



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**TROMBOLİTİK TEDAVİ UYGULANAN AKUT İSKEMİK İNME
OLGULARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ DEğERLİLİğİ**

Dr. Oğuz ren

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2019



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**TROMBOLİTİK TEDAVİ UYGULANAN AKUT İSKEMİK İNME
OLGULARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ DEğERLİLİğİ**

Dr. Oğuz ren

**Tez Danıőmanı: Doç. Dr. Halil Kaya
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

BURSA/2019

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanması, hazırlanması, sürdürülmesi süreçlerinde ve uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren, örnek olan ve desteğini her zaman arkamda hissettiğim hocam, tez danışmanım ve kliniğimiz eğitim sorumlusu Doç.Dr.Halil Kaya'ya, eğitim sürecimin başlangıcında eğitim sorumlumuz olan hocam Prof.Dr.Erol Armağan'a, kliniğimiz eğitim görevlilerinden Dr.Öğr.Üyesi Melih Yüksel'e sonsuz teşekkür, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimimde emeği geçen, destek ve katkılarını esirgemeyen kliniğimizin değerli uzman hekimlerine, birlikte çalışmaktan zevk aldığım beraber büyüdüğümüz asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve çalışanlarına, tez çalışması sürecinde yardımlarını esirgemeyen hastanemiz nöroloji uzmanlarından Dr. Cemile Haki'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, kimi zaman zorlu ve yıpratıcı olabilen uzmanlık eğitimi sürecinde her zaman yanımda olan, yorulduğum ve kaybolduğum zamanlarda yoluma ışık tutan hayat arkadaşım Ayşe Ören'e sevgi ve teşekkürlerimi iletirim.

Dr.Oğuz Ören

Bursa / 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Serebrovasküler Hastalıklar.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Akut İskemik İnme Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3 Serebrovasküler Anatomi.....	5
2.1.4 İskemik İnme Patofizyolojisi.....	8
2.1.5 İskemik İnmede İnflamasyon.....	11
2.1.6 İskemik İnme Etiyoloji ve Sınıflandırması.....	12
2.1.7 Risk Faktörleri.....	16
2.1.8 Tanı.....	25
2.1.9 Tedavi.....	30
2.2 Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇLAR.....	51
7.KAYNAKLAR.....	52
8.ÖZGEÇMİŞ.....	59
9.EKLER.....	60



ÖZET

Giriş ve Amaç: İnme, morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir. İnme olgularının ilk başvuru yeri acil servislerdir, nöroloji ve acil servis hekimleri birlikte trombolitik tedaviden fayda görebilecek hastaları belirlemektedirler. Bu hastaların seçiminde mevcut kriterlere ek objektif parametrelerin arayışı sürmektedir. Bu çalışmada tam kan sayımından elde edilen ve birçok çalışmada prognoz belirteci olduğu gösterilmiş nötrofil/lenfosit oranı (NLO)'nun, trombolitik tedavi sonrası gelişebilen intrakranyal kanamayı ön görmedeki gücü araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 01.03.2016 ve 01.03.2018 tarihleri arasında akut iskemik inme nedenli başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi uygulanan, 18 yaş ve üzeri 133 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Olgularda kanama gelişimi için kriter görüntüleme ile saptanan kanamanın meydana getirdiği nörolojik değişikliğin, NIHSS skorunun bazal değerinden ya da ilk 7 gün içerisindeki en düşük değerinden 4 veya daha fazla puanlık artış meydana getirmesi olarak alınmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları $66,56 \pm 12,47$ yıl olup, 81 erkek, 52 kadın hasta ile çoğunluğu erkektir (%60). İntrakranyal kanama gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında aralarında giriş NIHSS skoru ($p < 0,006$), tedavi başlangıç anındaki kan şekeri ($p < 0,018$) ve tedavi başlangıç anındaki sistolik kan basıncı ($p < 0,050$) açısından anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Hastaların nötrofil/lenfosit oranları (NLO) 0,47 ile 13,74 arasında değişmektedir. İntrakranyal kanama gelişen grupta NLO daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,125$).

Sonuç: İntrakranyal kanama gelişimini öngörmede NLO yüksekliği tek başına güçlü özgüllük ve duyarlılık sağlamamış ve kanama gelişimini öngörmek için bir cut-off değer bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, inme, trombolitik tedavi, nötrofil lenfosit oranı

ABSTRACT

Introduction and Objective: Stroke is one of the most common causes of disability and mortality. The first referral of stroke patients is emergency services, neurology and emergency physicians determine the patients who can benefit from thrombolytic therapy together. The search for additional objective parameters in addition to the existing criteria continues in the selection of these patients. In this research, neutrophil lymphocyte ratio (NLR) calculated from complete blood count and shown to be prognostic marker in many studies was investigated for predicting intracranial hemorrhage that may develop after thrombolytic therapy.

Materials and Methods: 133 patients aged 18 years and over who were admitted to emergency department of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between 01.03.2016 and 01.03.2018 for acute ischemic stroke and underwent intravenous thrombolytic therapy were retrospectively analyzed. The criteria for the development of intracranial hemorrhage were taken as neurologic deterioration, indicated by an NIHSS score that was higher by 4 points or more than the value at baseline or the lowest value in the first 7 days, or any hemorrhage leading to death.

