



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN AKUT
İSKEMİK İNME HASTALARINDA KAN ŞEKERİ
TAKİBİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahsin YILDIRIMÇAKAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU

VAN - 2020



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN AKUT
İSKEMİK İNME HASTALARINDA KAN ŞEKERİ
TAKİBİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Tahsin YILDIRIMÇAKAR

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

....../....../2020

Nöroloji Anabilim Dalı'nda Doç.Dr.Aysel MİLANLIOĞLU danışmanlığında, Arş.Gör.Dr.Tahsin YILDIRIMÇAKAR tarafından sunulan'' **İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA KAN ŞEKERİ TAKİBİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ**'' isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince/..... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan:.....

İmza:

Üye:.....

İmza:

Üye:.....

İmza:

Üye:.....

İmza:

Üye:.....

İmza:

Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Yönetim Kurulu'nun/..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

.....

Anabilim Dalı Başkanı

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

(İmza)

(Adı Soyadı)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmamda yardımını benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU'na teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Vedat ÇİLİNGİR, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah YILGÖR ve Dr. Öğr. Üyesi Aydın ÇAĞAÇ'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Beraber çalışmaktan onur duyduğum, çalışmayı keyif haline getiren; Dr. Mustafa KİRAZ, Dr. Gökhan GÖKPINAR, Dr. Gökhan GÖRKEN. Dr. Erhan ARGİŞ, Dr. Mehmet YALMAN, Dr. M.Sultan KULBAY, Dr. Bilal BAYRAM, Dr.M.Tahir DÜNDAR, Dr. Arif SARI, Dr. Rıza TAN ve Dr. Rabia ŞEVLİ'ye ve tüm nöroloji servisi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan bana hep destek olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca hep yanımda olan zor zamanlarımı kolaylaştıran varlığı ile bana huzur ve güç veren çok değerli eşim Dr. Dılvin TANER YILDIRIMÇAKAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER	1
KISALTMALAR.....	3
TABLolarÇİZELGESİ	6
GRAFİKLER ÇİZELGESİ.....	8
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	9
ÖZET.....	10
ABSTRACT.....	12
1.GİRİŞ VE AMAÇ	14
2.GENEL BİLGİLER	15
2.1İnme ile İlgili Genel Bilgiler	15
2.1.1 İnme Tanımı.....	15
2.1.2 İnme Epidemiyolojisi.....	16
2.1. 3İnme Sınıflaması.....	18
2.1. 4İnme Risk Faktörleri.....	22
2.1.5 İskemik İnme Patofizyolojisi.....	23
2.2 Akut İnmeli Hastaya Yaklaşım.....	26
2.2.1 Öykü.....	28
2.2.2 Nörolojik Muayene.....	29
2.2.3 Laboratuvar Testleri.....	30
2.2.4 Görüntüleme Tetkikleri.....	30
2.2.5 Tedavi.....	33
2.3 Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi.....	33

2.3.1 Trombolitik Ajanlarla İlgili Genel Bilgiler.....	34
2.3.2 Alteplazın Farmakolojik ve Diğer Bazı Özellikler.....	35
2.3.3 Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi İle İlgili Sorunlar.....	38
2.4 Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Dışındaki Diğer Tedaviler.....	39
2.4.1 Akut İskemik İnmede İntraarteriyel Tromboliz.....	40
2.4.2 Akut İskemik İnmede İntravenöz ile İntraarteriyel Kombine Trombolitik Tedavi.....	41
2.4.3 Akut İskemik İnmede Trombektomi (Mekanik Revaskülarizasyon Yöntemleri).....	42
2.4.4 Akut İskemik İnmede Anjioplasti ve Stent Yerleştirilmesi.....	44
2.4. Revaskülarizasyonun Değerlendirilmesi.....	44
2.5 Hiperglisemi.....	45
2.5.1 Tanımlar.....	45
2.5.2 Diyabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflandırılması.....	45
2.5.3 Stres Hiperglisemisi.....	46
2.5.4 Stres Hiperglisemisinin Oluşma Mekanizması.....	48
2.5.5 Hiperglisemi ile İskemik İnme Arasındaki ilişki.....	52
İskemik İnmede Sık Kullanılan Klinik Ölçekler.....	55
3. MATERYAL VE METOD.....	62
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA.....	78
KAYNAKLAR.....	86

KISALTMALAR

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Angiotensin-Converting Enzim

ADA: American Diabetes Association

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

ADP: Adenosin difosfat

AF: Atrial fibrilasyon

AHA: Amerikan Heart Association

AOL: Arter tıkalıcı lezyon

ATLANTIS: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic

ATP: Adenosin-5'-trifosfat

APSAC: İzole Edilmemiş Plazminojen-Streptokinaz Aktivatör Kompleks

ASA: Amerikan Stroke Association

aPTT: Aktive parsiel tromboplastin zamanı

ASA: Asetilsalisilik asit

ASPECTS: The Alberta Stroke Early CT Score

Bat-PA: Desmoteplaz

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

COX: Siklooksijenaz-2

DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DALY: Disability Adjusted Life Years

DM: Diyabetes mellitus

DWI: Diffusion weighted imaging

ECASS: The European Cooperative Acute Stroke Study

EEG: Elektroensefalografi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EGF: Epidermal Growth Faktör

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

FAST: Face-Arm-Speech Test

FDA: Food and Drug Administration

ĞİA: Geçici iskemik atak

HT: Hipertansiyon

IAT: İntra-arterial tromboliz

ICA: Internal Carotid Arter

INR: International normalized ratio

IMS: The Interventional Management of Stroke Study Investigators

ISK: İntraserebral kanama

IST-3: International Stroke Trial-3

IV: İntravenöz

IVT: İntravenöz tromboliz

KB: Kan basıncı

LACI: Laküner serebral infarktlar

MCA: Middle Cerebral Artery

MI: Miyokardiyal infarktüs

MMP: Matriks metalloproteinaz

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

mRS: Modifiye rankin skalası

MSS: Merkezi sinir sistemi

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NO: Nitrik oksit

n-PA: Lanoteplaz

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörleri

PACI: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları

PFO: Patent foramen ovale

PROACT: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism

PT: Protrombin zamanı

r-PA: Reteplaz

r-tPA : Rekombinant doku pasminojen aktivatörü

SAK: Subaraknoid kanama

SITS-MOST: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study

Sich: Semptomatik intrakranial kanama

SKA: Serebral kan akımı

SMH: Serebral metabolizma hızı

SVH: Serebrovasküler hastalık

TACI: Total anterior sirkülasyon infarktları

TOAST: The Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke Treatment

TNK: Tenekteplaz

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

TÜİK: Türkiye istatistik kurumu

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo 1. İskemik inmede TOAST sınıflaması

Tablo 2. Kardioembolik inme sebepleri

Tablo 3. İskemik inmeyi neden olan diğer nedenler

Tablo 4 İskemik inmede değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörleri

Tablo 5. İnmeyle benzerlik gösteren klinik durumlar ve özellikleri

Tablo 6. Diyabetin etiyolojik sınıflaması

Tablo 7. Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği

Tablo 8. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi endikasyonları

Tablo 9. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Tablo 10. ECASS I ve II'nin tanımlamalarına göre kanamaların sınıflaması

Tablo 11. Modifiye Rankin Skalası

Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve nörogörüntüleme özellikleri

Tablo 13. Hastaların saatlik kan şekeri takipleri

Tablo 14. Çalışmamızda yer alan hastaların kan şekeri ve yaş ilişkisinin sonuçları

Tablo 15. Çalışmamızda yer alan hastaların kan şekeri ve cinsiyet ilişkisinin sonuçları

Tablo 16. Başlangıç ve 24. saatteki NIHSS değerlerinin kan şekeri yüksek (≥ 140 mg/dl) ve düşük (< 140 mg/dl) olan gruplarla ilişkisi

Tablo 17. Başlangıç NIHSS grupları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Tablo 18. 24.saatteki NIHSS grupları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Tablo 19. 24.saatteki NIHSS değeri ile başlangıç NIHSS değeri arasındaki ilişki

Tablo 20. Hastaların kontrol BBT'lerinde kanamanın olması ya da olmaması ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Tablo 21. Hastaların fazekas skorları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Tablo 22. Hastaların fazekas skorları ile 24. saatteki NIHSS değeri, çıkış/taburculuk mRS ve 3.aydaki mRS skorları arasındaki ilişki

Tablo 23. Hastaların fazekas skorları ile kontrol BBT'lerindeki kanama arasındaki ilişki

Tablo 24. Hastaların çıkış/taburculuk mRS ve 3.aydaki mRS skorlarının kan şekeri yüksek (≥ 140 mg/dl) ve düşük (< 140 mg/dl) olan gruplarla ilişkisi



GRAFİKLER ÇİZELGESİ

Grafik 1: Hastaların kan şekerlerinin 24 saat içindeki değişimi

Grafik 2: Çalışmamızda yer alan hastaların kan şekeri ve yaş ilişkisinin sonuçları

Grafik 3: Tedaviye başlama anındaki NIHSS gruplarının kan şekeri değerlerine göre dağılımı

Grafik 4: 24.saatteki NIHSS gruplarının kan şekeri değerlerine göre dağılımı

Grafik 5: Başlangıç NIHSS grupları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Grafik 6: 24.saatteki NIHSS grupları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Grafik 7: Hastaların kontrol BBT'lerinde kanamanın olması ya da olmamasının kan şekerinin yüksek ve düşük olan gruplardaki oransal dağılımı

Grafik 8: Hastaların fazekas skorları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Grafik 9: Hastaların çıkış/taburculuk mRS değerlerinin kan şekeri gruplarına göre dağılımı

Grafik 10: Hastaların 3.ay mRS değerlerinin kan şekeri gruplarına göre dağılımı

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: Hastanede Gelişen Hipergliseminin Nedenleri

Şekil 2: Fazekas Skorlaması



ÖZET

İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA KAN ŞEKERİ TAKİBİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ

AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimize ilk 4,5 saat içerisinde başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi verilen akut iskemik inme hastalarına eşlik eden hipergliseminin tedavi yanıtına, kısa ve uzun dönemdeki prognozlarına etkileri araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nde akut iskemik inme nedeniyle intravenöz trombolitik tedavi uygulanan 90 hastanın hastane arşiv ve otomasyon sistemindeki verileri taranarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ve görüntüleme bulguları incelendi. Saatlik seri kan şekeri ölçümleri intravenöz trombolitik tedavi uygulama anında ve 24 saat boyunca yapılmıştı. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kısa dönem için hastaneye başvuru NIHSS ile tedavi sonrası NIHSS karşılaştırılarak ve taburculuk sırasındaki mRS ölçülerek, uzun dönem için 3.ay mRS ölçülerek yapıldı.

BULGULAR: İncelemeye alınan 90 hastanın 38'i(%42,2) erkek ,52'si(%57,8) kadındı. Çalışmadaki hastaların yaşları 33 ile 88 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $68,2 \pm 10,9$ yılıdır. Tedavi öncesi hastaların 26'sının (%28,9) NIHSS değerleri 0-8 puan, 21'inin (%23,3) NIHSS değerleri 9-14 puan, 43'ünün (%47,8) NIHSS değerleri 15-30 puan olduğu tespit edildi. Hastalara intravenöz trombolitik tedavi verilmesi anında ve 24 saatlik takip boyunca her saat başı kan şekeri değerleri ölçüldü. Hastaların 32'sinin(%35,6) kan şekeri ortalaması 140 mg/dl'nin altındayken,58'nin (%64,4) kan şekeri 140 mg/dl ve 140 mg/dl'nin üstü değerinin üstündeydi. Kan şekeri 140 mg/dl ve üstü olan grupta hem başlangıç NIHSS değeri hem de tedavi sonrası 24. saatteki NIHSS değeri kan şekeri 140 mg/dl altı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Kan şekeri 140 mg/dl ve üstü olan grupta 24. saat NIHSS değerindeki düşüş (tedavi cevabı), kan şekeri 140 mg/dl altı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Hastaların çekilen kontrol BBT leri incelendiğinde; 63'ünde (%70,0) kanama görülmezken, 27'sinde (%30,0) kanama tespit edildi. Hastaların kontrol BBT' lerinde kanama ile saat başı kan şekeri değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların tanı anındaki Fazekas skorlamaları hesaplandı. Fazekas 0-I grubunda 40(%44,4) fazekas II-III grubunda 50(%55,6) hasta yer aldı. Fazekas skoru II-III olan grubun Fazekas skoru 0-I olan gruptan daha yüksek kan şekeri değerlerine sahip olduğu görüldü. Kan şekeri yüksek olan hasta grubunda çıkış/taburculuk mRS ve 3.aydaki mRS skorları kan şekeri düşük olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

SONUÇ: Hiperglisemi varlığında intravenöz trombolitik tedavinin etkinliği düşmekte ve sonraki dönemde özürlülük oranı da artmaktaydı. Tedavi başladıktan sonra yapılan

saatlik seri kan şekeri ölçümleri, tek bir ölçüme göre daha müdahale edilebilir bir parametredir. İntravenöz trombolitik tedavi başlangıcından 24 saat boyunca sıkı bir şeker kontrolü yapılması tedavimizin sonuçlarını iyi yönde etkileyip, intrakranial kanama gibi isenmeyen komplikasyonları da azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: İşkemik inme, trombolitik tedavi, hiperglisemi



ABSTRACT

THE EFFECT OF BLOOD GLUCOSE MONITORING ON CLINICAL RESULTS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH INTRAVENOUS TROMBOLITIC TREATMENT.

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the effects of hyperglycemia, which accompanies acute ischemic stroke patients who applied to our clinic within the first 4.5 hours and who received intravenous thrombolytic therapy, on the response to treatment, short and long term prognosis.

METHODS: This retrospective study was performed by scanning the data in the hospital archive and automation system of 90 patients who were administered intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke at Dursun Odabaş Medical Center, Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine. The demographic features and imaging findings of the patients were analyzed. Hourly serial blood glucose measurements were made at the time of intravenous thrombolytic therapy and for 24 hours. In the evaluation of treatment efficacy, for the short term was made by comparing admission to the hospital NIHSS with NIHSS after treatment and measuring mRS during discharge, and measuring the 3rd month mRS for the long term.

RESULTS: Of the 90 patients included in the study, 38 (42.2%) were male and 52 (57.8%) were female. The ages of the patients in the study ranged between 33 and 88, and the mean age was 68.2 ± 10.9 . Pre-treatment of 26 patients (28.9%) 0-8 NIHSS score of 21 (23,3%) NIHSS score 9-14, 43 (47.8%) NIHSS score 15-30 that was detected. Blood glucose values were measured every hour during intravenous thrombolytic therapy and during the 24-hour follow-up. 32 of the patients (35.6%) average blood glucose is below 140 mg/dl, 58'n of (64.4%) were above the blood sugar values 140 mg/dl and 140 mg/dl above. In the group with blood glucose 140 mg/dl and above, both the initial NIHSS value and the NIHSS value at the 24th hour after treatment were significantly higher ($p < 0.05$) than the group with blood glucose below 140 mg/dl. In the group with blood glucose 140 mg/dl and above, the 24-hour NIHSS decrease (treatment response) was significantly lower ($p < 0.05$) than the group with blood glucose below 140 mg/dl. When the control brain CTs of the patients were examined, cerebral hemorrhage was detected in 27 (30.0%) of the patients, while no cerebral hemorrhage was observed in 63 (70.0%). There was no statistically significant relationship cerebral hemorrhage and blood glucose values per hour in the control CTs of the patients. Fazekas scores at the time of diagnosis were calculated. There were 40 (44.4%) patients in the Fazekas 0-I group and 50 (55.6%) patients in the Fazekas II-III group. It was observed that the group with the Fazekas score II-III had higher blood values than the group with the Fazekas score 0-I. In the group of patients with high blood glucose, the exit / discharge mRS and mRS scores at the 3rd month were significantly higher than the group with low blood sugar ($p < 0.05$).

CONCLUSION: In the presence of hyperglycemia, the effectiveness of intravenous thrombolytic therapy decreased and the disability rate also increased in the following period. Hourly serial blood glucose measurements made after the start of treatment is a more intervenable parameter compared to a single measurement. Strict glucose control for 24 hours from the start of intravenous thrombolytic therapy can affect the results of our treatment in a good way and reduce the complications such as intracranial hemorrhage.

Keywords: Ischemic stroke, thrombolytic therapy, hyperglycemia



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar, altmış yaşın üzerindeki popülasyon içinde kardiyovasküler hastalıkları takiben dünya genelinde 2. sıradaki ölüm nedeni olmakla beraber iş gücü kaybına ve sakatlığa sebebiyet verme açısından da birinci sıradadır [1]. Dünya genelinde beklenen yaşam süresinin artması ile beraber serebrovasküler hastalıklar global sağlık yükünde önem kazanmıştır [1]. İnmenin yol açtığı sakatlık, bir tek hastanın yaşamını etkilemekle sınırlı kalmayıp aynı zamanda hastanın ailesinin yaşamını da olumsuz anlamda etkileyerek ciddi toplumsal ya da sosyoekonomik sorunları beraberinde getiren güncel halk sağlığı sorunlarından biridir [2].

İskemik inme, dünya genelinde en fazla görülen inme çeşididir. Tüm dünyada, bütün inmelerin yaklaşık %87'sini beyne giden kan akışının bozulmasıyla meydana gelen iskemik inmeler oluşturmaktadır [3]. Yirmi yıldan kısa bir zaman önce inme, genelde ileri yaştaki bireylerde olan çoğunlukla da bakıma ve rehabilitasyona odaklanan, tedavisi olmayan bir hastalık şeklinde bilinirdi. Ancak son 20 yıl içinde, iskemik inmenin tedavisi, ilk başta beyne kan akışını yeniden sağlamak amacıyla intravenöz trombolitik (pıhtı eritici) tedavinin uygulanmaya başlanmasıyla umut vadeden bir sürece girmiştir. Akut iskemik inmenin tedavisinde etkin olduğu kanıtlanmış önemli yöntemlerin başında rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (r-tPA) aracılığıyla intravenöz (İV) trombolitik tedavi gelmektedir. Bu tedavide amaçlanan tıkanmış damar içinde oluşmuş olan fibrini plazmin vasıtasıyla eritmektir. Ülkemizde akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi 2006 senesinde Sağlık Bakanlığı tarafından iskemik inme semptomlarının başlangıcından sonra ilk üç saat içinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır [4, 5]. Tedavi zamanının bu kadar sınırlı olması (ilk 3 saat) tedavi alan hasta sayısını kısıtlı bir sayıda tutmaktaydı daha sonraki yıllarda tedavi pencere zamanının uzatılmasını hedefleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalardan biri olan 'The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III'in 2008 senesinde başarıyla sonuçlanmasını takiben verilen tedavinin 4,5 saate kadarda etkin olduğu gösterilmiştir ayrıca tedavi ne kadar erken uygulanırsa başarı şansının daha da yüksek olacağı vurgusu yapılmıştır [6]. Daha sonra yayınlanan tüm kılavuzlarda tedavi süresi ilk 4,5 saat olarak önerilmiştir [7-9]. Türk Nöroloji Derneğinin belirlediği kılavuz rehberliğinde 2012 ve sonrasındaki

yıllarda ülkemizde de ilk 4,5 saat içindeki uygun tüm hastalara intravenöz trombolitik tedavi verilmektedir.

Hiperglisemi, akut iskemik inme geçiren hastaların yaklaşık % 40'ına eşlik ederek enfarkt alanının büyümesi ve hemorajik enfarkt dönüşümü dahil olmak üzere oluşan kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Elde edilen verilerle, akut iskemik inme sırasındaki hipergliseminin; iskemik hasarı, endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres ve bozulmuş fibrinoliz gibi potansiyel mekanizmalar ile artırdığı gösterilmiştir [10].

Bu çalışmanın amacı; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nde nöroloji hekimleri tarafından akut iskemik inme nedeniyle değerlendirilen ve intravenöz trombolitik tedavi uygulanan hastaların intravenöz trombolitik tedavi sonrası tedavinin etkinliğini, yan etkilerini ve klinik skalalar kullanılarak kısa dönem ve uzun dönem etkinlik sonuçlarının seri kan şekeri takipleri ile ilişkisi hastane kayıtlarına dayanarak retrospektif olarak incelemektir.

Özellikle çalışmamızda hipergliseminin intravenöz trombolitik tedavi alan iskemik inme hastalarının kısa ve uzun dönemdeki prognozlarına etkisi ve oluşabilecek komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koymayı ve anlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnme ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1 İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü inmenin tanımını 1970 yılında şu şekilde yapmıştır "klinik belirti ve bulguların hızlı bir şekilde meydana geldiği 24 saati aşacak şekilde uzun süre devam eden veya ölümle sonuçlanabilen serebral işlevlerin global veya fokal bozulmasıdır," bu tanıma göre, vasküler nedenler haricinde görünür bir sebep olmamalıdır " [11]. Bu tanımlamanın üzerinden kırk yılı aşkın bir süre geçmiş bu süre zarfında teknoloji ve bilimin ilerlemesi özellikle görüntüleme ve zamanlaması yeni bir tanımlama gereksinimi doğurmuştur.

Amerikan Kalp Derneği İnme Konseyi & Amerikan İnme Derneği (AHA&ASA) önerilerine dayanarak şekillenen iskemik inmenin tanımlaması fokal serebral, spinal ya da retinal enfarktüs sebebiyle nörolojik disfonksiyon olayı olarak belirlenmiştir [11].

2.1.2 İnme Epidemiyolojisi

2015 senesinde dünya geneline bakıldığında serebrovasküler hastalık (SVH) prevalansı 42,4 milyon kişi olarak tespit edildi. Bu sayı her iki büyük inme grubunu (iskemik ve hemorajik) temsil etmekteydi. İskemik inmede prevelans 24,9 milyon hemorajik inmede prevelans 18,7 milyondur. Bu inmelerin yaklaşık %31 i 65 yaş ve üzeriydi [3]. Yaşla beraber inmenin prevalansı artmaktaydı. İskemik inmenin 65 yaş altındaki kişilerdeki prevalansı 176/100.000 iken 65 yaş ve üzerindeki kişilerde 300/100.000 olarak bulunmuştur [12, 13].

Türkiye de inmenin prevelansı 254/100.000 olup yaklaşık 191.000 kişi inme ve inmenin yol açtığı komplikasyonlarla yaşamını devam ettirmektedir [14]. Sağlık Bakanlığının 2013 yılında yaptığı kronik hastalıklar ve risk Faktörleri Sıklığı Çalışmasında ülkemizdeki inme prevelansı 15 yaş ve üzerindeki erkekler için %1,8 iken kadınlarda bu oran %2,2 olarak tespit edilmiştir. Bütün yaş gruplarında inme sıklığı kadınlarda daha fazladır. Türkiye'deki bölgeler arası farklılıkta göze çarpmaktadır örneğin kadınlarda inmenin sık görüldüğü bölgeler Orta Anadolu ve Doğu Marmara iken; erkeklerde Doğu ve Batı Karadeniz bölgeleridir [15].

Dünya genelinde 2010 senesinde iskemik inme vakası yaklaşık olarak 11,6 milyon iken hemorajik inme sayısı 5,3 milyondur. Gerek iskemik gerekse hemorajik inme olsun inme sıklığı düşük ve orta gelirli ülkelerde daha sıktır [3].

Dünya genelinde bütün inmelerin %87 'si iskemik inme, %10'u intraserebral kanama, %3 de subaraknoid kanamadan oluşmaktadır[3]. Ülkemizdeki bir çalışmada ise bu oranlar iskemik inme için %77, hemorajik inme için %19 ve subaraknoid kanama içinde %4 olarak belirlenmiştir [16].

Yaşın artması ile beraber inme insidansı da artarak, 55 yaş sonrası her dekadta 2 katına çıkmaktadır [17]. Yaşa özgü inmenin insidansı 35-44 yaş grubunda 30-120/100.000 iken 65-75 yaş aralığında 670-970/100.000 dir[17]. Yaş standardizasyonu

yapıldıktan sonra 65 yaş ve üzerindeki kişilerde yıllık total inme insidansı 76-119/100.000 olur [18] .

İnmenin insidansı erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha yüksek oranda görülür ancak yaş ilerledikçe aradaki bu fark gittikçe azalmakta ve önce eşitlenip sonra kadınlarda daha fazla olmaktadır [19].

Türkiye de inme insidansı 177/100.000 olup yaklaşık olarak yılda 132.000 yeni geçirilmiş inme vakası görülmektedir [14].

2015 senesinde dünya genelinde 6,3 milyon kişinin ölüm nedeni serebrovasküler hastalığı (SVH) bu oran kalp hastalığı kaynaklı ölümlerden sonra 2. sıradaydı. Dünya üzerinde her geçen 2 saniyede bir kişide inme meydana gelmekte ve her geçen 4 saniyede bir kişi inme sebebiyle vefat etmektedir. İnmenin sebebiyet verdiği ölümler dünya genelindeki toplam ölümlerin %11,8'ne denk gelmektedir [3].

Ülkemizdeki verilere göre (2017 TÜİK); ölüm nedenlerinde ilk sırayı dolaşım sistemi hastalıkları almaktadır (%39,7). Dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin çoğunu iskemik kalp hastalığı ve SVH oluşturur. TÜİK in verilerine göre 2017 senesinde SVH sebebiyle ülkemizde 37.885 kişi hayatını kaybetmiştir [20].

Disability Adjusted Life Years (DALY); mükemmel sağlık beklentisine karşın sağlıkta oluşan açığı ölçmektedir. Bu ölçüt ile şu anki durum (hastalık, ölüm) ile her bir bireyin o toplumdaki belirlenmiş doğuştan beklenen yaşam süresi kadar yaşadığı ve mükemmel sağlığa sahip olduğu ideal durum arasındaki fark gösterilebilmektedir.

2010 senesinde iskemik inme sebebiyle 39,4 milyon DALY ve hemorajik inme sebebiyle de 62,8 milyon DALY kaybedildi[3]. 2013 senesindeki bir çalışmada dünya genelinde inmenin sebebiyet verdiği ölüm sayısı 6,5 milyon, inmeye bağlı olan DALY lerinde 113 milyon olduğu vurgulanmıştır [21].

Yaşlı nüfus gelişmekte olan ülkelerde giderek artış göstermekte olup bu ülkelerde inmenin önlenmesi ve tedavisi gelişmiş ülkelere oranla daha zayıf olduğundan inme sayısının giderek artış göstereceği ön görülmektedir [12]. Ölümün, insidansın ve DALY kayıplarındaki artış devamlılık gösterdiği sürece 2030 yılında tahminen yetmiş

milyon inme vakası, inmeye bağı on iki milyon ölüm ve iki yüz milyon civarında DALY kaybı olacaktır [22].

2.1.3 İnme Sınıflaması

İnme sınıflaması öncelikle patolojik alt tiplere göre yapılır; patolojik alt tipler iskemik inme (serebral, retinal ve spinal enfarktüs) ve hemorajik inme (intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji) olarak 2 büyük gruba ayrılır [3]. Bamford ve arkadaşları 1991 de yaptıkları bir çalışmayla daha çok kliniği ön planda tutarak inmeyi sınıflandırmışlardır. Bu çalışmadaki sınıflandırmaya göre; klinik iskemik inme sendromları, total anterior dolaşım sendromu, parsiyel anterior dolaşım sendromu, lakunar sendrom ve posterior dolaşım sendromunu içerir [23].

Bamford Klinik Sınıflaması

- **TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları/sendromları):** Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (diskalküli, disfazi, vizyospasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor & duysal defisit bulgularının beraber olmasıdır.
- **2. PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları/sendromları):** Her üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontralateral motor/duysal defisit varlığını içermek.
- **3. POCI (Posterior Sirkülasyon İnfarktları/sendromları):** Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, geniş beyin sapı tutulumu, sınırlı beyin sapı tutulumu, baziller tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grupta yer almaktadır.
- **4. LACI (Laküner İnfarktlar/sendromlar):** Pür motor inme, pür duysal inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu bu grupta yer almaktadır.

İskemik inmeyi sınıflandırmak için en yaygın kullanılan sınıflandırma TOAST çalışmasında kullanılan etyolojik sınıflandırmadır [24]. İnmenin etyolojik olarak sınıflandırılması inme tedavisi, rekürrensi, prognozu ve inmenin önlenmesinde belirlenecek profilaksi tedavisi açısından önemlidir. Bu çalışmadaki sınıflandırmada

iskemik inme vakalarında hastanın kliniği, yapılan görüntülemelerin özellikleri, ekokardiyografi (ECO), anjiyografi, renkli doppler ultrason ve diğer laboratuvar parametreleri göz önüne alınmıştır. Yapılan bu sınıflamayla iskemik inme 5 gruba (büyük arter ateroskleroza, kardiyoembolizm, küçük damar oklüzyonu, diğer nedenler, nedeni bilinmeyen inmeler) ayrılmıştır.

