. Akdeniz Tipi Diyet Skorlaması (MDS)	39
Tablo 7. Batı Tipi Beslenme Skorlaması (WDS)	39
Tablo 8. Demografik Veriler, Risk Faktörleri ve CCS alttipleri Arası İlişki	45
Tablo 9. Risk Faktörlerinin Kontrolü ve CCS Alt tipleri Arası İlişki.....	46
Tablo 10. Uygun Antitrombotik Kullanımı.....	49
Tablo 11. Hafif Risk Faktörü Kontrolü Yetersiz Olan Grup.....	50
Tablo 12. Sıkı Risk Faktörü Kontrolü Yetersiz Olan Grup.....	50
Tablo 13. Uygun Antitrombotik Kullanan Hastalarda Yetersiz Sıkı Risk Faktörü Kontrolü.....	51
Tablo 14. Uygun Antitrombotik Kullanan Hastalarda Yetersiz Hafif Risk Faktörü Kontrolü.....	51

1. GİRİŞ

İnme dünyada 4.en sık ölüm nedeni ve aynı zamanda fonksiyonel etkilenmenin oldukça önemli bir nedenidir. İnmelerin %76'sı hastanın yaşadığı ilk serebrovasküler olaydır. İnme ile ilgili literatürde akut inmenin ilk değerlendirmesinde mevcut olayın patofizyolojik özellikleri, intravenöz trombolitik tedavi veya intraarteriyel girişim endikasyonları, ikincil korumada antitrombotik tedavilerin yeri ön planda yer almakta iken, inmenin risk faktörlerinin tedavisi ve risk faktörlerinin önlenabilirliği yakın bir zamana kadar arka planda kalmakta idi. Oysa ki şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda inmenin yarattığı yükün yaklaşık %90'lık bir kısmı modifiye edilebilen risk faktörlerine atfedilebilmektedir. Buna bağlı olarak sekonder korumada en önemli yaklaşım 'ideal kardiyovasküler sağlık'ı hedeflemektir.

İnme kılavuzlarında bildirilen risk faktörlerinin önemli bir kısmı bağımsız birer risk faktörüdür; ayrıca her bir faktörün bir diğeriyle önemli etkileşimleri olabilmektedir. Framingham inme profili veya diğer inme risk değerlendirme ölçeklerine göre iyi dökümente edilmiş modifiye edilebilen risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir: Fiziksel inaktivite, dislipidemiler, diyet ve beslenme, hipertansiyon, diyabet, obezite ve metabolik sendrom, atrial fibrilasyon (AF), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), sigara ve alkol kullanımı. İnme için risk değerlendirmesi, artmış riski olup risk faktörlerinin farkında olmayan hastaların saptanması, uzun dönemde tanısal testlerin uygun olarak kullanılması, uygun tedavi ile risk azaltılmasının sağlanabilmesi ve çeşitli tedavilerin kar-zarar oranlarının belirlenmesi açısından önemlidir. Her ne kadar bu değerlendirme toplum sağlığı anlamında ve önleyici hizmetler bağlamında tekrar tekrar vurgulansa da klinik pratikte sıklıkla gözden kaçmakta ve özellikle inme ile uğraşan hekimler dikkatlerini anti-trombotik tedavi seçimi gibi inme patofizyolojisinde daha direkt etkileri olan faktörler üzerine yoğunlaştırmaktadır. Oysa ki inme hastalarının etkin anti-trombotik tedavi altında iken eşlik eden komorbid hastalıkları ve risk faktörlerinin kontrol altında olmaması nedeniyle geçirdikleri rekürren serebrovasküler olaylar klinik pratikte oldukça sık karşılaştığımız, önemli mortalite ve morbiditeye neden olan bir

durumdur. Aynı zamanda farklı inme subtipleri (büyük arter atheroskleroza, küçük damar oklüzyonu, kardiyoembolizm, kriptojenik grup ve diğer nadir nedenler) ile her bir risk faktörü arasındaki ilişkinin derecesini belirlemek farklı profillerdeki hasta gruplarının sekonder profilaksi planını çizebilmek bağlamında önem arz etmektedir. Kriptojenik inme geçiren hasta grubunda ise risk faktörü kontrolünün önemi, bu konu hakkında yapılmış çeşitli çalışmalar (özellikle paroksizmal AF ve patent foramen ovale ile ilişkili) olsa da henüz yeterince anlaşılamamış bir konudur.

Bu çalışmanın amacı, anti-trombotik tedaviden bağımsız bir şekilde hastaların inme geçirdiği akut dönemde sahip oldukları risk faktörlerinin ne kadar modifiye edilebilir/ önlenbilir olduğunun belirlenmesi, bu faktörlerin sıklığı ve şiddeti, hastanın uzun vadede medikal tedavisine katkısı, tedavi edilebilirliği üzerinden bir risk skorlaması yapılması, risk skorlaması ile inme alt türleri arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Epidemiyolojisi ve Modifiye Edilebilir Etiyolojik Faktörler

İnme, belirli bir serebral vasküler alana uyan beyin dokusunda iskemi veya hemorajinin klinik, radyolojik ve patolojik kanıtı olarak tanımlanır.¹ Gelişmiş ülkelerde inme insidansı giderek azalmakla birlikte düşük-orta gelirli ülkelerde artmaya devam etmekte, dünyadaki inme yükünün %85 ini oluşturmaktadır.² İnme ortaya çıktıktan sonra tedavi seçenekleri sınırlıdır ve en etkili tedaviler semptom başlangıcından sonraki kısa dönemde uygulanabilmektedir; bu nedenle inmenin önlenmesi yarım yüzyıldır en önemli basamağı oluşturmaktadır. İnmenin önlenmesi ile ilgili on yıllardır devam eden çalışmalara rağmen sekonder profilaksidedeki temel zorluklar halen devam etmektedir.³ İnme etiyojisinde modifiye edilebilir risk faktörleri; hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), obezite ve metabolik sendrom, atrial fibrilasyon (AF), hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel inaktivite ve sağlıksız beslenmedir (Bkz. Tablo.2).⁴

İnme etiyojisinin bilinmesi tüm süreç için kritik önemdedir; risk faktörü yönetimi ve inmenin önlenmesi ancak inme mekanizmasının uygun karakterizasyonu ile mümkün olabilmektedir.⁵ Çalışma metodolojisi ve tanısal teknolojideki yenilikler tek bir hastada çoklu nedenlerin tanımlanmasını sağlamakta ve bu durum inme etiyojisine karar vermeyi daha da karmaşık hale getirmektedir.

İnme geçirmiş hastalar, rekürren inme (en yüksek risk), miyokard infarktüsü (MI) ve vasküler nedenlerle ölüm gibi daha sonraki vasküler olaylar için de yüksek risk taşımaktadırlar. Rekürren olayların %80'inin diyet modifikasyonu, egzersiz, kan basıncının düşürülmesi, anti-trombotik tedavi ve statin tedavisi ile önlenebileceği tahmin edilmektedir.⁶

2.1.1. Hipertansiyon

Günümüze kadarki literatürde hipertansiyon (HT) sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg düzeylerinde olması şeklinde tanımlanmakta iken Mayıs 2018 tarihinde

yayımlanan güncel kılavuzda SKB ≥ 130 mmHg veya DKB ≥ 80 mmHg düzeyleri hipertansiyon olarak kabul edilmiştir . Yeni tanıma ilişkin henüz inme kılavuzlarında bir değişiklik bulunmamaktadır. ⁷

Sistolik ve diastolik kan basıncının düşürülmesi ile rekürren serebrovasküler ve kardiyovasküler olay riskinde azalma arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır. ⁸ Yakın zamanda iskemik inme geçirmiş bireylerde HT prevalansı yaklaşık %70 civarındadır. 9-11 İlk iskemik inme için risk sistolik kan basıncı 115 mmHg kadar düşük bir değerde başlarken, rekürren inmeler için bir değer belirlemeye yönelik yeterli çalışma yapılmamıştır. ^{12, 13} Toplam 147 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizine göre SKB'de 10mmHg, DKB'de 5 mmHg'lik düşüş inme riskinde %41 oranında azalma ile ilişkilendirilmiştir. ¹⁴

Sekonder profilakside HT tedavisinin rolü üzerine yapılan ilk büyük çalışma Çin'de yapılan Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) olup yakın zamanda GİA veya minör inme (iskemik veya hemorajik) geçiren 5665 hasta indapamid ve plasebo açısından randomize edilmiştir. Hastalar bazal kan basıncından bağımsız olarak seçilmiş ve olay başlangıcından randomizasyona kadar geçen süre ortalama olarak 30 ay olarak belirlenmiştir. 24 aylık takiplerde sistolik kan basıncı sırasıyla plasebo ve indapamid gruplarında 6,7 ve 12,4 mmHg olacak şekilde düşmüştür. Rekürren inme açısından primer sonlanım olarak değerlendirildiğinde plasebo grubunda %44,1 iken indapamid grubunda %30,9 olup rölatif risk (RR) azalması %30 olarak saptanmıştır (%95 güven aralığı, %14-43).^{15, 16}

Yapılan bir diğer çalışma Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) olup GİA veya inme (iskemik veya hemorajik) öyküsü olan 6105 hasta perindopril tedavisi veya plasebo açısından randomize edilmiştir. Aktif tedavi alan hastalar sadece perindopril alan ve perindopril tedavisine ilaveten indapamid alanlar şeklinde çift kör olarak gruplandırılmıştır. Hastaların %65'i HT tedavisi altında veya kan basıncı $>160/95$ mmHg olan hastalardan, %35'i ise herhangi bir antihipertansif tedavi kullanmayan veya kan basıncı $<160/95$ mmHg olan hastalardan oluşmaktaydı. Olay başlangıcından randomizasyona kadar geçen süre 8 ay olup, 4 yılın

sonunda aktif tedavi grubu plasebo ile karşılaştırıldığında SKB 9 mmHg, DKB ise 4 mmHg'lik bir düşüş göstermiştir. Kombinasyon tedavisi alan grup plasebo ile karşılaştırıldığında 12,3/5 mmHg'lik düşüş izlenmiştir. Aktif tedavi ile primer sonlanım olarak kabul edilen fatal ve fatal olmayan inme riskinde %28 azalma tespit edilmiştir (%95 güven aralığı, %17-38). Tedavi etkisi bazalde HT olup olmamasına göre herhangi bir farklılık göstermemiştir. Kombinasyon tedavisinin daha yüksek rölatif risk azalması ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (%43, %95 güven aralığı, %30-54).¹⁷ Aynı grubun araştırmacıları PROGRESS sonrası iki çoklu karşılaştırma analizi yaparak bazal kan basıncı değeri düştükçe sekonder inme proflaksisi açısından HT tedavisinin etkinliğinin azaldığını, aktif tedavi altında SKB düşüklüğünün artmış vasküler yan etkiler ile ilişkili olmadığını, düşük inme riski ile düşük kan basıncının J eğrisinden bağımsız olarak direkt ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.^{16, 18}

Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES) isimli randomize kontrollü, geniş ölçekli başka bir çalışmada; son 2 yıl içinde inme veya GİA geçiren ve hipertansiyonu olan 1405 olgu eprosartan (anjiyotensin reseptör blokörü) veya nitrendipin (kalsiyum kanal blokörü) tedavilerine randomize edilmiştir. Her iki ajanla da kan basıncı azalmasının benzer düzeylerde olduğu tespit edilmiştir, rekürren olaylar dahil olmak üzere tüm inme ve GİA açısından bakıldığında eprosartan kullananlarda sonlanımların daha az olduğu gözlenmiş (insidans yoğunluğu oranı, 0,75; güven aralığı %95, 0,58- 0,97) ve primer kompozit olaylarda (ölüm, kardiyovasküler olay veya serebrovasküler olay; insidans yoğunluk oranı, 0,79; %95 güven aralığı, 0,66-0,96) azalmış risk saptanmıştır. Serebrovasküler olaylar bakımından en fazla yararlanma GİA oranında olmuş, iskemik inme açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir; daha geleneksel analizlerle ilk serebrovasküler olaya kadar geçen süre değerlendirildiğinde eprosartan kullanımının yararı anlamlı bulunmamıştır.^{16, 19}

Güncel kılavuz önerilerine göre, iskemik inme veya GİA geçiren hastalara SKB \geq 140 mmHg, DKB \geq 90 mmHg olması durumunda ilk birkaç gün sonrasında antihipertansif tedavi başlanması gerekmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi B). Bu değerlerin altındaki hastalara tedavi başlamanın yararlı etkisi

kanıtlanmamıştır. Kan basıncı için, kesin olmamakla birlikte SKB<140 mmHg, DKB<90 mmHg, değerlerini hedeflemek uygun görünmektedir (Sınıf 2a, kanıt düzeyi B). Yakın zamanda laküner inme geçirmiş vakalarda ise SKB <130 mmHg düzeyinde tutulması mantıklı bir yaklaşım olabilir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi B).⁴ İnme sonrası ilk 24 saatte ise, hastaya intravenöz trombolitik veya intraarteriyel tedavi uygulama ihtimali varsa ve kan basıncı >185/110 mmHg ise tedavi edilmelidir; eğer terapötik aralıkta değilse, hastanın önceden hipertansiyonu mevcut ve nörolojik açıdan stabil ise antihipertansif ilaç başlanılabilir veya mevcut medikal tedaviye devam edilebilir.^{20, 21}

Sekonder profilaksi bağlamında HT tedavisine yönelik çalışmalar (Bkz. Tablo 1) ağırlıklı olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, tiazid diüretikleri ve kalsiyum kanal blokörleri ile yapılmış olmakla birlikte, kullanılan antihipertansif tedavi alt türünden ziyade kan basıncındaki düşüş miktarının rekürren inme riskinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Amerikan İnme Cemiyeti (ASA) bu tedavi stratejileri için birebir etkinlik karşılaştırma çalışmalarının yapılmamış olması nedeniyle spesifik bir optimum tedavi önerisinde bulunmamaktadır. Güncel kılavuzda mevcut verilere dayanarak diüretik veya diüretik- ACE inhibitörlerinin kullanımının faydalı olabileceği belirtilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).²² Spesifik tedavi hedefleri ve farklı mekanizmaya sahip antihipertansif ilaç tedavileri, her hastanın komorbid hastalıkları göz önüne alarak bireyselleştirilmelidir (ekstrakranial serebrovasküler okluzif hastalık, böbrek yetmezliği, kalp hastalığı ve diyabet gibi) (sınıf 2a, kanıt düzeyi B).⁴

Kan basıncının düşürülmesi için önerilen yaşam tarzı değişiklikleri; tuz tüketiminin kısıtlanması, vücut ağırlığının azaltılması, meyve, sebze ve az yağlı süt ürünlerinden zengin beslenmek (Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH diet]²³ veya Akdeniz tipi diyet)²⁴, düzenli aerobik egzersiz ve alkol tüketiminin kısıtlanmasıdır (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C).⁴

Tablo 1. Sekonder İnme Profleksisinde Tansiyon Kontrolü

Çalışma	Populasyon	Olay	Tedavi	Zaman periyodu (yıl)	Kan basıncı azalması	SVO risk azalması	Yorum
PATS	5,665	İS, HS, GlA (HT ile birlikte veya değil)	İndapamid 2.5 mg ay / plasebo	2	5/2 mmHg	RR: %30	Antihipertansif tedavi alan grupta risk azalması hipertansif olan ve olmayan hastalarda izlendi.
PROGRES S	6,105	Son 5 yıl içinde (ortalama 8 ay) İS,HS,GlA (HT ile birlikte veya değil)	* Perindopril veya plasebo * Perindopril + indapamid veya plasebo	3.9	9/4 mmHg perindopril: 5/3 mmHg perindopril+ indapamid: 12/5 mmHg	RRR: %28 (%95 güven aralığı, %17-38) Perindopril : %5, Perindopril + indapamid :%43	İnmeden korunma kan basıncı düşüş oranı ile ilişkiliydi. Antihipertansif tedavi alan grupta risk azalması hipertansif olan (%32) ve olmayan(%27) hastalarda izlendi.
MOSES	1,405	Son 2 yıl içinde İS,HS,GlA (Hipertansif hastalarda)		2.5	Eprosartan: 13/3 mmHg Nitrendipin : 16/7 mmHg	IDR : 0.75 (%95 güven aralığı 0.58-0.97)	Her iki grupta da benzer kan basıncı düşüşü izlendi.
PRoFESS	20,332	Son 3 ay (ortalama 15 gün) içinde İS (HT ile birlikte veya değil)		2.5	Plaseboya oranla 3.8/2 mmHg daha düşük	HR: 0.95 (%95 güven aralığı, 0.86- 1.04, p= 0.23)	Kısıtlılıkları: Telmisartan grubu ile karşılaştırıldığında plasebo grubunda dışardan kan basıncı düşürücü ajan kullanımı daha fazlaydı. Çalışma sonunda medikal tedaviye bağlılık oranları düştü: Telmisartan %68, plasebo %71

İS: İskemik serebrovasküler olay (SVO), HS: Hemorajik serebrovasküler olay, RR: risk azalması, RRR: rölatif risk azalması , IDR: insidans yoğunluk oranı, HR: hazard ratio

2.1.2. Diyabetes Mellitus

Glukoz metabolizması bozukluğu sonucu gelişen hastalıklar, tip 1 DM, pre- DM ve tip 2 DM'den oluşmaktadır. Tip 1 DM genellikle çocukluk çağında başlar ve pankreatik β hücre harabiyeti sonucu insülin yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Pre- DM ise bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı terimlerini kapsayan ve hemoglobin A1c (HbA1c: %5.7- 6.4) düzeylerini orta derecede yükselten bir klinik durumdur ve takiben tip 2 DM gelişebilmektedir. Pre- DM ve DM insülin direnci veya progresif β hücre disfonksiyonu nedeniyle oluşmaktadır.^{4, 25} Aynı zamanda genetik, yaş ve alışkanlık bakımından yatkın olan bireylerde aşırı kalori alımı santral adipöz dokularda depolanma, dislipidemi, hedef organlarda insülin sinyal yolağında bozulma (iskelet kası ve karaciğer gibi) ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerde sekresyon değişikliklerine yol açarak insülin rezistansı ve takiben DM gelişimi

ile sonuçlanmaktadır.^{26, 27} Diyabet olmaksızın insülin rezistansı da 2 kat artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir.^{28, 29}

Glukoz metabolizması bozukluklarının tanısı plazma glukoz düzeyi, HbA1c ve hiperglisemi semptomlarının varlığına dayanarak konulmaktadır.³⁰ Normal açlık glukoz düzeyi <100 mg/dl olup bozulmuş açlık glukozu, plazma glukoz düzeyinin 100-125 mg/dl aralığında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı ise, 75 gr oral glukoz tolerans testinin 2.saatinde plazma glukozunun 140-199 mg/dl aralığında olması ile tanı almaktadır. Hiperglisemiye atfedilebilecek semptomların varlığı durumunda DM tanısı, HbA1c değerinin ≥ 6.5 , plazma açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl, oral glukoz tolerans testinin 2.saatinde plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl veya herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması durumunda konulur.