Results: Of the 133 patients included in study, 52 were female (40%) and 81 were male (60%). The mean age was $66,56 \pm 12,47$ years. When intracranial hemorrhage was compared between the groups with and without, there was a significant difference in terms of NIHSS score ($p < 0.006$), blood sugar level at the start of treatment ($p < 0.018$) and systolic blood pressure ($p < 0.050$) at the start of treatment. Neutrophil/ lymphocyte ratios (NLR) ranged from 0.47 to 13.74. In the group with intracranial hemorrhage, NLR was found to be higher but not statistically significant ($p = 0.125$).

Conclusion: Elevated NLR alone did not provide strong specificity and sensitivity in predicting the development of intracranial hemorrhage and no precise cut-off value was found to predict the development of bleeding.

Key Words: Emergency medicine, stroke, thrombolytic therapy, neutrophil lymphocyte ratio

KISALTMALAR DİZİNİ

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

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ADA : American Diabetes Association –Amerikan Diyabet Birliği-

AF : Atrial Fibrilasyon

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

aPTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ATP : Adenozin Trifosfat

BBT : Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

DA-MRG: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

g/dL : Gram/desilitre

GİA : Geçici İskemik Atak

HbA1C : Hemoglobin A1C

IL : İnterlöklin

INR : International Normolized Ratio –Uluslararası Düzeltme Oranı-

IV : İntravenöz

İA : İntraarteriyel

İKK : İntrakraniyal Kanama

mg/dL : Miligram/desilitre

MMP : Matriks Metalloproteinaz

MPV: Ortalama Platelet Hacmi

MR : Manyetik Rezonans

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

NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı

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

PT : Protrombin Zamanı

r-tPA : Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü

SK : Streptokinaz

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SVH : Serebrovasküler Hastalık

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHO : World Health Organization –Dünya Sağlık Örgütü-

β-hCG : Beta- insan Koryonik Gonadotropin

γδT : Gama-Delta T Hücre

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Bamford ve Arkadaşlarına göre serebral infarkt sınıflaması

Tablo 2: İskemik inmede TOAST Sınıflaması

Tablo 3: İskemik inmeye neden olan diğer nedenler

Tablo 4: İnme risk faktörlerinin sınıflandırılması

Tablo 5: NIHSS (The National Institutes Of Health Stroke Scale), NIH inme skalası

Tablo 6: Kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

Tablo 7: Normal dağılıma uygunluk testleri

Tablo 8: Logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra NLO değişkeninin normallik analizi.

Tablo 9: Nümerik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

Tablo 10: Kanama gelişen ve gelişmeyen grupta nümerik değişkenlerin karşılaştırılması.

Tablo 11: Kanama gelişen ve gelişmeyen grupta kategorik değişkenlerin karşılaştırılması.

Tablo 12: Nümerik değişken ortalamalarının cinsiyetler arasında karşılaştırılması.

Tablo 13: Kategorik değişken frekanslarının cinsiyetler arasında karşılaştırılması.

Tablo 14: Lojistik regresyon modeli sınıflandırma tablosu.

Tablo 15: Lojistik regresyon analizi bilgisayar çıktısı.

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Beyin ön sistem dolaşımı.

Şekil 2: Beyin arka sistem dolaşımı.

Şekil 3: Wills Halkası.

Şekil 4: Beyin arteriyel kan akımının dağılımı.

Şekil 5: 2011-2014 arasında Amerika’da yaş ve cinsiyete göre inme prevalansı.

Şekil 6: Beyaz ve siyah ırktaki iskemik inme, İKK ve SAK oranlarının yıllara göre dağılımı

Şekil 7: Hastaların semptom-hastane, kapı-iğne ve semptom-iğne sürelerinin dağılımı.

Şekil 8: Hastaların giriş NIHS skoru, tedavi başlangıcındaki kan şekeri ve tedavi başlangıcındaki SKB ortalamalarının karşılaştırılması.

Şekil 9: Koroner arter hastalığı öyküsü açısından hemoraji durumunun dağılımı.

Şekil 10: Cinsiyet açısından SVO öyküsü dağılımlarının karşılaştırılması.

Şekil 11: Cinsiyet açısından HT öyküsü dağılımlarının karşılaştırılması.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnme,vasküler bir nedenle santral sinir sisteminde oluşan hasar sonucu ortaya çıkan ve nörolojik defisit ile sonuçlanan bir tablodur. Bu vasküler neden kanama veya enfarkt olabilir. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir(1).

American Heart Association ve American Stroke Association (AHA/ASA) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 2015 yılında ortalama her 40 saniyede bir kişi inme geçirmiş ve her 19 ölümden biri inmeye bağlı gerçekleşmiştir, inme aynı zamanda 5. en sık ölüm nedeni olup uzun dönemde engelliliğin en sık nedenidir(2).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 verilerine göre Türkiye'de tüm ölümlerin %39,7'si dolaşım sistemi hastalıkları nedeni olup, en sık ölüm nedeni olarak bildirilmiştir. Serebrovasküler hastalık (SVH), bu ölümler içerisinde %22,9 ile iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sıradadır. 2016'da 38959 kişi, 2017'de ise 38885 kişi SVH nedeni ölmüştür(3).