Tablo 1: İskemik inmede TOAST sınıflaması

-
1. Büyük arter ateroskleroza (Emboli&Trombüs)
 2. Kardiyoembolik inme
 3. Küçük damar oklüzyonu (lakün)
 4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inmeler
 5. Sebebi belirlenememiş iskemik inmeler (Kriptojenik)
-

Büyük Arter Ateroskleroza: Bütün iskemik inmelerin 1/5'i büyük damarlardaki ateroskleroza bağlıdır [25]. Uzun yıllar içinde gelişen aterosklerotik plaklarının stabil durumları bozulunca trombüsler meydana gelir. Oluşan aterosklerotik lezyonlar hem ekstrakraniyal ve nadir olarak intrakraniyal bölgelerde tıkanıklığa hemde hemodinaminin bozulmasına sekonder distal damarlarda infarktlara sebep olur [26]. Büyük arter aterosklerozunda klinikte çok çeşitli semptomlar (motor ve duysal defisit, ihmal, afazi gibi kortikal bulgular, beyin sapı bulguları ve serebellar semptomlar) görülebilir. Görüntüleme yöntemleri (BBT ve MRG) ile 1,5 cm'den büyük infarktların görülmesi, ilgili arterlerde darlık saptanması, kaynağın kardiyoembolik olmadığının belirlenmesi ile tanı konur [26].

Kardiyoembolik İnme: İskemik inmeler içinde %20-35 oranında görülür. Arteriyel oklüzyona sebep olan emboliler daha çok kalbin kendisinden ve aortadan kaynaklanır. Ekokardiyografinin (transtorasik&transözofageal) ve uzun süreli ritim takiplerinin yapılmaya başlanması ile kardiyoembolik sebepler daha fazla saptanmaya başlandı. Emboli yapan kardiyak sebepler düşük ve yüksek risk açısından 2 ayrı gruba ayrılır (Tablo 2) [27].

Tablo 2: Kardioembolik inme sebepleri

<u>Yüksek Riskli Sebepler</u>	<u>Düşük Riskli Sebepler</u>
➤ Atriyal fibrilasyon (Kronik, paroksizmal) ➤ Sol ventriküler trombüs ➤ Sol atriyal trombüs ➤ Atriyal flutter ➤ Son 1 ayda geçirilmiş miyokard enfarktüsü ➤ Hasta sinüs sendromu ➤ Romatizmal kapak hastalığı ➤ Biyoprotetik veya mekanik kalp kapakları ➤ Ejeksiyon fraksiyon(EF) <%28 olduğu kronik miyokard enfarktüsleri ➤ Endokardit (enfektif veya non-bakteriyel trombotik) ➤ Dilate kardiyomiyopati ➤ Papiller fibroelastom ➤ Sol atriyal miksoma ➤ Sistemik embolizm ve patent foramen ovale birlikteliği	➤ Patent foramen ovale ➤ Mitral anüler kalsifikasyon ➤ Atriyal septal anevrizma ➤ Ejeksiyon fraksiyon (EF) <%30 olduğu kalp yetmezliği ➤ Trombüs içermeyen sol ventriküler anevrizma ➤ Çıkan aortada veya arkus aortada kompleks aterom plakları ➤ Diğer sebepler

Küçük Damar Oklüzyonu: Bütün iskemik inmelerin %15-30'unu oluşturur. Lakuner enfarkt terimi de sıklıkla bu grup için kullanılır. Tek bir perfore arterin tıkanmasıyla subkortikal veya derin yapılarda (bazal ganglion, beyin sapı, internal kapsül) oluşan iskemik lezyonlardır. Bu penetran arterler ana arterlerden dik açılarla ayrılır, çapları da yaklaşık 100 ile 400 mikrom arasında değişir. Lakuner enfarktüslerin klasik klinik sendromları; azalan sıklık sırasına göre, saf motor sendrom, saf duyuşal sendrom, sensorimotor sendrom, ataksik hemiparezi ve dizatri-beceriksiz eldir. En sık

nedenleri mikroaterom, lipohyalinoz, fibrinoid nekroz ve Charcot-Bouchard anevrizması gibi çeşitli arteriyel bozukluklardır. Nadirde olsa amiloid anjiyopati, lökoensefalopati serebral otozomik dominant arteriyopati ve hemodinamik bozukluklarda nedenler arasında bulunur. Prognozları genellikle iyidir [28].

Diğer Nedenler: Çok sayıda hastalık bu grup içinde yer almaktadır (Tablo 3). İskemik inmeler içinde yaklaşık %5’lik bir kesimi oluşturur. Özellikle risk faktörü bulunmayan genç yaştaki iskemik inmelerden sorumlu tutulur [29].

Tablo 3: İskemik inmeye neden olan diğer nedenler.

➤ Antifosfolipid antikor sendromu	➤ Mitokondriyal hastalıklar
➤ CADASIL	➤ Migren ilişkili inme
➤ Arteriyel diseksiyon	➤ Moyamoya hastalığı
➤ Damar duvarı hastalıkları (Dolikoektazi, anevrizma)	➤ Sinüs ven trombozu
➤ Dissemine intravasküler koagülasyon	➤ Primer veya sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri
➤ Fibromusküler displazi	➤ Orak hücreli anemi
➤ Fabry hastalığı	➤ Sneddon sendromu
➤ Heparin ilişkili trombositopeni	➤ Trombotik trombositopenik purpura-hemolitik üremik sendrom
➤ Hiperviskosite sendromları	➤ Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
➤ Hipoperfüzyon sendromları	➤ Hiperhomosisteinemi
➤ İlaç ile ilişkili inmeler	➤ Vazokonstriksiyon vazo-spazmı
➤ İyatrojenik nedenler	➤ Diğer nedenler
➤ Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	
➤ Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları	

Sebebi Aydınlatılamayanlar: İskemik inmelerin yaklaşık dörtte birinde, neden henüz belirlenememiştir, çünkü araştırmalar halen devam etmekte etiyoloji hala araştırılmaktadır. Kriptojenik inme grubunu oluşturan bu grup embolik olmayan ve embolik olarak sınıflandırılabilir. Yapılan araştırmalarda bu inme grubuna sebebiyet

verecek yüksek ihtimalli nedenler arasında; paroksizmal atriyal fibrilasyon, küçük embolijenik kardiyak durumlar, kanserle ilişkili emboli ve paradoksal embolizm nedeniyle patent foramen ovale (PFO) veya daha az sıklıkla bir fistül olabileceği yönündedir. Halen, risk faktörlerinin kontrolü, statinler ve antiplateletler bu gruptaki inmeyi önlemek için ana tedavi yöntemleridir. Ekstrakraniyal ve intrakraniyal damarların ve kalbin yüksek çözünürlüklü ultrason veya manyetik rezonans ile görüntülenmesindeki ilerlemeler ve uzun süreli kalp ritminin izlenmesi inmenin arteriyel ve kardiyak gizli nedenlerini tanımlamak için önemli araçsal teknikler olacaktır [30].

2.1.4 İnme Risk Faktörleri

İskemik inmede birincil koruma (risk faktörlerinin kontrolü ve ortadan kaldırılması) her ne kadar tromboliz ve endovasküler revaskularizasyon tedavileri gelişip yaygınlaşsa da halen önemini korumaktadır.

İnme büyük oranda (%90) önlenabilir bir hastalıktır. Çok merkezli ve uluslararası tamamlanan iki çalışmada (INTERSTROKE 1, INTERSTROKE 2) inmede risk faktörleri araştırılmış olup bütün inmelerin büyük bir kısmının yaklaşık olarak %90'ının potansiyel olarak değiştirilebilir on risk faktörüyle ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bütün dünyadaki yaş gruplarında cinsiyet, etnik grup ayırt etmeksizin; diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, diyet, alkol tüketimi, fiziksel inaktivite, abdominal obezite (bel/kalça oranı), kardiyak nedenler, apolipoprotein B/A1 oranı ve psikososyal faktörlerin inme için potansiyel ve aynı zamanda değiştirilebilir risk faktörleri oldukları bulunmuştur [31, 32].

2013 yılında yapılan küresel hastalık yükü çalışmasında 17 adet risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri sırasıyla; fizyolojik (yüksek sistolik kan basıncı, vücut kitle indeksi yüksekliği, yüksek açlık kan şekeri, yüksek total kolesterol düzeyi, aktif veya pasif sigara içiciliği, düşük glomerüler filtrasyon hızı, fiziksel inaktivite, hava kirliliği ve çevresel riskler (çapı 2.5 mikrondan küçük partiküller, evlerde kullanılan katı yakıt, kurşun maruziyeti), diyet içeriğine ait riskler (yüksek sodyum, şekerli içecekler, az meyve, az sebze, az tam tahıl, alkol tüketimi) olarak sıralanmaktadır [12].

İnmedeki risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak 2 gruba ayrılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: İskemik inmede değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörleri.

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
➤ Yaş ➤ Irk ➤ Cinsiyet ➤ Aile öyküsü ve genetik faktörler	➤ Hipertansiyon ➤ Diyabetes mellitus, prediyabet, metabolik sendrom ➤ Alkol tüketimi ➤ Sigara kullanımı ➤ Diyet ve beslenme ➤ Bel/kalça oranı ve obezite ➤ Fiziksel inaktivite ➤ Psikososyal nedenler ➤ Atrial fibrilasyon ➤ Hiperlipidemi ve diğer lipid metabolizma bozuklukları ➤ Diğer kardiyak nedenler ➤ Kronik inflamasyon ➤ Hava kirliliği ➤ Enfeksiyon ve sepsis ➤ Böbrek hastalıkları ➤ Asemptomatik karotis stenozu ➤ Uykuda solunum bozuklukları ➤ İlaç kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı

2.1.5 İskemik İnme Patofizyolojisi:

İnfarktüs herhangi bir dokuda arterlerdeki kan akımının veya venlerdeki kan akımındaki geri dönüşün kesintiye uğraması sonucunda ilgili dokunun beslenmesinin

bozulması sonucu meydana gelen iskemik nekroz olarak tanımlanmaktadır. İnfarktüslerin büyük bir çoğunluğu arteriyel olup embolik ya da tromboz sonucu oluşur. Etkilenen dokuda iskemiden nekroz oluşuncaya kadar geçen sürede beyin dokusunda birçok değişiklik meydana gelir. Bu değişiklikleri ve oluşan bu süreci iyi anlayabilmek için serebral kan akımı (SKA), serebral metabolizma hızını (SMH) gibi kavramları da iyi anlamak gerekir.

İstirahat halindeki 100 gr lık beyin dokusu için 1 dakikada gerekli olan oksijen miktarı 3,5 ml'dir. İnsan vücudunun toplam oksijen kullanımının yaklaşık 1/5 ini, toplam glikoz kullanımının ise ¼ ünü beyin kullanmaktadır. Glial hücrelerin toplam hacmi toplam beyin hacminin yaklaşık yarısı kadar olup nöronlara kıyasla daha az enerjiye gereksinim duyarlar. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma hızı beyin gri cevherinde, beyin beyaz cevherinden dört kat fazla sayıdadır. Sinaptik transmisyon beyne gerekli olan enerjinin yaklaşık olarak %60'ını oluşturur. Bir diğer önemli noktada SKA' nın %80' ini hücresel elamanlardan zengin bir yapısı olan gri cevher alır.

Beyin dokusu için normal SKA 50-55 mililitre /100gram beyin /dakikadır. Serebral kan akımı miktarı 20 mililitre/100 gram/dakika seviyelerine inerse EEG deki dalga frekanslarında düşme ve bilinç düzeyinde gerileme görülür. SKA 10mililitre/100gram/dakika altına düştüğünde ise geri döndürülemez hücre hasarı olur ve infarktüs meydana gelir [33].

Beyne giden kan akımının kesintisiz ve doğrusal bir şekilde devam etmesi gerekmektedir. Bu otonöregülasyon mekanizması ile sistemik kan basıncında ve kafa içi basınç değişikliklerinde bu mekanizma devreye girmektedir. İnme veya inmeye benzer nörolojik hastalıklarda serebral otonöregülasyon mekanizması bozulmaktadır penumbra'nın beslenmesi için kan basıncı artmaktadır ve artan kan basıncı ile penumbra bölgesinin beslenmesi sağlanmaktadır [34].

İskemik inmedeki karmaşık metabolik olay dizisini başlatan ana tetikleyici iskemi ve reperfüzyon ile endotel, astrosit ve bazal laminada oluşan hasar ve bunu takiben kan beyin bariyerinin bütünlüğünü yitirmesidir.

Histolojik olarak bakıldığında inme, bir "penumbra" (peri-enfarkt) bölgesi ile çevrili olan iskemik çekirdek (enfarktüs) alanı ile karakterizedir. Kan akışının en ciddi

şekilde kısıtlandığı iskemik çekirdek içinde, dakikalar içinde eksitotoksik ve nekrotik hücre ölümü meydana gelir. Kollateral kan akışının inmenin tüm etkilerini tamponlanabildiği penumbra bölgesinde, hücre ölümü, apoptoz ve enflamasyon gibi oksidatif stres aracılı mekanizmalarla gelişen geri döndürülemez hücre ölümü çekirdek bölgesine göre daha az bir hızla gerçekleşir. Reperfüzyondan sonra, özellikle penumbra bölgesinde meydana gelen doku hasarı, enfarktüsün nihai büyüklüğünü ve inme sonuçlarını belirlemede önemli bir rol oynar. Tedavide de asıl hedefimiz penumbra bölgesindeki kurtarılabilecek maksimum alanı kurtarmaktır [35].

Serebral reperfüzyondan sonraki patolojik süreçler temel olarak oksidatif stres, eksitotoksikite, hücre içi aşırı kalsiyum artışı, inflamasyon ve apoptozdur.

Oksijen ve glikoz azalınca mitokondriyal düzeyde elektron taşıma zinciri seviyesinde üretilen adenosin-5'-trifosfat [ATP] azalması meydana gelir. Mitokondriyal ATP nin dakikalar içinde tükenmesi nöronal plazma membran depolarizasyonuna, hücre dışı boşluğa potasyum sızmasına ve hücrelere sodyum girmesine neden olur. Bu iyon dengesindeki bozulmalar glutamat salınmasına neden olur. Ek olarak, yüksek hücre dışı glutamat konsantrasyonu hücre içine doğru Ca akışını hızlandırır. Yüksek seviyelerde hücre içi Ca, Na ve adenosin difosfat [ADP], mitokondride işlev bozukluğuna, proteazların, fosfolipazların ve endonükleazların aktivasyonuna yol açarak hücre ölümüne sebep olur[36].

Beyni besleyen kan akışının kesilmesi, iskemik dokuda enerji kaybına ve nekrotik hücre ölümüne yol açar. Mikroglial hücreler, astrositler, nötrofiller ve makrofajlar tarafından beyin hızla in filtre edilir. İskemiden dört ile altı saat sonra astrositler hipertrofik hale gelir. Bunu, genişlemiş hücre gövdeleri ve kısaltılmış hücresel süreçlerle amoeboid şekillere dönüşen mikroglial hücrelerin aktivasyonu izler. Aynı zamanda artmış sitokin ve kemokin seviyeleri, hücreler arası yapışma molekülü 1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Adezyon moleküllerinin artan ekspresyonu, iskeminin başlamasından altı ve on iki saat sonra zirveye ulaşır ve dolaşımdaki monositlerin ve nötrofillerin adezyonunu ve transendotelyal göçünü teşvik eder. Sızan nötrofiller ve mikroglia / makrofajlar, toksik NO seviyelerinde artışa sebep olur; bununla birlikte, üretilen NO, iskemik beyin hasarında anahtar rolü olan peroksinitrit oluşturmak için süperoksit ile hızla etkileşime girer. Ayrıca NO, ATP

üreten enzimlerin inhibisyonu ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi pro-enflamatuar enzimlerin uyarılması yoluyla sitotoksiteden de sorumludur [37, 38].

Kan beyin bariyerinin bozulmasına endotelial hücre disfonksiyonunun aracılık etmesi muhtemeldir. Bozulan kan beyin bariyeri doku şişmesine neden olur ve böylece bölgesel dokuda hidrostatik basınç artarak serebral perfüzyon basıncının düşmesine neden olur.

Beyin ödemi inme sonrası önde gelen ölüm nedenidir. Hem sitotoksik hem de vazojenik ödem görülmektedir. Sitotoksik ödem, iskemik hasarın ilk aşamasında beyin ödeminden sorumlu birincil mekanizmadır. Sitotoksik ödem öncelikle iskeminin süresine ve derinliğine bağlıdır ve nihai enfarktüs boyutu ve inme şiddetinin önemli bir göstergesidir. Sitotoksik ödemde hücrenin içindeki ATP miktarının azalması ve buna sekonder Na-K ATPaz pompasının fonksiyonunu kaybetmesi ile hücrelerin şişerek boyutunun artmasıdır. Aksine, vazojenik ödem, bozulan kan beyin bariyeri nedeniyle kandan beyin parankimine kontrolsüz sıvı sızıntısından kaynaklanır ve beyin gerçek net hacim artışına katkıda bulunur [39].

Tüm bu mekanizmaların ortak sonucu olarak beyin dokusunda bulunan nöronal, vasküler ve glial elemanlar geri dönüşümsüz bir şekilde hasara uğrarlar.

2.2 Akut İnme Hastaya Yaklaşım

İnme; insan yaşamını tehdit eden acil bir durumdur. Dünya genelinde bütün inmelerin %87(seksen yedi)’si iskemik inme, %10(on)’u intraserebral kanama, %3 (üç) üde subaraknoid kanamadan oluşmaktadır [3]. Akut inmeye olan yaklaşım ayrıntılı bir öykü, detaylı nörolojik muayene ve görüntüleme temeline dayanır. Böylece inmenin alt tipi, inmeyi taklit edebilecek diğer durumlar belirlenir ayrıca akut iskemik inme tanısı koyulan hastanın uygun tedavi (intravenöz trombolitik tedavi, mekanik trombektomi) alması da hızlı bir şekilde sağlanır.

İnme tedavisinin acil durumunun farkındalığını artırmak için “zaman beyindir” kavramı ortaya atılmıştır. Bu kavramdaki temel amaç hastaneye gelmeden oluşan zaman kayıplarının önüne geçilmesidir. Hastaneye ulaşmadan önceki zamanda; hasta yakını, hasta veya olaya şahit olacak herhangi biri inme semptomlarını tanımalı ve zaman

kaybetmeden tıbbi yardım çağrısında bulunmalıdır. Bir inme hastası hastaneye gelmeden önce çok zaman kaybetmektedir. Bu zaman kaybının büyük bir kısmını, semptomların ortaya çıkışından sonra tıbbi yardım için edinilen başvuru arası vakit oluşturmaktadır. Bu durumun en önemli sebepleri; inme belirtilerini ve ciddi ölümcül bir durum olduğunu bilmemektir. Bu kaybedilen süreyi kısaltmak için halkı bu konuda bilinçlendirmeye yönelik eğitimler verilmelidir [40].

Bir akut inme hastası için acil bakım 4 basamakta gerçekleşir:

- İnme veya geçici iskemik atak (GİA) semptomları erken tanınmalı ve olabildiğince hızlı reaksiyon verilmeli
- Acil ile 112 bağlantısı ve hasta transferi
- İlgili hastanenin önceden haberdar edilmesi
- Hastanın acil servise transferi, gerekli klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntülemelerin yapılması ile kesin tanının konulması ve en uygun tedavinin başlatılması [40].

Acil 112 biriminin asıl amacı; hızlı bir değerlendirme, stabilizasyon, nörolojik açıdan değerlendirmek ve inme merkezi olan bir hastaneye hızlı ulaşımıdır. 112 Acil biriminde görev alan kişiler, Yüz-Kol-Konuşma (Face-Arm-Speech) Testi (FAST) gibi uygulaması kolay yöntemlerle inme tanısı koymalıdır. Bu görevliler ayrıca inmenin erken komplikasyonlarını tanımalı ve gerekli yardımı yapabilecek donanımda olmalılardır [7, 40].

İnme semptomlarının başlangıcı 4,5 saatten daha kısa süreli olan hastalar öncelikli olarak değerlendirilmeli ve ulaşımı hızlı bir şekilde sağlanmalıdır. Acil servise ambulans ile ulaşım en hızlı yoldur. Helikopter ile ulaşım ise kırsal kesimlerdeki hastaların trombolitik tedavisi için kullanılabilir [7, 40].

Bir inme hastası hastane içinde de zaman kaybı yaşayabilmektedir. Bu gecikmenin sebepleri olarak inmeyi ciddi bir hastalık olarak görmemek, geç değerlendirme, hastanedeki cihaz ve hasta transferi yapacak personel eksikliği gösterilebilir [40].

Acil serviste inme şüphesi olan bir hasta, nörolojik açıdan muayenesi ne olursa olsun akut MI ve ciddi travma hastası gibi titizlikle değerlendirilmeli hızlı bir triyaj ile

tanı kesinleştirilmelidir. Epileptik nöbet, migren gibi inme benzeri klinik yaratacak durumlar tanıda sorun oluşturabilir [40]

Bir inme hastasının ilk yapılan değerlendirmesi, aşağıdaki sıralanmış kısımları içermelidir:

- Solunumsal fonksiyonların izlemi
- Disfajinin değerlendirilmesi (mümkünse objektif bir değerlendirme formu aracılığı ile)
- İnmeye eşlik eden kalp hastalığının gözden geçirilmesi.
- Kalp hızı ve Kan basıncının değerlendirilmesi
- Pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonunun yakın takibi [40].

2.2.1 Öykü

İnme geçiren bir hastada acil tıbbi tedavi, morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde azalmasına yol açacağından, mümkün olan en kısa sürede teşhis edilmesi gereklidir. Erken ve doğru tanı için alınacak öykü çok önemlidir. Ani başlangıçlı fokal nörolojik bir defisit varlığı önemli bir ipucudur. En son ne zaman sağlıklı görüldüğü sorusu da önem arz eder. Hasta veya hasta yakınından alacağımız bilgiler başlangıç zamanını net anlamak için yol göstericidir. Alacağımız öykü vereceğimiz tedaviyi büyük ölçüde şekillendirecektir. Öykü alınırken hastanın ilaçları, özellikle antikoagülanlar ve antiagregan kullanımı, diyabet öyküsü, hipertansiyon öyküsü, migren ve epilepsi öyküsü, yakın tarihli travma varlığı veya geçirdiği operasyonlar, intoksikasyon, ayırıcı tanıda bize yol gösterir.

Bununla birlikte, bazı bozukluklarda yanlış olarak inme olarak teşhis edilebilir, bu da gerçek teşhislerin gecikmesine ve uygunsuz başlangıç tedavisine yol açabilir.

Belirtileri inmeyle benzerlik gösteren klinik durumları da bilmek gereklidir [7].

Tablo 5: İnmeyle benzerlik gösteren klinik durumlar ve özellikleri

Nöbetler	Nöbet geçmişinin varlığı, tanıklı nöbet aktivitesi, postiktal dönem
Psikojenik	Objektif kraniyal sinir bulgularının olmaması, vasküler olmayan dağılımda nörolojik bulguların varlığı, değişen ve tutarsız muayene
Hipoglisemi	Diyabet geçmişi, insülin kullanımı, tanıklı nöbet aktivitesi, postiktal dönem varlığı
Hipertansif ensefalopati	Baş ağrısı, hipertansiyon, deliryum tablosu, kortikal körlük, nöbet, serebral ödem
Auralı migren (Komplike migren)	Eskiden benzer olay geçmişi, baş ağrısı öncesinde aura
MSS absesi	Geçmişte ilaç kötüye kullanım öyküsü, endokardit, yüksek ateş ile beraber tıbbi cihaz implant varlığı
Wernicke ensefalopatisi	Geçmişte aşırı alkol kullanım öyküsü, ataksi, konfüzyon, oftalmopleji,
MSS tümörü	Semptomların giderek artması, sistemik bir malignite varlığı, nöbet
İlaç toksisitesi	Fenitoin, lityum, karbamazepin

2.2.2 Nörolojik Muayene

Beklenileceği gibi beynin etkilenmiş alanına göre meydana gelebilecek nörolojik bulgular değişkenlik gösterecektir. Akut inmeli hastalarda standardize edilmiş bir nörolojik muayene ölçeğinin kullanımı nörolojik muayenenin ana parametrelerinin hızlı ve düzgün bir şekilde yapılmasını sağlar.

Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS) inme şiddetini ölçmek için kullanılan 11 maddelik bir değer düşüklüğü ölçeğidir. Rekombinant doku plazminojen aktivatörünün akut iskemik inmelerde kullanımı artınca verilen tedavinin sonuçlarının takibinde de bu ölçeğin kullanımı yaygınlaşmıştır. Mevcut Ulusal İnme Vakfı kılavuzlarında, NIHSS acil servislerdeki inme şiddetini değerlendirmek için geçerli bir araç olarak önerilmektedir. NIHSS şu alanları içermektedir; bilinç düzeyi, horizontal göz hareketleri, görme alanı, yüz kaslarındaki pareziyi, üst ekstremitelerin motor gücü,

alt ekstremitelerin motor gücü, duyu muayenesi, ekstremit ataksisi, afazi, dizartri ve ihmal. Her alan, 0 ila 2, 0 ila 3 veya 0 ila 4 arasında değişen bir sıra ölçeğinde puanlanır. Alanlar 0 ila 42 arasında değişen bir toplam puanla toplanır (puan ne kadar yüksekse, inme o kadar şiddetli olur). NIHSS inme sonrası sonuçları tahmin etme açısından da önemlidir. Klinisyenlerin hastalara doğru bilgi sağlamasına, tedavi için gerçekçi hedefler belirlemesine ve taburculuk planlamasına yardımcı olur. NIHSS nin bilişsel eksiklikleri tespit edememe ve muhtemelen laküner infarktlardan veya serebellar infarktlardan kaynaklanan nörolojik defisitlerin şiddetini tam anlamıyla belirleyememe gibi kısıtlılıkları da mevcuttur [41].

2.2.3 Laboratuvar Testleri

Akut inme semptomları ile acil servise gelen bütün hastalardan böbrek fonksiyon testleri, kan glikozu, elektrolitler, tam kan sayımı, trombosit sayısı, kardiyak parametreler, PT (protrombin zamanı), INR, Aptt (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), EKG (elektrokardiyogram) istenilip değerlendirilmelidir. Böylece olma ihtimali mevcut tanıları dışlamak, eşlik edebilecek diğer durumları görmek, seçilecek tedavinin desteklenmesi ve oluşabilecek komplikasyonlar tahmin edilebilir[41].

Kanama şüphesi veya trombosit düşüklüğü olmayan, antikoagülan tedavi almayan akut iskemik inme hastalarında intravenöz trombolitik tedavi başlanması için laboratuvara gönderilen kan sonuçlarının beklenmesi gerekmemektedir [42].

2.2.4 Görüntüleme Tetkikleri

İnme vakalarının görüntülenmesi bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak yapılabilir. Hızlı ve pratik oluşu sebebiyle en sık kullanılan kontrastsız Bbt dir. Bilgisayarlı beyin tomografii görüntülemenin kullanımı, akut serebral kanamanın varlığını kolayca dışlayabilir. Görüntülemenin ana hedefleri; intrakraniyal kanamayı dışlamak, iskemik hasarın boyutunu tanımlamak, enfarktüs çekirdeği ile kurtarılabılır iskemik penumbra arasındaki ayrımı yapmak ve damar durumunu görselleştirmektir [43].

Bilgisayarlı Beyin Tomografi

Bilgisayarlı Beyin Tomografi ilk 24 saat içinde iskemik infarktları göstermede düşük sensitiviteye sahiptir. İskemiye bağlı hipodensitenin BBT de saptanması için en

erken süre yaklaşık 45 dakikadır. Yapılan bazı çalışmalarda BBT'de erken dönemde akut iskemik infarktı işaret edebilecek bazı bulgular; "hiperdens arter bulgusu", "insüler kenar işareti", "lentiform kenar silinmesi", "kortikal şişme/hacim artışı", "bazal gangliada gri-beyaz cevher ayrımının belirsizleşmesi", "silik hipodansite", olarak sayılabilir. Bir diğer serebral iskemi bulgusu da sulkal silinmedir. Bulguların ortaya çıkış hızı iskeminin şiddeti ile koreledir. Bu bulgular ne kadar hızlı belirginleşirse, iskeminin derecesi de o kadar şiddetlidir [7]. Bir başka erken BBT bulgusu da tıkanan arterdeki dansite artışıdır. Erken görüntüleme bulguları 4,5 saat içinde gelen bir hastada intravenöz fibrinolitik tedavi için dışlama kriteri değildir [8].

Bilgisayarlı beyin tomografisin de tespit edilen iskemik hasarın derecesi, ASPECTS skoru veya hacim ile ölçülebilir. Anterior dolaşım inmeleri için, orta serebral arterin sulama alanının 1 / 3'ünden fazlasını etkileyen, 100 ml'den büyük veya ASPECTS skorunda 7 ve daha düşük puan büyük bir enfarktüsü gösterir. Benzer bir görüş posterior dolaşım inmeleri içinde uygulanabilir. Beyin sapı enfarktılarında, özellikle de piramidal yolu etkileyenlerde veya serebellar hemisferlerin 1 / 3'ünden fazlasını etkileyen büyük infarktlarda dördüncü ventriküle bası yaparak hidrocefaliye neden olabilirler[43].