DM ilk iskemik inme riskini 1,5- 3,7 kat arası artırmakla birlikte popülasyon düzeyinde bakıldığında DM ilk inmelerin >8 'inden sorumlu tutulmaktadır.^{4, 31} Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve pre-DM tabloları da ilk inme için artmış risk taşımaktadır.³²⁻³⁴ Bozulmuş açlık glukozu için artmış risk aralığın üst limitlerinde daha belirgindir (düzeltilmiş RR,1,21, güven aralığı %95, açlık glukozu ≥ 110 -125 mg/dl ise RR, 1,02-1,44).³³ Bozulmuş glukoz toleransı var ve HbA1c %6.0-6.5 aralığında ise, süreç bozulmuş açlık glukozundan daha yüksek inme riski taşımaktadır.^{28, 32-34} Bu veriler bozulmuş glukoz toleransının bozulmuş açlık glukozundan daha ciddi bir metabolik bozukluk olduğu ve yüksek HbA1c düzeylerinin hiperglisemik yükü öngörmede daha değerli bir belirteç olduğu ile ilgili genel tutum ile uyumludur (Sınıf 2a; kanıt düzeyi C).^{4, 25}

Serebrovasküler hastalığı olan bireylerde ise glukoz metabolizması bozukluğu prevalansı oldukça yüksek olup pre- DM varlığı %28, aşikar DM varlığı ise %25-45 sıklığında görülmektedir.^{4, 10, 11, 35-37} Prediyabetik hastalarla ilgili prognostik değerlendirme açısından yeterli sayıda çalışma bulunmamasıyla birlikte diyabetin %60'lara varan oranda artmış rekürrens riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^{11, 38-40}

Tedavi açısından değerlendirildiğinde, sekonder inme koruması için prediyabetik veya diyabetik hastaları inceleyen çok sayıda yön verici tedavi

çalışması bulunmamaktadır. Bu grup hastalarla ilgili yapılan çalışmalar genellikle inme geçirmemiş veya karma popülasyonlar ile yapılmıştır. Bozulmuş glukoz toleransının yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakoterapötik yaklaşımlar ile diyabete dönüşümü engellenebilmektedir. Bir çalışmada, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinin DM insidansını plaseboya oranla %58, metforminin ise %31 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁴¹ Akarboz metformin kadar etkili, rosiglitazon ve pioglitazon ise metforminden daha etkili bulunmuş ancak her iki grup ilaç da metformine oranla daha fazla yan etkiye yol açmıştır.⁴²⁻⁴⁴ Sonuç olarak Amerikan Diyabet Derneği (ADA) bozulmuş glukoz toleransı için ön planda medikal tedavi yerine yaşam tarzı değişikliklerini önermektedir,³⁰ ancak yüksek riskli hastalarda metformin kullanımının düşünülebileceğini belirtmişlerdir.

Diyabete ilerlemiş vakalarda ise temel olarak sağlıklı beslenme, hiperlipidemi ve hipertansiyon tedavisi, sigaranın bırakılması ve antiagregan tedavi önem taşımaktadır.^{30, 45} İnme dahil olmak üzere, vasküler hastalık açısından risk taşıyan tüm diyabetik hastalara LDL-C (low density lipoprotein kolesterol) düzeyinden bağımsız olarak statin tedavisi başlanması ve LDL-C düzeyinin <100 mg/dl (opsiyonel olarak <70mg/dl) olacak şekilde takibi önerilmektedir.^{30, 46, 47} Uygun kan basıncı hedefi tartışmalı olmakla birlikte ACCORD çalışmasında (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin altına düşülmesinin major kardiyovasküler hastalıklardan korunma açısından avantajı olmadığı saptanmıştır.⁴⁸ ADA kan basıncının <140/90 mmHg olarak hedeflenmesini, ancak daha genç ve daha düşük kan basıncını tolere edebilen vakalarda hedefin daha aşağıya çekilmesini önermektedir.

En ideal glukoz hedefi açısından değerlendirildiğinde, güncel tedavi hedefleri ile karşılaştırıldığında (HbA1c <%7-8) daha sıkı glisemik kontrolün (HbA1c <%6 veya <%6,5) başta myokard infarktusu olmak üzere fatal olmayan kardiyovasküler olaylar üzerine orta düzeyde etkili olduğu saptanmıştır.⁴⁹⁻⁵² Ancak tüm nedenlere bağlı mortalite ve inme riskini azaltmadığı, 2 kat artmış şiddetli hipoglisemi riski ile ilişkili olduğu görülmüştür.⁵⁰ Bu nedenlerle ADA HbA1c hedefinin diyabetik hastalarda ≤ %7 olmasını önermektedir.^{30 50} Daha

genç, yaşam beklentisi yüksek, minimal kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda sıkı kontrolün (HbA1c <%6.5) özellikle mikrovasküler komplikasyonları azaltması açısından faydalı olabileceği belirtilmiştir. ^{30, 53}

En uygun antidiyabetik ajanın seçimi açısından bakıldığında, hiçbir ilacın makrovasküler olaylardan koruyucu etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte metformin⁵⁴, pioglitazon⁵⁵ ve bir dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü olan linagliptinin⁵⁶ bazı avantajları bulunmaktadır. İnme geçirmiş hastalar ile yapılan PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) çalışmasında pioglitazon kullanımının rekürren inme riskinde %47; inme, myokard infarktusu(MI) veya vasküler nedenlerle ölüm riskinde %28 rölatif risk azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁵⁵ Vasküler korunmada bir ilacın diğerine üstünlüğünü kanıtlayacak yeterli veri olmamakla birlikte bu alanda araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir. Şu an için ADA genellikle ilk ilaç olarak seçilen metforminden sonraki ilaç seçimini hasta merkezli bir yaklaşım ile, HbA1c düzeyinde azalma, yan etki profili ve toksisite, glisemik etkiler dışı yararlanım ve maliyet gözönüne alınarak klinisyene bırakmaktadır. Bununla birlikte IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) çalışmasında yakın zamanda iskemik inme veya GİA geçiren, aynı zamanda DM olmaksızın insülin direnci saptanan hastalara Pioglitazon 45mg/gün yaklaşık 5 yıl boyunca verildiğinde inme, MI ve DM gelişim riskinin plaseboya kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmış olup bu sonuçlar tedavi seçiminde göz önünde bulundurulabilir. ⁵⁷

2.1.3. Dislipidemiler

Geçirilmiş iskemik inme veya GİA sonrası düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeylerinin modifikasyonu sekonder koruma için temel stratejilerden birini oluşturmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar yüksek LDL-C düzeyleri ve artmış iskemik inme arasındaki ilişkiye işaret etmekle beraber, bu çalışmalarda düşük LDL-C- C düzeyleri de artmış intrakranial kanama riski ile ilişkilendirilmektedir. ⁵⁸⁻⁶⁰ Bazı çalışmalarda 3-hidroksi-3- metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörlerinin (statinler) LDL-C- C düzeyini belirgin olarak düşürerek primer inme riskini azalttığı ve intrakranial kanama riskinde anlamlı

bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.⁶¹ Günümüze dek sekonder inme riski ve dislipidemiler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini hedefleyen tek çalışma SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) olup inme veya GİA geçiren, LDL-C düzeyi 100-190 mg/dl olan ve bilinen koroner arter hastalığı (KAH) olmayan 4731 hasta atorvastatin 80 mg ve plaseboya rastgele randomize edilmiştir. 5 yıllık gözlem süresince mutlak risk azalması yüksek doz statin lehine olup %3,5 saptanmıştır. Bu grupta daha yüksek oranda karaciğer enzimlerinde ve kreatin kinaz düzeylerinde yükselme görülmekle birlikte hepatik yetmezlik veya şiddetli düzeyde myopati, myalji veya rabdomiyoliz tespit edilmemiştir.⁶² SPARCL çalışmasına göre statin kullanımı hemorajik inme riskinde plaseboya oranla 1,66 kat artışa yol açmakta olup bu risk yaş, cinsiyet, HT kontrolü ve LDL-C düzeyinin düşme oranından bağımsızdır.⁶³ Sekonder inme profilaksisi ile ideal LDL-C düzeyi ilişkisini değerlendiren büyük bir randomize kontrollü çalışma olmamakla birlikte, SPARCL çalışmasının çoklu karşılaştırma analizlerinde LDL-C düzeyinin <70 mg/dl olması hemorajik inme riskinde anlamlı artış olmaksızın iskemik inme riskinde %28 azalma ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda inme ve GİA hastalarında LDL-C düzeylerinde \geq %50 oranında azalma fatal ve fatal olmayan inme riskinde %35 oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur.⁶⁴

LDL-C düzeylerinden bağımsız olarak serum trigliserid düzeylerinde artış iskemik inme ve BAA (Büyük arter atherosklerozu) ile, düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve yüksek lipoprotein a düzeyleri iskemik inme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁵⁻⁶⁷ Yapılan çalışmalarda, tedavide kullanılan fibratlar, niasin ve kolesterol absorpsiyon inhibitörlerinin sekonder inme riskini azalttığını gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır; mevcut çalışmaların çoğu statinler standart tedavinin ana basamağı olmadan önce, inme alt türlerinde farklılık gözetmeksizin veya primer inme riskini göz önüne alınarak yapılmıştır.⁶⁸⁻⁷⁰

Güncel kılavuzlara göre aterosklerotik kökenli olduğu düşünülen iskemik inme veya GİA geçiren hastalarda LDL-C düzeyi \geq 100 mg/dl ise aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olup olmaması gözetilmeksizin statin tedavisi önerilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi B). Aterosklerotik kökenli olduğu

düşünülen iskemik inme ve GİA geçiren hastalarda LDL-C düzeyi <100 mg/dl, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa dair başka bir klinik kanıt olmasa da statin tedavisi önerilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C, yeni öneri). İskemik inme ve GİA geçiren hastaların, aynı zamanda diğer komorbid aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları da varsa 2013 Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarındaki yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve medikal tedavi önerilerine uyulması önerilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).⁴

2.1.4. Obezite

Obezite, vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 kg/m² olması şeklinde tanımlanmakta olup koroner arter hastalığı ve erken ölüm için bilinen bir risk faktörüdür.^{71, 72} Bu riski belirleyen faktörlerin temel olarak dislipidemi, HT, insülin rezistansı, DM ve inflamatuvar yolaklar olduğu öne sürülmektedir.²⁷ Obezite ilk inmeler için artmış riske yol açmaktadır.^{27, 73, 74} Vücut kitle indeksinin 20 kg/m²'nin üzerinde olması durumunda, her 1 kg/m²'lik artış inme riskinde %5'lik yaklaşık olarak lineer bir artışa yol açmaktadır. Bu durum santral obezite, orta yaşlı olmak ve iskemik inme ile ilişkilendirilmiştir. Obezite ile artmış inme riski arasındaki ilişki vasküler risk faktörleri ile açıklanmaktadır.²⁷ İnme geçiren hastalara dair yapılmış daha az sayıda çalışma mevcut olup, iskemik inme veya GİA geçiren hastalarda obezite bölgeler ve ülkeler arası farklılık göstermekle birlikte ortalama %18-44 oranında görülmektedir. Buna rağmen rekürren inmelerde obezite iyi belirlenmiş bir risk faktörü değildir; çünkü bu hasta grubunda "obezite paradoksu" olarak tanımlanan, bilinmeyen bir nedenle obezitenin inme sonrası iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁵

Obezite tedavisinde davranışsal değişiklikler, sibutramin ve rimonabant gibi medikal tedavi yöntemleri ve bariatrik cerrahi yöntemleri etkili olmakla birlikte bu tedavilerin vasküler olaylar üzerine etkisini araştıran yeterli etkinlikte çalışma bulunmamaktadır. Davranış değişikliklerinin kardiyovasküler olaylara etkisini araştıran Look AHEAD çalışmasında ilk vücut ağırlığında %6'lık ılımlı bir azalmanın kardiyovasküler sonlanıma etkisi olmadığı saptanmıştır.

Güncel kılavuzlara göre inme ve GİA geçiren tüm hastalarda VKİ ölçümü ile obezite araştırılmalıdır (Sınıf 1, kanıt düzeyi C, yeni öneri). Kilo kaybının kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olsa da, yakın zamanda iskemik inme veya GİA geçiren hastalarda olumlu etkileri net değildir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi C, yeni öneri).⁴

2.1.5. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, aşırı kiloluluk, hipertrigliseridemi, düşük HDL-C düzeyi, yüksek kan basıncı, hiperglisemi ile karakterize, vasküler hastalık riskinde artışa yol açan, etiyolojide insülin direnci başta olmak üzere, subklinik inflamasyon, tromboz ve fibrinoliz bozukluğu, endotelial fonksiyon bozukluğunun gösterildiği, genetik temelleri de olan bir kompleks bir klinik tablodur.^{76, 77}

Tanı kriterlerinin sağlanması için aşağıdaki özelliklerden 3'ünün sağlanması gerekir:⁷⁶

Bel çevresi ölçümünde artış (ülkeye spesifik eşik değerler)

- Plazma trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl

HDL-C erkekler için < 40 mg/dl, kadınlar için < 50 mg/dl

Sistolik KB ≥ 130 mmHg, diastolik KB ≥ 85 mmHg

Açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dl

Metabolik sendrom artmış DM riski (RR, 3-4) ile yüksek ilişkili, artmış kardiyovasküler hastalık riski (RR, 2-3) ve tüm nedenlere bağlı mortalite (RR, 1,5-2) ile orta düzeyde ilişkili bulunmuştur.^{78, 79} Buna rağmen metabolik sendrom yaşlı popülasyonda (70-82 yaş arası) artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmamış olup bu durum sonuçların tipik inme popülasyonunu kapsayıcılığı üzerine engel teşkil etmektedir.

Yaklaşık olarak 15 kohort çalışmasında metabolik sendromun artmış iskemik inme veya sessiz enfarkt riskiyle ilişkili olduğu saptanmış (RR, 2-2,5), bazı çalışmalarda ise herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Detaylı olarak incelendiğinde iskemik inmeye yatkınlık yaratan en önemli faktörlerin HT ve hiperglisemi olduğu görülmektedir.^{4, 80, 81} Hastaların metabolik sendroma göre

sınıflanmasının klasik risk faktörlerine göre sınıflanmasına göre inme riski tahmininde ek bir yarar sağlamadığı görülmüştür.^{82, 83}

Tedavide en önemli basamaklar diyet, egzersiz ve insülin duyarlılığını artıran medikal tedaviler olup bu yaklaşım insülin duyarlılığında artışla beraber, düşük plazma glukozu, LDL-C ve trigliserid düzeylerinde azalma, HDL-C düzeylerinde artış, düşük kan basıncı, inflamasyonun azalması, fibrinoliz artışı ve endotelial fonksiyonlarda düzelme ile ilişkilidir.⁸⁴ Metabolik sendromu olan inme geçirmiş hastalarda sekonder inme profleksisini değerlendiren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Güncel kılavuzlarda inme sonrası hastaların metabolik sendrom açısından taranmasının yararı bilinmemektedir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi C). Metabolik sendromu saptanan hastalara uygun yaşam tarzı değişikliği önerileri verilmesi vasküler riskte azalmaya yol açmaktadır (Sınıf 1, kanıt düzeyi C). Metabolik sendromu olan hastalarda sendroma yol açan başta HT ve dislipidemi olmak üzere her bir bileşen aynı zamanda inme için de risk faktörü olup etkin olarak tedavi edilmelidir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).