Akut iskemik inme tedavisindeki etkinliği kuvvetli kanıtlara dayanan intravenöz trombolitik tedavi çeyrek asırlık deneyime karşın bir türlü istenilen seviyede yaygınlaşmamıştır. Britanya'da 2013 yılında intravenöz trombolitik tedaviden yarar görme olasılığı olan grubun ancak %15'inde ilaç uygulanabilmişken (4), ABD'de ise ilk 2 saat içinde başvuran ve kontrendikasyonu bulunmayan akut iskemik inme olgularının %25'ine tedavi verilememiştir(5). Türkiye'deki durum tam olarak bilinmemekle birlikte; genel kanı uygulamanın yaygınlaşmadığı ve bu konuda daha fazla farkındalık çalışması yapılması gerektiği lehinedir(6, 7). Akut inme tedavisinde intravenöz trombolitik tedavinin yaygınlaşmamasının nedenleri arasında ilk akla gelenler; akut inme için intravenöz trombolitik tedavi endikasyonlarının değerlendirmesinin kompleks, terapötik pencerenin kısa (4,5 saat) ve dışlama ölçütlerinin karmaşık ve değerlendirmesinin zor olduğunun düşünülmesidir.

Enfarkt hacmi, kan basıncı, kan şekeri, National Institute of Health İnme Ölçeği (NIHSS), yandaş hastalıklar, tedaviye başlama zamanı ve diğer birçok faktör tedavinin etkinliği ve gelişebilecek komplikasyonları öngörmeye rol sahibidir ancak etki güçleri halen net değildir.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan sayımından elde edilen bir orandır ve yapılan bir çok çalışmada sistemik inflamasyon belirteci olarak kabul görmüştür(8-10). NLO değerinin akut koroner sendromda (AKS) ve SVH’de arttığı gösterilmiştir ve NLO’nun mortalite ve morbidite hakkında fikir verebileceği kabul edilmektedir(11-18).

İntravenöz trombolitik tedavinin en ölümcül komplikasyonu intrakranyal kanamadır, bu nedenle trombolitik tedavi uygulanacak aday özenle seçilmelidir. Bu komplikasyonu en aza indirmek için objektif prediktörlerin arayışı sürmektedir.

Önceki çalışmalardan yapılan çıkarımlar göz önüne alındığında NLO’nun sağ kalımda olduğu gibi tedaviye uygunluk ve tedavi yan etkilerini (özellikle hemorajik transformasyon) ön görme hakkında fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

Bu araştırma sonucunda elde edeceğimiz bulgularla;

1. Mevcut protokollere katkı sağlayabilmek,
2. Acil tıp ve nöroloji hekimlerinin tedaviye uygun adayların seçiminde, pratikte kullanabilecekleri basit ancak etkin, destekleyici yeni bir prediktör bulabilmek,
3. Tedaviden fayda görebilecek daha çok hastaya trombolitik tedavi uygulanabilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

2.1.1 Tanım

İnme terimi literatüre ilk olarak 1689’da William Cole tarafından kazandırılmış olup daha öncesinde akut ve travma dışı beyin hasarları için “apopileksi” ifadesi kullanılmaktaydı. Apopileksi, teriminin Hipokrat (M.Ö. 460-370) tarafından kullanıldığı bilinmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1970 yılında inmeyi; “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması” olarak tanımlamıştır(1).

Aradan geçen zamanla birlikte bu tanım kısmen doğruluğunu korumaya devam etse de birçok güncellemeye ve sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmuştur.

National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS)’e göre inme beyne giden kan akımının herhangi bir yolla engellenmesine bağlı olarak gelişen beyin fonksiyonlarındaki ani bozukluktur(19).

AHA/ASA tarafından son olarak 2013 yılında bir takım yeni tanımlamalar ve alt gruplar belirlenmiştir. Buna göre “inme” ifadesi aşağıdaki tüm patolojik durumları kapsamaktadır(1).

Santral Sinir Sistemi (SSS) Enfarktı: Beyin, spinal kord ve retinada patolojik, görüntüleme veya objektif bulgularla ispat edilen 24 saatten fazla süren veya ölümle sonuçlanan, iskemi haricindeki diğer nedenlerin ekarte edildiği (travma gibi) fokal hücrelölümdür.

İskemik İnme: Fokal serebral, spinal veya retinal enfarkt nedeniyle oluşan nörolojik disfonksiyon epizodu.

Belirti Vermeyen (Sessiz) SSS Enfarktı: Lezyonla ilişkilendirilebilen hikaye ve klinik mevcut olmadan görüntüleme veya nöro patolojik olarak ispatlanan serebrovasküler enfarkt.

İntraserebral Kanama: Beyin parankiminde veya ventriküler sistemde travma dışı nedenlerle bölgesel kan birikimi.