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Akut iskemik inmeli hastalarda BBT ile karşılaştırıldığında MRG'nin avantajları arasında; beyin parankim dokusunu daha net görüntüleme, iskemi küçük ve posterior fossada olsa bile belirleme, semptomatik iskemik lezyonları inmenin başlangıcından itibaren dakikalar içinde tespiti ve kronik lezyonları ayırt etme yeteneği sayılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme bize enfarktüsün büyüklüğü hakkında güvenilir bilgi sağlar. Aynı zamanda enfarktın yapısı, hemorajiye yatkınlık yapacak küçük damar hastalığının belirtileri var mı, mikrohemorajilerin varlığı gibi önemli konularda bizi aydınlatır. Tüm bu avantajlara rağmen, MRG trombolitik tedavi için hasta seçme sürecinde genellikle tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmez. Bu esas olarak birçok inme merkezinde MRG'nin sınırlı kullanılabilirliği (her zaman ulaşmada zorluk), hareket artefaktları nedeniyle suboptimal görüntüleme, nispeten uzun çekim süresi (hastaların yaklaşık%10'u hareketsiz kalamaz, bu da düşük kaliteli MRG

görüntüsü sağlar), bazı kalp pili tipleri veya ciddi klostrofobi gibi mutlak kontrendikasyonları olan hastaların olmasıdır[44].

Manyetik Rezonans Görüntüleme nin BBT kadar ulaşılabilirliği ve hızlı çekimi olmadığından, intravenöz trombolitik tedavi veya mekanik trombektomi uygunluğu için akut iskemik inme hastalarını taramak için dünyada rutin birinci basamak nörogörüntüleme yöntemi olarak kullanımını sınırlandırmıştır [44].

Manyetik Rezonans Görüntüleme nin T1, T2, FLAIR, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) gibi standart sekansları ile yapılan görüntülemenin amacı, inme fizyolojisinin üç temel bileşeni hakkında güvenilir bilgi sağlamaktır. Bu bileşenler;

- Tromboliz veya trombektomi ile tedavi edilebilen intravasküler bir trombüsün varlığı ve yerinin belirlenmesi.
- Geri dönüşü olmayan bir şekilde enfarktize doku çekirdeğinin varlığını ve büyüklüğünü görmek
- Yeterli perfüzyon sağlanmadığında (kurtarılabılır beyin dokusu) enfarktüs için risk altında olan hipoperfüzyonlu dokunun varlığının tespiti. Böylelikle yapılan bu tespitlerle terapötik pencere genişletilir, tedavinin başarı şansı artar, kanama riski de en aza indirilir [44].

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme , akut infarkt için spesifik bir görüntüleme yöntemidir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme suyun moleküler düzeyde rastgele öteleme hareketine duyarlıdır. Suyun bazı bölgelerde hareketinin azalması aynı bölgelerin DWI ile gösterilen sekanslarda hiperintens “Apparent Diffusion Coefficient” (ADC) haritalarındaki görünümü ise hipointens olur. Çok kısa bir zamanda enfarkt göstermesi sebebiyle zamanla yarış halinde olduğumuz iskemik inme tedavisinde çok değerli bir yöntemdir. DWI, akut iskemi için en hassas ve spesifik görüntüleme tekniği olarak ortaya çıkmasına rağmen, enfeksiyon (apse, agresif viral enfeksiyonlar), enflamatuar durumlar (agresif demiyelinizasyon), lenfoma, menenjiyom, epidermoid ve bazı metastazlarda da difüzyon kısıtlılığı oluşabilir [44].

Arteryel oklüzyondan kaynaklanan hipoperfüze beyin dokusunu tanımlamak ve enfarktüs çekirdeği ile iskemik penumbra arasında ayrımı yapmak için dinamik duyarlılık ağırlıklı kontrastlı sekanslarda perfüzyon ağırlıklı MRG kullanılır. Perfüzyon

MRG ile DWI birlikte değerlendirildiği vakit penumbra yani kurtarılabılır doku ve prognoz hakkında çok daha net bilgi verirler [7].

Akut iskemik inme tedavi seçenekleri arasında yer alan endovasküler tedaviye hasta yönlendirildiği zaman BT anjiyografi veya MR anjiyografi gibi vasküler non-invaziv bir görüntüleme yapılması önerilir [42]. Ancak IV-tPA uygulama kriterlerini dolduran olgularda yapılan vasküler görüntülemenin ilacı başlamada herhangi bir gecikmeye yol açmaması önemlidir.

2.2.5 Tedavi

Yirmi yıldan kısa bir zaman önce inme, genelde ileri yaştaki bireylerde olan çoğunlukla da bakıma ve rehabilitasyona odaklanan, tedavisi olmayan bir hastalık şeklinde bilinirdi. Ancak son 20 yıl içinde, iskemik inmenin tedavisi, ilk başta beyine kan akımını yeniden sağlamak amacıyla intravenöz trombolitik ya da “pıhtı eritici” tedavinin uygulanmaya başlanmasıyla umut vadeden bir sürece girmiştir. Akut iskemik inmenin tedavisinde etkin olduğu kanıtlanmış önemli yöntemlerin başında rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü (r-tPA) aracılığıyla intravenöz (iv) trombolitik tedavi ve endovasküler rekanalizasyon gelmektedir. Her iki tedavi şeklide akut iskemik inme için FDA onaylıdır.

2.3 Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi

İntravenöz trombolitik tedavinin akut iskemik inmede kullanılması adına FDA tarafından ilk kabul gören çalışma NINDS dır [4]. ABD, Kanada, Avrupa ve sonrasında Türkiye de kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi 2006 senesinde Sağlık Bakanlığı tarafından iskemik inme semptomlarının başlangıcından sonra ilk üç saatinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır [4, 5]. Tedavi zamanının bu kadar sınırlı olması (ilk 3 saat) tedavi alan hasta sayısını kısıtlı bir sayıda tutmaktaydı daha sonraki yıllarda tedavi pencere zamanının uzatılmasını hedefleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalardan biri olan ‘The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III’ 2008 senesinde başarıyla sonuçlanmasını takiben verilen tedavinin 4,5 saate kadarda etkin olduğu gösterilmiştir ayrıca tedavi ne kadar erken uygulanırsa başarı şansının daha da yüksek olacağı vurgusu yapılmıştır [6]. Daha sonra yayınlanan tüm kılavuzlarda

tedavi süresi ilk 4,5 saat olarak önerilmiştir[7-9]. 2012 ve sonrasında ülkemizde de ilk 4,5 saat içindeki uygun tüm hastalara intravenöz trombolitik tedavi verilmektedir.

2.3.1 Trombolitik Ajanlarla İlgili Genel Bilgiler

Kanamamanın durması yani hemostaz oluş şekli ve mekanizması düşünüldüğünde fizyolojik bir durumdur. Her ne kadar oluşma şekli bakımından hemostaza benzese de tromboz yani damar içinde pıhtı oluşumu patolojik bir süreçtir. Farklı bir şekilde bakacak olursak tromboz; yanlış yerde ve yanlış zamanda oluşmuş koagülasyondur. Tromboliz ise pıhtılaşma ile oluşmuş fibrinin kimyasal şekilde parçalanması sonucunda pıhtının erimesidir. Oluşmuş olan fibrinin eritilmesi plazmin sayesinde olur. Plazmin ise damarda bulunan endotel hücrelerinde prekürsör halinde sentezlenir. Bir proteaz olan plazmin özgül değildir yani fibrinojeni veya diğer pıhtılaşma faktörlerini de yıkabilir. Normal şartlar da plazmin, plazmada, plazminojen (profibrinolizin) denilen 791 aminoasitten oluşmuş bir prekürsör glikoprotein şeklinde bulunmaktadır. Salgılanınca hızlı bir şekilde plazmadan uzaklaştırılır. Kalmış olan kısmı da plazminojen aktivatör inhibitörü bir ve iki adlı proteinle bağlanmıştır. Trombolitik ilaçların mekanizması; plazminojen üzerinde bulunan 560. sıradaki arjinin peptid yapıdaki bağıyı koparma üzerinedir. Böylelikle plazminojenin plazmine dönüşümünü aktive ederler ve fibrinolitik etkinin artışına sebebiyet verirler [45].

Damarın iç tarafında oluşmuş olan trombüsü eritmek suretiyle tıkanmış olan damarın tekrar açılmasına yarayan ilaçlara fibrinolitik ya da trombolitik ilaçlar denir. Bu ilaçlar 4 gruba ayrılıp sınıflandırılır [46, 47].

- 1. Kuşak ilaçlar: ürokinaz, streptokinaz.
- 2. Kuşak ilaçlar: pro-ürokinaz, doku tipi plazminojen aktivatörü, anistreplaz (izole edilmemiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleks APSAC).
- 3. Kuşak ilaçlar: t-PA mutantları (reteplaz (r-PA), tenekteplaz (TNK), lanoteplaz (n-PA), pamiteplaz, monteplaz, rekombinant stafilokinaz, desmoteplaz (Bat-PA) ve kimerik trombolitikler
- 4. Kuşak ilaçlar: Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri (PAI)

Tromboliz etkinliği 1. kuşaktaki ilaçlarda yüksektir, fakat ateş, ilaç direnci ve alerjik reaksiyonlar gibi istenmeyen yan etkileri olabilir. 2.kuşak ilaçlar daha fibrin spesifiktirler, immünolojik reaksiyonlara sebep olmazlar ve kısa yarım ömürlüdürler. 3. ve 4. kuşak taki ilaçların özelikleri 2. kuşağa benzemektedir fakat kullanım alanları deneysel çalışmalarla sınırlıdır [47].

Hali hazırda klinikte kullanım amacıyla izin verilmiş ve onamı alınmış altı adet trombolitik ilaç mevcuttur. Bunlar rokinaz, alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü- r-tPA), streptokinaz, reteplaz, anistreplaz (izole edilmemiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleks (APSAC)) ve tenekteplazdır. Bu ilaçları fibrine spesifik olan veya olmayan olarak gruplarız. Fibrine spesifik olmayan ilaçlar sadece pıhtıya bağlanmış olan plazminojeni plazmine dönüştürmekle kalmayıp dolaşımdakini de dönüştürürler böylelikle hem pıhtıda bulunan fibrin erir hemde sistemik fibrinolyze sebebiyet verirler. Fibrine spesifik olan ilaçlar pıhtı yüzeyinde bulunan fibrini eritmek suretiyle etkilerini gösterirler yani dolaşımdaki etkileri minimal seviyededir. Alteplaz, tenekteplaz ve reteplaz fibrine spesifik ilaçlardır [45, 46].

Günümüzde iskemik inmenin akut tedavisinde 2. kuşak trombolitik ilaç olan alteplaz (r-tPA) kullanılmaktadır. Reteplaz, tenekteplaz, dezmosteplaz, ürokinaz ve diğer trombolitik ilaçların akut iskemik inme tedavisinde kullanımının yararlı olup olmadığı kanıtlanamamıştır [7].

2.3.2 Alteplazın Farmakolojik ve Diğer Bazı zellikleri

İkinci kuşak fibrinolitik ilaçlardan biri olan alteplaz; vücutta damar endotelinde sentezlenen doku plazminojen aktivatörünün rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen preparatıdır. Kısaltma şekli tPA veya r-tPA dır. Plazminojeni direkt bir şekilde plazmine dönüştüren bir serin proteaz enzimidir. Alteplaz, insanın melanom hücrelerinde bulunan doğal insan doku tipi plazminojen aktivatörünün tamamlayıcı DNA'sından (cDNA) sentezlenen ve insan melanom hücrelerinde oluşan 527 tane amino asidin saflaştırılmış bir glikoproteindir (polipeptit yan zincirlerine kovalent bağ ile bağlanmış bir zincir). Bir proteaz, iki kringle alanı, epidermal büyüme faktörü (EGF) yapısal bileşenleridir. Alteplazın trombine yüksek bir şekilde bağlanma afinitesinin

sebebi lisin bağlanma bölgelerinin kringle 22 alanı üzerinde olmasıdır. Üretime 1981 senesinin sonlarında başlanmış ilk başlarda çift zincirli olan şekilde üretim olsa da zamanla tek zincir daha özgül olan formlar üretilmiştir. Pıhtıdaki fibrine direk bir şekilde bağlanır ve benzer şekilde bağlantısını yapmış olan plazminojenin aktivasyonunu sağlayarak pıhtının iç kısmında trombolize neden olur. Trombüsün olduğu yerde, tPA ve plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanması, plazminojenin plazmaya dönüşmesini kolay hale getirir ve oluşmuş pıhtıyı çözen konformasyonel bir değişikliğe sebep olur. r-tPA' nın kandaki plazminojene eğilimi düşüktür. Fakat yüksek dozlarda onu da aktive etme ihtimali vardır. Böylelikle diğer trombolitik ilaçlara benzer şekilde sistemik bir litik duruma sebep olabilir ve buna bağlı gelişen kanamanın insidansında artış görülebilir[45, 48].

Alteplaz vücuttan çok hızlı bir şekilde karaciğerde yıkılarak uzaklaştırılır, eliminasyon yarı ömrü kişiden kişiye değişkenlik gösterse de 5 ile 10 dakika arasındadır. Yıkımının hızlı olması sebebiyle akut iskemik inmede önce bolus sonrada intravenöz infüzyonla uygulanır. Süte ve plasentaya geçmektedir.1 saatin sonunda infüzyon bittiğinde verilen dozun yarısı plazmadan temizlenmiş olur.70 dakika sonunda da yaklaşık %80 i plazmadan uzaklaştırılmış olur. Alteplazın oluşmuş metabolitleri idrar yolu ile %80 civarında atılmış olur [45, 48, 49].

Alteplaz; akut iskemik inme, akut miyokard infarktüsü ve akciğer embolisinde sıklıkla kullanılmaktadır.1987 senesinde akut miyokard infarktüsü tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. 1996 yılının haziran ayında da akut iskemik inmenin tedavisinde kullanımı önerildi. Ülkemizde 2006 yılında ilaç ruhsatlandırıldı. Alteplazın üretimi ülkemizde ve dünyada Boehringer Ingelheim firması tarafından yapılmaktadır. Ülkemizde Alteplazın onaylanmış şekilleri 10 mg, 20 mg ve 50 mg flakonlar halinde olan ACTILYSE®' dir. Alteplaz, ABD'de 3 saat, Avrupa'da ise 4,5 saat içinde seçilmiş olan hastalara kullanımı için lisanslandırılmıştır. Lisanslamaya bağlı olmadan da birçok inme kılavuzu inmenin semptomları başladıktan 4,5 saate kadar alteplaz kullanımını destekleyip önermektedir [50].

Alteplazın iskemik inmenin akut tedavisinde önerilen dozu 0,9 mg/kg olup (maksimum dozu 90 mg) toplam dozun % 10'u başlar başlamaz intravenöz bolus şeklinde geriye kalan ise 60 dakika süresince infüzyon halinde verilmektedir [7].

Alteplaz tedavisi esnasında sıklıkla karşılaşılan ve korkulan komplikasyon kanamadır. Eş zamanlı kullanılabilen heparin, glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri, platelet fonsiyonlarını bozan ilaçlar K vitamin antagonistleri veya platelet fonksiyonlarını değiştiren ilaçlar kanamayı artırabilirler. Yapılan tedavi sırasında fibrin parçalanması meydana geldiğinden, lomber ponksiyon yapılan yerlerde kanamalar olabilir. Tedavi esnasında, kateter yerleştirilen bölgeler kanama açısından dikkatle takip edilmelidir. Alteplaz tedavisi esnasında, hastaya rijid kateterlerin kullanımı, intramusküler yapılan enjeksiyonlardan sakınılmalıdır. Hastanın fazla hareket ettirilmesinden kaçınılmalıdır [50].

Akut iskemik inmenin tedavisinde verilen intravenöz trombolitik ilacın en çok korkulan komplikasyonu semptomatik intraserebral kanamadır. Maalesef bu komplikasyonun görülmesine karşı duyulan korku, çok önemli olan bu tedavinin yaygın kullanımını kısıtlamıştır [51]. Diğer endikasyonlarıyla karşılaştırıldığında, alteplaz tedavisi verilen akut iskemik inmeli hastalarda intrakraniyel kanama oranı daha yüksektir. Bu kanama büyük bir oranda enfarktüsün olduğu bölgede meydana gelir. Alteplaz kullanımına bağlı görülen intraserebral kanama görülmesini artıran faktörler içinde yüksek kan basıncı, diyabet öyküsü, yüksek kan glikozu, başlangıçtaki semptomların şiddeti, yaşın ileri olması, tedavi başlanılana kadar geçen sürenin uzun olması, ASA (asetil salisilik asit) kullanımı, kalp yetmezliği öyküsü, düşük plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi sayılabilir. Fakat bunların hiçbiri uygulanan r-tPA etkisini azaltmaz. Kanama riskinin yüksek olması sebebiyle, alteplaz tedavisinin ilk 24 saatinde trombosit agregasyon inhibitörleri hastaya verilmemelidir. Hastanın kilosu ne kadar yüksek olursa olsun serebral kanama riskinden dolayı maksimum 90 mg alteplaz uygulanmalıdır [7, 51].

Alteplaz tedavisi esnasında gross kanamalar meydana gelirse intraserebral hemoraji gibi taze donmuş plazma ya da tam kan verilmesi ile dolaşan kandaki azalmış olan faktörler yerine tekrar konulur ya da antifibrinolitik ilaçlar (aprotinin, aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi) uygulanabilir. Kan ürünleri herhangi bir nedenden ötürü verilmediyse, plazma genişletici olarakta bilinen solüsyonlar uygulanır. Kriyopresipitat da kullanılabir kriyopresipitat kan ürünlerine göre daha kolay bulunur [45].

Tedavi sonrası, r-tPA molekülüne karşı gelişmiş olan sürekli bir antikor gözlenmemiştir. Alteplaz verilmesine bağlı anaflaktik reaksiyonlar çok nadirdir. ACE inhibitörleri ile beraber kullanılması anaflaktik reaksiyon riskinde artış gösterebilir. Tedavi verilmiş olan hastaların kan basınçları değeri 1 gün süre ile 185/110 mmHg'nin altında tutulmalıdır [7].

Trombolitik tedavisinin etkisi zamana bağlıdır; bu nedenle tedavi ne kadar erken uygulanırsa iyi bir sonuç alma olasılığı o kadar yüksektir. Yapılan metaanalizlerin sonucuna baktığımızda trombolizin ilk 4,5 saat içinde yapılmasının daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Fakat 3-4,5 saat arasında yapılan trombolizin ilk 3 saatteki kadar iyi sonuç vermediği görülmüştür [52, 53].

2.3.3 Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi İle İlgili Sorunlar

İlk defa 1996 yılında onay aldıktan sonra i.v tPA ile tedavi edilen akut iskemik inme hastalarının oranı artış gösterse de tedavi oranı hala istenilen seviyelerde değildir. Bu durumun en önemli sebebi sınırlı bir zaman penceresinin olmasıdır. Hastanın en son sağlıklı görüldüğü zaman inmenin başlangıç zamanı olarak alınmalıdır. Daha öncede çoğu çalışmada da değinildiği gibi tedavi uygulama süresi ne kadar gecikirse tedavinin başarısı azalmakta ve yan etkiler de daha fazla görülmektedir. Çoğu hasta hastaneye geç gelme ya da tedavinin kontrendikasyonlarına sahip olduklarından tedaviyi alamamaktadırlar. ABD'deki akut iskemik inmelerin yalnızca %3,4 ile %5,2 si intravenöz trombolitik tedavisi alabilmektedir [54].

İskemik inmeli hastalarda r-tPA'nın kullanımı kanıtlanmış faydalarına rağmen, hastaların yalnızca yarısında intravenöz trombolize cevap alınır. Klinik yanıt, oluşmuş oklüzyonun yerine ve kapsamına, trombüs yüküne, kollateral bütünlüğüne, trombüsün yaşı ve içeriği gibi trombüs özelliklerinin de dahil olduğu çok sayıda faktörden etkilenir. Proksimal orta serebral arter tıkanıklığı, terminal internal karotis arter tıkanıklığı veya tandem lezyonlara sahip olan hastalar r-tPA'ya zayıf klinik bir cevap verebilirler. İntravenöz tromboliz verilen hastalar ile yapılan bir çalışmada, hastalar transkraniyal doppler ultrasonografi ile değerlendirilmiş orta serebral arterin distali için tam rekanalizasyon oranı %44,2 olarak bulunmuştur. Bu oran orta serebral arterin proksimal kısmı için %30, terminal internal karotid arter için %5,9, tandem servikal internal karotid arter / orta serebral arter için %27 ve baziler arter tıkanması içinde %30

civarındadır. Bu oranlarda görüldüğü gibi her zaman rekanalizasyon sağlanmayabilir [55, 56].

Semptomatik intraserebral kanama yapılan trombolitik tedavinin en olumsuz, aynı zamanda en çok korkulan komplikasyonudur. Verilen tedavi sonrasında çok sık olmasa da parankimal hematoma ya da tıkanmış olan damarda rekanalizasyon sonrasında hemorajik transformasyon gelişebilmektedir [57]. Uygulanacak trombolitik tedavi öncesinde mutlak suretle nöroradyolojik görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır. Tercihen bu tedavi inme ünitesi gibi bu iş için donanımlı ve tecrübeli ekibin olduğu merkezlerde yapılmalıdır. Görüntüleme adına BBT olmayan bir yerde trombolitik tedavi yapılamaz. Bilgisayarlı Beyin Tomografi hem enfarktın kanama ile ayrımını sağlar hemde erken dönemde iskemik inme adına bulgu verir. Erken dönemde BBT deki iskemik değişiklikler bize iskeminin büyüklüğü, tıkanmanın olduğu arterin ve oluşan oklüzyonun derecesine göre kollaterallerin durumu hakkında bilgi verir [58].

Hasta seçiminin dikkatle yapılması, tedavinin erken ve protokole uygun yapılması, tedaviden sonra iyi bir takip ve hipertansiyonun sürekli olarak denetlenmesi oluşabilecek kanama riskini en az seviyeye indirebilir. Nadir gözlenmekle beraber işlem; miyokard rüptürü (yakın zamanda akut miyokard infarktüsü geçirmiş hasta), sistemik kanama, anjiyoödem ve anafilaksi risklerini de taşır. İşlem yapılmış hastaların kan basıncıları 185/110 mmHg 'den düşük olmalı ve trombolizden sonrada 1 gün boyunca sürekli olarak kontrol edilmelidir. Trombolitik tedavinin verilmesi sırasında 15 dakikada 1 nörolojik gözlem, nabız, kan basıncı ve pulse oksimetri takipleri yapılmalıdır. İlk 24 saat hastaların takibi yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır. Bu dönemde saat başı nörolojik muayene takibi yapılmalıdır. Kan basıncı, nabız, vücut sıcaklığı ve solunum sayısı ilk 2 saat boyunca 15 dakika aralıklarla, sonra 6. saate kadar 30 dakika aralıklarla ondan sonra saat başı yapılmalıdır. Kan basıncının yüksekliği, bu süreçteki rekanalizasyonun oluşup oluşmadığına göre farklılık gösterse de son derece kritiktir [7].

2.4 Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Dışındaki Diğer Tedaviler

İskemik inmeli hastalarda r-tPA'nın kullanımı ile asıl hedefimiz olan ve kurtarmaya çalıştığımız bölge penumbradır. Kanıtlanmış faydalarına rağmen, hastaların yalnızca yarısında intravenöz trombolize cevap alınması, klinik yanıtın; oluşmuş oklüzyonun yerine ve kapsamına, trombüs yüküne, kollateral bütünlüğüne, trombüsün yaşı ve içeriği gibi trombüs özelliklerinin de dahil olduğu çok sayıda faktörden etkilenmesi ve büyük arter oklüzyonunda tam rekanalizasyon oranı %30 civarlarında olması gibi nedenlerden dolayı farklı tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesi zorunlu hale gelmiştir[55, 59]. Bu farklı tedavilerin başında oluşmuş olan pıhtıya direk ulaşmak mekanik veya farmakolojik yollarla anında müdahale imkânı veren endovasküler girişimler gelir. Akut iskemik inme için uygulanan endovasküler tedavi seçenekleri arasında intraarteriyel tromboliz; Penumbra, Merci, Solitaire akım restorasyon cihazı ve Trevo retrieval ile mekanik rekanalizasyon uygulamaları ve akut anjiyoplastiyle stent yerleştirilmesi yer almaktadır [7]. Son dönemde yayınlanan birçok çalışma iskemik inme tedavisinde endovasküler tedavi seçeneğini değerlendirmektedir.

2.4.1 Akut İskemik İnmede İntraarteriyel Tromboliz

İntraarteriyel tromboliz, rekanalizasyon oranını güvenli bir şekilde artırmak amacı güdülen yapılan düşük dozdaki trombolitiğin trombüsün içine ya da yakınına bir bölgeye lokal infüzyonudur. Fakat intraarteriyel uygulama için hali hazırda onay almış bir trombolitik mevcut değildir. Oluşmuş olan büyük trombüslerin tedavisinde rekanalizasyon oranının intraarteriyel tedavi ile artacağı umudu olmasına karşın, intraarteriyel uygulama başlayana kadar oluşacak zaman kaybı, sedasyon gerekliliği, perfüzyonun gecikmesi ve oluşabilecek komplikasyonlar bu tedaviye daha şüphe ile bakılmasına neden olmaktadır [7, 52].

İntraarteriyel tedavi uygulamasının değerlendirilmesi amacıyla iskemik inmede PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) 1 ve 2 çalışmaları yapılmıştır [60, 61]. PROACT 1 çalışmasında MCA (orta serebral arter) nın M1 ve M2 oklüzyonu olan hastalara ilk 6 saatte intraarteriyel plasebo kontrollü pro-ürokinaz uygulaması yapılmış. İki gruba aynı zamanda sistemik heparin tedavisi verilmiştir. İntraarteriyel tedavi uygulanan grupta rekanalizasyon %58 iken, plasebo grubunda %14 olmuş. Fakat intraarteriyel tedavi uygulanan grubun kanama riski yüksek seviyelerdeydi. PROACT 2 çalışmasında ise tedavi grubuna intraarteriyel pro-ürokinaz ve intravenöz heparin,

kontrol grubuna ise sadece intravenöz heparin tedavisi verilmiş, değerlendirilen rekanalizasyon oranı (rekanalizasyon tedavi grubunda %66 iken kontrol grubunda %18 idi) ve 3 ay sonraki nörolojik iyileşme hasta olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak iyi sonuçlara sahipti. Bu çalışmalarla gösterilen intraarteriyel pro-ürokinazın ilk 6 saatte kullanılabileceğidir.

Hali hazırda intraarteriyel tedavi ile intravenöz r-tPA uygulamalarını karşılaştıracak kaliteli ve yeterli veriye sahip değiliz. Sistemik kanama riski yüksek olan ve intravenöz r-tPA uygulanamayan hastalara intraarteriyel tedavi tercih edilebilir. İntravenöz r-tPA uygulamasındaki gibi klinik cevap uygulama zamanına bağlıdır [7]. Orta serebral arter oklüzyonu sebebiyle altı saatten önce majör iskemik inme geçirmiş ve i.v r-tPA uygulanamamış seçilmiş hasta gruplarına intraarteriyel r-tPA'nın verilmesinin faydalı olabileceği önerilmiştir. (sınıf 1, kanıt düzeyi B) [8]. Fakat intraarteriyel uygulama için hali hazırda onay almış bir trombolitik mevcut değildir. Bu nedenle 1. basamak tedavide intraarteriyel r-tPA değil, mekanik trombektomi önerilmektedir (sınıf 1, kanıt düzeyi C) [8]. Henüz FDA onayı almamış olsada intraarteriyel r-tPA ve ürokinaz, akut iskemik inmede bazı uzman merkezlerde belli başlı sınırlı durumlarda kullanımları hususunda bazı protokollerde görüş birliğine varılmıştır [62, 63].

2.4.2 Akut İskemik İnmede İntravenöz ile İntraarteriyel Kombine Trombolitik Tedavi

İntravenöz trombolizle beraber intraarteriyel trombolitik uygulaması ile, büyük arter oklüzyonlarında daha hızlı ve daha etkili rekanalizasyon amaçlanmaktadır. Bu yöntemde ilk başta intravenöz trombolize başlanılır sonra hasta hızla anjiyografiye alınır ve hızla intraarteriyel tedavi başlanır. Bu yöntemle en fazla yarar görebilecek hasta grubu tek başına verilecek intravenöz r-tPA'nın başarı oranının az olduğu distal karotis interna, MCA veya baziler arter gibi proksimal intrakraniyal arter tıkanmalarına sahip hastalar olacağı belirtilmektedir [7].

2004 senesinde yapılan IMS (The Interventional Management of Stroke Study Investigators) 1 ve 2 çalışmalarında semptom başlangıcından itibaren 3 saat içinde 0,6mg/kg gibi düşük dozda intravenöz alteplaz ve sonrasında 2 saat süre ile intraarteriyel alteplaz uygulaması yapılmıştır. İntraserebral kanama oranları NINDS

çalışması ile kıyaslandığında; IMS-1'de %6,3, IMS-2'de %11,8 olarak görülmüş NINDS çalışmasında ise bu oran %6,4 idi. Mortalite oranları sırasıyla NINDS çalışmasında %23, IMS çalışmasında %16 olarak bulunmuştur. Rekanalizasyon oranı IMS 1 çalışmasında %56 iken, IMS 2 de ise %60 olarak bulunmuştur. 3 aylık izlemde IMS çalışmasında kombine tedavi uygulanan hastaların daha iyi fonksiyonel iyileşme gösterdikleri gözlemlenmiştir. 2013 yılında yayınlanan IMS-3 çalışmasında ise birinci gruptaki ilk 3 saat içerisindeki hastalara yalnız intravenöz trombolitik tedavi verilen ile ikinci grupta ilk 5 saat içerisinde intravenöz tromboliz ile beraber intraarteriyel tedavi kombinasyonu verilen iki grup karşılaştırılmış. 3 ay sonra modifiye Rankin Skalası (mRS) 0-2 arasında olanların oranı yalnızca intravenöz trombolitik tedavi alan grupta %39 iken, kombine tedavi alan grupta %41 bulunmuş, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [64-66].