2.1.6. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel aktivite hem inme risk faktörlerinin kontrolünü sağlayarak hem de doğrudan inme riskinde azalma sağlamaktadır. Klinik etkilerine bakıldığında, kan basıncını düşürülmesini, endotel fonksiyonlarının ve lipid metabolizmasını düzenlenmesini, insülin direncinin azalmasını ve vücut ağırlığının azaltılmasını sağlamaktadır.⁸⁵⁻⁸⁷

Yüksek yoğunlukta boş zaman fiziksel aktivitesi ve orta seviyede mesleki fiziksel aktivite her iki cinsiyette de inme ve koroner arter hastalığı riskinde %10-30 oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur.^{85, 86} Sekonder inme profleksisinde fiziksel aktivitenin yararını değerlendiren randomize kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte çeşitli çalışmalarda inme sonrası aerobik egzersizin kardiyovasküler iyilik hali, hareketlilik, denge ve dayanıklılık üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir.⁸⁸⁻⁹⁰

Amerikan Kalp Birliği erişkinlere haftada 3-4 gün, ortalama 40 dakika süren orta (kalp atım hızında artış veya terlemeye yol açacak şiddette, örneğin;

tempolu yürüyüş, bisiklet egzersizi) veya yüksek (koşu) yoğunlukta aerobik egzersiz önermektedir.⁸⁵ Bu öneriler güncel kılavuza göre iskemik inme veya GİA geçiren hastalar için de geçerlidir (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C). Fiziksel aktiviteyi artırmaya uyumlu ve istekli hastalar kapsamlı ve davranış odaklı programlara dahil edilmesi doğru bir tutum olacaktır (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C). İskemik inme sonrası fizik tedavi veya kardiyak rehabilitasyon uzmanı eşliğinde bir egzersiz programına başlanması düşünülebilir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi C).

2.1.7. Beslenme

İskemik inme veya GİA geçiren hastalarda diyet düzenlemesi ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, farklı diyet tiplerinin de inme rekürrensi, prognoz ve anlamlı klinik sonuçları üzerine etkilerini değerlendiren epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır.

Sekonder inme profilaksisinde beslenme davranışı ile ilgili öneriler genellikle serebrovasküler hastalığı olmayan hastalarla yapılan araştırmalara dayanmaktadır. Bu verilere göre balık (1-4 porsiyon/hafta), meyve ve sebzeler (≥ 3 porsiyon/hafta), lif, zeytinyağı ve Akdeniz diyeti, inme, kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.^{91, 92} Akdeniz diyeti aynı zamanda DASH diyet (Dietary approaches to stop hypertension) ve beslenme kılavuzlarındaki sağlıklı beslenme önerileri ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir.^{93, 94} Otuz dokuz ülkeden toplam 15.482 hastanın dahil edilerek 3,7 yıl takip edildiği bir çalışmada, Akdeniz diyeti uygulayan popülasyonda, sigara kullanımının daha az, fiziksel aktivite oranlarının daha fazla, vücut kitle indekslerinin daha düşük, lökosit, C-reaktif protein (CRP) ve açlık plazma glukoz düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.⁹² Batı tipi diyetlerdeki (sodyum, şeker, doymuş yağlar ve rafine edilmiş karbonhidratların gibi işlenmiş gıdaların kısıtlanması) protein tüketiminin veya az yağlı diyetlerin ise inme riski ile ilişkisi gösterilememiştir.^{95, 96}

Güncel kılavuz önerilerine göre sekonder inme profilaksisinde rutin olarak herhangi bir vitamin desteği önerilmemektedir (Sınıf 3, kanıt düzeyi A).

İnme veya GİA öyküsü olan hastalarda sodyum tüketiminin yaklaşık 2,4 gr/gün'den daha düşük olması önerilmekte, <1.5 gr/gün'e düşürülmesi ise kan basıncındaki düşmeye daha fazla katkıda bulunmaktadır (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C). İnme veya GİA öyküsü olan hastalarda az yağlı diyet yerine Akdeniz diyeti önerilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır; bu diyet meyve, sebze, tam tahıllı gıdalar, az yağlı süt ürünleri, kümes hayvanları, balık, zeytinyağı ve sert kabuklu yemiş tüketimini içermekle birlikte tatlı ve kırmızı et tüketimini sınırlandırmaktadır (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C).⁴

2.1.8. Sigara kullanımı

Sigara kullanımının ilk iskemik inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve sessiz enfarkt riskini de artırdığı bilinmektedir.^{97, 98} İlk inmeler için literatürde oldukça fazla veri bulunmakla birlikte rekürren inmeler için daha kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda yaşlı popülasyonda sigara kullanımının rekürren inme riskini 2,06 kat (Güven aralığı 1,39-3,56) artırdığı ve inmeye bağlı ölümlerde yaklaşık %12-14'lük bir artışa yol açtığı tespit edilmiştir.¹¹

Kısa dönemde etkilerine bakıldığında, aterosklerotik arterlerde trombus gelişimini hızlandırdığı, uzun dönemde ise atherosklerozisi artırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda sigara dumanına maruz kalma veya diğer adıyla 'pasif içicilik'in de inme riskini artırdığı saptanmıştır.^{99 100}

Primer inme profilaksisi için bakıldığında sigaranın bırakılması inme ve diğer kardiyovasküler hastalık riskinin 4 yıl içinde neredeyse ortadan kalkmasını sağlamaktadır.^{101, 102} Sigaranın bırakılmasının sekonder inme profilaksisindeki yeri üzerine yapılmış klinik çalışma bulunmamakla birlikte gözlemsel çalışmalarda sigaranın zararlı etkilerinin net olarak gösterilmiş olması nedeniyle, güncel kılavuzlarda tüm sağlık çalışanlarının inme veya GİA geçiren ve önceki yıl içinde sigara kullanımı olan her hastaya sigara bırakmayı önermesi gerektiği belirtilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C). Aynı zamanda pasif içicilikten de uzak durma (Sınıf 2a, kanıt düzeyi B) ve gerekirse sigarayı bırakmak için danışmanlık, nikotin ürünleri ve medikal tedavinin (vareniklin veya bupropion) önerilmesi gerekmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).⁴

2.1.9. Alkol Kullanımı

İnme riski ile alkol kullanımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara bakıldığında, intrakranial stenoz ilişkili inme veya GİA geçiren hastalarda alkol kullanımı rekürren iskemik inmeler için koruyucu bulunmuş⁹¹ olup yoğun veya tek seferde yüksek miktarda alkol kullanımının ilk ve rekürren inme riskini artırdığı tespit edilmiştir. ^{2, 103-105} İnme alt türüne göre değişmekle birlikte hafif-orta düzeyde (kadında yaklaşık 1 kadeh/gün, erkekte ise yaklaşık 2 kadeh/gün) alkol kullanımının ilk inmeler için riski azalttığı, yoğun alkol kullanımında ise artırdığı gösterilmiş olup iskemik inme ve alkol kullanımı arasındaki ilişki J şeklinde bir eğri ile gösterilebilmektedir. ^{2, 106, 107}

Alkol kullanımının koruyucu etki mekanizmasının, HDL-C, apolipoprotein A1, adiponektin düzeylerini artırması, fibrinojen düzeyleri ve trombosit agregasyonunu azaltması üzerinden olduğu düşünülmektedir. Yoğun alkol kullanımı ise HT, AF, kardiyomyopati ve DM riskini artırarak inme riskinde artışa yol açmaktadır. ¹⁰⁸⁻¹¹¹

Güncel kılavuz önerilerine göre iskemik inme veya GİA geçiren hastalarda yoğun alkol kullanımının azaltılması veya kesilmesi sağlanmalıdır (Sınıf 1, kanıt düzeyi C). Hafif- orta düzeyde alkol kullanımı uygun olmakla birlikte, alkol kullanımı olmayan bir hastaya kullanmaya başlaması önerilmemelidir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi B). ⁴

2.1.10. Kardiyovasküler hastalıklar

Atriyal Fibrilasyon: ABD verilerine göre AF her yıl >70.000 iskemik inmeye neden olmakta ve tüm iskemik inmelerin %10-12'sinden sorumlu tutulmaktadır. AF'si olan hastalarda inme riski tahmininde kullanılan CHADS2 veya CHA2DS2-VASc gibi skorlama sistemleri, iskemik inme/ GİA geçiren ve başka risk faktörü olmayan hastalarda hastalarda inme riskini eksik tahmin edebilir. Bu hastalarda yıllık inme riski yaklaşık olarak %7-10 kadardır. ¹¹²

Tedavi ile ilgili güncel kılavuz önerilerine göre; başka neden bulunamamış akut iskemik inme/GİA geçiren hastalara olay sonrası ilk 6 ay içinde uzun süreli ritm monitorizasyonu mantıklı olabilir (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C).

Paroksizmal veya kalıcı olup olmadığına bakılmaksızın tüm nonvalvuler AF olgularında rekürren inmenin önlenmesi için vitamin K antagonisti (VKA)(Sınıf 1, kanıt düzeyi A), apiksaban(Sınıf 1, kanıt düzeyi A), dabigatran(Sınıf 1, kanıt düzeyi B) veya rivaroksaban(Sınıf 2a, kanıt düzeyi B) önerilmektedir.

İskemik inme/GİA geçiren hastalarda nonvalvuler AF nedeniyle Vitamin K antagonisti başlanmışsa hedef INR (International normalized ratio) 2,5 olmalıdır (2,0-3,0 aralığında)(Sınıf 1, kanıt düzeyi A)⁴

Akut MI ve Sol Ventriküler Trombus: Ejeksiyon fraksiyonunun(EF) <%40 olduğu geniş anterior MI geçiren hastalarda inflamasyonla ilişkili endokardial hasar ve ventriküler kavitede kan stazı nedeniyle sol ventrikülde mural trombus gelişme riski artmıştır. Anterior MI geçirenlerde mural trombus insidansı %15 olup, anterior MI geçiren ve EF <%40 olan hasta grubunda bu oran %27'ye çıkmaktadır. MI geçiren hastalarda sistemik antikoagulasyon başlanmaksızın 3 ay içindeki embolizasyon riski %10-20 arasında değişmektedir. ^{113, 114} Geniş MI sonrası trombus gelişimi ve embolizasyon riskinin süresi kesin olmamakla birlikte ilk 1-2 hafta risk en yüksek olup 3 aylık bir süreçte düşüş göstermektedir, 3 ay sonrasında reziduel trombus organize olup fibrotik hale gelerek ventrikül duvarına yapışmaktadır. Buna rağmen EKO veya başka bir görüntüleme yöntemi ile gösterilen persistan olarak mobil veya protrude trombus için inme ve diğer embolik olay riski 3 aydan sonra da yüksek kalabilir. ^{4, 115}

Güncel kılavuz önerilerine göre iskemik inme/GİA geçiren hastalarda sol ventrikül trombusu ile komplike olmuş akut MI varlığında 3 ay boyunca hedef INR 2,5 olacak şekilde VKA ile tedavi önerilir (2,0-3,0 aralığında)(Sınıf 1, kanıt düzeyi C), benzer şekilde akut anterior MI geçiren hastalarda gösterilmiş sol ventrikül trombusu olmamasına rağmen anterior apikal akinezi/diskinezi varlığında 3 ay boyunca hedef INR 2,5 olacak şekilde VKA ile tedavi önerilir (2,0-3,0 aralığında)(Sınıf 2b, Kanıt düzeyi C). Eğer hasta VKA tedavisini tolere edemiyorsa 3 ay boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin, dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban tedavileri verilmesi düşünülebilir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi C). ⁴

Kardiyomyopati: İskemik veya noniskemik dilate kardiyomyopati iskemik inme riskini artırır, çeşitli çalışmalarda EF'nin \leq %35 olduğu hasta grubunda %1,7- %3,9 şeklinde değişen oranlarda inme riskinde artış bildirilmiştir.^{116, 117} Özellikle geçirilmiş inme/GİA öyküsü, daha düşük EF, sol ventrikül noncompaction, peripartum kardiyomyopati ve Chagas hastalığı varlığında inme riski daha yüksektir.¹¹⁷ Başka bir açıdan bakıldığında, iskemik inmelerin yaklaşık %10'unda EF \leq %30'dur.¹¹⁸

Güncel kılavuz önerilerine göre, iskemik inme/GİA geçiren sol atriyal veya ventriküler trombusu olan sinus ritmindeki hastalarda \geq 3 ay VKA ile antikoagulasyon önerilir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C). Trombus olmaksızın dilate kardiyomyopati (EF \leq %35) veya restriktif kardiyomyopati varlığında antikoagulan tedavinin antiagregan tedaviye üstünlüğü net değildir, bireysel bazda karar verilmelidir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi B). Hasta VKA tedavisini tolere edemiyorsa dabigatran, rivaroksaban veya apiksabanın etkinliği net değildir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi C).⁴

Valvuler kalp hastalığı: Kapak hastalığına bağlı emboli riski hastalığın doğasına ve şiddetine göre değişmektedir. Mitral kapak hastalıkları; stenoz, regurjitasyon, prolapsus ve mitral anuler kalsifikasyon olarak sınıflandırılabilir. Mitral stenozu olan hastalarda embolik inmelerin en doğrudan nedeni AF olmakla birlikte ileri yaş, sol atriyumda genişleme, azalmış kardiak output ve geçmiş embolik olaylar da AF olmaksızın inme riskini artırabilir.¹¹⁹ Kronik antikoagulasyon kullanımı öncesi yapılan çalışmalarda rekürren serebral emboli oranları %30-65 arasında değişmektedir.¹²⁰ Günümüzde kabul gören yaklaşım inme/GİA geçiren hastalarda; AF, geçirilmiş emboli veya sol atriyal trombus varlığında mitral stenozu olan hastaların VKA ile INR hedefi 2,5 olacak şekilde antikogüle edilmesidir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A). AF yok veya semptomlarını açıklayacak başka bir etiyolojik neden varlığında ise uzun dönem VKA tedavisi antiagregan tedavilere tercih edilebilir (Sınıf 2b, Kanıt düzeyi C). İskemik inme/GİA geçiren mitral kapak regurjitasyonu, prolapsusu, mitral anuler kalsifikasyon ve aortik kapak hastalığı olan hasta gruplarında ise çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte embolik inme riskinde artış ile doğrudan bir ilişki kanıtlanamamıştır, bu hasta gruplarında

antikoagulasyonun etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte uzun dönemde antiagregan tedavi önerilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C).⁴

Prostetik kalp kapağı: Mekanik kalp kapakları tüm hastalarda tromboembolik olay riskini artırmakta olup güncel kılavuz önerileri şunlardır:

Aort kapak replasmanı öncesi inme/GİA geçiren hastalarda INR hedefi 2,5 (2,0-3,0 aralığında)(Sınıf 1, kanıt düzeyi B), mitral kapak replasmanı öncesi inme/GİA geçiren hastalarda ise INR hedefi 3,0 (2,5-3,5 aralığında)(Sınıf 1, kanıt düzeyi C) olacak şekilde VKA tedavisi önerilmektedir. Biyoprostetik aortik veya mitral kapak replasmanı öncesi iskemik inme/GİA geçiren hastalarda ise işlemden sonraki 3-6 ay içinde antikoagulasyonu takiben uzun dönemde Asetilsalisilik asit 75-100 mg verilmesi uygundur (Sınıf 1, kanıt düzeyi C).⁴

Sekonder inme proflaksisinde güncel öneriler şunlardır:

Tablo 2. Sekonder İnme Profleksisi Kılavuz Önerileri ⁴

Hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none"> İskemik inme veya GİA geçiren hastalara SKB \geq 140 mmHg, DKB \geq90 mmHg olması durumunda ilk birkaç gün sonrasında antihipertansif tedavi başlanması gerekmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi B). Bu değerlerin altındaki hastalara tedavi başlamanın yararlı etkisi kanıtlanmamıştır. Kan basıncı hedefleri kesin olmamakla birlikte SKB<140 mmHg, DKB<90 mmHg değerlerini hedeflemek uygun görünmektedir (Sınıf 2a, kanıt düzeyi B). Bilinen hipertansiyonu olan ve tedavi altındaki hastalarda rekürren inme ve diğer kardiyovasküler olayları önlemek için ilk birkaç gün sonrasında medikal tedavi yeniden başlanmalıdır (Sınıf 1, kanıt düzeyi A). Yakın zamanda laküner inme geçirmiş vakalarda ise SKB <130 mmHg düzeyinde tutulması mantıklı bir yaklaşım olabilir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi B). Diüretik veya diüretik- ACE inhibitörlerinin kullanımının faydalı olabilir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).
Glukoz metabolizma bozuklukları	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c hedefinin diyabetik hastalarda \leq %7 olması önerilmektedir. Diabetik hastalarda kan basıncı hedefinin <140/90 mmHg olması gerekmektedir (Kanıt düzeyi A). Kardiyovasküler hastalık riski yüksek bireylerde 130/80 mmHg hedeflenebilir (Kanıt düzeyi C). < 40 yaş, ek aterosklerotik kardiyovasküler hastalık(KVH) risk faktörleri olan hastalarda orta-yüksek yoğunluklu, >40 yaş KVH risk faktörleri olmayanlarda orta yoğunluklu, 40-75 yaş KVH risk faktörleri olanlarda yüksek yoğunluklu, >75 yaş KVH risk faktörleri olanlarda orta veya yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir. ¹²¹
Dislipidemi	<ul style="list-style-type: none"> Aterosklerotik kökenli olduğu düşünülen iskemik inme veya GİA geçiren hastalarda LDL-C düzeyi \geq 100 mg/dl ise aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olup olmaması gözetilmeksizin statin tedavisi önerilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi B). Aterosklerotik kökenli olduğu düşünülen iskemik inme ve GİA geçiren hastalarda LDL-C düzeyi <100 mg/dl, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa dair başka bir klinik kanıt olmasa da statin tedavisi önerilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C, yeni öneri). İskemik inme ve GİA geçiren hastaların, aynı zamanda diğer komorbid aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları da varsa 2013 Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarındaki yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve medikal tedavi önerilerine uyulması önerilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).