Sessiz Serebral Kanama: Lezyona bağlı olarak her hangi bir akut nörolojik hadise olmaksızın beyin parankimi, subaraknoid mesafe ve ventriküler sistemde kronik olarak bölgesel kanamanın nörolojik görüntüleme veya nöropatolojik değerlendirmede tespit edilmesi.

Subaraknoid Kanama (SAK): Subaraknoid mesafeye kanama (Subaraknoid mesafe: Beyin veya spinal kordun araknoid zarı ile piamater arasındaki boşluk).

SAK Nedenli İnme: Travma nedenli oluşmayan SAK'a bağlı gelişen nörolojik disfonksiyon veya baş ağrısı.

Serebral Venöz Tromboz Nedenli İnme: Serebral venöz yapıların trombozu nedeniyle beyin, spinal kord veya retinada oluşan enfarkt veya hemoraji. Enfarkt veya kanama olmaksızın ödem nedeniyle oluşan ve geri dönüşlü olan bulgu ve belirtiler inme olarak sınıflandırılmaz.

Başka Şekilde Tanımlanamayan İnme: İskemi veya hemoraji nedeniyle olduğu düşünülen ama yukarıdaki sınıflamalardan her hangi birine dahil edilemeyen 24 saatten uzun süren veya ölüme neden olan akut nörolojik disfonksiyon.

İskemik inmenin öncüsü kabul edilen bir klinik tablo olan geçici iskemik atak (GİA), akut enfarktüs olmadan; fokal serebral, spinal ya da retinal iskemiye bağlı nörolojik disfonksiyonun geçici bir epizodu olarak tanımlanmıştır(20).

Alışıl gelmiş tanımında GİA belirtilerinin 24 saatten kısa sürede geri dönmesi beklense de bu zaman dilimi hakkında kesin bir uzlaşma yoktur.

2.1.2 Akut İskemik İnme Epidemiyolojisi

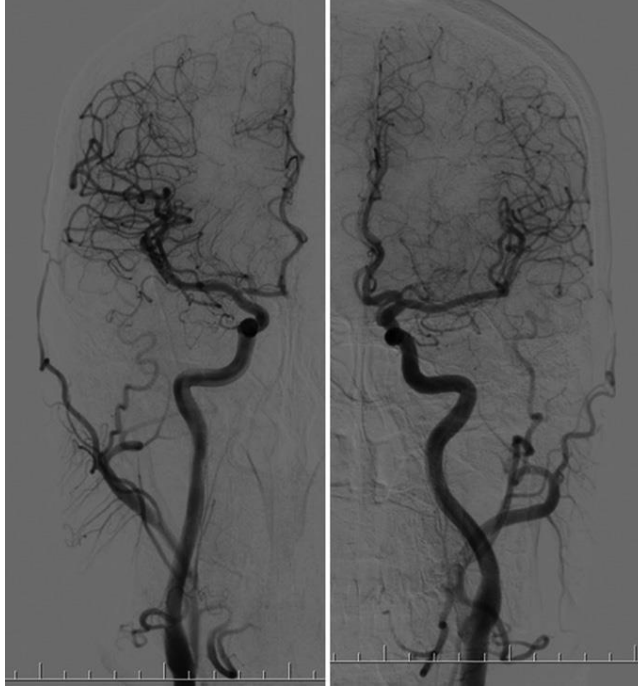
İnme İnsidans ve Prevelansı

Global Burden of Diseases çalışmasına göre dünyada 2010 yılında ilk kez inme geçiren hasta sayısı 16.9 milyondur. Buna göre tahmin edilen global inme insidansı 258/100.000/yıldır. Bu oran düşük gelirli ülkelerde 281/100.000 saptanırken, yüksek gelirlilerde 217/100.000'e inmiştir(20).

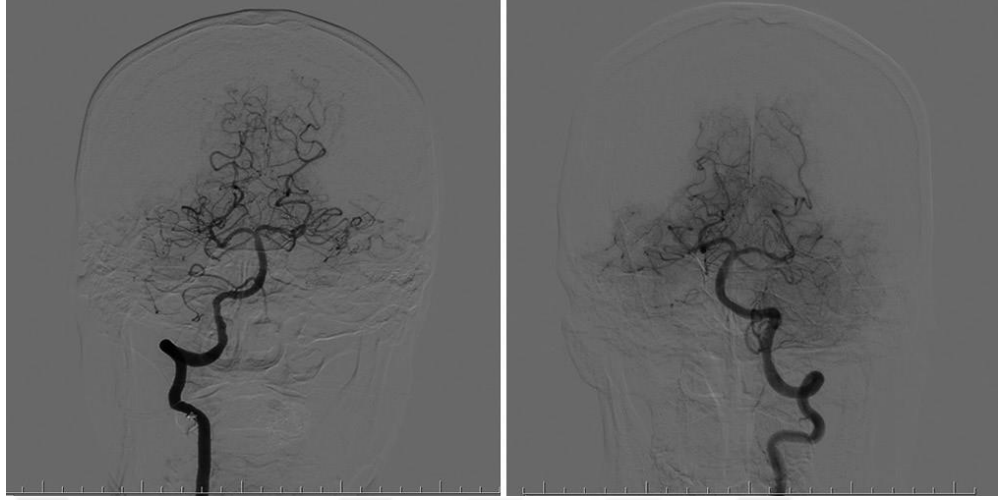
AHA/ASA 2018 istatistik güncellemesinde; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de her 40 saniyede bir yeni inme vakası görüldüğünü, her 19 ölümden birinin nedeninin inme olduğunu ve her yıl ortalama 610.000'i yeni olmak üzere, 795.000 inme vakasının geliştiği belirtmiştir (21).