Yapılmış olan başka bir çalışmada ise semptomları başlayan 3. Saat içindeki iskemik inmeli hastalara maksimum dozda yani 0.9mg/kg r-tPA verilmiş sonrasında nörolojik defisiti hala devam eden hastalara intraarteriyel tromboliz (ürokinaz, reteplaz, alteplaz) verilmiş. Sonuçlar incelendiğinde parsiyel veya tam reperfüzyon thrombolysis in cerebral infarction (TICI) skoru:2-3 olanların oranı %72,5, iyi sonuçların (bağımsız mobilize olma ya da eve taburculuk) oranı %55 olarak bulunmuştur [67].

2.4.3 Akut İskemik İnmede Trombektomi (Mekanik Revaskülarizasyon) Yöntemleri

İntravenöz trombolitik tedavi ile büyük damarlarda ki oklüzyonun giderilmesi damardaki kan akımının tekrar sağlanması her zaman mümkün değildir. Damar içinde oluşmuş olan tıkanıklığın açılması için yapılacak diğer bir seçenek tedavide mekanik yöntemlerle müdahaledir. Mekanik trombektomi ile farmakolojik tromboliz bazen birlikte bazen de mekanik trombektomi tek başına uygulanır. Mekanik olarak yapılan pıhtı tedavisi; trombüsün parçalara ayrılması, trombüsün çıkartılması ya da trombolitik penetrasyonunun artırılması gibi şekillerde uygulanabilir. Çeşitli cihazlarla yapılan işlemlerde; trombüsün çıkartılması, aspire edilmesi veya stentle damar arasına sıkıştırıldıktan sonra çıkartılması yöntemleri kullanılır.

2013 senesinde yayınlanan ve başarısızlıkla sonuçlanan MR RESCUE, SYNTHESIS Expansion çalışmasından sonra yeni nesil tromboaspirasyon ve trombektomi cihazları kullanılarak yapılan ESCAPE, MR CLEAN, EXTEND IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE ve THERAPY çalışmaları gösterdi ki geniş bir arterin proksimalinde oklüzyon oluştuğunda endovasküler yöntemler standart tedavilere göre (iv r-tPA tedavisi dahil) daha yüksek oranlarda rekanalizasyon ve daha yüksek oranlarda reperfüzyona sahipti ve bu bağlamda daha iyi bir klinik sonuç düzeyine ulaşıldığı gösterilmiştir. 2014 senesinde yayınlanan MR Clean çalışması ve bu çalışmayı takiben yayınlanan 4 tane randomize kontrollü çalışma gösterdi ki proksimal arter oklüzyonuna sahip akut iskemik inme hastalarında endovasküler tedavi ile i.v tPA kombinasyonu sadece i.v tPA'dan üstündür [68-73].

SWIFT PRIME, THRACE, EXTEND IA ve THERAPY çalışmalarının hepsinde hastaların tümü intravenöz trombolitik tedavi almıştı. Geriye kalan çalışmalardaki hastaların yaklaşık olarak üçte ikisi kadarı iv r-tPA tedavisi almıştı. Bu sebepten dolayı endovasküler tedavinin faydalarını veya negatif yönlerinin tespiti için yapılan çalışmalar, bu tedavinin intravenöz trombolitik tedavi ile kombinasyonundan elde edilmiş verilere dayanmaktadır. Günümüzdeki genel görüş öncelikle akut iskemik inme tedavisinde i.v r-tPA alabilecek her hastaya intravenöz trombolitik tedavi başlanmalı, sonrasında endovasküler tedavi için uygun hasta değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu görüşe hem 2015 hem de 2018 AHA kılavuzlarında sınıf I, kanıt seviyesi A olarak vurgu yapılmıştır.

Birçok çalışmadan ve heterojen hasta gruplarından gelen birbirleriyle tutarlı sonuçlara dayanarak Amerikan Kalp Birliği (AHA) 2015 te yayınladığı tedavi rehberleriyle geri toplanabilir stentler (stent retriever) aracılığıyla endovasküler tedavinin şartlarına sahip tüm hastalara sınıf I, kanıt seviyesi A düzeyinde kullanılmasını tavsiye etmiştir [9].

2018 senesinde mekanik trombektomili hastalarla yapılmış olan DEFUSE-3 ve DAWN çalışmalarında ilk 16-24 saate kadar proksimal arter tıkanması olan aynı zamanda kurtarılabilir beyin dokusu gösterilen hastalara endovasküler tedavinin yararlı olduğu vurgusu yapılmıştır [74, 75].

2018 senesinde Amerikan Kalp Birliği DAWN ve DEFUSE-3 çalışmalarına dayanarak inme tedavi klavuzunda seçilmiş hastalar için mekanik trombektomi zamanını semptomların başlangıcından itibaren 6 ila 24 saate kadar genişletmiştir [8].

2.4.4 Akut İşkemik İnmede Anjioplasti ve Stent Yerleştirilmesi

Acil anjiyoplasti ve stent yerleştirme işlemi, tromboliz ve mekanik trombektomiyle beraber veya tek başına yapılabilir. Stent uygulaması ve ekstrakraniyal anjiyoplasti, genellikle profilaktik amaçla uygulanmakla beraber iskemik inmenin ekstrakraniyal karotis ya da vertebral arter okluzyonuna bağlı olduğu durumlarda veya hedeflenen intrakraniyal tıkanıklığa ulaşım için ekstrakraniyalde oluşmuş darlığın aşılmasının gerektiği hallerde acil tedavi olarak da yapılabilir[7].

Yapılmış bir çalışmada tıkanmış ya da daralmış damarın iç kısmında balon şişirilerek damar çapının genişletilip eski haline yaklaştırıldığı balon anjioplasti yöntemiyle ilk 6 saatindeki MCA tıkanmasını %91 oranında tam veya kısmi rekanalizasyon sağlanmıştır. Bu alışma da serebral hemoraji oranı ise %2,9 olarak bulunmuştur [76].

2.4.5 Revaskülarizasyonun Değerlendirilmesi

Yapılan serebral reperfüzyonun sonuçları anjiyografik olarak TICI sistemiyle değerlendirilmektedir. TICI sisteminde; 0 ile 3 puan arasında değerlendirilir. Bu sisteme göre 0 tam tıkanık damarı 3 ise tam reperfüze olmuş damarı işaret eder. Fakat TICI sistemi oluşmuş tıkanıklığın yeri ve kollaterallerin durumu hakkında değerlendirme yapmaz. Qureshi evreleme sistemi, arter okluzyonunun yerini anjiyografik olarak 0 (olası en iyi puan) ile 5 (olası en kötü puan) arasında değerlendirmektedir. Arter tıkayıcı lezyon ile TICI skorları birincil olarak oluşmuş arter tıkanıklığının rekanalizasyonunu ve distaldeki vasküler yatağın global reperfüzyonunu değerlendirir. Arter tıkayıcı lezyon skoru 0 olması rekanalizasyon olmaması anlamına, 3 olması tam rekanalizasyon olmuş anlamına gelir., TICI skorlamasında ise 0 (hiç reperfüzyonun olmaması) ile 3 (tam reperfüzyonun olması) arasındadır. Diğer yapılmış çalışmalarda ise rekanalizasyondan sonra yeniden tıkanma ve endovasküler tedaviden 1 gün sonraki tıkanıklık (subakut durum) değerlendirmeye alınmıştır [7].

2.5 Hiperglisemi

2.5.1 Tanımlar

Hiperglisemi; kanda bakılan şeker düzeyinin normal sınırların (<126 mg/dl veya $<7,0$ mmol/L) üzerinde olma durumudur [77-79]. Sıklıkla diyabetik hastalarda görülmekle birlikte bazı hastalık veya durumlara sekonder olarakta ortaya çıkmaktadır [80].

Diyabetes mellitus; insülin eksikliği veya insülinin etki mekanizmasındaki bozukluklar sebebiyle organizmanın karbonhidratlar başta olmak üzere yağlardan ve proteinlerden de yeterince faydalanamadığı, hiperglisemi ile seyir gösteren, geniş spektrumlu, kronik, komplikasyonlarının çok çeşitli olduğu ve devamlı tıbbi bakım gerekliliği olan bir metabolizma hastalığıdır [81]. Diyabetes mellitus'un akut seyir gösteren metabolik komplikasyonlarının yanı sıra, uzun süre devam eden hipergliseminin sonucu olarak ateroskleroz oluşumu hız kazanır ve nöropatik, renal ve retinal başta olmak üzere nerdeyse vücuttaki bütün sistemlerde vasküler komplikasyonlar gelişir [82].

2.5.2 Diyabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflandırılması

Diyabet tanısı koymak için;

- Venöz dolaşımdan alınan kanda; sekiz saatlik ve üzeri devam eden açlık sonrası bakılan glikoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması
- Diyabet semptomlarının varlığı ve onlara eşlik eden rastgele bakılmış plazma glikozunun ≥ 200 mg/dl bulunması
- Hemogloblin A1C (HBA1C) değerinin $\geq 6,5$ saptanması
- 75 gram OGTT'nin 2. saatinde ≥ 200 mg/dl glikoz değerinin olması yeterlidir. Bu 4 kriterden herhangi birinin olması DM tanısını koydurur.[77, 83, 84].

Diyabet sınıflaması 4 farklı tipi içermektedir. Bunlar; primer formlarda denen tip 1 DM, tip 2 DM ve gestasyonel DM formları ve sekonder diyabet formları olarak ta adlandırılan diğer diyabet tipleri (spesifik tipler) de mevcuttur (Tablo 6).

Tablo 6: Diyabetin etiyolojik sınıflaması

A. Tip 1 diyabet

B. Tip 2 diyabet

C. Gestasyonel diabetes mellitus

D. Diğer spesifik diyabet tipleri

- β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları-MODY)
 - İnsülinin etkisindeki genetik defektler
 - Endokrinopatiler
 - Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
 - İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
 - Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
 - İlaç veya kimyasal ajanlar
 - Enfeksiyonlar
-

2.5.3 Stres Hiperglisemisi

Stres hiperglisemisi, sıklıkla daha öncesinde diyabet öyküsü olmayan kişilerde akut hastalık esnasında görülen kan şekeri değerinin geçici olarak yükselmesi ile karakterize bozulmuş bir metabolik durumu tanımlar [85].

Stres hiperglisemisi kavramının ilk başta 1877 yılında Claude Bernard tarafından tanımı yapılmıştır [86]. Organizmada oluşmuş olan strese hızlı bir yanıt olarak; sitokinlerin sayısı artar, insüline zıt etki yapan stres hormonlarının etkisi güçlenir ve insülinin duyarlılığında değişimler olur bu etkilerin hiperglisemiye sebebiyet verdiği düşünülmektedir. “American Diabetes Association (ADA)” ve American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)” 2009 senesinde yayınladıkları kılavuzda stres hiperglisemiyi hastanede yatmakta olan hastalar için herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri değerinin >140 mg/dL olması hali olarak tanımlamışlardır [87]. Daha yakın tarihli ADA 2014 kılavuzunda da benzer şekilde hastanede yatan hastalarda kan şekeri değerinin >140 mg/dL olması hiperglisemi olarak kabul edilmektedir [88]. Literatüre baktığımız zamanda yayınlanan bir metaanalizde kan glikozunun 150 mg/dl’nin altında olması halinde mortalitede belirgin bir azalma görüldüğü yönündedir [89]. Birçok

yapılmış çalışmada gösterilen mortalite ve morbidite ile en güçlü ilişkilendirilen hiperglisemi sınırının >150 mg/dl olduğu durumudur [90].

Yapılmış olan büyük bir randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, daha önce diyabet tanısı konulup konulmamasına bakılmaksızın, yoğun bakım ünitelerindeki hastalar için yoğun insülin tedavisinin belirgin olarak mortaliteyi azalttığını göstermiştir[91, 92]. Birkaç çalışmada araştırmacılar, stres hiperglisemisi olan ve daha önce diyabet teşhisi konmamış hastaların kan şekerlerinde ki yükselmenin, önceden mevcut diyabetli hastalardan daha kötü klinik sonuçlara sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu tür hastaların tanımlanması ve teşhisinde karşılaşılan güçlükleri ön görmek ve stres hiperglisemisinin zararlarını kanıtlarıyla beraber analiz etmek, yönetim stratejilerini önermek ve akut hipergliseminin kötü sonuçlarını bilmek önemlidir [93, 94].

Akut hastalıklarında tanımlanan ve sonrasında iyileşen stres kaynaklı hiperglisemili hastalar, diyabet riski altında kaldıkları için takip edilmelidir. ABD'de diyabetli kişilerin yaklaşık olarak % 30'u durumlarının farkında değildirler [95]. Bu nedenle, ilk etapta stres hiperglisemisi olarak değerlendirilen ve hastanede yatan hastalarda altta yatan diyabet veya prediyabet varlığından şüphe edilmelidir [80, 96]. Akut hastalık sürecinden sonra stres hiperglisemisi çoğunlukla düzelse de hastane başvurusu esnasında tanımlanan hiperglisemili hastaların %60'ında bir yıl süre zarfında diyabetin ortaya çıktığı gösterilmiştir [97].

Güncel kılavuzların önerisiyle stres hiperglisemisi saptanmış hastaların, taburcu olduktan kısa bir zaman sonra karbonhidrat metabolizma bozukluğunu araştırmak için HbA1c ölçümlerine bakılmaktadır. ADA kriterleri göz önüne alındığında $HbA1c \geq 6.5$ olan kişilere diyabet teşhisi konulmaktadır [88, 97].

Akut miyokard enfarktüsü veya akut koroner sendrom tanısı konulan hastalarda yeni tanımlanan stres hiperglisemisi oluşabilecek mortalite ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu hastalara eşlik eden yüksek kan şekeri değerlerinin mortalite oranlarını anlamlı derecede yükselttiği görülmüştür [98, 99].

Benzer durum inme hastalarında da gösterilmiştir; stres hiperglisemisi inme sonrası yüksek mortalite riski ile ilişkiliydi [100]. Semptom başlama ve tanı konulma esnasında bakılan kan glikoz konsantrasyonundaki yüksek değerler; diyabet öyküsü

olmayan hastalarda, hem iskemik inme hem de hemorajik inme için diyabet öyküsü olanlara göre daha yüksek mortalite oranları ile ilişkiliydi [101].

2.5.4 Stres Hiperglisemisinin Oluşma Mekanizması

Stres hiperglisemisi birçok faktörün bir kombinasyonu sonucunda meydana gelir. Bu bozukluk için mekanizmalar muhtemelen hastaların bireysel glikoz toleransına, hastalığın tipine, şiddetine ve hastalığın evresine göre değişiklik gösterir. Tip 2 diyabette görülen hipergliseminin nedeni, insülin direnci ve beta hücrelerindeki salgılama kusurlarıdır. Bununla birlikte, stres hiperglisemisinin gelişimi; katekolaminler, büyüme hormonu, kortizol ve sitokinler gibi karşı (insülin karşıtı) düzenleyici hormonların karmaşık bir mekanizma ile etkileşimleri sonucunda ortaya çıkar[98, 102, 103]. Altta yatan hastalık, sitokin üretimini etkiler ve hormonal düzensizliklere sebep olur. Hormonlar ve sitokinler arasında karmaşık bir ileri ve geri besleme mekanizması mevcuttur ve bu nörohormonal ortam nihayetinde aşırı hepatik glikoz üretime ve insülin direncine yol açar [102, 103]. Özellikle glukoneogenez yoluyla yüksek hepatik glikoz çıkışı, stres hiperglisemisinin gelişimine katkı sağlayan en önemli mekanizmadır [104, 105]. Epinefrin ve kortizol de katkıda bulunmasına rağmen, aşırı glukagon glukoneogenezin birincil aracısıdır [106].64 Tümör nekroz faktörü- α (TNF α) da, glukagon üretimini uyararak glukoneogenezi artırabilir [107].

Hastalık sırasında oluşmuş olan insülin direnci, hepatik glikoz üretimini baskılayamama ile karakterizedir. Periferik dokulardaki insülin direnci de hiperglisemiye hücrelere azalmış insülin aracılı glikoz alımı ile katkı sağlar, böylece glikozun periferik dokularca kullanımı azalır yüksek plazma glikoz düzeyleri ortaya çıkar. Periferik insülin direncinin mekanizmasının büyük oranda insülin reseptöründeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [108]. Ek olarak iskelet kası, kalp kası ve adipoz dokuda insüline bağımlı glikoz girişinden sorumlu GLUT-4 izoformundaki bozukluklar da insülin direncinden sorumlu tutulur.

İnsülin kendi reseptörüne bağlantı yaptıktan sonra tirozin kinaz aktivitesi sayesinde hücre içi sinyal proteinlerine uyarı iletilir. Bir sinyal proteini olan insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ilk başta fosfatidilinositol-3-kinaz (PI-3-kinaz) aktivasyonuna sebep olur. PI-3-kinazın esas görevi hücre içi alandan hücre zarına doğru

GLUT-4 translokasyonunu sağlamak ve bu sayede hücre içi glikoz alımını artırmaktır. Sonuç olarak periferik dokuda insülin GLUT-4 sayesinde glikozun hücre içine alınıp kullanılmasını sağlar [109, 110]. Hem artmış kortizon hem de artmış epinefrin, hücrelere insülin aracılı glikoz alımını azaltır (Bu etkiyi GLUT-4 translokasyonunu ve IRS-1 aktivitelerini inhibe ederek yapar) [111].

TNFa ve interlökin 1 gibi sitokinler, reseptör sonrası insülin sinyalini inhibe eder. Hastalığın şiddeti, serum sitokinlerindeki ve insülin direncindeki oransal artışla ilişkilidir. Ayrıca, hiperglisemi sitokin, inflamatuvar ve oksidatif stres tepkisini şiddetlendirir ve potansiyel olarak hipergliseminin daha fazla hiperglisemiye yol açtığı bir kısır döngü oluşturur. Hipergliseminin çözülüp normal kan şekeri seviyelerine inme durumu; ancak enflamatuvar yanıtın normale dönmesi ile mümkündür [112].

İnsülin direnci nihayetinde lipolizin gerçekleştiği katabolik bir durumu teşvik eder. Böylelikle dolaşımda artan serbest yağ asitleri, organlara giden insülin sinyallerini ve glikojen sentezini bozarak insülin direncini artırır [113]. Bu lipotoksik aktivite, glukotoksisitenin etkilerine paralel olarak enflamatuvar durumu şiddetlendirir. Glukotoksisite, lipotoksisite ve inflamasyon, akut hastalık ile ilişkili oluşmuş olan insülin direncinin temel bileşenleridir. Bu bileşenler ayrıca insülin direnci ile karşılıklı etkileşime girerek endotelial disfonksiyonun oluşmasına da katkı sağlar [114]. Hiperinsülinemi, abartılı enflamatuvar yanıt, karşıt regüle edici hormon tepkileri ve bozulmuş fibrinoliz mekanizmaları ile hipergliseminin meydana gelmesi ve şiddetinin artması gibi sonuçlara etki edebilir [115, 116].

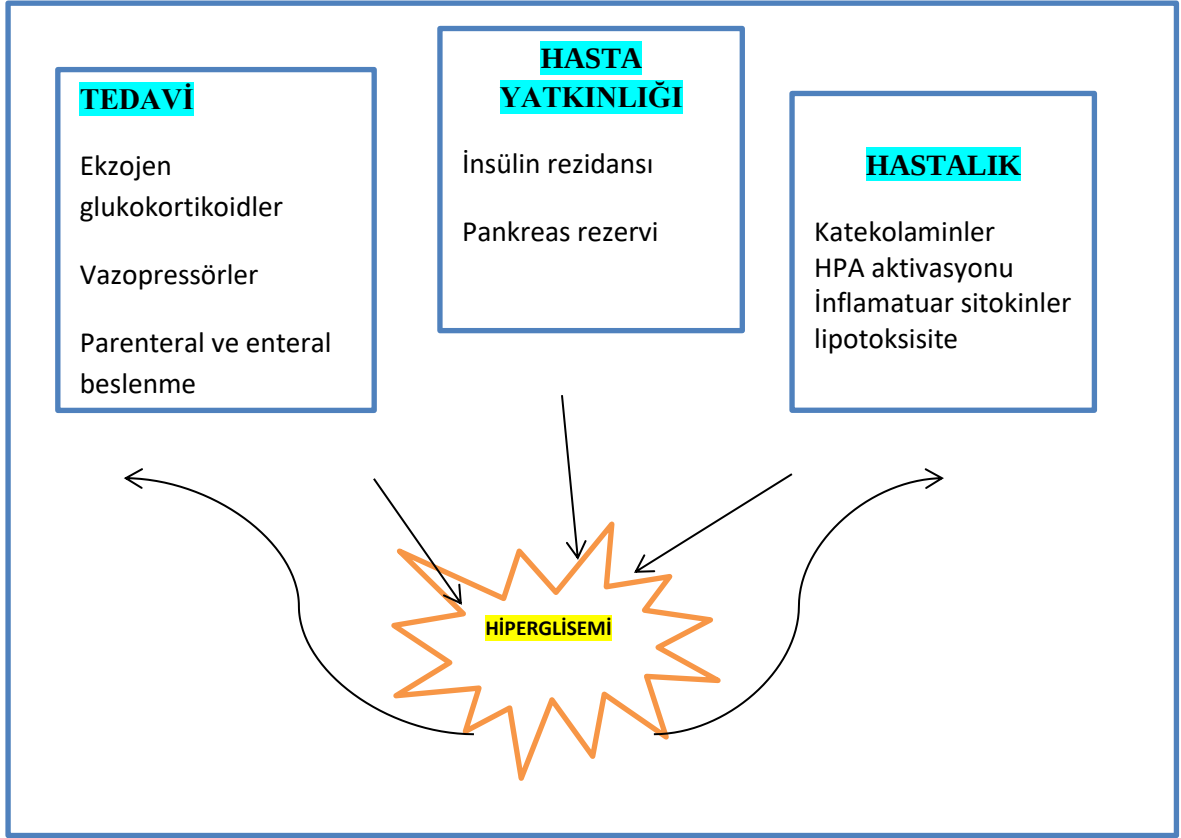
İnsülin aracılı glikoz alımının azalmasına rağmen, esas olarak GLUT1 (GLUT-1; insülin aracılı olmayan glikoz alımında rol oynayan insan vücudunun hemen hemen her yerinde bulunan bir glikoz taşıyıcıdır.)'in sitokin aracılığıyla artmış regülasyonunun bir sonucu olarak tüm vücut glikoz alımında erken bir artış meydana gelir. Oksidatif olmayan glikoz metabolizması (örn; Glikojen sentezi) bozulmuş olmasına rağmen, oksidatif glikoz metabolizması işlevsel haldedir [80, 117, 118]. Hastaya özgü faktörlere ek olarak, katekolamin infüzyonları, kortikosteroidler, enteral ve parenteral beslenme gibi bazı terapötik müdahalelerde hiperglisemiye kötüleştirilebilir veya hızlandırılabilir [119]. Kritik hastalıkta oluşan diyabeti veya stres hiperglisemisinin mekanizmalarını

karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, patofizyolojideki farklılıkların sonuçlardaki farklılıkları açıklayıp açıklamadığı hala belirsizliğini korumaktadır.

Diyabetin tipik kronik komplikasyonlarının gelişmesi birkaç yıl alır; bu nedenle, stres hiperglisemisine bağlı bir zararlı etkinin açıklanabilmesi için daha fazla sürede takip yapılmalıdır. Stres hiperglisemisine, diyabetle ilişkili kronik hiperglisemiye göre çok daha güçlü bir inflamatuvar ve nöroendokrin cevap aracılık eder. Bu nedenle hızlı bir şekilde stres hiperglisemisine müdahale edilmelidir. Örneğin, multiorgan yetmezliği yaygın mikrovasküler endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir, yoğun bir insülin tedavisi ile iyileşmiş hastaları düşündüğümüzde iyi sonuçlar kısmen de olsa endotelial koruma ile ilişkilendirilebilir [120].

Yapılmış çalışmalarla elde edilmiş bazı kanıtlar, kronik hipergliseminin, kritik hastalık sırasında oluşmuş olan akut hipergliseminin aracılık ettiği hasarı koruyabilecek bir hücresel şartlanma modeli oluşturduğunu göstermektedir. Bu modeli destekleyen bir mekanizma, glikoz taşıyıcılarının aralıklı hiperglisemi yerine kronik hiperglisemi altındaki gibi tercihli bir çalışma şekline evrilmesi olabilir. GLUT-1 ve GLUT-3, glikozun insülininden bağımsız olarak hücrelere girmesine izin veren kolaylaştırıcı glikoz taşıyıcılarıdır. Sözü edilen modelin kritik hastalık sırasında bu iki taşıyıcı üzerinden etki gösterdiği varsayılır [121]. Bu nedenle, akut hastalığın bir sonucu olarak glikoz toksisitesini arttırmak için çeşitli dokular duyarlılık kazanabilir [121, 122].

Glikoz konsantrasyonundaki akut dalgalanmalar, ortalama glikoz konsantrasyonundan bağımsız olarak akut kliniği olan hastalarda mortalite ile ilişkilidir[80, 123, 124]. Glikoz seviyesindeki akut dalgalanmalar, in vitro ortamda daha az değişkenlik gösteren glikoz seviyesine kıyasla daha fazla endotel apoptozunu, daha fazla endotel disfonksiyonunu ve oksidatif stres tepkilerini indükler [125, 126]. Ayrıca, oksidatif stresin hipergliseminin kronik komplikasyonlarına aracılık eden klasik hücre içi yolların uyarılmasında önemli bir rolü olduğu görülmektedir [127].



Şekil 1: Hastanede Gelişen Hipergliseminin Nedenleri

Hastaya özgü faktörlere ek olarak, katekolamin infüzyonları, kortikosteroidler, enteral ve parenteral beslenme gibi bazı terapötik müdahaleler ve oluşan akut hastalığın fizyopatolojisinde değişimler hiperglisemiye meydana getirir. Oluşmuş hiperglisemi, kendini oluşturan mekanizmaları etkileyerek daha fazla hiperglisemiye neden olur bu da bir kısır döngüye yol açar.

Son zamanlarda beynin insülinin etkisini göstermesi için önemli bir hedef organ olduğunu öğrendik. İnsülin nöronlar, sinaps, kan beyin bariyeri üzerinde de etkilidir. Merkezi sinir sistemindeki insülin beslenme davranışını, karaciğer ve yağdaki glikoz ve yağların metabolizmasını ve hafızanın ve bilişsel fonksiyonların çok çeşitli yönlerini etkiler. İnsülin, alzheimer hastalığının gelişimini veya ilerlemesini bile etkileyebilir. İnsülinin artık beyinde reseptörünün olduğu hatta üretiminin bile yapıldığına dair güçlü kanıtlara sahibiz. İnsülin endoteldeki etkilerini; nitrik oksit seviyesini artırma,

enflamasyonu süprese etme (sitokinler, adezyon molekülleri ve serbest radikalleri azaltır) yoluyla gösterir. Böylelikle oluşan insülin direnci akut dönemde iskemiye zemin oluşturur [128].

2.5.4 Hiperglisemi ile İskemik İnme Arasındaki İlişki

İnme veya miyokard enfarktüsü gibi akut bir hadise yaşayan hastaların büyük bir kısmında, önceden var olan bir diyabet tanısı olmasa bile hiperglisemi gelişebilir[129]. Hiperglisemi, akut iskemik inme geçiren hastaların yaklaşık %40'ına eşlik ederek enfarkt alanının büyümesi ve hemorajik enfarkt dönüşümü dahil olmak üzere oluşan kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Elde edilen veriler, akut iskemik inme sırasındaki hipergliseminin iskemik hasarı; endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres ve bozulmuş fibrinoliz gibi potansiyel mekanizmalar ile artırdığı gösterilmiştir [10].

Çok çeşitli mekanizmalar akut hipergliseminin zararlı etkilerine katkıda bulunur. Bu mekanizmalardan biri olan endotel disfonksiyonu, hipergliseminin iskeminin oluşmasına ve kötü klinik tablo oluşturmada ana katkıyı sağlayan bir unsur olarak kabul edilebilir. Yüksek glikoz ortamında laboratuvar ortamında oluşturulan bir modelde yapılan gözlemlerde; yüksek glikoza maruz kalma beyindeki endotel geçirgenliğini arttırmaktaydı [130]. Aynı çalışmada yüksek glikoz maruziyetinin apoptotik hücre ölümünü artırdığı görülmüştür. Şimdiye kadar çok az çalışma hipergliseminin beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde apoptoz üzerindeki etkisini incelemiştir; bununla birlikte, insan kavernöz endotel hücreleri, insan koroner arter endotel hücreleri ve pankreatik adacık endotel hücreleri dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinde yüksek glikoza bağlı endotelyal apoptoz bildirilmiştir [131-133]. İki ana apoptoz yolu vardır: bunlar kaspaza bağımlı yol ve kaspazdan bağımsız yoldur. Yüksek glikoz maruziyeti, kaspaz-3'ün aktivitesini, proapoptotik peptitlerin ve sitokrom c'nin sitozole salınımını önemli ölçüde arttırdı. Hipergliseminin kaspaza bağımlı bir aktivasyon ile apoptotik hücre ölümüne yol açtığı gözlemlendi [134].