Tablo 2.(Devamı) Sekonder İnme Proflaksisi Kılavuz Önerileri ⁴

Obezite	<ul style="list-style-type: none"> • İnme ve GİA geçiren tüm hastalarda VKİ ölçümü ile obezite araştırılmalıdır (Sınıf 1, kanıt düzeyi C, yeni öneri). • Kilo kaybının kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olsa da, yakın zamanda iskemik inme veya GİA geçiren hastalarda olumlu etkileri net değildir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi C, yeni öneri).
Metabolik sendrom	<ul style="list-style-type: none"> • İnme sonrası hastaların metabolik sendrom açısından taranmasının yararı bilinmemektedir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi C). • Metabolik sendromu saptanan hastalara uygun yaşam tarzı değişikliği önerileri verilmesi vasküler riskte azalmaya yol açmaktadır (Sınıf 1, kanıt düzeyi C). • Metabolik sendromu olan hastalarda sendroma yol açan başta HT ve dislipidemi olmak üzere her bir bileşen aynı zamanda inme için de risk faktörü olup etkin olarak tedavi edilmelidir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).
Fiziksel inaktivite	<ul style="list-style-type: none"> • İskemik inme veya GİA geçiren fonksiyonel olarak yeterli hastaların haftada 3-4 gün, ortalama 40 dakika süren orta (kalp atım hızında artış veya terlemeye yol açacak şiddette, örneğin; tempolu yürüyüş, bisiklet egzersizi) veya yüksek (koşu) yoğunlukta aerobik egzersiz yapması uygundur (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C). • Fiziksel aktiviteyi artırmaya uyumlu ve istekli hastalar kapsamlı ve davranış odaklı programlara dahil edilmesi doğru bir tutum olacaktır (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C). • İskemik inme sonrası fizik tedavi veya kardiyak rehabilitasyon uzmanı eşliğinde bir egzersiz programına başlanması düşünülebilir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi C).
Beslenme	<ul style="list-style-type: none"> • Rutin olarak herhangi bir vitamin desteği önerilmemektedir (Sınıf 3, kanıt düzeyi A). • İnme veya GİA öyküsü olan hastalarda sodyum tüketiminin yaklaşık 2,4 gr/gün'den daha düşük olması önerilmekte, <1,5gr/gün'e düşürülmesi ise kan basıncındaki düşmeye daha fazla katkıda bulunmaktadır (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C). • İnme veya GİA öyküsü olan hastalarda az yağlı diyet yerine Akdeniz diyeti önerilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır; bu diyet meyve, sebze, tam tahıllı gıdalar, az yağlı süt ürünleri, kümes hayvanları, balık, zeytinyağı ve sert kabuklu yemiş tüketimini içermekle birlikte tatlı ve kırmızı et tüketimini sınırlandırmaktadır (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C).
Sigara	<ul style="list-style-type: none"> • İnme veya GİA geçiren ve önceki yıl içinde sigara kullanımı olan her hastanın sigara bırakması gerekmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C). • Pasif içicilikten de uzak durma (Sınıf 2a, kanıt düzeyi B) ve gerekirse sigarayı bırakmak için danışmanlık, nikotin ürünleri ve medikal tedavinin (vareniklin veya bupropion) kullanılması gerekmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).
Alkol	<ul style="list-style-type: none"> • İskemik inme veya GİA geçiren hastalarda yoğun alkol kullanımının azaltılması veya kesilmesi sağlanmalıdır (Sınıf 1, kanıt düzeyi C). • Hafif- orta düzeyde alkol kullanımı uygun olmakla birlikte, alkol kullanımı olmayan bir hastaya kullanmaya başlaması önerilmemelidir (Sınıf 2b, kanıt düzeyi B).
Kardiyovasküler hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Farklı etiyolojilere yönelik uygun tedaviler metin içinde ayrıntılandırılmıştır.

2.2. İnme Sınıflaması

İskemik inme çoklu etiyolojik faktörlere bağlı gelişen kompleks bir vasküler hastalıktır; yıllar içinde gelişen tanısal teknolojiler sayesinde inme patogenezinin sorumlu potansiyel nedenin saptanması mümkün olabilmektedir. Etiyolojik sınıflandırmanın doğru yapılması, farklı alt türlerin akut ve kronik dönemde etkin tedavisi, klinik çalışmalar için uygun hasta seçimi ve farklı özelliklere sahip grupların uzun dönem tedavi yanıtı ve risk tayini için önem arz etmektedir. Sınıflandırma temel olarak iki ana yaklaşım üzerinden yapılmaktadır. Fenotipik alt tiplendirme: Esas olarak klinik bulguları ve tanısal test bulgularını birleştirerek bu veriler ışığında majör etiyolojik alt grupları oluşturur, bu sisteme göre hasta birden çok etiyolojik alt gruba dahil edilebilir. Nedensel alt tiplendirme: Hastanın klinik özellikleri, vasküler risk faktörleri ve tanısal tetkikleri karar verici bir süreçten geçirilerek tek bir etiyolojik alt grup belirlenir.¹²² Günümüze kadar oluşturulmuş güncel olarak kullanılan 4 farklı sınıflandırma sistemi bulunmaktadır: Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST), causative classification system (CCS), atherosclerosis-small vessel disease- cardiac causes- other uncommon causes (ASCO) ve Chinese ischemic stroke subclassification (CISS).

Tarihsel sıralamaya bakıldığında ilk sırada yer alan TOAST sistemi (1990) çeşitli inme alt tiplerinde danaparoid tedavisinin potansiyel etkinliğini araştırmak amacıyla oluşturulmuş olup iki dekad boyunca klinik pratikte önemini korumuş ve risk faktörlerinin belirlenmesinden yeni genetik belirteçlerin tanımlanmasına kadar çok çeşitli araştırmalara temel oluşturmuştur.¹²³⁻¹²⁵ Bu sistem klinik özelliklere ek olarak nörogörüntüleme, ekokardiyografi (EKO), nörosonografi ve serebral anjiyografi tetkiklerinden elde edilen verileri kullanmaktadır. Sınıflandırma etiyolojik olarak büyük arter atheroskleroza (BAA), kardiyoembolizm (KE), küçük arter okluzyonu (KAO), diğer belirlenmiş nedenler ve belirlenememiş nedenler olmak üzere 5 alt türden oluşmaktadır. Nedeni belirlenememiş grup; ayrıntılı değerlendirmeye rağmen nedeni bulunamamış ve ≥ 2 olası etiyolojik nedeni olanlar olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda TOAST sisteminin fonksiyonel

sonlanımı öngördürücü özelliğinin yüksek olduğu saptanmakla birlikte birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır.¹²³

Küçük arter okluzyonu klinik sendrom ve enfarkt çapı ($\leq 15\text{mm}$) ile ilişkilendirilerek tanımlanmıştır. Bu durum tek büyük derin enfarktın nedeni belirlenememiş olarak sınıflandırılmasına neden olmaktadır.

Çoklu etiyolojiye sahip veya tanısız incelemeleri tamamlanmamış grup başta olmak üzere yüksek oranda hastanın belirlenememiş kategoride kalmasına yol açmaktadır.

Bazı alt türlerin tanımlaması kullanıcının karar ve yorumuna bırakılmıştır. Bu nedenle kullanıcılar arası güvenilirliği orta düzeydedir.¹²⁶⁻¹²⁸ TOAST sınıflamasından farklı olarak ASCO sisteminde (2009) her bir potansiyel nedeninin etiyolojik açıdan olasılık derecesi dikkate alınır ve ilişkisiz vasküler durumlar da göz ardı edilmemektedir.¹²⁹ Bu sisteme göre örneğin atherosklerotik hastalığı olan hastalar nedensellik dikkate alınmaksızın A alt türü olarak değerlendirilmektedir. Atherosklerotik hastalık o sırada geçirilmiş inme ile ilişkili ise A1, nedensellik belirsiz ise A2, atheroskleroz var ancak o sırada geçirilmiş inme ile ilişkili değilse A3 olarak gruplandırılmaktadır. Atheroskleroz yok ise A0, eğer vaka için yapılan incelemeler yetersiz ise A9 olarak tanımlanmaktadır. Bu sınıflandırmayı uygulayabilmek için uygulayıcının her bir alt türün tanımına tam olarak hakim olması gerekmekte olup değerlendirme sonucunda her hasta için fenotipik bir skora belirlenmektedir (Örneğin; A3-S3-C1-O0). ASCO sisteminin temel kullanım alanları; klinik çalışmalarda hastanın demografik özelliklerinin belirlenmesi, epidemiyolojik çalışmalarda hastaların sınıflandırılması, genetik çalışmalar için fenotiplendirme ve klinik pratikte terapötik seçenekler için hastaları gruplandırmaktır. Sonuç olarak bu sisteme göre iskemik inmeler 625 fenotipik alt türe ayrılmakta olup inme ile ilişkisiz özellikler de alt tür değerlendirmesi ile entegre edilmektedir.¹³⁰

CISS sınıflaması (2011) incelendiğinde 2 temel basamaktan oluşmaktadır; ilk basamak etiyolojik sınıflandırmayı, ikinci basamakta ise iskemik inmeye yol açan mekanizmanın saptanmasını hedeflemektedir. Etiyolojik değerlendirmede TOAST sınıflamasına benzer şekilde 5 kategori

bulunmaktadır; tek farklılık küçük arter okluzyonu tanımının “penetran arter hastalığı” olarak yeniden yapılmış olmasıdır. Penetran arter hastalığı; enfarkt boyutundan bağımsız olarak, klinik olarak ilişkili bir penetran arter alanında akut izole enfarkt olarak tanımlanmaktadır.¹³¹ CISS sınıflaması, penetran arter hastalığının arterioldeki lipohyalinotik dejenerasyon veya penetran arter proksimal segmentindeki atherosklerotik sürece bağlı olduğunu ileri sürmektedir. Yüksek rezolusyonlu manyetik rezonans(MR) anjiografi tekniğinin gelişimi ile penetran arter duvarını direkt olarak görüntülemek ve penetran arter hastalığı için alt tiplendirme yapmak mümkün hale gelmiştir.¹³² İkinci basamakta ise, CISS modern görüntüleme tekniklerine dayanarak intrakranial ve ekstrakranial kaynaklı BAA sınıfını mekanizmaya temelli bir yaklaşım ile 4 kategoriye ayırmaktadır: penetran arteri tıkayan ana arter (plak veya trombus), arter- arter embolizmi, hipoperfüzyon veya emboli temizleme mekanizmasının bozulması ve çoklu mekanizmalar. İnme patofizyolojisine odaklanılarak oluşturulmuş CISS sınıflamasının kısıtlılığı, henüz yapılmış geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının bulunmamasıdır.¹³¹

TOAST ve ASCO sınıflandırma sistemleri; daha ağırlıklı olarak anormalliğin varlığı veya yokluğuna ve çok sayıda farklı etiyoloji arasından en olası olanı bulmaya dair bir ölçüt geliştirmeksizin etiyolojik bulguların kategorize edilmesine dayanır.^{123, 130} TOAST sınıflandırma sisteminin güvenilirliğini artırmak amacıyla Goldstein ve ark. tarafından orijinal TOAST kurallarını kullanarak bilgisayar tabanlı bir algoritma geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmada 20 hasta değerlendirmeye alınmış olup çalışmacılar arası güvenilirlik orta düzeyde bulunmuştur.¹²⁶

CCS sınıflaması ise kanıta dayalı sınıflandırma algoritmasının (SSS-TOAST) otomatize versiyonu olup SSS-TOAST sınıflamasının güvenilirliğini ve yararını özellikle çok merkezli çalışmalarda artırmak amacıyla oluşturulmuştur.¹³³ CCS(Causative Classification System) nedensel bilgiye ulaşmayı sağlayan klinik ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi ile inme alt türünün belirlenmesini, diğer sistemlere göre daha farklı etiyolojik kategorilerin tanımlanmasını, hem nedensel hem de fenotipik alt tür değerlendirmesini sağlamaktadır.¹³³ İnme sınıflaması ile ilgili yapılan diğer

çalışmalarda da yüksek güvenilirlik düzeyi ancak tanımlanamamış grubun yaklaşık %40 oranına yükseltilmesi ile sağlanabilmektedir. Çalışmacılar arası yüksek güvenilirlik düzeyi ile “tanımlanamamış” kategori arasında önemli bir denge bulunmaktadır; tanımlanamamış gruba çoklu mekanizmalar atfedilerek bir “çöp sepeti” tanı kategorisi oluşturulup yüksek güvenilirlik düzeyi elde edilebilmesi mümkündür. Buna karşın, CCS sınıflaması ile yüksek güvenilirlik düzeyi ile birlikte “tanımlanamamış” kategorinin sınırlı olması, bu sınıflandırma sisteminin çok merkezli inme araştırmaları için uygun olduğunu teyit etmektedir.¹²³ Yapılan bir güvenilirlik çalışmasında, inme etiyolojisini belirleme başarısı açısından bu sistemler karşılaştırıldığında, kategorisi belirlenememiş hasta oranları CCS için %33, TOAST için %53, ASCO için ise %42 (Tüm ikili karşılaştırmalarda $p < .001$) olacak şekilde farklılık göstermiştir.¹³⁴ CCS sınıflaması ile ilgili yapılan ilk çalışmada belirtildiği üzere, birbirinden bağımsız araştırmacıların inme alt türleri ile ilgili uzman görüşü ile CCS alt türleri arasında yaklaşık %98 oranında bir korelasyon bulunmaktadır.¹³³

2.2.1. CCS Sınıflamasına göre Etiyolojik Alt Türler

CCS sınıflama sistemi (Bkz.Tablo 2,3,4), inme alt türlerini 5 ana kategoride belirlemek için klinik, epidemiyolojik (kantitatif primer inme risk tahmini) ve tanısal verileri bir araya getirmektedir: Büyük arter atheroskleroza, kardio-aortik embolizm, küçük arter okluzyonu, diğer nedenler ve belirlenememiş nedenler. Nedeni belirlenememiş olan grup kendi içinde 4’e ayrılmaktadır: Kriptojenik embolizm, diğer kriptojenik, yetersiz araştırma ve sınıflandırılmayanlar. CCS sınıflamasında her etiyolojik kategori kanıt düzeyine göre kesin, olası ve mümkün olmak üzere değerlendirmeye alınmaktadır. Mevcut veriler bir etiyolojik kategoriye uyan tek bir potansiyel mekanizmaya işaret ediyorsa mekanizma “kesin” olarak değerlendirilmektedir. Birden fazla “kesin” inme mekanizması varsa sistem bir mekanizmayı diğerlerinden daha olası kılan belirli karakteristiklere dayanarak “muhtemel” inme mekanizmasını saptamaktadır. “Kesin” neden yoksa; araştırma inme için daha düşük veya iyi tanımlanamamış risk taşıyan “mümkün” mekanizmalar için yapılmaktadır.¹³³ CCS sınıflaması SSS-TOAST sisteminde kullanılan

standardize alt tür değerlendirmesindeki kriterleri kullanmaktadır.¹³⁵ “Kesin” mekanizma, “mümkün” olandan %2’lik yıllık veya bir defaya mahsus primer inme risk eşiği ile ayrılmaktadır. “Mümkün” etiyoloji <%2 yıllık veya bir defaya mahsus primer inme riskine karşılık gelmektedir. Aynı zamanda, eğer ilişkili etiyolojik araştırmalar bir diğer etiyoloji için pozitif test sonucu elde edildiği için durdurulduysa “Kesin” mekanizma “mümkün” olarak değiştirilmektedir. Defisitın süresi, zamanlaması ve görüntülemenin kalitesi açısından değerlendirildiğinde, beyin görüntülemesi beklenen anormalliği yakalamak için yeterince sensitif değilse “Kesin” mekanizma “mümkün” olacak şekilde modifiye edilmektedir.