2.1.3 Serebrovasküler Anatomi

Beyin işlevselliği ve içerdiği yapılar nedeniyle vücudun en çok perfüze olması gereken organlarından birisidir ve bu perfüzyonu 2 ana kaynaktan sağlar; internal karotis arterle sağlanan ön dolaşım ve vertebral arterlerle sağlanan arka dolaşım. Ön ve arka sistem dolaşımının anjiyografik demonstrasyonları sırasıyla şekil 1 ve şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 1: Beyin ön sistem dolaşımı, sırasıyla sol ve sağ karotis arterler de görülmektedir. Chandra ve ark. 'dan(22) alınmıştır.



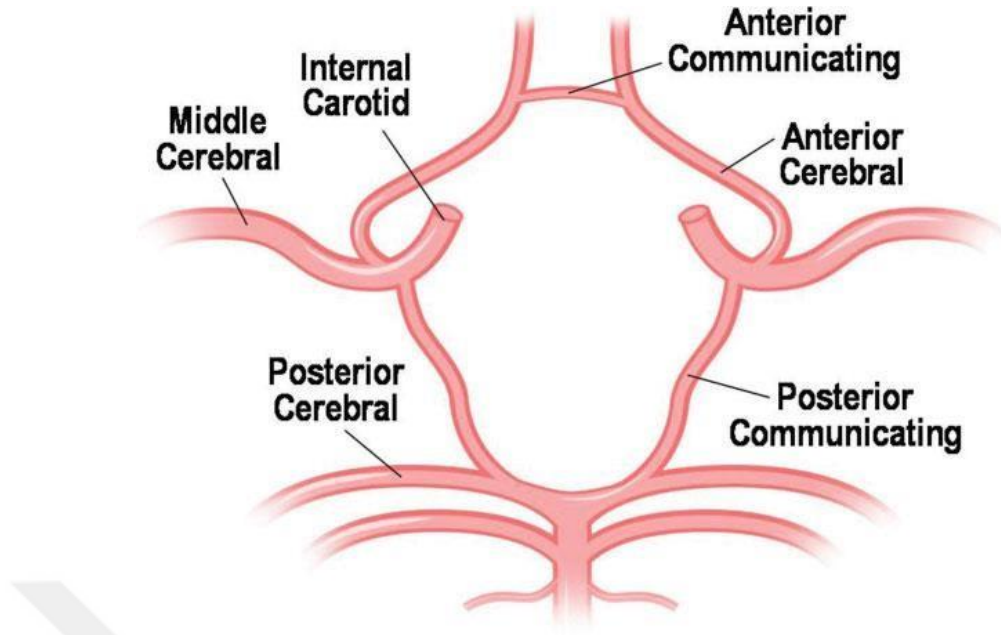
Şekil 2: Beyin arka sistem dolaşımı; sırasıyla sol ve sağ vertebrobaziler sistem görülmektedir. Chandra ve ark.'dan(22) alınmıştır.

Aort, kavşını yaptığı bölgede 3 ana dala ayrılır, ilk ve en büyük olanı; brakiosefalik dal, ikincisi; sol ana karotis dalı ve üçüncüsü de; sol subklaviyen arterdir.

Vertebral arterler subklaviyen arterden köken alırlar. C4 vertebra seviyesinde ana karotisler, internal ve eksternal olarak 2 dala ayrılır. Eksternal karotisler dallanırken, internal karotisler dallanmazlar ve görevleri beynin ön sistem dolaşımını sağlamaktır.

Wills Halkası olarak bilinen anastomoz ağıyla internal karotis ve vertebral arterler birbirini desteklerler. Halkanın dalları; anterior serebral arter (ACA), anterior kommunikan arter (ACoA), posterior serebral arter (PCA), posterior kommunikan arter (PCoA) ve baziler arterdir. Tüm yapıları barındıran tam bir halka ancak %25 kadar insanda görülmektedir(23).

Wills Halkası'nın şematize edilmiş hali şekil 3'te görülmektedir.