Hayvan modellerindeki serebral iskemi incelendiğinde hipergliseminin doku asidozu ve laktat üretimi yoluyla nöronal hasara yol açabileceği düşünülmektedir [135, 136]. Diyabetik hayvan modellerini kullanan çalışmalar, hiperglisemi ister kronik olsun

ister hastalık anında meydana gelsin inme hasarı ile olan ilişkisini ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki önemini vurgulamıştır [137]. Nedergaard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada. normoglisemi ile karşılaştırıldığında, hipoglisemik sıçanlarda enfarktüs hacminin azaldığı, akut diyabette değişmediği ve kronik diyabette arttığı görülmüştür [138]. Yapılmış olan diğer çalışmalarda, matrismetalloproteaz-9 (MMP-9) 'un artmasıyla ilişkili olan beyin iskemisi; tip 2 diyabetik farelerde daha büyük gri ve beyaz cevher hasarı, daha yüksek mortalite, artmış serebral ödem ve kötüleşen nörolojik sonuçlar ile seyrettiği görülmüştür [139, 140].

Hipergliseminin inmede yol açtığı kötü sonuçları sadece daha büyük enfarktılarla açıklamak eksik bir patogenezdır. Örneğin, Xing ve arkadaşları yaptığı çalışmayla hipergliseminin kan-beyin bariyeri geçirgenliğini ve hemorajik transformasyona dönüşümü artırdığı ve sonucu kötüleştirdiğini ancak enfarktüs hacmini etkilemediğini bildirmişlerdir [141].

Yüksek glikoz maruziyeti altında mitokondride morfolojik değişiklikler meydana gelir. Normal mitokondrinin bir belirteci olarak kullanılan immün boyanan HSP60'ların, yüksek glikoza maruz kalan hücrelerin mitokondrilerinde boyları kısalmış ve yanlış şekilde fragmente oldukları ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, mitokondride HSP60 birikimi değişmemiştir, bu da mitokondriyal değişikliklerin nicel yerine nitel olduğunu gösterir. Elektron mikroskopisiyle mitokondrideki değişikliklere bakıldığında; yüksek glikoz maruziyetinin mitokondrinin zar yapısını parçaladığı, vakumlar oluşturduğu ve kristalarda yapısal bozulmalara neden olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca, yüksek glikoza maruz kalan hücrelerde kontrol hücrelerine kıyasla belirgin bir mitokondri hipertrofisi gözlenmiştir. Ayrıca endoplazmik retikulumun, yüksek glikoz maruziyetiyle denatüre olan mitokondriye yakın bir alanda toplandığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, bazı yerlerde mitokondri içeren otofagosomal benzeri yapılar gözlenmiştir. Bu sonuçlar, yüksek glikoz maruziyetinin mitokondriyal morfolojide ciddi bozulmaya neden olduğunu göstermektedir [134].

Hiperglisemi durumunda; beyin hücrelerinde mitokondriyal bütünlük bozulur, MMP-9 sayısı artar, ATP'nin yapısı ve enerji üretimi bozulur, serbest oksijen radikallerinin sayısı artar. Bu nedenlerden dolayı öncelikle kan beyin bariyerinin yapısı bozulur, nöronal apoptoz indüklenir ve nihai sonuç olarak beyinde hipoksi ve iskemi

meydana gelir, ardından hemorajik transformasyona da yol açarak kötü klinik tablolara sebep olur [134, 139].

Arteriyel rekanalizasyon derecesi ve hızının tromboliz sonrası olumlu sonuç için en güçlü belirteçlerden biri olduğu bildirilmiştir. Hiperglisemi veya diabetes mellitus, daha düşük rekanalizasyon oranları ile ilişkilidir, bu da yüksek kan glikoz konsantrasyonu durumunda fibrinolitik yanıtın kötü yönde bozulmasına etki eder. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kanıtlara bakıldığında hem kronik hem de akut hipergliseminin pıhtılaşma aktivasyonuna katkısını desteklerken, hiperinsülinemi plazminojen aktivatör inhibitörünün üretimini arttırarak fibrinolitik aktiviteyi azaltır [142].

Hiperglisemi ve diabetes mellitus, trombolitik tedaviden sonra artmış sICH (semptomatik intrakranial kanama) riskiyle güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Yapılan deneysel çalışmalar, diyabetes mellitus ve hipergliseminin kan-beyin bariyerinin yapısını bozmaları ve mikrovasküler hasara neden olduklarından reperfüzyon sonrası hemorajik enfarktüs dönüşümünün artması ile ilişkili olduklarını göstermiştir [143]. İntravenöz trombolitik tedavisi verilen hastalarda hipergliseminin klinik sonuç üzerindeki zararlı etkisinin kan-beyin bariyerindeki bozulmaya ve ardından gelen sICH'ye ikincil olabileceği düşünülmektedir. Hipergliseminin penumbra alanını da hızla geri dönüşümsüz bir şekilde bozduğu görüşü de önem kazanmaktadır. Penumbra üzerindeki bu etki, hipergliseminin neden laküner inmede daha kötü sonuç ile ilişkili olmadığını da açıklayabilir, çünkü bu inme alt tipinde genellikle bir penumbra yoktur [144, 145]. Hiperglisemili hastalarda, belirgin olarak enfarktüs hacmi daha geniştir iyi yapılmış bir rekanalizasyona rağmen bu daha kötü bir klinik sonuca neden olabilir [146]. Her ne kadar kan akışının iskemik dokuya yeniden restorasyonu, penumbra alanını kurtarmak için gerekli olsa da reperfüzyonun kendisi de yaralanmaya neden olabilir ve hiperglisemi artan reperfüzyon hasarı ile ilişkilidir [147].

İntravenöz trombolitik tedavi verilen hastalarda başlangıçta yapılan tek bir ölçümle bile saptanan hipergliseminin, kötü sonuç ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, glikoz seviyelerinin, iskemik inmenin akut aşamasında dinamik değişikliklere uğrayabileceğini ve bu dalgalanmaların başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde inme şiddeti ile ilişkili olabileceğini öngörmek önemlidir. Önceki yapılan bir

çalışma, akut inmede hipergliseminin öncelikle inme şiddetini belirleyen bir belirteç bile olabileceğini düşündürmektedir [148].

İskemik inme ile birlikte görülen hipergliseminin inme sonrası kötü sonuç için kesin bir neden olduğu kanıtlanmamış olsa da hipergliseminin iskemik inmede bozulmuş rekanalizasyon ve reperfüzyon hasarı dahil olmak üzere serebral hasarı şiddetlendirebileceği çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır [149, 150]. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, kan basıncı değişkenliğinin ortalama kan basıncından daha fazla iskemik inmenin klinik sonuçları ile ilgili olduğunu gösterilmiştir [151, 152]. Benzer şekilde, kan şekeri değişkenliğinin sepsis gibi kritik hastalıklarda mortaliteyi öngörmede önemli bir faktör olduğu bulunmuştur [153, 154]. Akut inmenin başlangıç evresinde kan şekeri başlangıçta artarken, sonraki süreçte dalgalanmalar olabilir ve bu dalgalanmalar sonuca etki edebilir. Bu nedenle, seri kan glikoz ölçümleri ile glikoz seviyelerindeki değişiklikleri daha iyi takip edilir ve dolayısıyla sonucu tahmin etmeye yardımcı olabilir [155].

Serebral iske mi; membran depolarizasyonunu indükleyerek, beynin iyon dengesini ve nörotransmitterler arasındaki ilişkiyi bozar [156]. İskemik inmeden hemen sonra görülen hiperglisemide oluşmuş membran depolarizasyonunu daha da indükleyerek nöronal hasarı çok hızlı bir şekilde artırır, bu durum hiperglisemik bir ortamdaki penumbranın yaşam süresini de kısaltır [157].

İskemik İnmede Sık Kullanılan Klinik Ölçekler

Hekimler tarafından hasta dosyalarına yazılan muayene ve izlem notları gerek kişiler gerekse klinikler arasında farklılık göstermektedir. İnme şiddetinin belirlenmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun takibi açısından standardize edilmiş çeşitli ölçekler geliştirilmiştir.

Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS) inme şiddetini ölçmek için kullanılan 11 maddelik bir değer düşüklüğü ölçeğidir. Rekombinant doku plazminojen aktivatörünün akut iskemik inmelerde kullanımı artınca verilen tedavinin sonuçlarının takibinde de bu ölçeğin kullanımı

yaygınlaşmıştır. Mevcut Ulusal İnme Vakfı kılavuzlarında, NIHSS acil servislerdeki inme şiddetini değerlendirmek için geçerli bir araç olarak önerilmektedir. NIHSS şu alanları içermektedir; bilinç düzeyi, horizontal göz hareketleri, görme alanı, yüz kaslarındaki pareziyi, üst ekstremitelerin motor gücü, alt ekstremitelerin motor gücü, duyu muayenesi, ekstremitate ataksisi, afazi, dizartri ve ihmal. Her alan, 0 ila 2, 0 ila 3 veya 0 ila 4 arasında değişen bir sıra ölçeğinde puanlanır. Alanlar 0 ila 42 arasında değişen bir toplam puanla toplanır (puan ne kadar yüksekse, inme o kadar şiddetli olur). NIHSS'in inme sonrası sonuçları tahmin etme açısından da önemlidir. Klinisyenlerin hastalara doğru bilgi sağlamasına, tedavi için gerçekçi hedefler belirlemesine ve taburculuk planlamasına yardımcı olur [41]

Tablo 7: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği

1a- Bilinç Düzeyi	0= Alert 1= Hafif uyarıya cevap veriyor 2= Ağrılı uyarana cevap veriyor 3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var
1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın?) (Hangi aydayız?)	0= İki soruya cevap 1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, disatri, dilimizi bilmiyor) 2= İki soruya da yanlış cevap
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa) (Sağlam eli aç kapa)	0= İkisini de yapıyor 1= Birisini yapıyor 2= Hiçbirisini yapamıyor
2- Bakış	0= Normal 1= Parsiyel bakış parezisi, bir ya da iki gözde anormal bakış 2= Zorunlu bakış, total parezi
3- Görme Alanı	0= Vizüel kayıp yok 1= Parsiyel hemianopi 2= Komplet hemianopi 3= Bilateral hemianopi veya körlük
4- Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağrılı uyarana mimik yanıtı)	0= Yok 1= Hafif paralizi, asimetrik gülümseme 2= Alt yüzde parsiyel paralizi 3= Yüzün üst ve altında tam paralizi
5- Motor (Kollar)	0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil 2= Graviteye direnemiyor 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
6- Motor (Bacaklar)	0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil 2= Graviteye direnemiyor 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
7- Ekstremitede Ataksi	0= Yok (ya da hemiplejik) 1= Üst veya alt ekstremitede var X= değerlendirilemiyor. 2= Hem üst hem alt ekstremitede var
8- Duyu	0= Normal 1= Hafif-orta şiddette kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor 2= Tam kayıp hasta dokunuşu bile algılamıyor
9- Konuşma	0= Normal 1= Hafif-orta şiddette afazi (anlaşılr değil) 2= Ciddi afazi (hiç bilgi alış veriş yok) 3= Tamamen sessiz veya komada 10
10- Dizatri	0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizatri 2= Anlaşılmaz artikülasyon veya sessiz
11- İnkar (Neglect)	0= Yok 1= Parsiyel neglect 2= Total neglect

Tablo 8: Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi endikasyonları

- İnme semptomları başladıktan 4,5 saat içinde başvurmuş olmak
- NIHSS ile nörolojik defisitinin saptanmış olması
- BBT ile intrakraniyal kanamanın olmadığına gösterilmesi
- Kontrendikasyonların hiçbirinin olmaması

Tablo 9: Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Kesin Dışlama Kriterleri (i.v r-tPA verilmez):

- Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise
- Görüntülemeye herhangi bir tip akut (intracerebral, subaraknoid, subdural) kanama
- BBT de demarke ve geniş hipodansite
- Sistolik kan basıncı > 185 mmHg veya diyastolik kan basıncı 110 mmHg
- Trombositopeni <100.000 mm³
- INR>1.7
- aPTT>40 saniye
-

Göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri, ama hastaların çoğu için i.v r-tPA uygundur (i.v r-tPA verilebilir):

- Tedavi için onam verilmemesi
- Başlangıç zamanının belirlenememiş olması
- Uyanma anında fark edilen inme
- Son 3 ay içinde kranio / spinal cerrahi
- Son 3 ay içinde kranio / spinal travma
- Son 3 ay içinde iskemik inme
- Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama
- Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama
- Son 3 hafta içinde majör cerrahi
- Son 2 hafta içinde majör sistemik travma
- Son 1 hafta içinde komprese edilemez arter ponksiyonu
- İntrakranial kanama öyküsü
- Son 7 gün içinde dural ponksiyon
- NOAK (non-Vitamin K antagonisti oral anti koagülan) kullanımı (son 48 saatte değil ise)
- Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz
- İleri karaciğer yetmezliği, siroz
- Aort diseksiyonu
- İnfektif endokardit
- Sistemik malignite
- İntrakranial intraaksiyel tümör veya kitle
- İntrakranial AVM
- Yaygın ön duvar STEMİ
- Perikardit
-

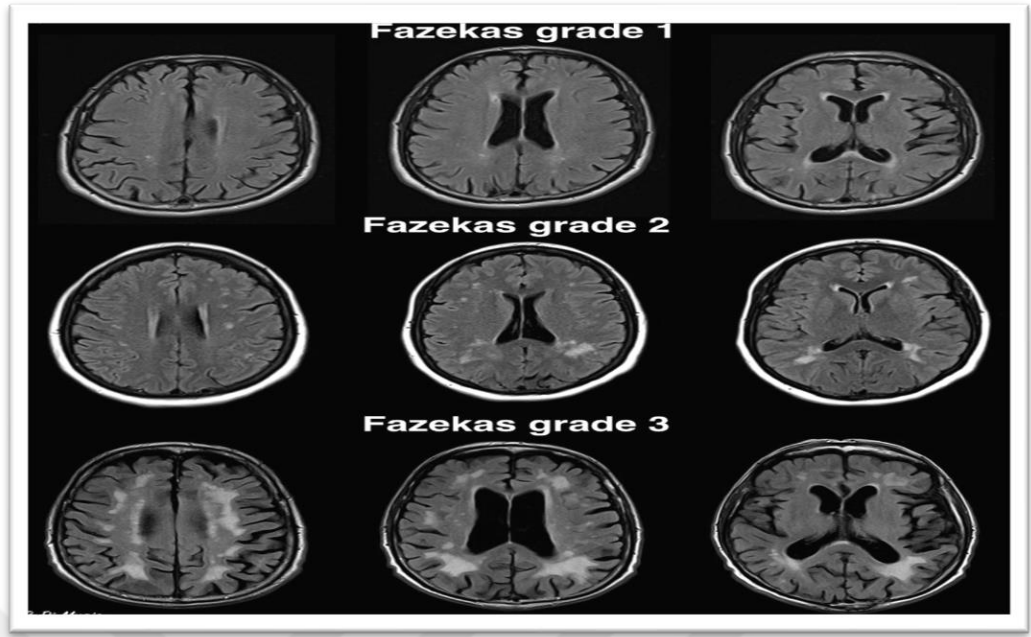
Dışlama kriteri değildir (i.v r-tPA verilebilir):

- BBT’de hiperdens arter işareti
- Minör inme (NIHSS<5) veya majör inme (NIHSS>22)

-
- Hızlı düzelen hasta
 - İnsidental intrakranial anevrizma
 - Ekstra-aksiyel intrakranial tümör
 - Servikal arter diseksiyonu
 - Intrakranial arter diseksiyonu
 - İleri yaş (>80 yıl)
 - Demans
 - Epileptik nöbet
 - Mobilitiyi engellemeyen özürllülük
 - Hiperglisemi- hipoglisemi
 - Menstrüel kanama
 - Hamilelik
 - Post partum 14 gün
 - Akut MI (non-STEMI, post/inf STEMI)
 - İntrakardiyak trombus
 - Diyabetik retinopati
 - Son 7 gün içinde aspirin ve /veya klopidoğrel kullanımı
 - İ.V heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT < 40sn)
 - Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT<40 sn, Anti-faktör Xa normal)
-

Türk Nöroloji Derneği Bevin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi Dosyası ve güncel AHA klavuzundan alınmıştır.

Fazekas skorlaması: Hastaların hastaneye ilk başvuruları sırasında çekilen nörogörüntülemeleri (BBT ve/veya MRG) üzerinden periventriküler beyaz cevher lezyon yükü Fazekas ölçeği kullanılarak skorlandı. Bu ölçek beyaz cevher hastalığının şiddetini tanımlamak için en yaygın kullanılır. Ölçek beyaz maddeyi periventriküler ve derin beyaz maddeye ayırır ve her bölgeye lezyonların büyüklüğüne ve birleşmesine bağlı olarak 0 ile 3 arasında bir puan verilir. Puan arttıkça lezyon sıklığı ve yaygınlığı da artmaktadır [158].



Periventriküler Beyaz Cevher Hiperintensitelerinde Evreleme	
EVRE	BULGU
0	Periventriküler beyaz cevher hiperintensitesi yok
1	Frontal veya oksipital şapka(cap) ya da lateral ventrikül duvarında ince bant şeklinde hiperintensite
2	Lateral ventrikülü saran düzgün halo şeklinde hiperintensite
3	Derin beyaz cevhere uzanan irregüler hiperintensiteler

Şekil 2: Fazekas Skorlaması

İskemik inmenin takibi esnasında görülen klinik bozulma; tekrar etmiş bir iskemik inme, serebral perfüzyon basıncındaki azalma, gelişmiş olan ödemin kitle etkisi gibi çeşitli nedenlerle ilişkili olabileceği, nörogörüntülemelerde tespit edilen serebral kanamanın klinik bozulmanın sebebi olmayabileceği, intraserebral kanamanın klinik bozulmanın öncesinde de mevcut olabileceği, iskemi gelişmiş ve bu sebeple fonksiyonel anlamda ölü olan beyin dokusundaki miktarda küçük kanamaların hastanın kliniğini çok geriye götürmeyeceği fikri savunulmuştur [159]. İlk başlarda Pessin ve arkadaşları ile Hacke ve arkadaşları oluşmuş olan lezyonları radyolojik anatomisine göre hemorajik infarkt ve parankimal hematomların şeklinde bir ayrım önermişlerdir. ECASS araştırmacıları, trombolitik sonrası hemorajik transformasyonları, Pessin ve arkadaşlarına benzer şekilde radyolojik kriterlere göre kategorilere ayırmışlar ve bunları

trombolitik ilişkili hemorajik transformasyon için güvenli sonlanım noktaları olarak kullanılmışlardır [159, 160].

Tablo 10: ECASS I ve II'nin tanımlamalarına göre kanamaların sınıflaması

Hemorajik infarkt (Hİ):	Yer kaplayıcı etkisi olmayan peteşial kanama/ infarkt
Hİ Tip 1:	Küçük peteşiyel kanamalar (infarktın sınırlarında)
Hİ Tip 2:	Daha birleşme eğiliminde olan peteşiler (infarktın içinde)
Parankimal hematoma (PH):	Yer kaplayıcı etkisi olan kanama
PH Tip 1:	İnfarkt alanının %30 dan azını kaplayan, hafif derecede yer kaplayıcı etkisi olan kanama
PH Tip 2:	Belirgin yer kaplayıcı etkisi olup, infarkt alanının %30'undan fazlasını kaplayan kanama

Modifiye Rankin Skalası: İnme geçirmiş hastalarda çok sık kullanılan bir skaladır. Hastanın günlük aktivitelerini yapabilmesine göre fonksiyonel durumunu ölçen işlevsel bir sonuç ölçütüdür. Bu skalaya göre hastalara 0 ile 6 puan arasında bir puan verilerek değerlendirilir. 0 puan hiç semptom olmamasını gösterirken 6 puan ölümü gösterir.

Tablo 11: Modifiye Rankin Skalası

PUAN	TANIMLAMA
0	Semptom yok
1	Belirgin defisit yok Hasta semptomlarına rağmen bütün gündelik yaşam aktivitelerini normal düzeyde yapıyor. Eski işine dönebilir/mesleğini yapabilir.
2	Hafif defisit Geçmişte yaptığı bütün olağan aktiviteleri ve görevleri yapamıyor ama herhangi bir yardım olmadan gündelik yaşam aktivitelerini yerine getirebiliyor. Gündelik yaşamda bağımsız
3	Orta derecede defisit Gündelik yaşam aktiviteleri için yardıma ihtiyaç duyuyor ama yardımsız olarak yürüeyebiliyor.
4	Ağır defisit Yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
5	Çok ağır defisit Yatağa bağımlı, inkontinans ve sürekli hemşire bakımına ve dikkatine muhtaç.
6	Ölüm

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 2015 Ocak ayı ile 2019 Eylül ayı arasında iskemik inme tanısı konulup intravenöz trombolitik tedavi uygulanan nöroloji servis veya nöroloji yoğun bakımda takibi yapılan 90 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İntravenöz trombolitik tedaviden sonra endovasküler tedavi yapılan ve saat başı kan şekeri takibi yapılamamış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemiz acil servisine ilk 4,5 saatte akut inme kliniğiyle başvuran hastalar acil bir şekilde nöroloji doktorları tarafından değerlendirilmektedir.

- NINDS çalışması ile diğer randomize çalışmaların bulguları ışığında oluşturulan Türk Nöroloji Derneği Beyin Damar Hastalıkları Çalışma Grubu'nun Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi Dosyası ve Van YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı'nın Trombolitik Tedavi ve Onam Formu eşliğinde hastaların yakınmalarının başlangıç saati ve hastaneye başvuru saati kaydedilip hastanın yakınlarına detaylı bilgi verilerek hızlı bir şekilde aydınlatılmış onam alındı.
- Başvuru esnasında, trombolitik tedavi başladıktan sonraki takiplerde ve 24 saat sonrada iskemik inmenin değerlendirmesi için kullanılan NIHSS değeri hesaplandı (Tablo 7).
- İntravenöz trombolitik tedavinin endikasyonları ve kontrendikasyonları (Tablo 8 ve Tablo 9) evet ve hayır şeklinde değerlendirildi.
- Laboratuvar testi olarak ; kan glikozu, tam kan sayımı, koagülasyon testleri (PT, aPTT ve INR), böbrek fonksiyonlarını değerlendiren testler ve elektrolit değerleri çalışılmaktadır. İşleme başlamadan öncede bütün hastalara EKG çekimi yapıldı ve oksijen satürasyon değerleri ölçüldü. Tedaviye başlamak için sadece kan glikozunun sonucu beklenebilir diğer tetkiklerin sonucu beklenmemektedir. Warfarin kullanıyorsa INR ve trombosit sayısı kontrol edilmelidir.
- İntrakranial kanamayı ekarte etmek amacıyla acil BBT çekildi ve hastane şartları uygunsa vakit kaybı olmayacaksa hastalara difüzyon MRG çekildi. Akut iskemik inmeli hastaların endovasküler tedaviye yönlendirilebilmesi için beyin ve boyun BT anjiografi hızlı bir şekilde çekilmektedir. Geriye dönük olarak

yaptığımız çalışmada tanı anında yapılan nörogörüntülemeler Fazekas skorlamasıyla hastalarda var olan periventriküler beyaz cevher lezyon yükü değerlendirildi. (Şekil 2)

- Trombolitik tedavi endikasyonlarına sahip ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda, hasta ve/veya yakınına hızlı ve anlaşılır şekilde detaylı bilgi verilerek mümkünse görüşme tanığının eşliğinde intravenöz trombolitik tedavi bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı.
- Tedavi kararı verilen hastaya tedavi devam ederken ve sonrası girişimsel işlemlerdeki kanama riskinin yüksek olması sebebiyle iki adet damar yolu açıldı, mesane sondası ve gereklilik halinde nazogastrik sonda takıldı.
- Zaman kaybı yaşamadan intravenöz alteplaz; iskemik inmenin akut tedavisinde önerilen dozda (0,9 mg/kg, maksimum dozu 90 mg) ve önerilen verilme şekliyle (toplam dozun %10'u başlar başlamaz intravenöz bolus şeklinde geriye kalan ise 60 dakika sürede infüzyon halinde) uygulandı.

Tedavi sonrasındaki takip kılavuzların önerilerine uyularak yapıldı[7, 8, 40, 161].

Bu önerilere göre:

- Hastalar nöroloji yoğun bakım ünitesine veya nöroloji servisine alınarak monitorize edildi.
- Tedavi başladıktan sonra; nörolojik muayene, bilinç değişikliği, kan basıncı, nabız, vücut sıcaklığı, oksijen saturasyonu ve solunum sayısı ilk 2 saat boyunca 15 dakika aralıklarla, sonra 6. saate kadar 30 dakika aralıklarla ondan sonra saat başı yapıldı. (Çalışmamızda bu parametrelere ek olarak saat başı kan şekeri takibi de yapılmıştır.)
- Tedavinin uygulandığı esnada veya sonrasında NIHSS değerinde 4 puan veya fazla düşme ile ölçülen nörolojik kötüleşme halinde ya da akut hipertansiyon, şiddetli baş ağrısı, bulantı veya kusma gözlemlenmesi durumunda acil kontrastsız BBT çekildi.
- Semptomatik intraserebral kanama görülen hastalarda kriyopresipitat veya traneksamik asit ile trombosit süspansiyonu güncel kılavuzların önerilerine uygun bir şekilde verildi.
- Tedaviye başlamadan önce kan basıncı 185/110 mmHg değerinin altına tutmak için Türk Nöroloji Derneği İnme ve Tedavi kılavuzundaki antihipertansif tedavi

önerilerine göre müdahale edildi. Tedavi bittikten sonrada sürekli kan basıncı takibi yapılarak ilk 24 saatte 180/105 mmHg değerinin altında tutulmaya çalışıldı.

- Tedavi öncesi kan şekeri <60 mg/dl olan hastaların hipoglisemisi düzeltildi hiperglisemisi mevcut hastalarda da alteplaz tedavisine başlandıktan sonraki ilk 24 saatte kan şekerinin 140 mg/dl' ye yakın değerlerde tutulması planlandı.
- Tedavinin 24. saatinde tüm hastalara kontrol BBT çekildi. (Çalışmamızda 24 saat sonraki kontrol BBT lerde kanama olup olmadığına bakıldı. Kanamalar ECASS I ve ECASS II kanama sınıflandırmasına göre değerlendirildi. (Tablo 10)
- Hastanedeki takiplerinde 24. saatte NIHSS, taburculuk esnasındaki modifiye rankin skoru (mRS) (Tablo 11) değerleri kayıt edildi, 90.günde mRS değerleri kayıt edildi. (hastalar telefonla aranıp muayene için polikliniğe çağırıldılar)

İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, Mann-whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2015- Eylül 2019 tarihleri arasında Van YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezine semptom sonrası ilk 4,5 saat içerisinde başvuran, klinik ve nörogörüntüleme sonrası iskemik inme tanısı konulan, 18-90 yaş arası İV rt-PA tedavisi için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan ve bu tedavinin uygulandığı hastalar dahil edilmiştir. İntravenöz trombolitik tedaviden sonra endovasküler tedavi yapılan ve saat başı kan şekeri takibi yapılamamış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

38'i (%42,2) erkek ,52'si (%57,8) kadın olan toplam 90 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 33 ile 88 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $68,2 \pm 10,9$ yılıdır. Hastaların tanı anındaki fazekas skorlamaları hesaplandı ve hastalar fazekas 0-I ve fazekas II-III olarak iki gruba ayrıldı. Fazekas 0-I grubunda 40 (%44,4) fazekas II-III grubunda 50 (%55,6) hasta yer aldı. Tedavi öncesi hastaların 26'sının (%28,9) NIHSS değerleri 0-8 puan, 21'inin (%23,3) NIHSS değerleri 9-14 puan, 43'ünün (%47,8) NIHSS değerleri 15-30 puan olduğu tespit edildi. 24. saatin sonunda hastaların 42'sinin (%46,7) NIHSS değeri 0-8 puan, 17'sinin (%18,9) NIHSS değeri 9-14 puan ve 31'nin (%34,4) NIHSS değeri 15-30 puan olduğu görüldü. 24. saatin sonunda hastaların çekilen kontrol BBT leri incelendiğinde; 63'ünde (%70,0) kanama (parankimal hematoma ve hemorajik transformasyon) görülmezken, 27'sinde (%30,0) kanama tespit edildi. Hastaların hem çıkış/taburculuk mRS leri hem de 3. aydaki mRS skorları hesaplandı. Çıkış/taburculuk mRS ortalaması $3,0 \pm 2,3$ iken 3. aydaki mRS $2,6 \pm 2,4$ olarak bulundu. Tablo 12'de bu bulgular gösterilmiştir.