Tablo 3. İskemik İnme Etiyolojisi için CCS sınıflaması¹³³

İnme Mekanizması	Güvenilirlik Düzeyi	Kriter
Büyük Arter Atheroskerozu	Kesin	1-Klinik olarak ilişkili ekstrakranial veya intrakranial arterlerde atheroskleroz nedeniyle olduğu düşünülen okluzif veya stenotik (Lümen çapında \geq %50 azalma veya $<$ %50 darlığa eşlik eden ülsere plak veya trombus varlığı) vasküler hastalık 2-Stenotik/ oklude arter arter sulama alanı dışındaki vasküler alanlarda akut enfarkt olmaması
	Muhtemel	1-Son ay içinde indeks arter sulama alanında atheroskleroza bağlı olarak gelişen, \geq 1 geçici monokuler körlük, geçici iskemik atak(GİA) veya inme öyküsü 2-Klinik olarak ilişkili ekstrakranial veya intrakranial arterlerde (vertebral arterler dışında) atheroskleroza bağlı olduğu düşünülen, okluzive yakın stenoz veya kronik olmayan tam okluzyon kanıtının olması 3-Etkilenmiş arter sulama alanında ipsilateral ve unilateral internal sınır zon enfarktların veya çoklu, zamansal olarak farklı enfarkt alanlarının olması
	Mümkün	1-Klinik olarak ilişkili ekstrakranial veya intrakranial arterde gösterilebilir plak ülserasyonu veya trombozu olmaksızın, lümene protrude olan ve orta şiddette stenoza ($<$ %50) neden olan atherosklerotik plak varlığı ve en azından biri son ay içerisinde olmak üzere, indeks arter sulama alanında atheroskleroza bağlı \geq 2 monokuler körlük, GİA veya inme öyküsünün olması 2- Diğer mekanizmalar için tanısal incelemelerin tamamlanmadığı durumda “kesin büyük arter atheroskerozu” için kanıt varlığı
Kardio-aortik embolizm	Kesin	1-Kardiak kökenli serebral embolizm için yüksek risk varlığı (Bkz. Tablo 5)
	Muhtemel	1-Sistemik embolizm kanıtı 2-Klinik olarak ilişkili arterlerin tümünde okluzyon veya okluzive yakın stenoz olmaksızın, birbiriyle zamansal olarak yakın ilişkili sol ve sağ anterior veya hem anterior hem de posterior dolaşımında çoklu akut enfarkt varlığı. Multifokal iskemik beyin hasarına yol açabilecek vaskülitler, vaskülopatiler, hemostatik veya hemodinamik anormallikler olmamalı

Tablo 3.(Devamı) İskemik İnme Etiyolojisi için CCS sınıflaması¹³³

	Mümkün	1-Kardiyak durum ile ilişkili primer serebral embolizm riskinin düşük veya önemi belirsiz olması (Bkz. Tablo 5) 2- Diğer mekanizmalar için tanısal incelemelerin tamamlanmadığı durumda “kesin kardio-aortik embolizm” için kanıt varlığı
Küçük Arter Okluzyonu	Kesin	1-Penetrant arter orijinindeki ana arterde başka hiçbir patoloji (fokal atherom, arteriyel diseksiyon, vaskülit, vazospazm vs.) olmaksızın, bazal veya beyinsapı penetrant arterlerin sulama alanında en geniş yeri <20 mm çapında olmak üzere, tek ve klinik olarak ilişkili akut enfarktın görüntüleme kanıtı olması
	Muhtemel	1-Geçen hafta içinde stereotipik lakuner GİA varlığı 2-Klasik lakuner sendrom varlığı
	Mümkün	1-Görüntülemenin küçük enfarktları tespit edecek duyarlılığa sahip olmaması durumunda klasik lakuner sendrom varlığı 2-Diğer mekanizmalar için tanısal incelemelerin tamamlanmadığı durumda “kesin küçük arter okluzyonu” için kanıt varlığı
Diğer Nedenler	Kesin	1-Klinik olarak uygun arterleri etkileyen özel bir hastalık sürecinin varlığı
	Muhtemel	1-Enfarktın başlangıcı ile zamansal ve uzaysal olarak yakın ve açık bir ilişki gösteren özel bir hastalık sürecinin varlığı (Arteriyel diseksiyon, kardiyak veya arteriyel cerrahi ve kardiyovasküler girişimler gibi)
	Mümkün	Yukarıda belirtilen mekanizmalar için tanısal incelemelerin tamamlanmadığı durumda “kesin diğer nedenlere bağlı inme” için kanıt varlığı
Belirlenememiş Nedenler	Bilinmeyen - Kriptojenik embolizm	1-Anjiyografik olarak normal görünümlü intrakranial arterlerde pıhtı ile uyumlu cut-off görüntüsünün kanıtı 2-Öncesinde oklude olan arterin tam rekanalizasyonunun görüntüleme kanıtı 3- İlişkili arterlerde gösterilebilir bir anormallik olmaksızın zamansal olarak yakın ilişkili çoklu akut enfarkt varlığı
	Bilinmeyen - Diğer kriptojenik	1-Kriptojenik embolizm için gerekli kriterleri tam olarak karşılamayan grup
	Yetersiz değerlendirme	1-Araştırmacının kararına göre varlığı altta yatan mekanizmayı aydınlatması için önemli olan tanısal testlerin yapılmamış olması
	Sınıflandırılmamış	1-Her biri ya olası kanıta dayalı veya tek nedeni belirlemek için olası bir kanıtın olmadığı >1 kesin mekanizma varlığı

Tablo 4. Diğer Nedenler Kategorisindeki Hastalıklar

▪ Tromboz ve hemostaz anormallikleri
▪ Akut arteriyel diseksiyon*
▪ Akut dissemine intravasküler koagülasyon
▪ Subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopatinin eşlik ettiği Serebral otozomal dominant arteriyopati*
▪ Serebral venöz tromboz*
▪ Kronik arteriyel diseksiyon
▪ Klinik olarak ilişkili anevrizma
▪ İlaç ilişkili inme
▪ Fibromusküler displazi
▪ Heparin ilişkili trombositopeni tip 2*
▪ Hiperviskozite sendromları
▪ Hipoperfüzyon sendromları*
▪ İyatrojenik nedenler*
▪ Menenjit*
▪ Migren ilişkili inme
▪ Laktik asidoz ve inme benzeri epizodların eşlik ettiği mitokondrial ensefalomyopati (MELAS)
▪ Moya moya hastalığı
▪ Primer antifosfolipid antikor sendromu
▪ Arteriyel duvarın primer enfeksiyonu*
▪ Segmental vazokonstriksiyon veya vazospazm*
▪ Orak hücreli anemi
▪ Sneddon sendromu
▪ Trombotik trombositopenik purpura- hemolitik üremik sendrom*
▪ Diğer

*Akut enfarkt ile açık ve yakın bir şekilde uzaysal ve zamansal ilişki gösteren hastalıklar

Tablo 5. Serebral Embolizmin Kardio-aortik Nedenleri

Yüksek primer inme riskine yol açan hastalıklar
▪ Sol atrial trombus
▪ Sol ventriküler trombus
▪ Atrial fibrilasyon
▪ Paroksizmal atrial fibrilasyon
▪ Hasta sinüs sendromu
▪ Atrial flutter
▪ Yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktusu
▪ Mitral veya aortik romatizmal kapak hastalığı
▪ Biyoprostetik ve mekanik kalp kapağı
▪ Düşük ejeksiyon fraksiyonuna (<%28) eşlik eden kronik myokard infarktusu
▪ Ejeksiyon fraksiyonunun <%30 olduğu semptomatik konjestif kalp yetmezliği
▪ İskemik olmayan dilate kardiyomyopati
▪ Bakteriyel olmayan trombotik endokardit
▪ İnfektif endokardit
▪ Papiller fibroelastom
▪ Sol atrial miksona
Düşük/ belirlenememiş inme riskine yol açan hastalıklar
▪ Mitral annuler kalsifikasyon
▪ Patent foramen ovale
▪ Atrial septal anevrizma
▪ Atrial septal anevrizma ve patent foramen ovale
▪ Trombus olmaksızın sol ventriküler anevrizma
▪ İzole sol atrial duman
▪ Çıkan aort veya proksimal arkusta kompleks aterom
▪ Diğer (3.derece AV blok, pre-eksitasyon sendromları vs.)

Yüksek/ düşük riske neden olan kaynaklar yıllık %2 veya tek seferlik primer inme risk eşiği kullanılarak ayrılmıştır.

2.3. Önlenebilir İnme Kavramı

İnme tüm nörolojik hastalıklar içinde engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı (DALY) açısından en fazla yükü barındıran hastalıktır. ¹³⁶ Farklı gelir gruplarının dahil olduğu 119 çalışmanın sistematik analizinde inme, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde 2010 yılında 100 milyon DALY kaybına yol açmış olup bu durum 75 yaş altındaki popülasyonda inme nedeniyle DALY oranındaki kayıpta %71,7'lik bir artışa karşılık gelmektedir. ¹³⁶ 1990 yılında yapılan hastalıkların küresel yükünü değerlendiren bir çalışmada; inme DALY açısından bakıldığında dünyadaki en önemli 5.neden iken son iki dekada

%20 oranında artış göstererek en önemli 3.neden haline gelmiştir. ¹³⁷ Bu konuda yapılan çalışmaların analizine göre küresel olarak inme yüküne yol açan faktörlerinin %90'ı modifiye edilebilir risk faktörlerine bağlıdır ve bu risk faktörlerinin kontrolü ile küresel inme yükünün dörtte üçlük bir kısmı önlenmektedir: Bu aynı zamanda her 10 inmenin 9'unun önlenbilir olduğuna işaret etmektedir. DALY kaybı (risk faktörünün inme yüküne etkisi) açısından bakıldığında bu faktörler;

Davranışsal:

Sigara kullanımı (>%10 artış)

Alkol kullanımı (>%32 artış)

Sebzelerden fakir beslenme (%23 artış)

Şekerli içeceklerden zengin beslenme (>%63 artış)

Sodyumdan zengin beslenme (>%34 artış)

Fiziksel inaktivite (>%39 artış)

Metabolik:

Yüksek sistolik kan basıncı (>%39 artış)

Yüksek vücut kitle indeksi (>%46 artış)

Yüksek açlık kan glukozu (yaklaşık %44 artış)

Yüksek total kolesterol (yaklaşık %24 artış)

Düşük glomeruler filtrasyon hızı (yaklaşık %25 artış)

Çevresel:

Hava kirliliği (>%33 artış) veya kurşun maruziyeti şeklinde sıralanabilir.¹³⁸

Nöroloji pratiğinde akut iskemik inmeye yaklaşımda beyin hasarını azaltmaya yönelik olarak yeni tedavi yaklaşımları giderek gelişse de inmenin önlenmesinin en uygun yaklaşım olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. ¹³⁹ Akut inme geçiren hastada yapılan ilk değerlendirme mevcut olayın tedavi edilebilir olup olmamasının anlaşılmasına dayanmaktadır; bu bağlamda ilk dönemde yapılan incelemeler temel olarak olayın patofizyolojik özelliklerinin anlaşılmasına yönelik olup en önemli kaygıyı hastanın tedavisinde intravenöz doku plazminojen aktivatörünün endike olup olmaması ve intraarteriyel girişimin uygun olup olmayacağı oluşturmaktadır. ^{140, 141} Takip eden dönemde

ise gelişebilecek olan rekürren olayların önlenmesi için uygun antitrombotik tedavi ile birlikte, risk faktörlerinin modifikasyonu temel strateji olarak ön plana çıkmaktadır.

Klinik pratikte kayda değer bir grup hastanın uygun antitrombotik tedavi rejimini kullanmasına rağmen rekürren inme geçirdiği gözlenmekte olup bu durum tedavi stratejisinin risk faktörleri bağlamında gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Toplam 889 hastanın dahil edildiği RESQUE çalışmasında rekürren akut inme geçiren hastaların olay sırasında %79'unun antiagregan, %21'inin antikoagulan tedavi altında olduğu saptanmıştır.¹⁴² Yakın zamanda yapılan AF'si olup akut inme geçiren 94,474 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %30'unun oral antikoagulan altında olduğu, %16'sının terapötik aralıktaki INR veya düzenli etkin doz yeni kuşak oral antikoagulan altında inme geçirdiği görülmüştür.¹⁴³ Toplam 881 iskemik inme geçiren hastanın dahil edildiği EUROASPIRE III çalışmasında; hipertansif hastaların sadece %62,4'ünün kan basıncının yüksek seyrettiği, %75,7'sinin LDL-C değerinin yüksek olduğu, %17,6 hastanın inme sonrası aktif sigara kullanımına devam ettiği, %79,2'sinin fazla kilolu, %35,5'unun obez olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda antiagregan ve antikoagulan tedavi kullanım oranları %87,2 civarındadır. Minör inme sonrası kan basıncı ve lipid düzeylerinin optimize edilmesini hedefleyen 279 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise hastaların %78,1 oranında antihipertansif, %84,6 oranında statin tedavileri almakta olduğu ancak hiçbir hastanın kılavuzda belirtilen tedavi hedeflerine ulaşamadığı görülmüştür.¹⁴⁴ ASPIRE-S çalışmasında ise inme geçiren 302 hasta dahil edilmiş olup 6 aylık takip sürecinde hastaların yaklaşık %95'i statin tedavisi, %75'i de antihipertansif tedavi altında olmasına rağmen %63,4'ünün HT, %23'ünün HL ve %28'inin DM açısından tedavi hedeflerine ulaşmadığı saptanmıştır. Bu hastaların %97'si uygun antitrombotik tedavi kullanmaktadır.¹⁴⁵ Bu çalışmalarda belirtilen yüksek antitrombotik kullanım oranlarına rağmen risk faktörü modifikasyonunun yetersiz olması kardiyovasküler ve serebrovasküler açıdan yüksek riskin devam ettiğine işaret etmektedir.¹⁴⁶

Son olarak literatürde önlenabilir inme kavramı kullanılarak yapılmış olan iskemik inme geçiren 274 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tüm risk faktörleri önlenabilirlik ölçütlerine göre 10 puan üzerinden skorlanmış olup %25,9'unun yüksek oranda önlenabilir olduğu tespit edilmiştir, ancak bu çalışmada kullanılan skrolama güncel kılavuzun önerdiği hedef değerler ile birebir örtüşmemektedir.¹⁴¹

Çalışmamızın hedefi davranışsal ve metabolik risk faktörlerinin hastanın o sırada geçirmekte olduğu veya rekürren serebrovasküler olay üzerine etki düzeyini bir skrolama sistemi üzerinden belirlemek, önlenabilirlik düzeyi yüksek olan inmelerin CCS sınıflamasına göre ağırlıklı olarak hangi alt türler olduğunu tespit etmek, inmenin akut- subakut döneminde tedavi seçeneklerin terapötik penceresinin girişimsel /antitrombotik tedavi seçenekleri ile sınırlanamayacağına dair yeni bir bakış açısı geliştirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, Kasım 2016- Ekim 2018 tarihleri arasında üniversitemiz Nöroloji Bölümüne başvurmuş olan akut (ilk 5 gün) ilk veya rekürren inme geçiren, etiyolojik incelemeleri tamamlanmış hasta grubu dahil edilmiştir.

GİA geçiren (Kranial MR'da difüzyon kısıtlılığı saptanmamış), medikal öyküsü ile ilgili bilgi sahibi olan aynı evde yaşayan bir yakınının olmadığı ağır afazi veya demans nedeniyle iletişim kurulamayan ve etkin tedaviye yanıt vermeyen malignitesi olan hastalar dışlanmıştır. Çalışmamızda kontrol grubu bulunmamaktadır.

3.2. Yapılan İşlemler ve Kaydedilen Veriler

Çalışma hastalarında klinik izlem sırasında yapılan inceleme ve değerlendirmeler sonucunda elde edilen şu veriler kayıt edilmiştir (Bkz.Ek No 1).

- Demografik özellikler: Yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, hastaların başvuru sırasında kullanmakta olduğu ilaçlar ve düzenli kullanım durumları
- Başvuru anındaki inme şiddeti: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skoru kullanılarak¹⁴⁷
- Başvuru öncesi bazal modifiye rankin skoru
- Hastanın en son normal görüldüğü, semptomların başladığı ve başvuru tarih- saatleri, hastaların hastanede kalış süreleri
- İnme risk faktörleri (HT, DM, HL, obezite, AF ve diğer kardiyovasküler hastalıklar (KVH), sigara ve alkol kullanım, etiyolojiye yönelik uygun antitrombotik ilaç kullanımı)
- Mevcut inme kliniği öncesinde geçirilmiş inme varlığı/yokluğu, zamanı ve biliniyorsa inme alt türü

- Elektrokardiyografi (EKG), EKO, 24 saatlik Holter inceleme bulguları
- Beyin BT, Kranial MR ve beyin-boyun BT anjiyografi bulguları
- İnme etiyojisi; CCS sistemi kullanılarak ¹³³
- Beslenme ve fiziksel aktivite verileri
- Hasta takip verileri taburuluk sırasında ve 3.ay modifiye rankin skorları ile elde edilmiş olup bu veriler hastalar veya yakınları ile yapılan telefon görüşmesi aracılığıyla elde edilmiştir.