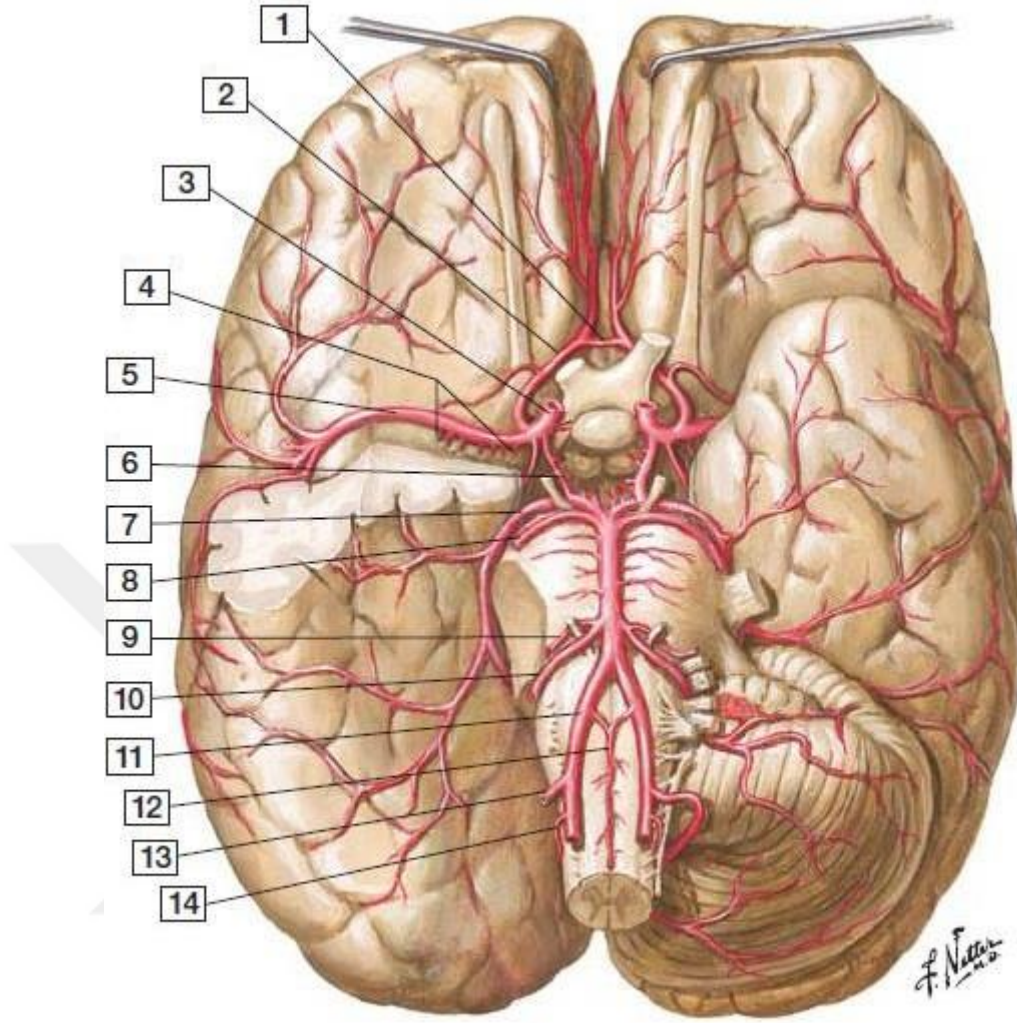


Şekil 3: Wills Halkası. Krishnaswamy ve ark.'dan(23) alınmıştır.

Ön Sistem Dolaşımı: ön sistemin dolaşımı ICA'nın dallarından sağlanır. ACA, orta serebral arter (MCA) ve ön koroidal arter (AChA) ana besleyicilerdir. Anterior veya koroidal arter mediyal temporal loba kan sağlar. Orta serebral arter frontal, pariyetal ve temporal lobları içeren serebral hemisferlerin lateral yüzeyinin dolaşımını sağlar. Orta serebral arterin horizontal bölümünden gelen küçük dallar lentikülostriat arterler bazal ganglionun derindeki yapılarını ve internal kapsülüne kan sağlar. Anterior serebral arter frontal, pariyetal ve temporal lobları içeren serebral hemisferlerin mediyal yüzeyine kan sağlar(22).

Arka Sistem Dolaşımı: bu dolaşım ile oksipital lob, beyin sapı ve serebellum beslenir. Anterior ve süperior serebellar arter baziller arterden köken alır ve baziller arterden çıkan küçük arterler beyin kökü ve serebellumun geri kalan bölümüne kan sağlar. Baziller arterin uç dalları posterior serebral arterleri oluşturur ve bu arterler talamus ile birlikte pariyetal ve temporal lopların posterior bölümlerine ve oksipital loba kan sağlar.

Beyin arteriyel kan akımının dağılımı şekil 4'teki gibidir.



Şekil 4: Beyin arteriyel kan akımı. Netter'in(24) çiziminden uyarlanmıştır.

1. Anterior komünikan arter, 2. Anterior serebral arter, 3. Internal carotis arter, 4. Medial and lateral lentikülostriat arterler, 5. Orta serebral arter, 6. Posterior komünikan arter, 7. Posterior serebral arter, 8. Superior serebellar arter, 9. Internal auditory (labyrinthine) arter, 10. Anterior inferior serebellar arter, 11. Vertebral arter, 12. Anterior spinal arter, 13. Posterior inferior serebellar arter 14. Posterior spinal arter

2.1.4 İskemik İnme Patofizyolojisi

Beyin, toplam vücut ağırlığının ortalama %2'sine sahip olmasına rağmen mevcut glukozun %50'sini tüketir(25).