Tablo 12: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve nörogörüntüleme özellikleri

		Min-Mak			Medyan	Ort.±s.s./n-%		
Yaş		33,0	-	88,0	69,0	68,2	±	10,9
Cinsiyet	Kadın					52		57,8%
	Erkek					38		42,2%
Fazekas	0-I					40		44,4%
	II-III					50		55,6%
NIHSS		2,0	-	28,0	14,0	14,2	±	6,9
NIHSS	0-8					26		28,9%
	9-14					21		23,3%
	15-30					43		47,8%
24.saat NIHSS		0,0	-	29,0	10,0	11,3	±	8,9
24.saat NIHSS	0-8					42		46,7%

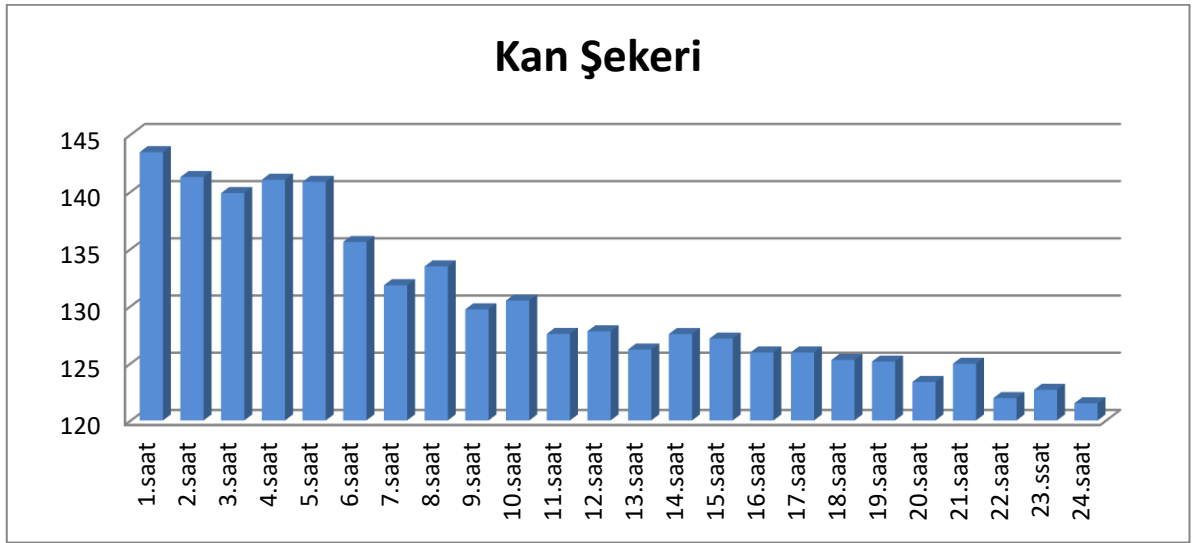
	9-14				17		18,9%
	15-30				31		34,4%
3.Ay mRS	0,0	-	6,0	2,0	2,6	±	2,4
Çıkış mRS	0,0	-	6,0	2,0	3,0	±	2,3
Kanama	(-)				63		70,0%
	(+)				27		30,0%

Hastalara intravenöz trombolitik tedavi verilmesi anında ve 24 saatlik takip boyunca her saat başı kan şekeri değerleri ölçüldü. Kan şekerinin ortalama değeri 140 mg/dl ve 140 mg/dl üstü olan hastalar bir grup, 140 mg/dl' nin altındaki değerlerdeki hastalarda bir grup yapılarak hastalar iki gruba ayrıldı. Hastaların 32'sinin(%35,6) kan şekeri ortalaması 140 mg/dl'nin altındayken,58'nin (%64,4) kan şekeri 140 mg/dl ve 140 mg/dl'nin üstü değerinin üstündeydi. Hastaların saatlik kan şekeri takiplerinin saatlik değişimi, minimum, maximum, medyan ve ortalama değerleri Tablo 13'te ve Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Hastaların saatlik kan şekeri takipleri

	Min-Mak			Medyan	Ort.±s.s./n-%		
Kan Şekeri	<140				32		35,6%
	≥140				58		64,4%
Kan Şekeri							
1.saat	83,0	-	305,0	125,0	143,5	±	51,7
2.saat	76,0	-	308,0	126,0	141,3	±	54,1
3.saat	85,0	-	306,0	126,5	139,9	±	51,0
4.saat	73,0	-	308,0	128,0	141,0	±	49,3
5.saat	80,0	-	301,0	127,5	140,9	±	45,8
6.saat	80,0	-	299,0	124,5	135,6	±	42,6
7.saat	58,0	-	285,0	124,0	131,8	±	44,2
8.saat	80,0	-	289,0	124,5	133,5	±	40,9
9.saat	80,0	-	279,0	124,5	129,7	±	36,5

10.saat	80,0	-	284,0	121,0	130,5	±	36,6
11.saat	66,0	-	289,0	120,0	127,6	±	38,1
12.saat	68,0	-	260,0	123,5	127,8	±	35,2
13.saat	69,0	-	270,0	120,0	126,2	±	35,9
14.saat	78,0	-	274,0	120,0	127,6	±	37,3
15.saat	74,0	-	275,0	119,5	127,2	±	38,4
16.saat	75,0	-	278,0	113,0	125,9	±	38,7
17.saat	75,0	-	279,0	114,0	125,9	±	37,7
18.saat	69,0	-	289,0	116,0	125,3	±	36,5
19.saat	70,0	-	269,0	119,0	125,1	±	34,6
20.saat	70,0	-	270,0	120,0	123,4	±	35,6
21.saat	69,0	-	276,0	111,0	125,0	±	37,8
22.saat	70,0	-	274,0	111,0	122,0	±	35,6
23.saat	66,0	-	271,0	113,5	122,7	±	35,1
24.saat	65,0	-	279,0	112,5	121,5	±	34,5

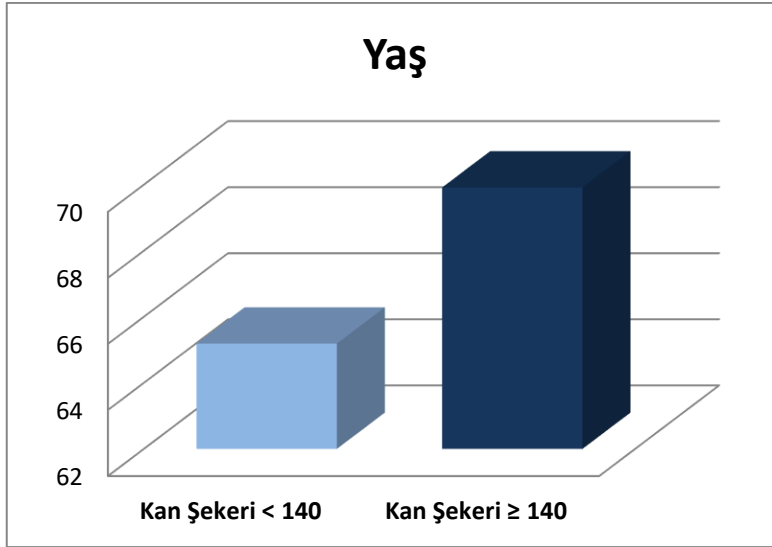


Grafik 1: Hastaların kan şekerlerinin 24 saat içindeki değişimi

Kan şekeri ≥ 140 mg/dl olan grupta hastaların yaşı kan şekeri 140 mg/dl altı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Çalışmamızda yer alan hastaların kan şekeri ve yaş ilişkisinin sonuçları Tablo 14’te ve Grafik 2’de sunulmuştur.

Tablo 14: Çalışmamızda yer alan hastaların kan şekeri ve yaş ilişkisinin sonuçları

	Kan Şekeri < 140			Kan Şekeri ≥ 140			p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan		Ort.±s.s./n-%	Medyan		
Yaş	65,2 ± 10,6	65,0		69,9 ± 10,8	71,5		0,041 ^m



Grafik 2: Çalışmamızda yer alan hastaların kan şekeri ve yaş ilişkisinin sonuçları

Kan şekeri < 140 mg/dl ve ≥140 mg/dl olan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Tablo 15: Çalışmamızda yer alan hastaların kan şekeri ve cinsiyet ilişkisinin sonuçları

		Kan Şekeri < 140		Kan Şekeri ≥ 140		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kadın	20	62,5%	32	55,2%	0,500 ^{x²}
	Erkek	12	37,5%	26	44,8%	

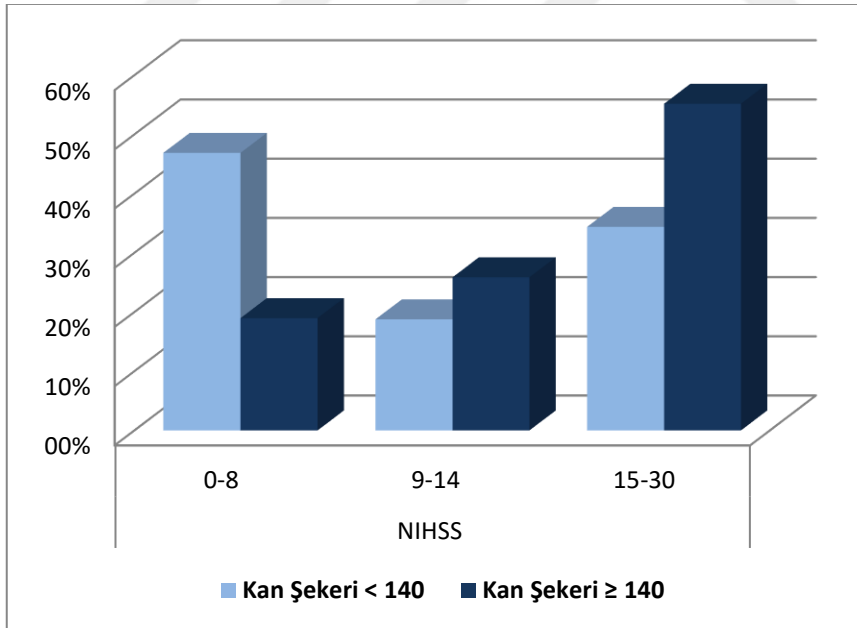
Kan şekeri 140 mg/dl ve üstü olan grupta hem başlangıç NIHSS değeri hem de 24. saatteki NIHSS değeri kan şekeri 140 mg/dl altı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Kan şekeri 140 mg/dl altı olan grupta 24.saat NIHSS skoru başlangıç NIHSS değerine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Kan şekeri 140 mg/dl ve üstü olan grupta 24.saat NIHSS skoru başlangıç NIHSS değerine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Kan şekeri 140 mg/dl ve üstü olan grupta 24. saat NIHSS değerindeki düşüş, kan şekeri 140 mg/dl altı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Bu bulgular Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Başlangıç ve 24. Saatteki NIHSS değerlerinin kan şekeri yüksek (≥140 mg/dl) ve düşük (<140 mg/dl) olan gruplarla ilişkisi

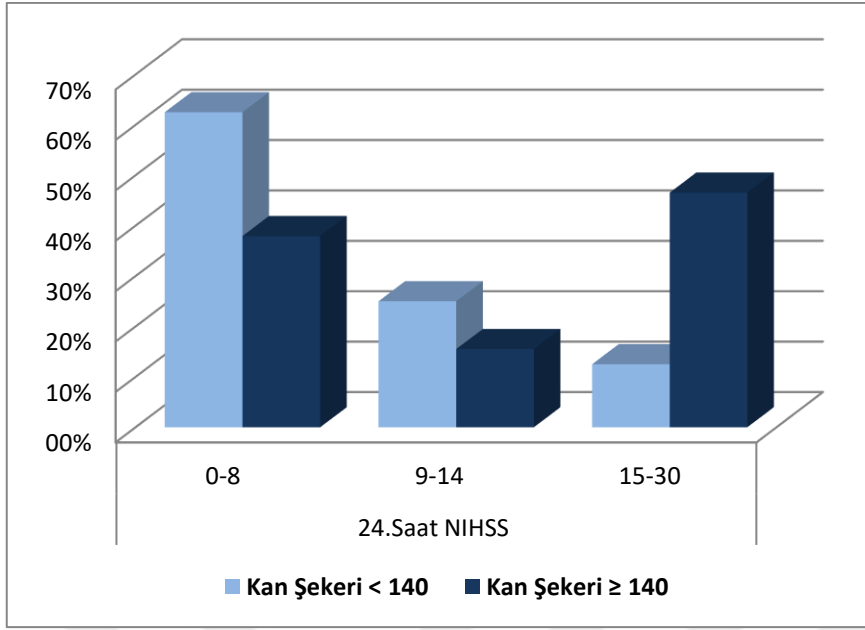
		Kan Şekeri < 140		Kan Şekeri ≥ 140		P
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
NIHSS		12,3 ± 6,5	10,0	15, ± 7,0	15,5	0,03 ^m
24.saat NIHSS		7,0 ± 7,4	4,0	13, ± 8,8	14,0	0,00 ^m
24.NIHSS		5,3 ± 4,7	5,5	1,6 ± 4,2	1,0	0,00 ^m
Grup	İçi	0,000 ^w		0,008 ^w		
NIHS S	0-8	15	46,9%	11	19,0	0,02 ^x
	9-14	6	18,8%	15	25,9	0 ²
	15-30	11	34,4%	32	55,2	
24.saat NIHS S	0-8	20	62,5%	22	37,9	0,03 ^x
	9-14	8	25,0%	9	15,5	1 ²
	15-30	4	12,5%	27	46,6	

^m Mann-whitney u test / ^x Ki-kare test / ^w Wilcoxon test

0-8 puan,9-14 puan ve 15-30 puan şeklinde sınıflandırılan NIHSS gruplarının kan şeker 140 mg/dl ve üstü olan grupta NIHSS puanları yüksek olan hastaların daha yüksek oranda bulunduğu, kan şekeri 140 mg/dl altı olan grupta da NIHSS puanları düşük olan hastaların daha yüksek oranda bulunduğu görüldü. Hem başlangıç NIHSS’de hem de 24. saatteki NIHSS’de benzer dağılım görüldü. Bu bulgular Grafik 3 ve Grafik 4’sunulmuştur.



Grafik 3: Tedaviye başlama anındaki NIHSS gruplarının kan şekeri değerlerine göre dağılımı.



Grafik 4: 24.saatteki NIHSS gruplarının kan şekeri değerlerine göre dağılımı

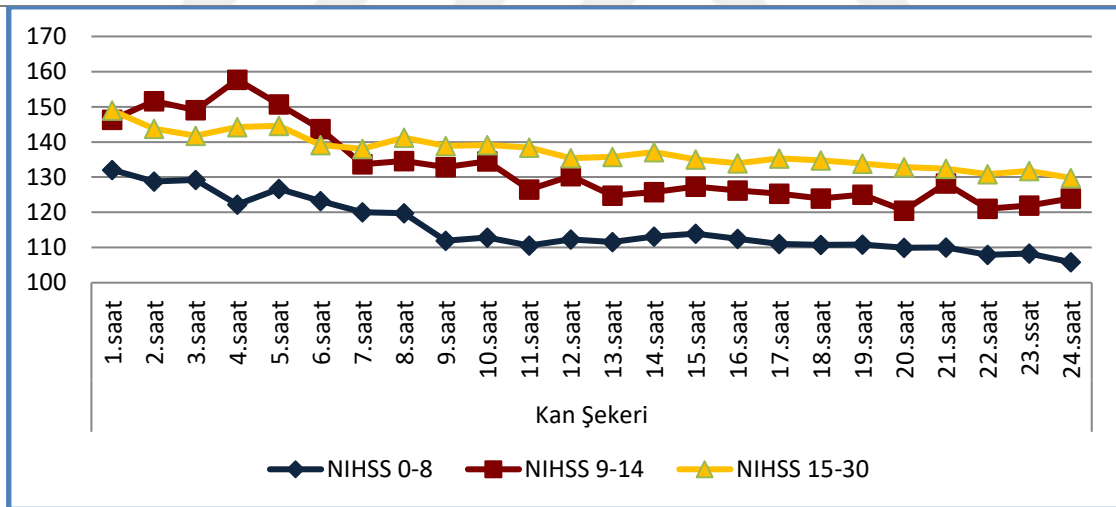
Başlangıç NIHSS değeri 9-14 ve başlangıç NIHSS değeri 15-30 olan grupta tüm saat başı kan şekeri değerleri başlangıç NIHSS değeri 0-8 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Başlangıç NIHSS değeri 9-14 ve başlangıç NIHSS değeri 15-30 olan gruplar arasında tüm saat başı kan şekeri değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Bu bulgular Tablo 17 ve Grafik 5'te sunulmuştur.

Tablo 17: Başlangıç NIHSS grupları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

	NIHSS 0-8				NIHSS 9-14				NIHSS 15-30				p
	Ort.±s.s.		Med		Ort.±s.s.		Med		Ort.±s.s.		Med		
Kan Şekeri													
1.saat	132, ± 60, 110, 146, ± 44, 125, 148, ± 49, 134, 0,01	1	8	0	3	0	0	9	3	0	9	K	
2.saat	128, ± 58, 109, 151, ± 49, 138, 143, ± 53, 138, 0,02	7	5	0	6	1	0	8	4	0	8	K	
3.saat	129, ± 55, 105, 149, ± 45, 139, 141, ± 50, 132, 0,04	2	5	0	1	3	0	8	8	0	8	K	
4.saat	122, ± 56, 105, 157, ± 46, 142, 144, ± 43, 136, 0,00	2	0	0	7	3	0	3	5	0	2	K	
5.saat	126, ± 48, 110, 150, ± 39, 145, 144, ± 45, 130, 0,01	7	8	0	7	7	0	6	7	0	3	K	
6.saat	123, ± 48, 105, 143, ± 38, 139, 139, ± 40, 127, 0,01	2	1	5	7	9	0	1	1	0	2	K	
7.saat	120, ± 40, 108, 133, ± 40, 127, 138, ± 47, 128, 0,04	0	0	5	7	9	0	0	6	0	3	K	
8.saat	119, ± 39, 107, 134, ± 24, 132, 141, ± 46, 130, 0,02	7	1	0	6	4	0	2	7	0	6	K	
9.saat	111, ± 32, 100, 132, ± 23, 130, 138, ± 40, 130, 0,00	9	0	5	9	5	0	9	8	0	1	K	
10.saat	112, ± 32, 99,5, 134, ± 25, 135, 139, ± 40, 125, 0,00	9	6		5	5	0	1	2	0	1	K	
11.saat	110, ± 31, 101, 126, ± 28, 132, 138, ± 42, 124, 0,00											K	

	5	8	5	5	6	0	4	2	0	1	
12.saat	112, ± 3	32, 7	100, 5	130, ± 3	19, 0	130, 0	135, ± 4	38, 0	124, 0	0,00 6	K
13.saat	111, ± 5	35, 4	103, 5	124, ± 8	20, 7	121, 0	135, ± 8	39, 3	126, 0	0,00 3	K
14.saat	113, ± 2	39, 9	101, 0	125, ± 8	21, 4	122, 0	137, ± 1	39, 4	127, 0	0,00 4	K
15.saat	114, ± 0	43, 2	102, 0	127, ± 3	25, 2	129, 0	135, ± 0	39, 2	125, 0	0,00 8	K
16.saat	112, ± 5	40, 1	104, 0	126, ± 2	26, 0	120, 0	133, ± 9	41, 5	125, 0	0,01 8	K
17.saat	111, ± 0	37, 7	102, 5	125, ± 3	28, 4	118, 0	135, ± 3	39, 3	126, 0	0,00 4	K
18.saat	110, ± 7	35, 5	105, 0	124, ± 0	26, 3	121, 0	134, ± 7	38, 9	129, 0	0,00 4	K
19.saat	110, ± 8	32, 8	107, 0	125, ± 0	26, 5	123, 0	133, ± 9	36, 8	125, 0	0,00 7	K
20.saat	109, ± 9	33, 7	101, 5	120, ± 5	27, 1	122, 0	132, ± 9	38, 2	128, 0	0,01 7	K
21.saat	110, ± 0	32, 1	100, 5	128, ± 2	37, 8	122, 0	132, ± 4	39, 1	121, 0	0,01 7	K
22.saat	108, ± 0	32, 0	100, 5	121, ± 0	26, 2	120, 0	130, ± 9	39, 2	123, 0	0,01 8	K
23.saat	108, ± 3	31, 7	99,0	121, ± 9	22, 5	120, 0	131, ± 7	39, 5	120, 0	0,01 3	K
24.saat	105, ± 8	30, 4	98,0	124, ± 0	21, 5	125, 0	129, ± 8	39, 1	116, 0	0,00 2	K

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)



Grafik 5: Başlangıç NIHSS grupları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Hastalardan 24.saat NIHSS değeri 9-14 olanlar ile 24. saat NIHSS değeri 0-8 olanlar arasında saat başı kan şekeri değerlerinden hiçbirinde anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 18, Grafik 6)

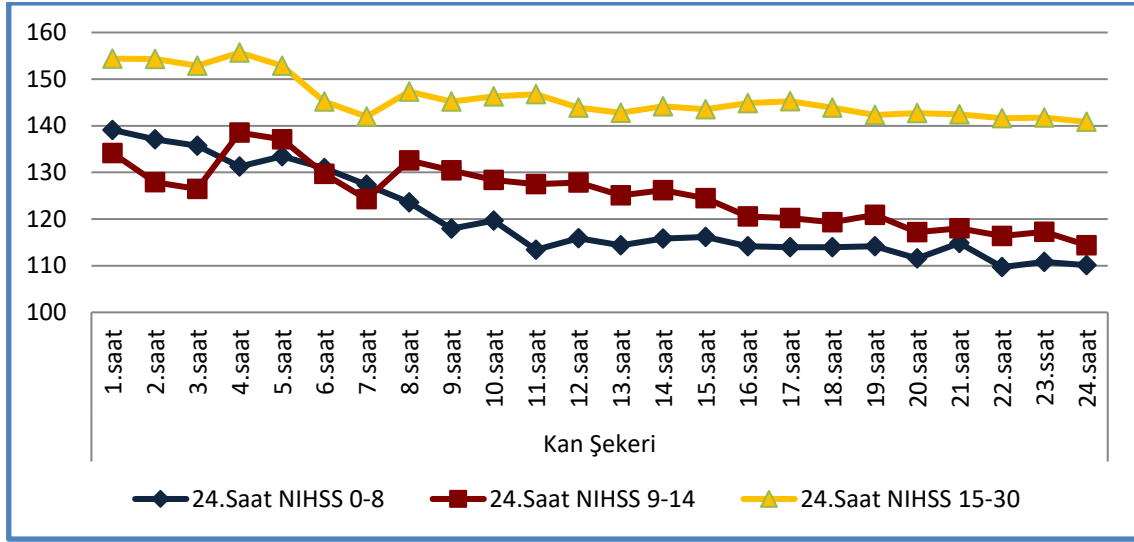
Hastalardan 24. saat NIHSS değeri 15-30 olan grupta 7. saatteki hariç olmak üzere tüm saat başı kan şekeri değerleri yirmi dördüncü saat NIHSS değeri 0-8 olan

gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Bu iki grup arasındaki 7.saat kan şekeri değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 18, Grafik 6)

24. saat NIHSS değeri 15-30 olan grupta 14.saat, 15.saat, 16.saat, 17.saati, 18.saat, 19.saat, 20.saat, 21.saat, 22.saat, 23.saat, 24.saat kan şekeri değerleri 24. saat NIHSS değeri 9-14 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Geri kalan saatlerdeki kan şekeri değerlerinde anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 18, Grafik 6).

Tablo 18: 24.saatteki NIHSS grupları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

	24.Saat NIHSS 0-8				24.Saat NIHSS 9-14				24.Saat NIHSS 15-30				p	
	Ort.±s.s.		Med		Ort.±s.s.		Med		Ort.±s.s.		Med			
Kan Şekeri														
1.saat	139,1	±	57,3	115,0	134,2	±	31,8	124,0	154,4	±	52,0	134,0	0,048	^K
2.saat	137,1	±	58,5	112,5	127,9	±	45,6	124,0	154,3	±	50,9	145,0	0,044	^K
3.saat	135,7	±	55,0	112,5	126,5	±	33,9	122,0	152,9	±	51,6	144,0	0,041	^K
4.saat	131,3	±	56,3	109,5	138,5	±	30,4	128,0	155,7	±	45,0	151,0	0,008	^K
5.saat	133,5	±	49,2	110,0	137,1	±	31,0	128,0	152,9	±	46,5	145,0	0,028	^K
6.saat	130,9	±	48,1	115,0	129,7	±	23,8	123,0	145,2	±	42,1	138,0	0,045	^K
7.saat	127,4	±	41,8	113,0	124,3	±	37,1	124,0	142,0	±	50,1	136,0	0,239	^K
8.saat	123,6	±	35,7	113,5	132,6	±	25,3	124,0	147,4	±	50,5	132,0	0,048	^K
9.saat	118,0	±	31,1	110,5	130,5	±	23,7	124,0	145,2	±	43,5	140,0	0,004	^K
10.saat	119,6	±	32,5	110,0	128,4	±	22,7	124,0	146,3	±	42,7	135,0	0,007	^K
11.saat	113,4	±	32,0	106,5	127,5	±	23,6	120,0	146,8	±	44,0	140,0	0,001	^K
12.saat	115,9	±	32,7	111,5	127,8	±	14,8	124,0	143,9	±	40,5	135,0	0,003	^K
13.saat	114,4	±	31,6	110,0	125,1	±	18,1	120,0	142,8	±	42,4	127,0	0,002	^K
14.saat	115,8	±	35,1	106,5	126,2	±	16,3	124,0	144,2	±	42,6	140,0	0,003	^K
15.saat	116,2	±	38,3	107,5	124,5	±	17,7	121,0	143,5	±	41,9	145,0	0,003	^K
16.saat	114,2	±	35,9	110,0	120,5	±	20,6	110,0	144,9	±	43,3	141,0	0,003	^K
17.saat	114,0	±	35,8	104,5	120,2	±	16,7	120,0	145,3	±	41,3	140,0	0,001	^K
18.saat	114,0	±	33,0	107,0	119,3	±	17,1	115,0	143,9	±	41,8	139,0	0,001	^K
19.saat	114,2	±	31,9	107,5	120,9	±	17,0	120,0	142,3	±	39,0	140,0	0,001	^K
20.saat	111,6	±	31,4	104,0	117,2	±	18,1	109,0	142,7	±	40,5	141,0	0,001	^K
21.saat	114,9	±	36,6	103,0	118,0	±	18,8	110,0	142,4	±	41,6	142,0	0,004	^K
22.saat	109,7	±	29,8	101,5	116,4	±	16,3	112,0	141,6	±	42,1	140,0	0,001	^K
23.saat	110,8	±	28,7	102,5	117,2	±	17,8	110,0	141,7	±	42,0	138,0	0,001	^K
24.saat	110,1	±	28,7	100,5	114,4	±	14,7	110,0	140,8	±	41,2	129,0	0,000	^K
^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)														



Grafik 6: 24.saatteki NIHSS grupları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

24.Saat NIHSS değeri başlangıç NIHSS değerine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 19)

Tablo 19: 24.saatteki NIHSS değeri ile başlangıç NIHSS değeri arasındaki ilişki

	Min-Mak			Medyan	Ort.±s.s.			p	
NIHSS	2,0	-	28,0	14,0	14,2	±	6,9	0,000	^w
24.Saat NIHSS	0,0	-	29,0	10,0	11,3	±	8,9		

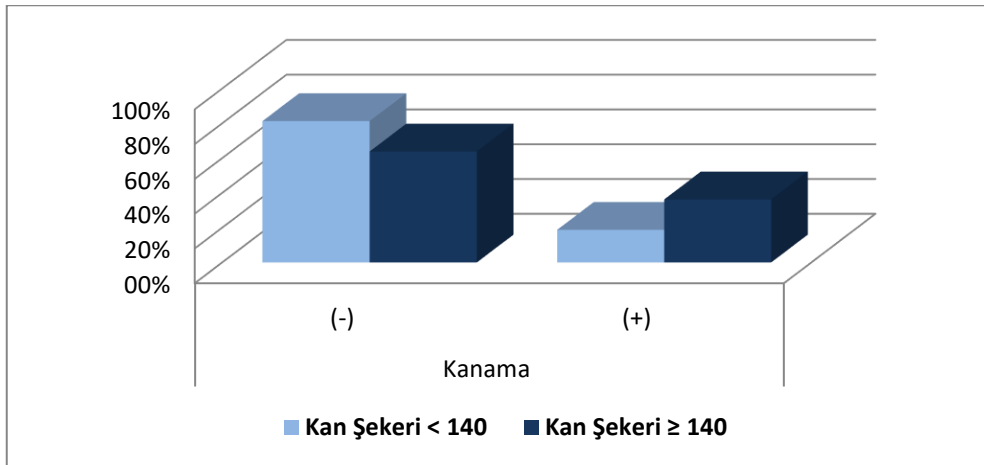
^w Mann-whitney u test

Hastaların kontrol BBT'lerinde kanama olan ve olmayan iki grup arası; Tüm saat başı kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gösterilmemiştir (Tablo 20). Fakat kanaması olan hastaların daha yüksek oranda 140 mg/dl ve üstü kan şekeri değerine sahip olduğu, kanaması olmayan grupta da 140 mg/dl altında kan şekeri değerine sahip hastaların daha yüksek oranda yer aldığı görüldü (Grafik 7).