3.2.1. İnme Risk Faktörleri

- **Hipertansiyon:** Yapılan bir çalışmada hastaların 10 yıllık premorbid tansiyon ortalaması ile inme sonrası dönemdeki kan basınçları karşılaştırmasında; sistolik basınçta 10,6 mmHg artış olduğu saptanmış, olup iskemik inme sonrası SKB saatte 0,56 mmHg, 24 saatte ise 13,6 mmHg azalmış olarak saptanmıştır. Başvuru sırasındaki KB, başvurudan sonraki sabahki KB ve çalışmacı ile görüşme sırasındaki KB gibi parametrelerin başvuru öncesi döneme yönelik tahmini değerleri hesaplanabilmektedir. ¹⁴⁸ Hastalarda hipertansiyon sürecinin kontrol altında olup olmadığı aşağıdaki hususlar sorgulanarak/değerlendirilerek kararlaştırıldı;
 - Başvuru esnasındaki kan basıncı düzeyi; Başvuru sırasında KB <150/100 ((ilk gün başvuranlar için), sonraki günler için <140/90) ise optimum bir HT kontrolü varlığı kabul edildi
 - Aynı zamanda hastaların evde düzenli (haftada birkaç kez) tansiyon ölçümü yapıp yapmadığı, düzenli ölçüm yapan hastalarda son 6 ay içinde ölçülen en yüksek kan basıncı değeri, genel tansiyon takibindeki değerler ve mevcut antihipertansif tedavilerini düzenli kullanıp kullanmadığı sorgulanarak rutin tansiyon takibi ve medikal tedavi ile tansiyon kontrolü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.
 - Hastaların kan basıncı kontrol durumları yukarıda belirtilen parametreler üzerinden hafif ve sıkı kontrol olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır:
 - **Hafif kontrol:** Başvuru sistolik kan basıncı yüksek ancak evdeki düzenli takiplerinde SKB'nin normal aralıkta olduğu grup
 - **Sıkı kontrol:** Başvuru kan basıncının yüksek olduğu grup

- **Diyabetes Mellitus:** Hastalar HbA1c düzeylerine göre gruplara ayrıldı:⁴
- Hafif kontrol (HbA1c ≤ 7)
- Sıkı kontrol (HbA1c ≤ 6,5))
- **Dislipidemi:** Hastalar lipid kontrolünün iyi veya kötü olmasına göre puan arttıkça riskin arttığı 2 farklı gruba ayrıldı.⁴
- Hafif kontrol (LDL-C ≤ 100 mg/dl)
- Sıkı kontrol (LDL-C ≤ 70 mg/dl)
- **Obezite:** Vücut kitle indeksinin 20 kg/m²'nin üzerinde olması durumunda, her 1 kg/m²'lik artış inme riskinde %5'lik yaklaşık olarak lineer bir artışa yol açmaktadır. Hastalar vücut kitle indekslerine iki gruba ayrıldı
- Hafif Kontrol (VKİ < 30)
- Sıkı Kontrol (VKİ < 25)
- **Sigara Kullanımı:** Hastalar sigara kullanım durumlarına göre puan 2 farklı gruba ayrıldı:⁴
- Hiç içmemiş veya Sigarayı bırakmış (>6 ay önce bırakmış olmak) veya devam eden pasif içicilik
- Aktif içicilik
- **Alkol Kullanımı:** Akdeniz tipi beslenme (MDS) açısından değerlendirme yapılarak hastalar puan arttıkça riskin azaldığı 3 gruba ayrıldı, puanlama sonucu MDS skoruna dahil edildi:⁹²
- 0: Hiç kullanmayan /haftada 1'den az kullananlar ve en azından haftada bir tek seferde >6 kadeh kullananlar
- 2: Kadınlar için haftada 1-6 kadeh, erkekler için haftada 1-13 kadeh kullananlar
- 4: Kadınlar için haftada ≥ 7 kadeh, erkekler için haftada ≥ 14 kadeh kullananlar
- **Fiziksel Aktivite:** Bu konuda yapılmış olan REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) çalışması¹⁴⁹ göz önüne alınarak hastalara, eğer cevap verecek durumda değilse 1.derece yakını/ birlikte yaşadığı kişilere, mesleki yaşam içinde veya boş zaman aktivitesi şeklinde "Haftada kaç kez terlemenize neden olacak yoğunlukta fiziksel

aktivite yapıyorsunuz?” sorusu sorularak bu soruya verilen yanıt gözetildi ve hastalar puan arttıkça riskin arttığı 3 gruba ayrıldı.

- 0: Haftada > 4 kez
- 1: Haftada 1-3 kez
- 2: Hiç

Terlemenin fiziksel fitness ölçümleri (maksimal oksijen alımı, maksimal egzersiz fitness testinde koşu bandı zamanı) ile korele olduğu saptanmıştır. Bu kategorizasyon, inme üzerine hafif şiddette olan fiziksel aktiviteden çok orta- ağır egzersizin daha etkili olması nedeniyle uygun bulunmuştur. Aynı zamanda doz –cevap ilişkisinin kurulmasına olanak sağlamaktadır. ¹⁴⁹ Bu skorlama sistemi REGARDS çalışmasından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanması nedeniyle alınmıştır.

- **Beslenme:** Uygun beslenmenin değerlendirilmesi için akdeniz tipi beslenme (MDS) ve batı tipi beslenme (WDS) formları kullanılarak hesaplama yapıldı (Bkz.Tablo 6-7). Hastalara, eğer cevap verecek durumda değilse 1.derece yakını/ birlikte yaşadığı kişilere aşağıda sunulmuş olan form üzerinden sorular yönlendirildi. Yapılan kaynak çalışmada, MDS ≤12: Yüksek,13–14: Orta, ≥15: Düşük risk olarak tanımlanmış ve MDS >12 olan grupta her 1 birimlik artış major advers kardiyovasküler olay riskinde azalma sağlamakta olup WDS ile arada bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızdaki beslenme verileri referans edilen çalışmadaki pozitif sonuçlar göz önünde bulundurularak MDS ≤12 ve <15 riskli olacak şekilde 2 farklı grup üzerinden analiz edilmiştir. ⁹²

Tablo 6. Akdeniz Tipi Diyet Skorlaması (MDS)

Besin Kategorisi	Hiç/ Nadiren	Haftada bir kez	Haftada birkaç kez	Günde 1-2 porsiyon	Günde ≥3 porsiyon
Puanlama	0	1	2	3	4
Ters puanlama* işaretli	4	3	2	1	0
Besinler					
Meyveler					
Sebzeler (patates ve bakliyatlar hariç)					
Bakliyat					
Tam tahıllı gıdalar (tam buğday unu, kahverengi pirinç, mısır, yulaf vs.)					
Et/ kümes hayvanı (biftek, kuzu, tavuk vs.) (* ters skorlama)					
Balık (tatlı ve tuzlu su balığı, konserve balık dahil)					

Tablo 7. Batı Tipi Beslenme Skorlaması (WDS)

Besin Kategorisi	Hiç/ Nadiren	Haftada bir kez	Haftada birkaç kez	Günde 1-2 porsiyon	Günde ≥3 porsiyon	Hiç/ Nadiren
İşlenmiş/ Rafine edilmiş tahıllar (beyaz un, beyaz pirinç, makarna)						
Tatlılar/şekerli atıştırmalıklar (kek/pasta, kurabiye, tart, reçel, çikolata) / şekerli içecekler, çay ve kahvede şeker kullanımı						
Tatlandırılmış içecekler (Diyet içecekler hariç)						
Kızartma yiyecekler						

3.2.3. Uygun Antitrombotik İlaç kullanımı

Mevcut inmenin etiyolojik alt türüne göre hastanın halihazırda kullanmakta olduğu antitrombotik ilacın uygunluğu aşağıda belirtildiği üzere güncel kılavuzdan yararlanılarak belirlenmiş ve hastalar “0: Uygun antitrombotik tedavi alan, 1: Uygun antitrombotik tedavi almayan” olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. ⁴

○ **İntrakraniyal BAA**

0: Düzenli olarak ikili antiagregan kullanan hasta grubu

1: İkili antiagregan düzensiz kullanan, tekli antiagregan kullanan veya herhangi bir ilaç kullanmayan hasta grubu

○ **Ekstrakraniyal arka sistem BAA**

0: Düzenli olarak tekli antiagregan kullanan hasta grubu

1: Tekli antiagregan düzensiz kullanımı veya herhangi bir ilaç kullanmayan hasta grubu

○ **Ekstrakraniyal ön sistem BAA**

1: Medikal tedavi yetersiz

○ **Kardiyoemboli /AF/ Mekanik kapak öyküsü**

○ 0: Varfarin kullanan ve INR'nin etkin olduğu hasta grubu, non-valvüler AF için yeni kuşak antikoagulan düzenli kullanan veya hastalığın olmadığı hasta grubu*

○ 1: Yeni tanı, antikoagulan tedavi almayan/ tedavi uyumu olmayan hasta grubu*

*: Etkin INR değerleri şu kriterler ışığında ele alınmıştır..

○ Paroksizmal veya kalıcı non-valvüler AF varlığında,

▪ 0: Düzenli yeni kuşak oral antikoagulan (YOAK) kullanımı

▪ 1: Düzensiz YOAK kullanımı

○ Paroksizmal veya kalıcı non-valvüler AF, sol atrial veya ventriküler trombus, akut MI veya ejeksiyon fraksiyonunun <%40 olduğu kalp yetmezliği varlığında,

▪ Vitamin K antagonisti kullananlarda,

• 0: INR: 2-3

• 1: INR <2

- Valvuler kapak hastalığı varlığında,
 - Mekanik aort kapağı varlığında Vitamin K antagonisti kullananlarda,
 - 0: INR:2.5-3
 - 1: INR <2.5
 - Mekanik mitral kapak varlığında Vitamin K antagonisti kullananlarda,
 - 0: INR: 3
 - 1: INR <3
- **Küçük damar okluzyonu**
 - 0: Düzenli olarak tekli antiagregan kullanan hasta grubu
 - 1: Tekli antiagregan düzensiz kullanımı veya herhangi bir ilaç kullanmayan hasta grubu
- **Kriptojenik**
 - 0: Düzenli olarak tekli antiagregan kullanan hasta grubu
 - 1: Tekli antiagregan düzensiz kullanımı veya herhangi bir ilaç kullanmayan hasta grubu
- **Diğer Nadir Nedenler (Bkz. Tablo 4)**
 - 0: Nedene yönelik uygun tedavi almakta olan hasta grubu (Hiperviskosite sendromları için tekli antiagregan, tromboze anevrizma için etkin antikoagulan, arter diseksiyonu için tekli antiagregan antifosfolipid antikor sendromu için etkin antikoagulan tedavi vs.)
 - 1: Nedene yönelik uygun tedavi almayan hasta grubu
- **Sınıflandırılmayan**
 - Her iki etiyoloji için de uygun tedavi

3.3. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortanca değer (çeyreklikler arası aralık) olarak belirtildi. Gruplar arası farkların analizleri Kruskal Wallis veya Ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

Sıkı risk faktörü optimizasyon ihtiyacı değişken hesaplaması sırasında sıkı kan basıncı kontrolü, aktif sigara kullanımı, sedanter yaşam şekli (Fiziksel aktivite skoru 1 ve 2 olanlar), HbA1c değeri $\geq 6,5$, LDL-C ≥ 70 mg/dl, VKİ ≥ 25 ve MDS < 15 olması değerlendirmeye alınarak kümülatif bir skorlama yapıldı.

Hafif risk faktörü optimizasyon ihtiyacı değişken hesaplaması sırasında hafif kan basıncı kontrolü, aktif sigara kullanımı, sedanter yaşam şekli (Fiziksel aktivite skoru 1 ve 2 olanlar), HbA1c değeri ≥ 7 , LDL-C ≥ 100 mg/dl, VKİ ≥ 30 ve MDS ≤ 12 olması değerlendirmeye alınarak kümülatif bir skorlama yapıldı.

Çok değişkenli analizler için bağımlı değişkenlerin uygun antitrombotik kullanımı veya risk faktörü kontrolü olduğu, geriye doğru eliminasyonlu lojistik regresyon modelleri kullanıldı. İki uçlu $p \leq 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Sıkı risk faktörü optimizasyonu ihtiyacı ≥ 4 ve hafif risk faktörü ihtiyacı ≥ 3 olarak belirlendi. Tüm istatistiksel analiz SPSS® 16.0 programı ile yapıldı.



4. BULGULAR

Kasım 2016- Ekim 2018 yılları arasında inme geçirme sonrası ilk 5 gün içinde başvuran toplam 787 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortanca yaşı 70, çeyreklikler arası aralığın (ÇAA)(60-78) olduğu grup, 463 erkek (% 58.8), 324 kadın (%41.2) hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların başvuru NIHSS ortanca değeri 4, ÇAA (2,0-9,0), vücut kitle indeksi ortanca 27, ÇAA (24,4-29,8) idi. Risk faktörlerinin dağılımı açısından değerlendirildiğinde; hastaların %36,8'inde DM, %69,9'unda HT, %28,6'sında HL, %12,6'sında bilinen ve %11,4'ünde yeni tanı olmak üzere AF, %37,6'sında diğer kardiyovasküler hastalıklar, %20,3'ünde geçirilmiş inme öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların %80,7'si başvuru sırasında geçirdiği inme etiyolojisine yönelik olarak uygun antitrombotik tedavi kullanmıyordu. Kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolüne yönelik olarak hastaların %69'u düzenli medikal tedavi altında olup diğer hastalar tedavisini düzensiz kullanmakta veya hiçbir tedavi almamaktaydı. Yaşam tarzı ile ilgili faktörler değerlendirildiğinde, hastaların %80,5'i sedanter yaşam sürdürmekte, %65,4'ü beslenme sırasında tuz kullanımına dikkat etmemekte ve %42,2'si aktif sigara kullanmaktaydı.

İnme alttıplerinin dağılımına bakıldığında %30,0'u BAA, %25,8'i KE, %11,4'ü KAO, %6,2'si diğer nadir nedenler, %23,4'ü kriptojenik ve %3,2'si ise sınıflandırılmayan gruplarından oluşmaktaydı. Hastaların demografik verileri ve risk faktörü sıklıklarının CCS alttıplerine göre dağılımları **Tablo 8'**de sunulmuştur.

CCS alttipine göre kardiyembolizmi olan ve sınıflandırılmayan hasta grubu literatür ile uyumlu olacak şekilde daha yaşlıydı¹⁴², bu gruplar aynı zamanda diğer gruplara kıyasla ağırlıklı olarak kadın hastalardan oluşmaktaydı. Sınıflandırılmayan ve BAA olan hasta grupları daha eğitimsiz bireylerden oluşmaktaydı. Risk faktörleri ile ilişki incelendiğinde, KE, KAO ve sınıflandırılmayan hasta gruplarında HT, KAO ve sınıflandırılmayan hasta gruplarında DM sıklığı, KE hasta grubunda konjestif kalp yetmezliği, KE ve sınıflandırılmayan hasta gruplarında KAH, BAA ve sınıflandırılmayan hasta gruplarında geçirilmiş inme öyküsü, BAA ve kriptojenik hasta gruplarında aktif

sigara kullanım öyküsü daha yüksek oranda bulunmaktaydı. Kardiyembolizmi olan hasta grubunun NIHSS değerleri ve aynı zamanda sınıflandırılmayan hasta grubu birlikte başvuru ve 3.ay modifiye Rankin Skorları daha yüksekti (**Bkz. Tablo 8 ve 9**).