Santral sinir sisteminde hasar oluşumu için normal beyin kan akımının bloke olması gereklidir, ortalama akım 40-60 ml/100 g beyin/dakikadır. Oluşacak hasarın derecesi; akımın kesildiği süre, akım hızı ve kolateral dolaşıma bağlıdır. Akış sekteye

uğradığında şuur kaybı 10 saniyede gerçekleşebilirken hücresel ölüm dakikalar içerisinde başlar(26).

Serebral kan akımının (SKA) kesilmesi sonucu oluşan damar oklüzyonu ve sonrasında geri dönüşümsüz olarak hasarlanan nöronların çevresinde, elektriksel olarak sessiz ancak viabilitesi olan nöronların var olduğu gösterilmiştir ve bu alana iskemik penumbra adı verilmiştir(27).

Penumbranın içindeki nöronlar çoğunlukla işlevsizdir, ancak zaman içinde reperfüze edildiklerinde iyileşebilirler. Bu durum, tıkalı damarın yeniden kanalizasyonu için erken farmakolojik müdahaleyi destekleyen mevcut protokollerin temelini oluşturur(28).

SKA'nın penumbra alanında 10-20 ml/100 g beyin/dakika olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar elektriksel iletim bu değerlerin altında bozulmaya başlamış olsa ve bu hücreler, kalıcı hasar için ciddi risk altında olsa da kan akımı tekrar sağlanırsa kurtarılabilirler. SKA 10 ml/100 g beyin/dakikanın altına inerse hücre ölümü gerçekleşmeye başlar. Beynin çoğu bölümü Willis Halkası ile oluşturulmuş kolateral dolaşım ile desteklenmektedir(29).

İskemi, oksijen veya glukozun yerel olarak tükenmesine neden olan ve adenin trifosfat (ATP) gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin üretimini bozan iskemik kaskadı aktive ederek beyin hasarına neden olur. Nöronlar, iyon gradientlerini korumak için sürekli oksijen ve glukozu ihtiyaç duyarlar ve hipoksik değişikliklere duyarlıdır(27).

Enerjinin kesilmesi ani hücre ölümü meydana getiremez, ancak 5-10 dakikayı geçen oklüzyon geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olabilir. İskemik inmelerin çoğu, genellikle akımın tamamen kesilmesine neden olmaz, ancak uzun süren kısmi bir tıkanma bile, iyon gradientinin ve anaerobik metabolizmanın yan ürünleri (laktik asit, hidrojen iyonları) dolayısıyla zararlı etkiye neden olabilir(30).

İskeminin neden olduğu iyon pompa fonksiyon bozukluğu ve sonucunda gelişen potasyum, sodyum ve kalsiyum dengesizliği hücre içine kontrolsüz su girişine, nöronlarda ve gliada hızlı bir şişmeye neden olur (sitotoksik ödem)(27).

Hipoksi, ayrıca kısmen matris metaloproteazlar (MMP) gibi proteazların serbest kalması ile beyin dokusu ve kan damarlarının yapısal bütünlüğünün kaybına neden olur. Vasküler yapısal bütünlüğün kaybı, beyin hasarının ilerlemesi ile birlikte, kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olur ve beyin ödemi ortaya çıkar(31). MMP'ler iyileşme sürecinde de etki gösterirler ancak özellikle MMP-9 hemorajik transformasyonla ilişkili bulunmuştur(32).

Sitotoksik düzeyde ödem, inmeyi takiben 24-72 saatler arasında gelişir ve bu saatler beyinde herniasyon riskinin en yüksek olduğu saatlerdir(33).

İskemik kaskad, eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartatın salınımı tetikler. Glutamat, nöron elastisitesinde rol sahibidir. İskemi bölgesinde kontrolsüz salınımı sodyum ve kalsiyum akınına neden olarak nöron membranında yıkıcı etkiler meydana getirir. Bunu da hali hazırda azalmış olan ATP'yi tüketerek ve proteaz, lipaz ve nükleazları aktifleyerek gerçekleştirir. Bu enzimler ve serbest oksijen radikalleri gibi metabolik ürünleri hücre zarını, yapısal proteinleri ve genetik materyali hasarlayarak nöron ölümüne neden olur(34).

İskemik çekirdekte hücre ölümüne neden olan nekrozun aksine, periferik nöronlarda apoptoz (programlanmış hücre ölümü) gözlenir. İskemik hasar, Bcl-2 ve p53'ün gen ekspresyonunu tetikler, ardından sitokrom c ve apoptoz indükleyici faktör gibi proapoptotik moleküller mitokondriden salınır ve bu, kaspazların ve hücre ölümünü gerçekleştiren diğer genlerin aktivasyonuna yol açar(35).

Kemoregülatuar faktörlerin dışında ateş, intrakranyal basınç değişiklikleri, anestezi ajanlar ve vazodilatör ilaçlar beyin kan akımını etkileyebilmektedir. Vücut ısısındaki her 1 derecelik düşüş serebral metabolizma hızında %6-7'lik bir azalma ortaya çıkartmaktadır. Endoteldeki bozuklukların en sık nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik plakların başlangıcı, ilerlemesi ve olgunlaşması hakkında yeterince bilgi olmasına karşılık, uyuyan aterosklerotik plağı neyin tetikleyip semptomatik hale getirdiği açık değildir(30).