Tablo 20: Hastaların kontrol BBT'lerinde kanamanın olması ya da olmaması ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

	Kanama (-)				Kanama (+)				p	
	Ort.±s.s.		Medyan	Ort.±s.s.		Medyan				
Kan Şekeri										
1.saat	141,1	±	50,5	124,0	148,9	±	55,0	134,0	0,342	m
2.saat	139,5	±	51,7	122,0	145,5	±	60,0	139,0	0,342	m
3.saat	135,9	±	48,9	121,0	149,2	±	55,5	144,0	0,194	m
4.saat	136,0	±	46,8	126,0	152,7	±	53,9	139,0	0,145	m
5.saat	138,6	±	43,4	125,0	146,1	±	51,4	130,0	0,476	m
6.saat	132,9	±	42,0	121,0	141,9	±	44,2	128,0	0,194	m
7.saat	131,8	±	40,0	124,0	131,8	±	53,5	126,0	0,888	m
8.saat	130,5	±	37,5	123,0	140,4	±	48,1	132,0	0,410	m
9.saat	124,7	±	31,1	120,0	141,4	±	45,4	136,0	0,064	m
10.saat	126,9	±	32,9	119,0	138,9	±	43,5	126,0	0,161	m
11.saat	123,0	±	33,9	114,0	138,2	±	45,2	124,0	0,135	m
12.saat	124,6	±	32,3	120,0	135,3	±	40,9	128,0	0,252	m
13.saat	122,4	±	32,5	116,0	135,1	±	42,0	127,0	0,109	m
14.saat	123,9	±	34,3	120,0	136,0	±	42,9	125,0	0,226	m
15.saat	123,1	±	35,3	112,0	136,7	±	44,0	134,0	0,188	m
16.saat	121,6	±	35,1	112,0	136,0	±	45,1	137,0	0,191	m
17.saat	122,3	±	34,3	114,0	134,4	±	44,1	134,0	0,240	m
18.saat	121,0	±	31,7	112,0	135,3	±	44,8	129,0	0,161	m
19.saat	121,4	±	30,4	114,0	133,8	±	42,2	125,0	0,211	m
20.saat	119,2	±	31,0	109,0	133,0	±	43,7	130,0	0,195	m
21.saat	122,0	±	34,8	110,0	131,9	±	43,9	127,0	0,398	m
22.saat	118,6	±	31,0	109,0	129,9	±	44,1	120,0	0,342	m
23.ssat	119,5	±	30,5	114,0	130,0	±	43,7	113,0	0,395	m
24.saat	117,7	±	29,3	110,0	130,4	±	43,7	114,0	0,238	m

^m Mann-whitney u test



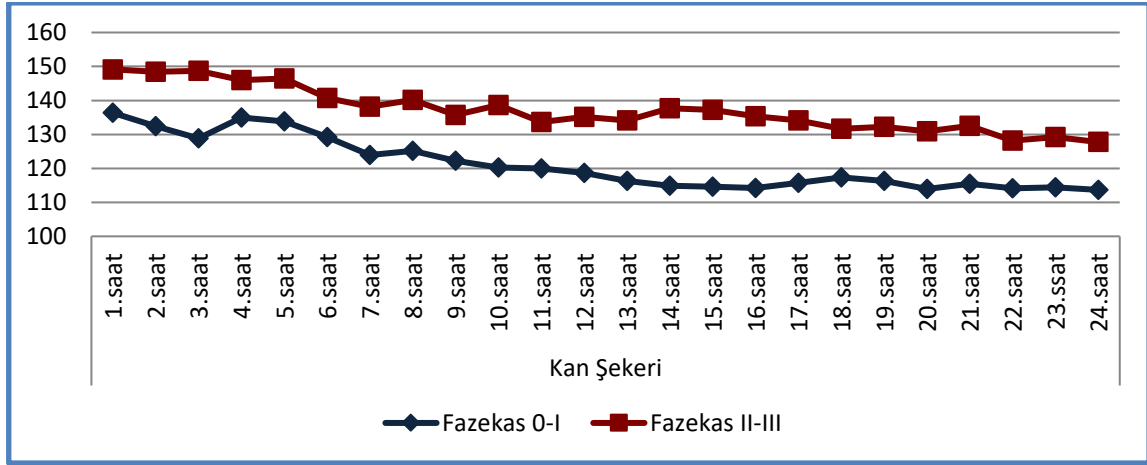
Grafik 7: Hastaların kontrol BBT'lerinde kanamanın olması ya da olmamasının kan şekerinin yüksek ve düşük olan gruplardaki oransal dağılımı

Fazekas skoru II-III olan grupta 4 ve 5. saat kan şekerleri hariç tüm saat başı kan şekerleri Fazekas skoru 0-I olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Fazekas skoru II-III ve fazekas skoru 0-I olan grupta 4.saat, 5.saat kan şekeri değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 21)

Fazekas skoru II-III olan grubun Fazekas skoru 0-I olan gruptan daha yüksek kan şekeri değerlerine sahip olduğu görüldü. (Grafik 8)

Tablo 21: Hastaların fazekas skorları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

	Fazekas 0-I				Fazekas II-III				p	
	Ort.±s.s.		Medyan		Ort.±s.s.		Medyan			
Kan Şekeri										
1.saat	136,4	± 51,4	119,5	149,1	± 51,8	130,0	0,048	^m		
2.saat	132,4	± 51,8	113,0	148,4	± 55,3	138,5	0,045	^m		
3.saat	128,8	± 52,5	112,5	148,7	± 48,5	138,5	0,017	^m		
4.saat	134,9	± 53,2	118,0	145,9	± 46,0	131,0	0,165	^m		
5.saat	133,9	± 44,1	117,0	146,5	± 46,8	131,0	0,100	^m		
6.saat	129,2	± 40,9	120,0	140,7	± 43,7	127,5	0,048	^m		
7.saat	123,9	± 44,9	113,0	138,1	± 43,0	127,5	0,046	^m		
8.saat	125,2	± 39,1	117,0	140,1	± 41,5	130,0	0,034	^m		
9.saat	122,2	± 35,9	115,5	135,7	± 36,2	130,0	0,028	^m		
10.saat	120,3	± 33,5	112,5	138,6	± 37,2	125,5	0,008	^m		
11.saat	120,0	± 34,6	111,0	133,6	± 39,9	124,0	0,028	^m		
12.saat	118,7	± 32,9	115,5	135,1	± 35,6	127,0	0,024	^m		
13.saat	116,3	± 33,2	112,5	134,1	± 36,3	125,5	0,004	^m		
14.saat	114,9	± 32,8	106,5	137,7	± 37,8	129,0	0,001	^m		
15.saat	114,6	± 34,6	107,0	137,2	± 38,6	131,0	0,001	^m		
16.saat	114,3	± 34,5	106,0	135,3	± 39,7	124,5	0,003	^m		
17.saat	115,7	± 34,0	104,5	134,1	± 38,7	123,5	0,005	^m		
18.saat	117,3	± 36,0	107,5	131,7	± 36,0	125,5	0,011	^m		
19.saat	116,3	± 34,8	107,0	132,2	± 33,1	124,0	0,007	^m		
20.saat	114,0	± 35,1	104,0	130,9	± 34,6	125,0	0,008	^m		
21.saat	115,5	± 34,8	103,0	132,5	± 38,7	126,5	0,012	^m		
22.saat	114,2	± 34,3	101,5	128,2	± 35,7	120,0	0,018	^m		
23.saat	114,5	± 33,8	105,0	129,3	± 35,0	120,0	0,019	^m		
24.saat	113,7	± 33,0	105,0	127,8	± 34,7	119,5	0,016	^m		
^m Mann-whitney u test										



Grafik 8: Hastaların fazekas skorları ile saatlik kan şekeri takipleri arasındaki ilişki

Hastaların 24. saatteki NIHSS değeri, çıkış/taburculuk mRS ve 3.aydaki mRS skorları Fazekas II-III olan grupta fazekas 0-I olan gruba kıyasla daha yüksek değerlerdedi. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$) Bu bulgular Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22: Hastaların fazekas skorları ile 24. saatteki NIHSS değeri, çıkış/taburculuk mRS ve 3.aydaki mRS skorları arasındaki ilişki

	Fazekas 0-I				Fazekas II-III				p
	Ort.±s.s./n-%		Medyan		Ort.±s.s./n-%		Medyan		
24.saat NIHSS	7,4	± 7,4	4,5		14,4	± 8,8	13,0		0,000 ^m
3.ay mRS	1,6	± 2,0	1,0		3,4	± 2,4	3,5		0,000 ^m
Çıkış mRS	2,2	± 2,0	2,0		3,7	± 2,2	4,0		0,000 ^m
^m Mann-whitney u test									

^m Mann-whitney u test

Fazekas skoru II-III ve fazekas skoru 0-I olan grupta kanama oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 23)

Tablo 23: Hastaların fazekas skorları ile kontrol BBT’lerindeki kanama arasındaki ilişki

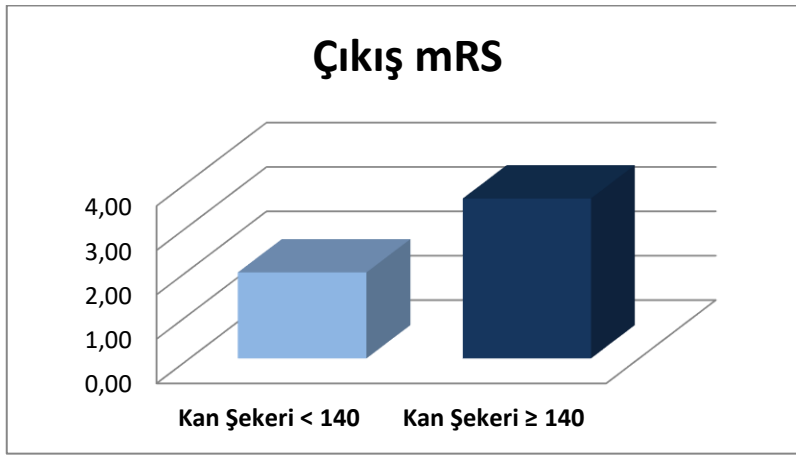
		Fazekas 0-I		Fazekas II-III		p
		n	%	n	%	
Kanama	(-)	30	75,0%	33	82,5%	0,355 ^{x²}
	(+)	10	25,0%	17	42,5%	

^² Ki-kare test

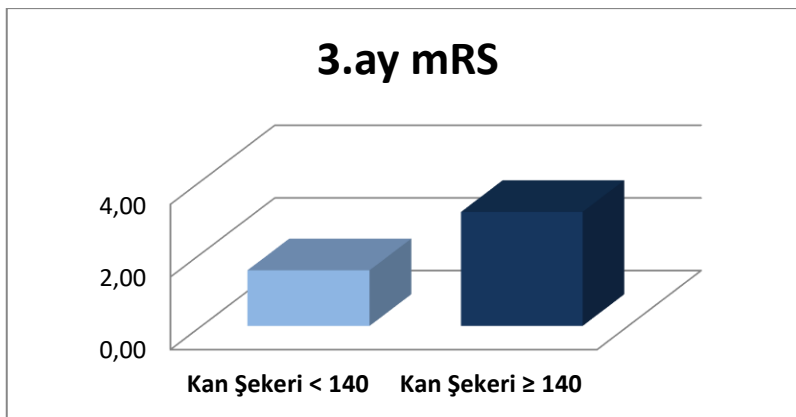
Kan şekeri 140 mg/dl ve üstü olan grupta çıkış/taburculuk mRS ve 3.aydaki mRS skorları kan şekeri 140 mg/dl altı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Bu bulgular Tablo 24, Grafik 9 ve Grafik 10’da sunulmuştur.

Tablo 24: Hastaların çıkış/taburculuk mRS ve 3.aydaki mRS skorlarının kan şekeri yüksek (≥ 140) ve düşük (< 140) olan gruplarla ilişkisi

	Kan Şekeri < 140				Kan Şekeri ≥ 140				p
	Ort.±s.s./n-%		Medyan		Ort.±s.s./n-%		Medyan		
3.ay mRS	1,5	±	2,0	1,0	3,1	±	2,4	3,0	0,003 ^m
Çıkış mRS	1,9	±	1,9	1,5	3,6	±	2,2	4,0	0,001 ^m



Grafik 9: Hastaların çıkış/taburculuk mRS değerlerinin kan şekeri gruplarına göre dağılımı



Grafik 10: Hastaların 3.ay mRS değerlerinin kan şekeri gruplarına göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklar, altmış yaşın üzerindeki popülasyon içinde kardiyovasküler hastalıkları takiben dünya genelinde 2. sıradaki ölüm nedeni, işgücü kaybına ve sakatlığa sebebiyet verme açısından da birinci sıradadır [1]. Dünya genelinde beklenen yaşam süresinin artması ile beraber serebrovasküler hastalıklar global sağlık yükünde önem kazanmıştır [1]. İnmenin yol açtığı sakatlık, bir tek hastanın yaşamını etkilemekle sınırlı kalmayıp aynı zaman da hastanın ailesinin yaşamını da olumsuz anlamda etkileyerek ciddi toplumsal ve sosyoekonomik sorunları beraberinde getiren güncel halk sağlığı sorunlarından biridir [2]

İskemik inme, dünya genelinde en fazla görülen inme çeşididir. Tüm dünyada, bütün inmelerin yaklaşık %87'sini beyne giden kan akışının bozulmasıyla meydana gelen iskemik inmeler oluşturmaktadır [3]. Akut iskemik inme tanısı konulan hastalarda intravenöz trombolitik tedavinin güvenilirliği ve etkinliği yapılan çok sayıdaki randomize kontrollü çalışma ile kanıtlanmıştır [4, 6, 54, 162-165]. İntravenöz alteplaz akut iskemik inme için 1996 yılında Amerika'da ruhsat almasını takiben 2006 senesinde de Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır [5].

Yaşın ilerlemesiyle inme riski de artış göstermektedir. Elli beş yaşından sonraki her bir 10 yılda bu risk 2 kat artış göstermektedir [166, 167]. İnme geçirmiş olanların yaklaşık %70'inin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir [168]. Yapılan bazı iskemik inme çalışmalarında; Williams ve arkadaşları [169] 64 ± 3 , Hakbilir ve arkadaşları [170] 63.5 ± 13.6 , Yoneda ve ark. [171] çalışmalarında yaş ortalaması 70 ± 11 ve Gürger ve arkadaşları [172] 68.6 ± 14.6 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalarla uyumlu olarak olguların yaş ortalaması $68,2\pm10,9$ olarak bulunmuştur. En küçük ve en büyük yaş aralığı 33-88 olarak değerlendirildi. Görüldüğü gibi inme daha çok ileri yaşta görülen bir hastalıktır. Yaşlanma ile beraber hem ateroskleroz artmakta hem aterotrombotik komplikasyonları artıran diğer komorbid hastalıkların sıklığı da artmaktadır.

Çalışmamızda hastaların %57,8'inin kadın olduğu görüldü. Literatüre baktığımızda 1991-1994 yılları arasında akut iskemik inmeli 624 hasta ile yapılan NINDS çalışmasındaki kadın oranı %43 [4] ve 2002 ile 2006 yılları arasında, 14

Avrupa ülkesindeki 285 merkezden 6843 hastanın katıldığı prospektif SITS-MOST çalışmasındaki [163] %42 olan kadın hasta oranlarından daha fazla olduğu, Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerindeki(2006-2013 yılları arasında 18 ilden 38 merkezde toplam 1133 hasta)%57 [173] olan kadın oranına yakın olduğu saptandı .

Çalışmamızdaki Hastaların ortalama başvuru NIHSS değerleri $14,2 \pm 6,9$ olarak bulundu. Başvuru esnasında ortalama NIHSS değerleri Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde 14,5, NINDS çalışmasında 14, SITS-MOST çalışmasında ise 13 idi. Çalışmamızdaki hastaların başvuru esnasındaki NIHSS değerlerinin literatürlerdeki çalışmalara yakın olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların yüksek kan şekeri değerine sahip olanların yaşları; düşük kan şekeri değerlerine sahip hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu farklılık yaşlı hastalarda diyabetin varlığı ve insülin direncinin daha yüksek seviyelerde olduğu ve akut stres anında kan şekerinin bu sebeplerden dolayı daha yüksek olduğu şeklinde yorumlandı. Elahi ve ark. yaptığı bir çalışmada yaşla insülin direncinin daha da arttığı için yaş ilerledikçe erişkin diyabet görülme sıklığının arttığı bulunmuştur. Yaşla beraber oral glikoza yetersiz insülin cevabı mekanizması yaşlı kişilerde daha yüksek kan şekeri değerlerinin bulunmasını destekler [174]. Yapılmış olan başka bir çalışma yaşlanma ile insülin ve amilin salınmasında ortaya çıkan bozuklukların insülin direncinde önemli bir rol oynadığını ve yaşlı bireylerde daha yüksek kan şekeri düzeyinin mevcut olduğunu göstermiştir [175].

Hastalarımızın intravenöz trombolitik tedaviye başlamadan önceki NIHSS değerleri ve tedavinin kısa dönemdeki etkinliğini değerlendirmek için 24.saat NIHSS değerleri incelendiğinde kan şekeri düşük olan grupta başlangıç NIHSS değeri ve 24.saat NIHSS değeri kan şekeri yüksek olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Aynı zamanda çalışmamızdaki diğer bir değerli bulgu ise kan şekeri düşük olan grubun başlangıç NIHSS değeri ile 24.saat NIHSS değeri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmasıydı. Kan şekeri düşük olan grubun 24 saat içinde intravenöz trombolitik tedaviye yanıtının daha iyi olduğu görüldü. Hipergliseminin hem şiddetli iskemik inmeye eşlik ettiğini hem de iskemik inme için önemli bir tedavi seçeneği olan intravenöz trombolitik tedaviye yanıtı kısa dönemde kötü yönde etkilediğini düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında; Poppe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1098 hasta alınmış iskemik inme de intravenöz trombolitik tedavi ile

hiperglisemi ilişkisine bakılmış sonuç olarak hiperglisemi kötü klinik sonlanım ile ilişkilendirilmiştir [144]. Lin ve arkadaşlarının Çin popülasyonunu kapsayan 2370 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada hipergliseminin i.v tPA ile tedavi edilen iskemik inme hastalarının tedaviye cevaplarını ve prognozlarını kötü yönde etkilediği görülmüştür [176]. İnme veya miyokard enfarktüsü gibi akut bir hadise yaşayan hastaların büyük bir kısmında, önceden var olan bir diyabet tanısı olmasa bile hiperglisemi gelişebilir [129]. Hiperglisemi, akut iskemik inme geçiren hastaların yaklaşık %40'ına eşlik ederek enfarkt alanının büyümesi ve hemorajik enfarkt dönüşümü dahil olmak üzere oluşan kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Elde edilen veriler, akut iskemik inme sırasındaki hipergliseminin iskemik hasarı; endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres ve bozulmuş fibrinoliz gibi potansiyel mekanizmalar ile artırdığını göstermiştir [10]. Hiperglisemili hastalarda, belirgin olarak enfarktüs hacmi daha geniştir ve iyi yapılmış bir rekanalizasyona rağmen bu durum daha kötü bir klinik sonuca neden olabilmektedir [146]. Her ne kadar kan akışının iskemik dokuya yeniden restorasyonu penumbra alanını kurtarmak için gerekli olsa da reperfüzyonun kendisi de hasara neden olabilir ve hiperglisemi artan reperfüzyon hasarı ile ilişkili bulunmuştur [147]

Çalışmamızda intravenöz trombolitik tedavi verilen 90 hastamızın saatlik kan şekeri takiplerinin NIHSS grupları ile korelasyonuna bakıldı. NIHSS gruplarının puanına göre kan şekeri değerleri ve zamanla gösterdikleri seyir orantılıydı. NIHSS puanı düşük olan grubun kan şekeri takipleri daha düşük seviyelerde seyir gösterirken; NIHSS puanı yüksek olan grupların kan şekeri takipleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde seyir gösterdi. İntravenöz trombolitik tedavi verilen hastalarda başlangıçta yapılan tek bir ölçümle bile saptanan, hipergliseminin kötü sonuç ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, glikoz seviyelerinin, iskemik inmenin akut aşamasında dinamik değişikliklere uğrayabileceğini ve bu dalgalanmaların başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde inme şiddeti ve intravenöz trombolitik tedavinin etkinliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. 445 hasta ile yapılmış bir çalışmada inme başlangıcından 12 saat boyunca kan değerleri ölçülmüş sonuç olarak kısa süreli prognoza ve inme şiddetiyle orantılı olduğu fakat 3.ay sonuçlara bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiş; bu bulguları stres hiperglisemisi hipotezine dayandırmışlardır [148]. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada i.v tPA verilen iskemik inme

hastalarında seri glikoz ölçümleri yapılmış; ölçümlerde daha düşük değerlerdeki glikoz seviyelerinin daha iyi bir klinik sonlanım ile ilişkili olduğu görülmüştür [177]. Yoo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6-8 saat aralıklarla seri kan şekeri ölçümleri i.v tPA etkinliği karşılaştırılmış yüksek kan şekeri değerlerinin yüksek mortalite oranı ile ilişkisi saptanmıştır [178]. Hem bizim çalışmamız hem de literatürdeki çalışmaların sonuçları benzerlik göstermekte olup varılan genel kanı i.v tPA verilmesini takiben 24 saat boyunca seri kan şekeri ölçümlerinin klinik sonuçları öngörmeye tek bir ölçümden daha belirleyici olacağı ve düşük kan şekeri seviyelerinin verilen tedavinin fonksiyonel sonuçlarını iyi yönde etkileyeceğidir.

Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kısa dönem etkinliğini belirleme amacıyla, 24. saat NIHSS değerleri başlangıç NIHSS değeriyle kıyaslandı. Başlangıç NIHSS değeri ortalaması $14,2 \pm 6,9$ iken 24.saat NIHSS ortalama değeri $11,3 \pm 8,9$ idi. NIHSS değeri 24 saat içinde istatistiksel anlamlı olarak düşmüştü. NINDS çalışmasında tedavi sonrası 24. saatte NIHSS değerindeki düşme oranı ve Türkiye Trombolitik Tedavi Çalışma Grubu verilerinde 24.saat NIHSS değerindeki düşme oranı çalışmamızdaki verilerle paralellik göstermekteydi.

İskemik inme hastalarına verilen intravenöz trombolitik tedavinin en çok çekinilen ve korkulan yan etkisi intrakraniyal kanamadır. Bu açıdan bakıldığında ise kliniğimizde tedavi uygulanan ve çalışmaya dahil edilen hastalarımızın %30,0'unun kontrol görüntülemelerinde intrakraniyal kanamanın ya da hemorajik transformasyonun olduğu görüldü. Saatlik seri kan şekeri ölçümlerinin kanama olan ve olmayan grup arasında istatistiksel anlam ifade edecek bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$). Hastalara kan şekeri yüksek ve düşük olarak iki gruptaki dağılımlarına bakıldığında; kanaması olan hastaların daha yüksek oranda 140 mg/dl ve üstü kan şekeri değerine sahip olduğu, kanaması olmayan grupta da 140 mg/dl altında kan şekeri değerine sahip hastaların daha yüksek oranda yer aldığı görüldü.

Literatürdeki intravenöz trombolitik tedavi sonrası intrakranial kanama ve hiperglisemi ilişkisine bakıldığında; yapılmış olan bir çalışmada i.v tPA ile tedavi edilen 1098 hastada hiperglisemi intrakranial kanamayı artıran bir faktör olarak bulunmuş [179]. Yüksek kan glikozu, randomize çalışmaların post-hoc analizlerinde intrakranial kanama ile ilişkilendirilen değişkenlerden biridir [180]. PROACT II çalışmasının

analizlerinde tedaviye başlamadan önce kan glikoz değerinin >200 mg/dl olması intrakranial kanama için tek risk faktörü olarak tanımlanmıştır [181]. Ayrıca yapılmış olan 2 geniş çalışma, hiperglisemiye intrakranial kanama için belirgin bir risk faktörü olarak bulmuştur [182, 183]. SITS-ISTR çalışmasından 16049 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, hastaların tedavi öncesi bakılan kan glikozları kategorize edilmiş ve çok değişkenli analizlerle yüksek kan glikozu daha yüksek mortalite, 3. ayda daha yüksek bağımlılık oranı ve artmış intrakranial kanama ile bağımsız olarak ilişkili, devamlı bir değişken olarak saptanmış, 181-200 mg/dl arası kan glikozu artmış intrakranial kanama oranı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada kan glikozu ile fonksiyonel sonuçlar arası ilişki, diyabet öyküsü olan ve olmayanlar arasında benzer bulunmuştur [184]. Yine başka bir çalışmada, 180 mg/dl eşit ve üstü kan glikoz yüksekliği, bağımsız olarak intrakranial kanama ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin bilinen diyabeti olan ve kan glikoz düzeyi <180 mg/dl olan hastalarda bulunmaması dikkat çekici bir sonuçtur [185]. Güncel rehberlerde inme hastalarındaki, >180 mg/dl üzerindeki kan glikoz düzeylerinin insülin infüzyonu ile tedavi edilmesi önerilmektedir [186].

Hiperglisemi ve diabetes mellitus, trombolitik tedaviden sonra artmış sICH (semptomatik intrakranial kanama) riskiyle güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Yapılan deneysel çalışmalar, diyabetes mellitus ve hipergliseminin kan-beyin bariyerinin yapısını bozmaları ve mikrovasküler hasara neden olduklarından reperfüzyon sonrası hemorajik enfarktüs dönüşümünün artması ile ilişkili olduklarını göstermiştir [143]. İntravenöz trombolitik tedavisi verilen hastalar da hipergliseminin klinik sonuç üzerindeki zararlı etkisinin kan-beyin bariyerindeki bozulmaya ve ardından gelen sICH'ye ikincil olabileceği düşünülmektedir. Hipergliseminin penumbra alanını da hızla geri dönüşümsüz bir şekilde bozduğu görüşü de önem kazanmaktadır. Penumbra üzerindeki bu etki, hipergliseminin neden laküner inmede daha kötü sonuç ile ilişkili olmadığını da açıklayabilir, çünkü bu inme alt tipinde genellikle bir penumbra yoktur [144, 145]. Hiperglisemili hastalarda, belirgin olarak enfarktüs hacmi daha geniştir iyi yapılmış bir rekanalizasyona rağmen bu daha kötü bir klinik sonuca neden olabilir [146]. Her ne kadar kan akışının iskemik dokuya yeniden restorasyonu penumbra alanını kurtarmak için gerekli olsa da reperfüzyonun kendisi de yaralanmaya neden olabilir ve hiperglisemi artan reperfüzyon hasarı ile ilişkili bulunmuştur [147].

Hiperglisemi durumunda; beyin hücrelerinde mitokondriyal bütünlük bozulur, MMP-9 sayısı artar, ATP'nin yapısı ve enerji üretimi bozulur, serbest oksijen radikallerinin sayısı artar. Bu nedenlerden dolayı öncelikle kan beyin bariyerinin yapısı bozulur, nöronal apoptoz indüklenir ve nihai sonuç olarak beyin de hipoksi ve iskemi meydana gelir, ardından hemorajik transformasyona da yol açarak kötü klinik tablolara sebep olur [134, 139] . Zaten zamanla yarıştığımız iskemik inme tedavisinde hiperglisemi tedavi pencerimizi daha da kısaltabilir ve tedavi başarıımızı düşürebilir. Bütün bu sebeplerden dolayı, rt-PA tedavisi öncesinde, tedavi esnasında ve sonrasında kan glikozu ile ilgili tedavi protokollerine mutlak suretle uyulmalı, ölçümler konusunda titiz davranılmalıdır.

Willer ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada intravenöz trombolitik tedavi öncesi veya kanama kontrolü için çekilen kontrastsız BBT' ler baz alınarak fazekas skorlaması yapılmış ve hastalardan fazekas 2-3 olanların intravenöz trombolitik tedavi sonrası hemorajik transformasyon ve semptomatik intrakranial kanama riski fazekas 0 skoruna sahip hastalara göre yaklaşık 2 kat artış göstermiştir [187]. Bir başka çalışmada nöro-görüntülemelerdeki lökoryazis rt-PA sonrası intrakranial kanama ile ilişkilendirilmiştir [188].

Lökoryazis kabaca yaşlanma, amiloid birikimi ve hipertansiyon sonucu oluşan beyin küçük damar hastalığı olarak tanımlanabilir [189-193]. Oluşmuş olan lökoryazis beyindeki mikrokanaama yükünde bir artış meydana getirir. Mikrokanaama yükü fazla olan beyin rt-PA sonrası intrakranial kanamaya daha meyilli olur ve kanama riski yüksektir [194].

Çalışmamızda intravenöz trombolitik tedavi sonrası hemorajik transformasyon ve semptomatik intrakranial kanama fazekas skoru II-III ve fazekas skoru 0-I olan gruplar arasında istatistiksel anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Literatürdeki çalışmaların tersi olan bu sonucun çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına, çalışmamızda parankim kanaması ve hemorajik transformasyonu olan hastaların çoğu seri kan şekeri takibi yapılmamış olmasından dolayı çalışma dışı bırakılmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer bulgu; fazekas skoru II-III olan grubun saatlik kan şekeri takiplerinin fazekas skoru 0-I olan hasta grubunda daha yüksek seviyelerde seyrettiği ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) olmasıydı.

Aynı zamanda çalışmamızdaki bir diğer değerli veri; fazekas skoru II-III olan gruptaki hastaların 24. saatteki NIHSS değeri, çıkış/taburculuk mRS ve 3.aydaki mRS skorları fazekas skoru 0-I olan hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek değerlerdeydi. Lökoryazisin yüksek derecede olması verilen tedavinin prognozunu kısa ve uzun dönemde olumsuz etkileyebilir.