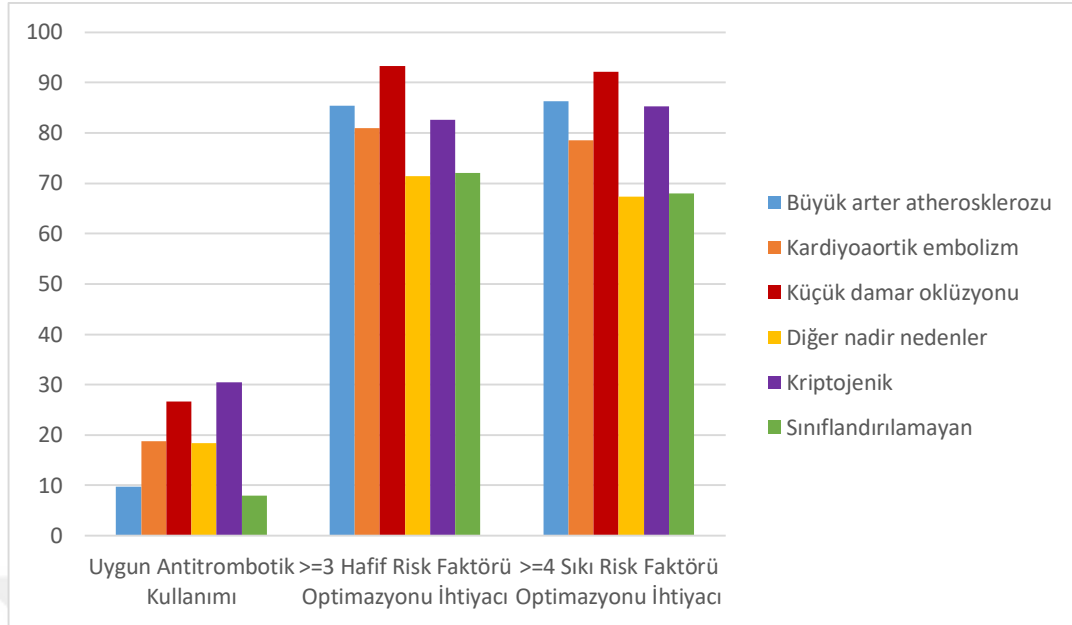
Tablo 8. Demografik Veriler, Risk Faktörleri ve CCS alttıpleri Arası İlişki

İnme Subtipleri (Sayı) Yüzde	BAA (n:236) %30	KE (n:203) %25,8	KAO (n:90) %11,4	Diğer Nadir nedenler (n:49) %6,2	Kriptojenik nedenler (n:184) %23,4	Sınıflandırılmayan (n:25) %3,2	p değeri
Yaş Ortanca ÇAA	69 (61-78)	75 (65-81)	66 (57-74)	53 (43-60)	68 (59-76)	79 (75-83)	<0.0001
Cinsiyet	E(%63,6) K(36,4)	E(%46,8) K(%53,2)	E(%64,4) K(%35,6)	E(%63,3) K(%36,7)	E(%65,2) K(%34,8)	E(%36) K(%64)	<0.0001
Eğitimsiz Hasta grubu	%69,5	%67,5	%64,4	%53,1	%57,6	%84	0,015
VKİ Ortanca ÇAA	27,5 (24,2-29,7)	26,7 (24,1- 29,7)	26,9 (24,4-30,0)	25,9 (23,1-30,4)	27,2 (25,2-30,1)	25,5 (22,7-29,3)	0.419
HT	%68,6	%76,8	%71,1	%49	%65,2	%96	<0.0001
DM	%40,3	%29,6	%47,8	%22,4	%37,5	%48	0.006
HL	%30,1	%31	%28,9	%20,4	%26,1	%28	0.695
KKY	%4,7	%17,7	%0	%2	%4,3	%8	<0.0001
KAH	%28,8	%40,9	%20	%18,4	%30,4	%48	0.001
PAH	%3	%1	%1,1	%0	%1,6	%4	0.482
İnme Öyküsü	%25,8	%17,2	%23,3	%6,1	%17,4	%32	0.009
Aktif Sigara Kullanımı	%26,4	%13,8	%23,3	%24,5	%26,1	%4	0.004
NIHSS Ortanca ÇAA	4,0 (2-9)	7 (3-15)	3 (2-6)	4 (2-11)	4 (2-7)	4 (3-15)	<0.0001

Tablo 9. Risk Faktörlerinin Kontrolü ve CCS Altı tipleri Arası İlişki

İnme Subtipleri (Sayı)	BAA (n:236)	KE (n:203)	KAO (n:90)	Diğer Nadir nedenler (n:49)	Kriptojenik nedenler (n:184)	Sınıflandırılmayan (n:25) %3,2	p değeri
Yüzde	%30	%25,8	%11,4	%6,2	%23,4		
Uygun Antitrombotik kullananlar	%9,7	%18,7	%26,7	%18,4	%30,4	%8	<0.0001
Aşırı Tuz Kullanımı	%69,5	%56,7	%76,7	%59,2	%64,7	%72	0.062
Sedanter yaşam şekli	%82,1	%83,7	%84,4	%61,2	%77,7	%84	0.009
VKİ (25)	%71,6	%68,5	%74,4	%61,2	%77,2	%60	0.138
VKİ (30)	%23,3	%24,1	%25,6	%26,5	%26,6	%20	0.957
LDL-C 70 mg/dl	%94,5	%87,1	%97,8	%98	%92,9	%92	0.007
LDL-C 100 mg/dl	%73,3	%60,2	%78,9	%75,5	%73,4	%72	0.008
HbA1c 6.5	%42,4	%30,7	%47,8	%24,5	%36,4	%40	0.015
HbA1c 7.0	%30,5	%21,8	%42,2	%16,3	%29,3	%20	0.003
Sıkı HT kontrolü	%60,2	%54,2	%65,6	%49	%51,6	%40	0.068
Hafif HT kontrolü	%53,4	%49,3	%64,4	%46,9	%42,9	%28	0.004
MDS 12'e göre riskli (≤12)	%80,5	%85,2	%94,4	%83,7	%86,4	%92	0.043
MDS 15'e göre riskli (<15)	%95,8	%95,6	%96,7	%89,8	%98,4	%96	0.159
Hafif risk faktörü optimizasyonu							<0.0001
Ortanca ÇAA	4 (3-4)	3 (3-4)	4 (3-5)	3 (2-4)	4 (3-4)	3 (2-4)	
Sıkı risk faktörü optimizasyonu							<0.0001
Ortanca ÇAA	5 (4-5)	4 (4-5)	5 (4-6)	4 (3-5)	5 (4-5)	4 (3-5)	
Yüksek Taburculuk mRS (≥3)	%48,1	%54	%30	%30,4	%30,7	%52	<0.0001
Yüksek 3.ay mRS (≥3)	%40,6	%47,9	%22,1	%15,6	%21,9	%50	<0.0001

KAO ve kriptojenik nedenlere bağlı inme geçiren gruplarda inme geçirdikleri sırada mevcut inme etiyolojisine yönelik uygun antitrombotik tedavileri almakta oldukları tespit edildi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi ve aşıırı tuz kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KAO ve sınıflandırılmayan gruplarda sedanter yaşıam Őeklinin daha belirgin bir özellik olduğu görüldü. Hiperlipidemi kontrolünde LDL-C'nin ≥ 70 mg/dl olduğu riskli olarak kabul edildiğinde özellikle KAO ve diğer nadir nedenler, ≥ 100 mg/dl olduğu grup riskli olarak değerlendirildiğinde ise KAO grubunun hiperlipidemi kontrolünün daha kötü olduğu tespit edildi. Diyabet HbA1c $\geq 6,5$ ve ≥ 7 riskli olacak Şekilde gruplandırıldığında her iki durumda da KAO olgularında diyabet regülasyonunun daha kötü olduğu saptandı. Sıkı kan basıncı kontrolü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte KAO grubunun anlamlı bir Şekilde hafif kan basıncı kontrolünün daha kötü olduğu gözlendi. Akdeniz tipi beslenme MDS skoru üzerinden ≤ 12 puan riskli olarak kabul edildiğinde KAO grubunun daha anlamlı olarak diyetine uyum göstermediği saptandı. Kümülatif skora oluşıturularak hafif ve sıkı risk faktörü parametreleri incelendiğinde her iki durumda da BAA, KAO ve kriptojenik nedenlere bağlı inme geçiren gruplarda daha fazla sayıda risk faktörünün modifiye edilmesi gerektiği tespit edildi (sırasıyla 4 ve 5 risk faktörü) **(Bkz.Tablo 9)**.



Şekil 1. Uygun Antitrombotik Kullanımı ve Risk Faktörü Optimizasyonu İhtiyacı

CCS alttiplerine göre değerlendirildiğinde BAA için %85,4, KE için %81, KAO için %93,3, diğer nadir nedenlere bağlı inmeler için %71,4, kriptojenik nedenlere bağlı inmeler için %82,6, sınıflandırılmayanlar için ise %72 oranında hafif risk faktörü modifikasyonu gerekmektedir. Sıkı risk faktörü optimizasyonu ise BAA için %86,3, KE için %78,5, KAO için %92,2, diğer nadir nedenler için %67,3, kriptojenik nedenlere bağlı inmeler için %85,3, sınıflandırılmayanlar için ise %68 oranında gerekmektedir (**Şekil. 1**).

4.1. Uygun Antitrombotik Kullanımı ve Yetersiz Risk Faktörü Kontrolü

Tablo 10. Uygun Antitrombotik Kullanımı

	Olasılık Oranı (%95 Güven Aralığı)	p değeri
DM	1,42 (0,95-2,11)	0,080
İnme Öyküsü	1,76(1,11-2,78)	0,015
KAH	3,66 (2,45-5,47)	0,0001
Az Tuzlu Beslenme	1,44(0,97-2,15)	0,069
CCS		0,0001
BAA	1,59(0,34-7,39)	0,552
KE	3,34 (0,73-15,2)	0,119
KAO	7,36(1,54-34,97)	0,012
Diğer Nadir	4,97(0,94-26,23)	0,058
Nedenler	7,58(1,67-34,35)	0,009
Kriptojenik		
Nedenler		

Bu çalışmada özellikle koroner arter hastalığı başta olmak üzere diyabeti olan, daha öncesinde inme geçiren ve az tuzlu beslenmeye dikkat eden hastaların başvuru sırasında daha yüksek oranlarda uygun antitrombotik tedavi kullanmakta oldukları tespit edildi. CCS alttıpleri ile ilişki incelendiğinde uygun antitrombotik kullanan hasta grubunda KAO ve kriptojenik nedenlere bağlı inme geçirme riskinin halen yaklaşık 7,5 kat daha fazla olduğu görüldü (Bkz. Tablo 10).

Tablo 11. Hafif Risk Faktörü Kontrolü Yetersiz Olan Grup

	Olasılık Oranı (%95 Güven Aralığı)	p değeri
CCS		0,009
BAA	2,46 (0,93-6,47)	0,067
KE	1,65 (0,63-4,32)	0,301
KAO	6,04 (1,77-20,54)	0,004
Diğer Nadir Nedenler	1,04 (0,34-3,14)	0,934
Kriptojenik Nedenler	2,00 (0,75-5,31)	0,163
KAH	2,05 (1,29-3,26)	0,002
Düzenli İlaç Kullanımı	0,63 (0,40-0,98)	0,043

Hafif risk faktörü kontrolü kötü olan hasta grubunun KAO geçirme riskinin yaklaşık 6 kat daha fazla, KAH riskinin 2 kat daha fazla olduğu ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü için daha düşük oranda düzenli ilaç kullanımlarının olduğu tespit edildi (**Bkz. Tablo 11**).

Tablo 12. Sıkı Risk Faktörü Kontrolü Yetersiz Olan Grup

	Olasılık Oranı (%95 Güven Aralığı)	p değeri
CCS		0,0001
BAA	2,95 (1,17-7,41)	0,021
KE	1,70 (0,69-4,22)	0,247
KAO	5,58 (1,78-17,45)	0,003
Diğer Nadir Nedenler	0,97 (0,34-2,72)	0,955
Kriptojenik Nedenler	2,84 (1,11-7,25)	0,029

Sıkı risk faktörü kontrolü kötü olan hasta grubunun KAO riskinin yaklaşık 5,5 kat, BAA riskinin 2,9 kat, kriptojenik nedenlere bağlı önceden inme geçirmiş olma riskinin ise yaklaşık 2,8 kat daha yüksek olduğu saptandı (**Bkz. Tablo 12**).

Tablo 13. Uygun Antitrombotik Kullanan Hastalarda Yetersiz Sıkı Risk Faktörü Kontrolü

	Olasılık Oranı (%95 Güven Aralığı)	p değeri
İnme Öyküsü	1,94 (1,20-3,14)	0,007
KAH	4,16 (2,71-6,38)	0,0001
CCS		0,0001
BAA	1,21 (0,25-5,76)	0,807
KE	1,97 (0,42-9,18)	0,384
KAO	6,65 (1,38-31,95)	0,018
Diğer Nadir Nedenler	4,54 (0,84-24,47)	0,078
Kriptojenik Nedenler	6,58 (1,44-30,13)	0,015

Uygun antitrombotik tedavi kullanmasına rağmen inme geçiren ve sıkı risk faktörü modifikasyonunun önemli olduğu hasta grubunun önceden inme geçirmiş olma riskinin yaklaşık 2 kat, KAH riskinin ise yaklaşık 4 kat daha yüksek, KAO veya kriptojenik nedenlere bağlı inme geçirme riskinin ise yaklaşık 6,5 kat daha yüksek olduğu tespit edildi (**Bkz. Tablo 13.**)

Tablo 14. Uygun Antitrombotik Kullanan Hastalarda Yetersiz Hafif Risk Faktörü Kontrolü

	Olasılık Oranı (%95 Güven Aralığı)	p değeri
İnme Öyküsü	1,80 (1,10-2,96)	0,019
KAH	5,16 (3,31-8,04)	0,0001
CCS		0,0001
BAA	2,50 (0,31-20,27)	0,389
KE	4,24(0,53-33,66)	0,171
KAO	17,79(2,18-144,78)	0,007
Diğer Nadir Nedenler	7,23(0,78-66,65)	0,081
Kriptojenik Nedenler	13,94(1,77-109,54)	0,012

Uygun antitrombotik tedavi kullanmasına rağmen inme geçiren ve hafif risk faktörü modifikasyonunun önemli olduğu hasta grubunun önceden inme geçirmiş olma riskinin yaklaşık 2 kat ve KAH riskinin yaklaşık 5 kat daha yüksek, KAO geçirme riskinin yaklaşık 17 kat, kriptojenik nedenlere bağlı inme geçirme riskinin ise 13 kat daha yüksek olduğu saptandı (**Bkz. Tablo 14.**)

5. TARTIŞMA

Güncel literatürde primer ve sekonder profeksi bağlamında risk faktörü modifikasyonunun önemi bilinmekle birlikte nöroloji pratiğinde uygun antitrombotik kullanımının seçilmesi daha fazla ön plana çıkmaktadır. Oysaki global ölçekli çalışmalarda iskemik inmenin %90 oranında modifiye edilebilir nedenlere bağlı olduğu bilinmektedir. Özellikle uygun antitrombotik tedavi altında rekürren inmelerin devam etmesi risk faktörü yükünün patofizyolojideki kritik rolüne işaret etmektedir.

Çalışmamızda özellikle DM, KAH ve daha önce inme geçirmiş olan hasta gruplarının uygun antitrombotik tedavi altında olmalarına rağmen inme geçirdiği tespit edilmiştir. Bu hasta grubundaki tedavi yaklaşımının mevcut atherosklerotik sürecin modifiye edilmesine yönelik olması rekürren inmelerin önlenmesi anlamında uygun bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızdaki KAO grubunun demografik özellikleri, literatürde konuyla ilgili yapılmış en kapsamlı verileri içeren SPS3 çalışması ile kıyaslandığında yaş, HT ve uygun antitrombotik kullanım profilinin benzer, diyabet ve inme öyküsünün daha fazla, hiperlipideminin rölatif olarak daha az olduğu tespit edilmiştir.¹⁵⁰ Risk faktörleri kümülatif olarak değerlendirildiğinde KAO olgularında öncelikli olarak optimize edilmesi gerekenlerin DM, HT, HL olduğu; yaşam tarzı değişikliklerine yönelik olarak fiziksel aktivitenin artırılması ve Akdeniz Tipi Beslenme tarzının benimsenmesinin diğer gruplara kıyasla daha önemli olduğu görülmektedir.

Çalışma sırasında HT değerlendirmesi sıkı ve hafif SKB kontrolü üzerinden iki grupta değerlendirildi. Sıkı HT kontrolünde ilk 24 saat içinde başvuran hastalar için başvuru SKB ≥ 150 mmHg, sonraki günlerde başvuranlar için ≥ 140 mmHg riskli grup, hafif HT kontrolünde ise belirtilen parametreler üzerinden başvuru SKB yüksek olup evdeki düzenli kan basıncı takiplerinde sistolik KB ≥ 140 mmHg olanlar riskli grup olarak kabul edildi. Bu şekilde yapılan analizlerde özellikle KAO grubunun diğer gruplardan farklı olarak hafif HT kontrolünün daha kötü olduğu görüldü. Güncel HT kılavuzlarında hipertansiyon tanımında değişiklik olsa da ($\geq 130/80$ mmHg)

henüz primer veya sekonder inme proflaksi kılavuzlarında bir değişiklik olmaması nedeniyle değerlendirmeye dahil edilmedi. Gelecekte sekonder inme proflaksisi ile ilgili yapılacak çalışmalarda yeni tanımın kullanılması halinde inme dahil tüm kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü yükünün daha da fazla olacağı öngörülebilir. Aynı zamanda belirtilen tüm risk faktörlerinin hastalık oluşmadan önceki presemptomatik dönemi ve inme patofizyolojisindeki rolleri düşünüldüğünde, buzdağının görünmeyen kısımlarının da risk faktörü yüküne katkıda bulunması kaçınılmazdır.