Lucatelli.ve arkadaşları lökaryozisin diyabeti olan hastalarda olmayanlara göre daha şiddetli ve sık olduğunu gösterdiler [195]. Lökaryozisin rt-PA sonrası klinik sonuçları kötü yönde etkilemesi; bozulmuş serebral mikrosirkülasyon[196], endotel yetmezliği [197], azalmış mikro damar yoğunluğu, yetersiz kollateral akım[198] ile birlikte azalmış fonksiyonel rezerv [199] ve intrakranial kanamaya yatkınlık mekanizmalarıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda intravenöz trombolitik tedavi sırasında ve takibinde bakılan seri kan şekeri ölçümlerinin ortalama değeri 140'tan düşük olan hastaların hem kısa dönem prognozlarını gösteren çıkış/taburculuk mRS skorları hem de uzun dönem prognozlarını gösteren 3.aydaki mRS skorları ortalaması kan şekeri değeri 140 mg/dl ve üstü olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük değerlerdeydi. Hastalarımızın takiplerinde elde edilen bu değerli bulgu; hipergliseminin iskemik inme hastalarında yapılan intravenöz trombolitik tedavinin kısa ve uzun dönem sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğini gösterdi. i.v tPA ile tedavi başladıktan 24 saat boyunca yapılacak olan agresif hiperglisemi tedavisi ile tedavinin sonuçları daha yüz güldürücü olabilir.

Yapılan prospektif bir çalışmada iv. tPA tedavisi verilen iskemik inme hastalarında ölçülen seri kan şekeri değerleri ile 3.ay mRS skorları arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup; hipergliseminin verilmiş olan tedavinin uzun dönem sonuçlarını kötü anlamda etkilediği görülmüştür [177]. Yapılmış olan başka bir çalışmada i.v tPA tedavisi verilen hastalarda; hiperglisemi durumunun fibrinolitik süreci engelleyerek iskemik penumbranın reperfüzyonunu geciktirebildiği savunulmuş ve hiperglisemi için erken alınacak önlemler erken rekanalizasyonu destekleyebilir tezi savunulmuştur[200]. Prospektif yapılan başka bir çalışmada 176 hasta incelenmiş ve sonuçta hipergliseminin ister akut gelişsin ister kronik olsun hastaların klinik sonuçlarını kötü yönde etkilediği görülmüştür [201]. Williams ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hiperglisemi varlığında tedaviye yanıtı kötü yönde etkilenmiş ve hastanede kalma süresinde arttırmıştır [202].Çalışmamızdaki intravenöz trombolitik tedavinin klinik

sonuçları ile hiperglisemi ilişkisi literatürdeki çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak; hiperglisemi varlığında hastalarımıza verdiğimiz tedavinin etkinliği düşmekte ve sonraki dönemde özürölülük oranı da artmaktaydı. Tedavi başladıktan sonra 24 saat boyunca seri kan şekeri ölçümü, tek bir ölçüme ya da uzun aralıklarla ölçüme göre daha müdahale edilebilir bir parametre olarak dikkat çekmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında intravenöz trombolitik uygulama esnasında ve tedavi bittikten sonrada 24 saat boyunca sıkı bir şeker kontrolü yapılması hem tedavimizin sonuçlarını daha yüz güldürücü noktalara taşıyabilir hem de intrakranial kanama gibi korktuğumuz komplikasyonları minimize edebilir. Mevcut sonuçlarımızın da ileride yapılacak çalışmalara öncülük edebileceğini ve onlara ışık tutabileceğini ümit etmekteyiz.

. KAYNAKLAR

1. Ş, Ö., *Nöroloji Temel Kitabı*. Serebrovasküler Hastalıklar, ed. Emre M. 2013, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi;. 669.
2. Hatano, S., *Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report*. Bull World Health Organ, 1976. **54**(5): p. 541-53.
3. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(10): p. e56-e528.
4. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
5. K., K., *Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: Sorumluluğumuzun farkında mıyız?*. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2009: p. 35-39.
6. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
7. Jauch, E.C., et al., *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. **44**(3): p. 870-947.
8. Powers, W.J., 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**(3): p. e46-e110.
9. Powers, W.J., et al., *2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2015. **46**(10): p. 3020-3035.
10. Johnston, K.C., et al., *Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial*. Jama, 2019. **322**(4): p. 326-335.
11. Sacco, R.L., et al., *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. **44**(7): p. 2064-89.
12. Feigin, V.L., 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*. The Lancet Neurology, 2016. **15**(9): p. 913-924.
13. Krishnamurthi, R.V., et al., *Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the global burden of disease 2013 study*. Neuroepidemiology, 2015. **45**(3): p. 190-202.
14. M., A. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ulusal hastalık yükü çalışması sonuçları ve çözüm önerileri*. http://www.tip.hacettepe.edu.tr/ekler/pdf/ulusal_program.pdf. 2017.
15. Ünal, B., et al., *Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması*. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013.
16. Kumral, E., et al., *The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients*. Cerebrovasc Dis, 1998. **8**(5): p. 278-88.

17. Ovbiagele, B. and M.N. Nguyen-Huynh, *Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy*. Neurotherapeutics, 2011. **8**(3): p. 319-29.
18. Thrift, A.G., et al., *Global stroke statistics*. Int J Stroke, 2017. **12**(1): p. 13-32.
19. Sealy-Jefferson, S., et al., *Age- and ethnic-specific sex differences in stroke risk*. Gend Med, 2012. **9**(2): p. 121-8.
20. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Ölüm Nedeni İstatistikleri [İnternet]. . 2017.
21. Feigin, V.L., et al., *Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study*. Neuroepidemiology, 2015. **45**(3): p. 161-76.
22. Feigin, V.L., et al., *Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2014. **383**(9913): p. 245-54.
23. Bamford, J., et al., *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet, 1991. **337**(8756): p. 1521-6.
24. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
25. Thom, T., et al., *Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2006. **113**(6): p. e85-151.
26. Utku, U. and Ç.Y.S. Etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. İn: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar, 2002: p. 49-58.
27. Kamel, H. and J.S. Healey, *Cardioembolic Stroke*. Circ Res, 2017. **120**(3): p. 514-526.
28. Lastilla, M., *Lacunar infarct*. Clin Exp Hypertens, 2006. **28**(3-4): p. 205-15.
29. Amarenco, P., et al., *Classification of stroke subtypes*. Cerebrovasc Dis, 2009. **27**(5): p. 493-501.
30. Fonseca, A.C. and J.M. Ferro, *Cryptogenic stroke*. Eur J Neurol, 2015. **22**(4): p. 618-23.
31. O'Donnell, M.J., et al., *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study*. Lancet, 2010. **376**(9735): p. 112-23.
32. O'Donnell, M.J., et al., *Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study*. Lancet, 2016. **388**(10046): p. 761-75.
33. Weinberger, J., J. Nieves-Rosa, and G. Cohen, *Nerve terminal damage in cerebral ischemia: protective effect of alpha-methyl-para-tyrosine*. Stroke, 1985. **16**(5): p. 864-870.
34. Demirkaya Ş, V.O., *Serebral kan akımı ve serebral metabolizma, Serebrovasküler Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2009. **ANKARA**(Balkan S, editor.): p. 9-16 p.
35. Rodrigo, R., et al., *Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities*. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders), 2013. **12**(5): p. 698-714.
36. Chao, X.D., F. Fei, and Z. Fei, *The role of excitatory amino acid transporters in cerebral ischemia*. Neurochem Res, 2010. **35**(8): p. 1224-30.
37. Schilling, M., et al., *Predominant phagocytic activity of resident microglia over hematogenous macrophages following transient focal cerebral ischemia: an investigation using green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice*. Exp Neurol, 2005. **196**(2): p. 290-7.
38. Nogawa, S., et al., *Interaction between inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 after cerebral ischemia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(18): p. 10966-71.

39. Deb, P., S. Sharma, and K.M. Hassan, *Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis*. Pathophysiology, 2010. **17**(3): p. 197-218.
40. *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008*. Cerebrovasc Dis, 2008. **25**(5): p. 457-507.
41. Kwah, L.K. and J. Diong, *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*. J Physiother, 2014. **60**(1): p. 61.
42. Furie, K.L. and M.V. Jayaraman, *2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke*. Stroke, 2018. **49**(3): p. 509-510.
43. El-Koussy, M., et al., *Imaging of acute ischemic stroke*. Eur Neurol, 2014. **72**(5-6): p. 309-16.
44. Vert, C., C. Parra-Farinas, and A. Rovira, *MR imaging in hyperacute ischemic stroke*. Eur J Radiol, 2017. **96**: p. 125-132.
45. Kayaalp, O., *Akılclı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. . Pelikan yayıncılık, 2012. **13**(farmakoloji): p. p. 509-535.
46. Kumar, A., et al., *Evolutionary trend of thrombolytics*. International Journal of Bio-science and Bio-technology, 2010. **2**(4): p. 51-68.
47. Zhang, J., et al., *Targeted thrombolysis strategies for neuroprotective effect*. Neural Regen Res, 2014. **9**(13): p. 1316-22.
48. Bivard, A., L. Lin, and M.W. Parsons, *Review of stroke thrombolytics*. Journal of stroke, 2013. **15**(2): p. 90-98.
49. Nilsson, T., P. Wallén, and G. Mellbring, *In vivo metabolism of human tissue-type plasminogen activator*. Scandinavian journal of haematology, 1984. **33**(1): p. 49-53.
50. Alper, B.S., et al., *Thrombolysis in acute ischaemic stroke: time for a rethink?* Bmj, 2015. **350**: p. h1075.
51. Aleu, A., et al., *Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke*. Stroke, 2007. **38**(2): p. 417-22.
52. Lansberg, M.G., et al., *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e601S-e636S.
53. Cassella, C.R. and A. Jagoda, *Ischemic Stroke: Advances in Diagnosis and Management*. Emerg Med Clin North Am, 2017. **35**(4): p. 911-930.
54. Adeoye, O., et al., *Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years*. Stroke, 2011. **42**(7): p. 1952-5.
55. Saqqur, M., et al., *Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke*. Stroke, 2007. **38**(3): p. 948-54.
56. Balamı, J.S., et al., *The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection*. Brain, 2013. **136**(Pt 12): p. 3528-53.
57. Yaghi, S., et al., *Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2017. **48**(12): p. e343-e361.
58. Nakano, S., et al., *Parenchymal hyperdensity on computed tomography after intra-arterial reperfusion therapy for acute middle cerebral artery occlusion: incidence and clinical significance*. Stroke, 2001. **32**(9): p. 2042-8.
59. De Silva, D.A., et al., *The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)*. Stroke, 2010. **41**(2): p. 295-9.

60. del Zoppo, G.J., et al., *PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* Stroke, 1998. **29**(1): p. 4-11.
61. Furlan, A., et al., *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* Jama, 1999. **282**(21): p. 2003-11.
62. Ahn, J.Y., et al., *Endovascular thrombolysis and stenting of a middle cerebral artery occlusion beyond 6 hours post-attack: special reference to the usefulness of diffusion-perfusion MRI.* Neurological research, 2006. **28**(8): p. 881-885.
63. Sacco, R.L., et al., *Experimental treatments for acute ischaemic stroke.* Lancet, 2007. **369**(9558): p. 331-41.
64. *Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study.* Stroke, 2004. **35**(4): p. 904-11.
65. *The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study.* Stroke, 2007. **38**(7): p. 2127-35.
66. Broderick, J.P., et al., *Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke.* N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 893-903.
67. Shaltoni, H.M., et al., *Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke?* Stroke, 2007. **38**(1): p. 80-4.
68. Berkhemer, O.A., et al., *A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke.* N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 11-20.
69. Saver, J.L., et al., *Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke.* N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2285-95.
70. Campbell, B.C., et al., *Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection.* N Engl J Med, 2015. **372**(11): p. 1009-18.
71. Jovin, T.G., et al., *Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke.* N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2296-306.
72. Wahlgren, N., et al., *Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN.* Int J Stroke, 2016. **11**(1): p. 134-47.
73. Kidwell, C.S., et al., *A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke.* N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 914-23.
74. Hacke, W., *A New DAWN for Imaging-Based Selection in the Treatment of Acute Stroke.* N Engl J Med, 2018. **378**(1): p. 81-83.
75. Albers, G.W., et al., *Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging.* N Engl J Med, 2018. **378**(8): p. 708-718.
76. Nakano, S., et al., *Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis.* Stroke, 2002. **33**(12): p. 2872-6.
77. Genuth, S., et al., *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3160-7.
78. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2012. **35 Suppl 1**: p. S64-71.
79. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 1997. **20**(7): p. 1183-97.
80. Dungan, K.M., S.S. Braithwaite, and J.C. Preiser, *Stress hyperglycaemia.* Lancet, 2009. **373**(9677): p. 1798-807.

81. Organization, W.H., *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. 1999, Geneva: World health organization.
82. Bağrıaçık, N., *Diabetes mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı*. Diabetes Mellitus Sempozyumu, 1997: p. 9-18.
83. Care, D., *Care in Diabetes* 2018. Diabetes Care, 2018. **41**(1): p. S137-S143.
84. EROĞLU, N., *DIABETES MELLITUS'UN KOMPLİKASYONLARI*. Izmir Democracy University Health Sciences Journal. **1**(2): p. 6-12.
85. Brealey, D. and M. Singer, *Hyperglycemia in critical illness: a review*. J Diabetes Sci Technol, 2009. **3**(6): p. 1250-60.
86. Henderson, W.R., et al., *Hyperglycemia in acutely ill emergency patients--cause or effect?* Cjem, 2006. **8**(5): p. 339-43.
87. Moghissi, E.S., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control*. Diabetes care, 2009. **32**(6): p. 1119-1131.
88. *Standards of medical care in diabetes--2014*. Diabetes Care, 2014. **37** Suppl 1: p. S14-80.
89. Silva-Perez, L.J., et al., *Management of critically ill patients with diabetes*. World journal of diabetes, 2017. **8**(3): p. 89.
90. Verhoeven, J.J., et al., *Management of hyperglycemia in the pediatric intensive care unit; implementation of a glucose control protocol*. Pediatr Crit Care Med, 2009. **10**(6): p. 648-52.
91. Van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the medical ICU*. N Engl J Med, 2006. **354**(5): p. 449-61.
92. Preiser, J.C., et al., *A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study*. Intensive Care Med, 2009. **35**(10): p. 1738-48.
93. Kitabchi, A.E., A.X. Freire, and G.E. Umpierrez, *Evidence for strict inpatient blood glucose control: time to revise glycemic goals in hospitalized patients*. Metabolism, 2008. **57**(1): p. 116-20.
94. Finfer, S., et al., *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study*. Intensive Care Med, 2015. **41**(6): p. 1037-47.
95. Control, C.f.D., et al., *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 2005: Department of Health & Human Services, Public Health Service, Centers for
96. Wallander, M., et al., *Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study*. Diabetes Care, 2008. **31**(1): p. 36-8.
97. Greci, L.S., et al., *Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia*. Diabetes Care, 2003. **26**(4): p. 1064-8.
98. Ishihara, M., et al., *Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era*. Am J Cardiol, 2007. **99**(12): p. 1674-9.
99. Capes, S.E., et al., *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview*. Lancet, 2000. **355**(9206): p. 773-8.
100. Vibo, R., J. Korv, and M. Roose, *One-year outcome after first-ever stroke according to stroke subtype, severity, risk factors and pre-stroke treatment. A population-based study from Tartu, Estonia*. Eur J Neurol, 2007. **14**(4): p. 435-9.

101. Kes, V.B., et al., *Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients*. Ann Saudi Med, 2007. **27**(5): p. 352-5.
102. Barth, E., et al., *Glucose metabolism and catecholamines*. Crit Care Med, 2007. **35**(9 Suppl): p. S508-18.
103. Andrews, R.C. and B.R. Walker, *Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets*. Clin Sci (Lond), 1999. **96**(5): p. 513-23.
104. Jeevanandam, M., D.H. Young, and W.R. Schiller, *Glucose turnover, oxidation, and indices of recycling in severely traumatized patients*. J Trauma, 1990. **30**(5): p. 582-9.
105. McGuinness, O.P., et al., *Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dog*. Am J Physiol, 1993. **265**(2 Pt 1): p. E314-22.
106. Lang, C.H., et al., *Importance of hyperglucagonemia in eliciting the sepsis-induced increase in glucose production*. Circ Shock, 1989. **29**(3): p. 181-91.
107. Blumberg, D., et al., *Tumor necrosis factor alpha stimulates gluconeogenesis from alanine in vivo*. J Surg Oncol, 1995. **59**(4): p. 220-4; discussion 224-5.
108. Lang, C.H., C. Dobrescu, and K. Meszaros, *Insulin-mediated glucose uptake by individual tissues during sepsis*. Metabolism, 1990. **39**(10): p. 1096-107.
109. Green, C.J., et al., *Septic patients in multiple organ failure can oxidize infused glucose, but non-oxidative disposal (storage) is impaired*. Clinical Science, 1995. **89**(6): p. 601-609.
110. Tanrıverdi, F., R. Çoşkun, and M. Güven, *Kritik hastalığa bağlı hiperglisemi ve insülin direnci: patofizyolojideki son gelişmeler ve klinik yaklaşım*. Yoğun Bakım Dergisi, 2007. **7**: p. 446-51.
111. Dimitriadis, G., et al., *Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle*. Biochem J, 1997. **321** (Pt 3): p. 707-12.
112. Ling, P.R., R.J. Smith, and B.R. Bistrian, *Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative responses to a low but not high dose of endotoxin in rats*. Crit Care Med, 2005. **33**(5): p. 1084-9.
113. Kelley, D.E., et al., *Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle*. J Clin Invest, 1993. **92**(1): p. 91-8.
114. Kim, J.A., et al., *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms*. Circulation, 2006. **113**(15): p. 1888-904.
115. Stegenga, M.E., et al., *Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia*. Blood, 2008. **112**(1): p. 82-9.
116. Soop, M., et al., *Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **282**(6): p. E1276-85.
117. Zeller, W.P., et al., *Altered glucose transporter mRNA abundance in a rat model of endotoxic shock*. Biochem Biophys Res Commun, 1991. **176**(1): p. 535-40.
118. Shangraw, R.E., et al., *Pyruvate dehydrogenase inactivity is not responsible for sepsis-induced insulin resistance*. Crit Care Med, 1996. **24**(4): p. 566-74.
119. Whitcomb, B.W., et al., *Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations*. Crit Care Med, 2005. **33**(12): p. 2772-7.
120. Langouche, L., et al., *Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients*. J Clin Invest, 2005. **115**(8): p. 2277-86.
121. Vanhorebeek, I. and G. Van den Berghe, *Diabetes of injury: novel insights*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2006. **35**(4): p. 859-72, x.

122. Schetz, M., et al., *Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(3): p. 571-8.
123. Egi, M., et al., *Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients*. Anesthesiology, 2006. **105**(2): p. 244-52.
124. Dossett, L.A., et al., *Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit*. Am Surg, 2008. **74**(8): p. 679-85; discussion 685.
125. Quagliaro, L., et al., *Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation*. Diabetes, 2003. **52**(11): p. 2795-804.
126. Quagliaro, L., et al., *Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production*. Atherosclerosis, 2005. **183**(2): p. 259-67.
127. Evans, J.L., et al., *Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes*. Endocr Rev, 2002. **23**(5): p. 599-622.
128. Gray, S.M., R.I. Meijer, and E.J. Barrett, *Insulin regulates brain function, but how does it get there?* Diabetes, 2014. **63**(12): p. 3992-7.
129. Capes, S.E., et al., *Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview*. Stroke, 2001. **32**(10): p. 2426-32.
130. Yan, J., Z. Zhang, and H. Shi, *HIF-1 is involved in high glucose-induced paracellular permeability of brain endothelial cells*. Cell Mol Life Sci, 2012. **69**(1): p. 115-28.
131. Ning, H., et al., *Effects of high glucose on human cavernous endothelial cells*. Urology, 2012. **80**(5): p. 1162.e7-11.
132. Kageyama, S., et al., *High glucose-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells involves up-regulation of death receptors*. Cardiovasc Diabetol, 2011. **10**: p. 73.
133. Gong, L., et al., *Hyperglycemia induces apoptosis of pancreatic islet endothelial cells via reactive nitrogen species-mediated Jun N-terminal kinase activation*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 2011. **1813**(6): p. 1211-1219.
134. Mishiro, K., et al., *Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis*. PLoS One, 2014. **9**(8).
135. Yip, P.K., et al., *Effect of plasma glucose on infarct size in focal cerebral ischemia-reperfusion*. Neurology, 1991. **41**(6): p. 899-905.
136. Prado, R., et al., *Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories*. J Cereb Blood Flow Metab, 1988. **8**(2): p. 186-92.
137. Ergul, A., et al., *Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2012. **12**(2): p. 148-58.
138. Nedergaard, M. and N.H. Diemer, *Focal ischemia of the rat brain, with special reference to the influence of plasma glucose concentration*. Acta Neuropathol, 1987. **73**(2): p. 131-7.
139. Kumari, R., et al., *Increased cerebral matrix metalloproteinase-9 activity is associated with compromised recovery in the diabetic db/db mouse following a stroke*. J Neurochem, 2011. **119**(5): p. 1029-40.
140. Chen, J., et al., *White matter damage and the effect of matrix metalloproteinases in type 2 diabetic mice after stroke*. Stroke, 2011. **42**(2): p. 445-52.
141. Xing, Y., et al., *Hemorrhagic transformation induced by acute hyperglycemia in a rat model of transient focal ischemia*. Acta Neurochir Suppl, 2011. **111**: p. 49-54.
142. Desilles, J.P., et al., *Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review*. Stroke, 2013. **44**(7): p. 1915-23.

143. Dharmasaroja, P.A., P. Dharmasaroja, and S. Muengtaweepongsa, *Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis*. J Neurol Sci, 2011. **300**(1-2): p. 74-7.
144. Poppe, A.Y., et al., *Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis*. Diabetes Care, 2009. **32**(4): p. 617-22.
145. Pundik, S., et al., *Older age does not increase risk of hemorrhagic complications after intravenous and/or intra-arterial thrombolysis for acute stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2008. **17**(5): p. 266-72.
146. Goldstein, J.N., et al., *Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage*. Arch Neurol, 2010. **67**(8): p. 965-9.
147. Christoforidis, G.A., et al., *Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(1): p. 165-70.
148. Christensen, H. and G. Boysen, *Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke*. Eur J Neurol, 2002. **9**(3): p. 297-301.
149. Luitse, M.J., et al., *Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke*. Lancet Neurol, 2012. **11**(3): p. 261-71.
150. Kruyt, N.D., et al., *Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management*. Nat Rev Neurol, 2010. **6**(3): p. 145-55.
151. Rothwell, P.M., *Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension*. Lancet, 2010. **375**(9718): p. 938-48.
152. Kang, J., et al., *Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke*. Neurology, 2012. **79**(20): p. 2018-2024.
153. Ali, N.A., et al., *Glucose variability and mortality in patients with sepsis*. Crit Care Med, 2008. **36**(8): p. 2316-21.
154. Pisarchik, A.N., O.N. Pocheppen, and L.A. Pisarchyk, *Increasing blood glucose variability is a precursor of sepsis and mortality in burned patients*. PloS one, 2012. **7**(10).
155. Yoo, D.-S., et al., *Various blood glucose parameters that indicate hyperglycemia after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke could predict worse outcome*. PloS one, 2014. **9**(4).
156. Dreier, J.P., *The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease*. Nat Med, 2011. **17**(4): p. 439-47.
157. Yamazaki, Y., et al., *Activation of cerebral sodium-glucose transporter type 1 function mediated by post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemia*. Neuroscience, 2015. **310**: p. 674-85.
158. Fazekas, F., et al., *MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging*. American journal of roentgenology, 1987. **149**(2): p. 351-356.
159. Trouillas, P. and R. von Kummer, *Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke*. Stroke, 2006. **37**(2): p. 556-61.
160. Dzialowski, I., et al., *Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry*. Stroke, 2007. **38**(1): p. 75-9.
161. Powers, W.J., et al., *2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2015. **46**(10): p. 3020-35.
162. Clark, W.M., et al., *Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized*

- controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. Jama, 1999. **282**(21): p. 2019-26.
163. Wahlgren, N., et al., *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 275-82.
164. Hacke, W., et al., *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. Lancet, 2004. **363**(9411): p. 768-74.
165. Wahlgren, N., et al., *Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study*. Lancet, 2008. **372**(9646): p. 1303-9.
166. Brown, R.D., et al., *Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989*. Stroke, 1996. **27**(3): p. 373-80.
167. Wolf, P.A., et al., *Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study*. Stroke, 1992. **23**(11): p. 1551-5.
168. Oğuzhan, Ç., *Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri*. Öge AE (editör). Nöroloji, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: p. 193-194.
169. Williams, L.S., et al., *Stroke patients' knowledge of stroke. Influence on time to presentation*. Stroke, 1997. **28**(5): p. 912-5.
170. Hakbilir, O., et al., *İnme popülasyonunun demografik özellikleri ve geç acil servis başvurularının yeni tedavi yaklaşımları üzerine etkisi*. Turkish Journal of Emergency Medicine, 2006. **6**(3): p. 132-138.
171. Yoneda, Y., et al., *Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers*. Health Policy, 2005. **73**(2): p. 202-11.
172. Gürger, M., et al., *Acil servise iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda hastane içi mortalitenin belirlenmesinde kardiyak belirteçlerin rolü*. Turkish Journal of Emergency Medicine, 2008. **8**(2): p. 059-066.
173. Kutluk, K., et al., *Analyses of the Turkish National Intravenous Thrombolysis Registry*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016. **25**(5): p. 1041-1047.
174. Elahi, D., et al., *The effect of age on insulin response and glucose utilization during four hyperglycemic plateaus*. Experimental gerontology, 1993. **28**(4-5): p. 393-409.
175. Shimokata, H., et al., *Age as independent determinant of glucose tolerance*. Diabetes, 1991. **40**(1): p. 44-51.
176. Lin, S.F., et al., *Hyperglycemia predicts unfavorable outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis among a Chinese population: A prospective cohort study*. J Neurol Sci, 2018. **388**: p. 195-202.
177. Kim, J.T., et al., *Clinical Implications of Serial Glucose Measurements in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 11761.
178. Yoo, D.S., et al., *Various blood glucose parameters that indicate hyperglycemia after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke could predict worse outcome*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e94364.
179. Poppe, A.Y., et al., *Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis*. Diabetes care, 2009. **32**(4): p. 617-622.
180. Martí-Fàbregas, J., et al., *Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials*. Cerebrovascular Diseases, 2007. **23**(2-3): p. 85-90.
181. Khatri, P., L.R. Wechsler, and J.P. Broderick, *Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies*. Stroke, 2007. **38**(2): p. 431-40.
182. Tanne, D., et al., *Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic*

- stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey*. Circulation, 2002. **105**(14): p. 1679-85.
183. Demchuk, A.M., et al., *Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke*. Stroke, 1999. **30**(1): p. 34-9.
 184. Ahmed, N., et al., *Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR)*. Arch Neurol, 2010. **67**(9): p. 1123-30.
 185. Mazya, M., et al., *Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score*. Stroke, 2012. **43**(6): p. 1524-31.
 186. DURUKAN, Ç., U. EMRE, and T. TATLISUMAK, *İskemik İnme ve Geçici İskemik Atağa Yaklaşım Rehberi 2 8*. Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics, 2008. **1**(3): p. 1-60.
 187. Willer, L., et al., *Computed Tomography--Verified Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Post-thrombolytic Hemorrhage*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015. **24**(6): p. 1126-30.
 188. Fierini, F., A. Poggesi, and L. Pantoni, *Leukoaraiosis as an outcome predictor in the acute and subacute phases of stroke*. Expert Rev Neurother, 2017. **17**(10): p. 963-975.
 189. Hachinski, V.C., P. Potter, and H. Merskey, *Leuko-araiosis*. Arch Neurol, 1987. **44**(1): p. 21-3.
 190. Podgorska, A., et al., *Leukoaraiosis and stroke outcome*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2002. **11**(6): p. 336-340.
 191. Yang, J., et al., *Risk factors for incident dementia after stroke and transient ischemic attack*. Alzheimer's & Dementia, 2015. **11**(1): p. 16-23.
 192. Liou, L.-M., et al., *Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome*. Cerebrovascular Diseases, 2010. **29**(1): p. 22-27.
 193. Wardlaw, J.M., C. Smith, and M. Dichgans, *Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging*. The Lancet Neurology, 2013. **12**(5): p. 483-497.
 194. Tsvigoulis, G., et al., *Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis*. JAMA neurology, 2016. **73**(6): p. 675-683.
 195. Lucatelli, P., et al., *Is there an association between leukoaraiosis volume and diabetes?* Journal of neuroradiology, 2016. **43**(4): p. 273-279.
 196. del Zoppo, G.J. and T. Mabuchi, *Cerebral microvessel responses to focal ischemia*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2003. **23**(8): p. 879-894.
 197. Braun, H., et al., *Stases are associated with blood-brain barrier damage and a restricted activation of coagulation in SHRSP*. Journal of the neurological sciences, 2012. **322**(1-2): p. 71-76.
 198. Fierini, F., A. Poggesi, and L. Pantoni, *Leukoaraiosis as an outcome predictor in the acute and subacute phases of stroke*. Expert review of neurotherapeutics, 2017. **17**(10): p. 963-975.
 199. Iwamoto, T., H. Kubo, and M. Takasaki, *Platelet activation in the cerebral circulation in different subtypes of ischemic stroke and Binswanger's disease*. Stroke, 1995. **26**(1): p. 52-56.
 200. Ribo, M., et al., *Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients*. Stroke, 2005. **36**(8): p. 1705-1709.
 201. Kiers, L., et al., *Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(4): p. 263-70.

202. Williams, L.S., et al., *Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke*. Neurology, 2002. **59**(1): p. 67-71.