Risk faktörü kontrolünün hastaların eğitim durumları ile ilişkisi incelendiğinde hafif risk faktörü optimizasyonunun lise ve üzerinde eğitim görenlerde daha iyi olduğu (p değeri 0,003), sıkı risk faktörü kontrolü ile eğitim düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı (p değeri 0,143) saptandı. Hafif risk faktörü kötü olan hasta grubunun daha düşük oranda düzenli ilaç kullanımı olduğu görüldü. Hastaların eğitim durumları ile düzenli ilaç kullanımı (p değeri 0,222) veya uygun antitrombotik kullanımı (p değeri 0,585) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışmada tüm inme alttıplerinde hafif veya sıkı risk faktörü kontrolü önemli olmakla birlikte özellikle KAO ve kriptojenik nedenlere bağlı inme geçiren grupta bu faktörlerin kontrolünün daha titizlikle yapılması gerekmektedir. Rekürren olayların önlenmesi açısından hafif risk faktörü kontrolü özellikle KAO ve KAH gruplarında daha önemli görünmekle birlikte bu hastaların halihazırda kullanmakta oldukları medikal tedavilere uyumunu artırmak ulaşılmaması gereken önemli bir hedeftir. Sıkı risk faktörü kontrolü ise özellikle KAO, BAA ve kriptojenik nedenlere bağlı inme geçiren hastalarda diğer gruplara kıyasla daha önemli görünmekle birlikte uzun vadede etkilerinin CCS alttıpleri bağlamında ele alınabilmesi için geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu konuya dair SPS3 çalışmasında 3,7 yıllık takiplerde SKB'nin <130 mmHg tutulması 130-149 mmHg'a göre %19 oranında rölatif risk azalması sağlamakta olup çalışmamızla uyumlu olarak sıkı risk faktörü kontrolüne işaret etmektedir. Aynı zamanda SPS3 çalışmasında KAO grubunda ikili antiagregan tedavinin tekli antiagregan tedaviye hiçbir

üstünlüğünün gösterilememiş olması da bu hastalarda patofizyolojik açıdan risk faktörü kontrolünün önemini desteklemektedir.¹⁵¹

Kriptojenik inme hastalarında mevcut literatür ön planda AF ve PFO gibi kardiyoembolik etioloji saptamaya yönelmiş olup sekonder profilaksiye yönelik çalışmalar ağırlıklı olarak antiagregan ve antikoagulan tedavilerin karşılaştırmasına dayanmaktadır. Oysa ki emboli etiyojisi ve tedavisinde atherotrombotik risk faktörlerinin önemi de ön plana çıkarılması gereken bir konudur.¹⁵²

Uzun vadede hastaların tedavi uyumu da prognoz açısından belirleyici bir parametre olmakla birlikte, bir çalışmada inme veya GİA geçiren hastaların yatışları sırasında başlanan medikal tedavilere daha yüksek oranda uyum gösterdikleri, tedavilerle ilgili verilen eğitim ve desteğin inme sonrası dönemde 1 yıla kadar tedavi uyumunu artırdığı tespit edilmiştir.¹⁵³ Bu bilgiler ışığında inme profilaksisi ile ilgili nörologların sorumluluğu uygun antitrombotik tedavi seçimine ek olarak mümkün olan en erken dönemde risk faktörlerinin güncel tedavi hedeflerine uygun bir şekilde optimizasyonunu sağlamaktır.

Bu çalışma bize farklı komorbid özellikleri olan farklı inme alttıplerinde sadece akut dönemde ve girişimsel tedaviler açısından değil uzun vadede de sekonder profilaksi bağlamında farklı tedavi modifikasyon hedeflerinin benimsenmesi gerektiğini göstermiştir. Uzun vadede farklı inme gruplarında sekonder profilaksi hedeflerini değerlendiren daha geniş ölçekli kohortlara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- DM, KAH ve daha önce inme geçirmiş olan hasta gruplarının uygun antitrombotik tedavi altında olmalarına rağmen inme geçirdiği tespit edilmiştir.
- KAO olgularında öncelikli olarak optimize edilmesi gerekenlerin DM,HT, HL olduğu; yaşam tarzı değişikliklerine yönelik olarak fiziksel aktivitenin artırılması ve Akdeniz Tipi Beslenme tarzının benimsenmesinin diğer gruplara kıyasla daha önemli olduğu görülmektedir.
- KAO ve kriptojenik nedenlere bağlı inme geçiren gruplarda hafif ve sıkı risk faktörü kontrolü diğer gruplara oranla daha büyük önem taşımaktadır.
- Farklı komorbid özellikleri olan ve farklı inme etiyojisine sahip hastalarda farklı risk faktörü kontrol hedeflerinin benimsenmesine yönelik daha geniş ölçekli kohortlara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2013;44:2064-2089
2. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): A case-control study. *Lancet (London, England)*. 2010;376:112-123
3. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: A statement from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45:315-353
4. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236
5. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet (London, England)*. 1991;337:1521-1526
6. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007;6:1063-1072
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 acc/aha/aapa/abc/acpm/ags/apha/ash/aspc/nma/pcna guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:2199-2269
8. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: A systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2017;69:171-179
9. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62:569-573
10. Dhamoon MS, Tai W, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL, et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: The northern manhattan study. *Stroke*. 2007;38:1752-1758
11. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive

- therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005;65:835-842
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2002;360:1903-1913
 13. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: An overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:1024
 14. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009;338:b1665
 15. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chinese medical journal*. 1995;108:710-717
 16. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno Mdel C. Update on the management of hypertension for secondary stroke prevention. *Eur Neurol*. 2012;68:1-7
 17. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet (London, England)*. 2001;358:1033-1041
 18. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: The progress trial. *Journal of hypertension*. 2006;24:1201-1208
 19. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (moses). *Stroke*. 2005;36:1218-1226
 20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2013;44:870-947
 21. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110
 22. Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2017;23:15-39
 23. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. Dash collaborative research group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-1124
 24. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290

25. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet (London, England)*. 2012;379:2279-2290
26. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet (London, England)*. 2011;378:169-181
27. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: A stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 2013;44:278-286
28. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The atherosclerosis risk in communities (aric) study investigators. *Diabetes care*. 1999;22:1077-1083
29. Thacker EL, Psaty BM, McKnight B, Heckbert SR, Longstreth WT, Jr., Mukamal KJ, et al. Fasting and post-glucose load measures of insulin resistance and risk of ischemic stroke in older adults. *Stroke*. 2011;42:3347-3351
30. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66
31. 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;42:517-584
32. Hyvarinen M, Tuomilehto J, Mahonen M, Stehouwer CD, Pyorala K, Zethelius B, et al. Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke-comparison between fasting and 2-hour glucose criteria. *Stroke*. 2009;40:1633-1637
33. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: Meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012;344:e3564
34. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800-811
35. Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age and ageing*. 2004;33:71-77
36. Woo D, Gebel J, Miller R, Kothari R, Brott T, Khoury J, et al. Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: A population-based study. *Stroke*. 1999;30:2517-2522
37. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Archives of internal medicine*. 2005;165:227-233
38. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*. 1991;22:155-161

39. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Messig M, Samsa GP, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: Secondary analysis of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (sparcl) trial. *Archives of neurology*. 2011;68:1245-1251
40. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: A population-based study in rochester, minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50:208-216
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403
42. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The stop-niddm randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359:2072-2077
43. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;368:1096-1105
44. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-1115
45. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the american heart association and the american diabetes association. *Diabetes care*. 2007;30:162-172
46. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2008;371:117-125
47. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (cards): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364:685-696
48. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-1585
49. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*. 2009;151:394-403
50. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2009;373:1765-1772

51. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572
52. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139
53. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-2298
54. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (ukpds 34). Uk prospective diabetes study (ukpds) group. *Lancet (London, England)*. 1998;352:854-865
55. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the proactive study (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): A randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366:1279-1289
56. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380:475-483
57. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321-1331
58. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2006;333:22
59. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: Association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535-2540
60. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-910
61. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453-463
62. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-559
63. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, 3rd, Hennerici M, Sillensen H, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology*. 2008;70:2364-2370

64. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Silleesen H, Rudolph AE, Callahan A, 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (sparcl) trial. *Stroke*. 2007;38:3198-3204
65. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2008;70:841-847
66. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama*. 2009;302:1993-2000
67. Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A, 3rd, Silleesen H, Hennerici MG, O'Neill BJ, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (sparcl) trial. *Atherosclerosis*. 2009;204:515-520
68. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;210:353-361
69. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;375:1875-1884
70. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Bruckert E, Amarenco P. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: Systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis*. 2010;212:9-15
71. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, Chaitman BR, Miller NH, Mohiuddin SM, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2002;105:1735-1743
72. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *Jama*. 2003;289:187-193
73. Katsiki N, Ntaios G, Vemmos K. Stroke, obesity and gender: A review of the literature. *Maturitas*. 2011;69:239-243
74. Yatsuya H, Yamagishi K, North KE, Brancati FL, Stevens J, Folsom AR. Associations of obesity measures with subtypes of ischemic stroke in the aric study. *Journal of epidemiology*. 2010;20:347-354
75. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: The obesity-stroke paradox. *Stroke*. 2011;42:30-36
76. Grundy SM. Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1093-1100
77. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic

- factors in insulin resistance syndrome. *American journal of epidemiology*. 2000;152:897-907
78. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet (London, England)*. 2005;365:1415-1428
 79. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2008;371:1927-1935
 80. Rodriguez-Colon SM, Mo J, Duan Y, Liu J, Caulfield JE, Jin X, et al. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Stroke*. 2009;40:200-205
 81. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, Stegmayr B, Eliasson M, Jousilahti P, et al. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to the risk of developing stroke and coronary heart disease in finnish and swedish cohorts. *Stroke*. 2009;40:337-343
 82. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts incident stroke: A 14-year follow-up study in elderly people in finland. *Stroke*. 2008;39:1078-1083
 83. Kurth T, Logroscino G. The metabolic syndrome: More than the sum of its components? *Stroke*. 2008;39:1068-1069
 84. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87:8-11
 85. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the american college of sports medicine and the american heart association. *Circulation*. 2007;116:1081-1093
 86. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475-2481
 87. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Annals of neurology*. 2003;54:582-590
 88. MacKay-Lyons M, Gubitz G, Giacomantonio N, Wightman H, Marsters D, Thompson K, et al. Program of rehabilitative exercise and education to avert vascular events after non-disabling stroke or transient ischemic attack (prevent trial): A multi-centred, randomised controlled trial. *BMC neurology*. 2010;10:122
 89. Studenski S, Duncan PW, Perera S, Reker D, Lai SM, Richards L. Daily functioning and quality of life in a randomized controlled trial of therapeutic exercise for subacute stroke survivors. *Stroke*. 2005;36:1764-1770
 90. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: The northern manhattan stroke study. *Stroke*. 1998;29:380-387
 91. Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke*. 2004;35:2014-2019

92. Stewart RA, Wallentin L, Benatar J, Danchin N, Hagstrom E, Held C, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2016;37:1993-2001
93. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 aha/acc guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:2960-2984
94. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-1701
95. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145:1-11
96. Preis SR, Stampfer MJ, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Lack of association between dietary protein intake and risk of stroke among middle-aged men. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91:39-45
97. Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1986;293:6-8
98. Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology*. 2009;72:1823-1829
99. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *Journal of public health (Oxford, England)*. 2011;33:496-502
100. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne stroke risk factor study (merfs) group. *American journal of public health*. 1999;89:572-575
101. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: Confounding in the courtroom. *Jama*. 2000;284:706-712
102. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: Health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:1-9
103. Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touze E. Triggers of ischemic stroke: A systematic review. *Stroke*. 2010;41:2669-2677
104. Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, Poikolainen K, Laatikainen T. Increased stroke risk is related to a binge-drinking habit. *Stroke*. 2008;39:3179-3184
105. Ois A, Gomis M, Rodriguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Jimenez-Conde J, Pont-Sunyer C, et al. Factors associated with a high risk of

- recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*. 2008;39:1717-1721
106. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2011;342:d671
 107. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Lifestyle factors on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke. *Archives of internal medicine*. 2011;171:1811-1818
 108. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2011;342:d636
 109. Mukamal KJ, Massaro JM, Ault KA, Mittleman MA, Sutherland PA, Lipinska I, et al. Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men: The framingham offspring study. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2005;29:1906-1912
 110. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2012;14:792-798
 111. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2009;32:2123-2132
 112. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272
 113. Osherov AB, Borovik-Raz M, Aronson D, Agmon Y, Kapeliovich M, Kerner A, et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *American heart journal*. 2009;157:1074-1080
 114. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22:1004-1009
 115. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S-e668S
 116. Mahajan N, Ganguly J, Simegn M, Bhattacharya P, Shankar L, Madhavan R, et al. Predictors of stroke in patients with severe systolic dysfunction in sinus rhythm: Role of echocardiography. *International journal of cardiology*. 2010;145:87-89
 117. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, Poole J, Anderson J, Johnson G, et al. Risk of thromboembolism in heart failure: An analysis

- from the sudden cardiac death in heart failure trial (scd-heft). *Circulation*. 2007;115:2637-2641
118. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*. 2000;54:288-294
 119. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *British heart journal*. 1970;32:26-34
 120. Daley R, Mattingly TW, Holt CL, Bland EF, White PD. Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. *American heart journal*. 1951;42:566-581
 121. 9. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes care*. 2017;40:S75-s87
 122. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying ischemic stroke, from toast to ciss. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012;18:452-456
 123. 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;24:35-41
 124. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: A family history study. *Stroke*. 2003;34:1364-1369
 125. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a department of internal medicine and classified by toast classification. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2006;25:261-267
 126. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast) criteria. *Stroke*. 2001;32:1091-1098
 127. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, Brown WM, Case LD, Kissela BM, et al. Interobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2006;15:266-272
 128. Selvarajah JR, Glaves M, Wainwright J, Jha A, Vail A, Tyrrell PJ. Classification of minor stroke: Intra- and inter-observer reliability. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27:209-214
 129. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27:493-501
 130. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The a-s-c-o (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27:502-508

131. Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang DZ. Chinese ischemic stroke subclassification. *Frontiers in neurology*. 2011;2:6
132. Hendrikse J, Zwanenburg JJ, Visser F, Takahara T, Luijten P. Noninvasive depiction of the lenticulostriate arteries with time-of-flight mr angiography at 7.0 t. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;26:624-629
133. 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;38:2979-2984
134. Arsava EM, Helenius J, Avery R, Sorgun MH, Kim GM, Pontes-Neto OM, et al. Assessment of the predictive validity of etiologic stroke classification. *JAMA neurology*. 2017;74:419-426
135. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Annals of neurology*. 2005;58:688-697
136. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: Findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet (London, England)*. 2014;383:245-254
137. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (dalys) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380:2197-2223
138. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15:913-924
139. Fisher M, Wakhloo A. Dawning of a new era for acute stroke therapy. *Stroke*. 2015;46:1438-1439
140. Menon BK, Campbell BC, Levi C, Goyal M. Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy. *Stroke*. 2015;46:1453-1461
141. Fisher M, Moores L, Alsharif MN, Paganini-Hill A. Definition and implications of the preventable stroke. *JAMA neurology*. 2016;73:186-189
142. Leoo T, Lindgren A, Petersson J, von Arbin M. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: Results from the recurrent stroke quality and epidemiology (resque) study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;25:254-260
143. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC, et al. Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. *Jama*. 2017;317:1057-1067
144. McAlister FA, Majumdar SR, Padwal RS, Fradette M, Thompson A, Buck B, et al. Case management for blood pressure and lipid level control after minor stroke: Prevention randomized controlled trial. *CMAJ*

- : *Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2014;186:577-584
145. Brewer L, Mellon L, Hall P, Dolan E, Horgan F, Shelley E, et al. Secondary prevention after ischaemic stroke: The aspire-s study. *BMC neurology*. 2015;15:216
 146. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Dittrich R, Reiner Z, Cifkova R, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across europe: Data from the stroke-specific module of the euroaspire iii survey. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22:1354-1362
 147. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870
 148. Fischer U, Cooney MT, Bull LM, Silver LE, Chalmers J, Anderson CS, et al. Acute post-stroke blood pressure relative to premorbid levels in intracerebral haemorrhage versus major ischaemic stroke: A population-based study. *Lancet Neurol*. 2014;13:374-384
 149. McDonnell MN, Hillier SL, Hooker SP, Le A, Judd SE, Howard VJ. Physical activity frequency and risk of incident stroke in a national us study of blacks and whites. *Stroke*. 2013;44:2519-2524
 150. White CL, Szychowski JM, Roldan A, Benavente MF, Pretell EJ, Del Brutto OH, et al. Clinical features and racial/ethnic differences among the 3020 participants in the secondary prevention of small subcortical strokes (sps3) trial. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22:764-774
 151. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817-825
 152. Weimar C. Stroke of undetermined cause: Workup and secondary prevention. *Current opinion in neurology*. 2016;29:4-8
 153. Ovbiagele B. Pathways and tools of stroke protect: A hospital-based recurrent stroke prevention program. *Critical pathways in cardiology*. 2009;8:151-155