2.1.5 İskemik İnmede İnflamasyon

İskemik kaskadın aktiflenmesi ile, inflamasyon, eksitotoksisite, nitrik oksit üretimi, serbest radikal hasarı ve apoptoz gibi doku yaralanmasında rol oynayan çeşitli mekanizmalar devreye girer. Sistemik inflamasyon bulgularının eşlik ettiği inme hastalarında hastalığın daha kötü seyrettiği gösterilmiştir(36).

İskemi ile beraber nötrofil, T hücresi, monosit/makrofaj gibi inflamatuvar hücreler de aktifleşir ve bu hücreler belirli zaman aralıklarıyla rol almaya başlarlar. Moleküler düzeyde tedavi çalışmaları da bu zamanlamalara göre düzenlenmektedir(37).

Mikroglialar, astrositler ve endotel hücrelerinden interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi lökosit aktivasyonunu başlatarak doku hasarını şiddetlendiren sitokinler salınır(38, 39). Bu mekanizmalar aynı zamanda ekzotoksik hasara karşı beyni koruma işlevi de görürler(40).

Sitokinler, polipeptid yapıdadırlar ve inflamasyonda, immün aktivasyonda, hücre farklılaşması ve ölümünde rol alırlar. Sistemik düzeyde aktive makrofajlar, monositler, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, plateletlerden salgılanırken SSS'de kaynakları mikroglialardır. Mikroglial hücreler total glial hücrelerin %5-%20'sini oluştururlar ve genellikle dinlenme fazındadırlar. İskemik süreçte hızla aktive olurlar ve salgıladıkları sitokinler ile nörotoksisiteyi başlatırlar. İskemi sonrası mikroglial çoğalma 48-72 saat sonra zirve yaparken, birkaç hafta kadar yüksek seyreder(27).

Kemokinler ise sitokinlerden daha ufak polipeptidlerdir. Hücreler arası iletişimde ve konakta inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda rol alırlar. Bunlardan IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'in serebral iskemide devreye girdiği gösterilmiştir(41).

Nitrik oksit (NOS)'in nöronal, endotelial ve immünolojik (iNOS) olmak üzere 3 alt tipi tanımlanmıştır. İskemik inmede nöronal tipin zararlı, endotelial tipin vazodilatasyon ile faydalı etkileri olduğu, iNOS inhibisyonun ise MCA enfarktlarında, enfarkt hacmini azalttığı kabul edilmiştir(42).

Lökositlerin damar endoteliliyle etkileşimi 3 ana adezyon molekül grubu ile sağlanır. Bunlar; selektinler (P-selektin, E-selektin ve L-selektin), integrinler (Mac-1), immunglobulin süper ailesi (ICAM-1 ve VCAM-1)dir. Bu moleküller akut inmede lökosit infiltrasyonun yanı sıra ateroskleroz patogeneğinde de rol sahibidirler. Beyinde mikrovasküler endotelden ICAM-1,VCAM-1 ve E-selektin salınımı, IL-1 β , TNF- α ve lipopolisakkaritler tarafından kontrol edilir(27).

Lokalize ICAM-1 yapımı aterosklerotik plak gelişimi için yüksek riskli kabul edilen karotis bifurkasyonunda artmıştır.ICAM-1 ve E- selektinin serum düzeylerinin serebrovasküler hastalıklarda arttığı, iskemik inme sonrası 24 saatte en üst düzeye çıktığı,VCAM-1'in ise 1 ile 5 gün arasında yükseldiği ve 5. günde en üst düzeye çıktığı kabul edilmektedir(43).

İnflamasyonun hücresel ayağının en önemli komponenti ise kandan gelen lökositlerdir.Sekonder beyin hasarı ve iskemide rol alırlar. Sigara kullanımı ayrı tutulduğunda artmış lökosit sayıları ile damarsal hastalıklar ve serebral enfarkt sıklığı ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışmaya göre; nötrofil akımı 6-12 saat aralığında başlarken, 48-72 saatte en üst düzeye ulaşır, son olarak da 4-6 gün sonrasında yerini mononükleer hücrelere bırakır. Bu süreç beyin omurilik sıvısında (BOS) da benzerdir(44).

2.1.6 İskemik İnme Etiyoloji ve Sınıflandırması

Temel olarak inmeler hemorajik ve iskemik olarak sınıflandırılırken zamanla sadece görüntülemeler esas alınarak yapılan ayrımlar, inmenin alt tipleri hakkında yetersiz kalmıştır. Olayın oluş mekanizması, lezyonun patolojisi, lokalizasyonu, eşlik eden risk faktörleri de sınıflandırmalara dahil edilmiştir.

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında ilk kez inme geçiren 675 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonrasında,lezyonun boyutunu ve bölgesini ön planda tutan ancak olası etiyolojileri göz ardı eden bir sınıflama yayınladılar. (Tablo 1) (45).

Tablo 1: Bamford ve Arkadaşlarına göre Serebral İnfarkt Sınıflaması

1	Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
2	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
3	Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)
4	Laküner infarktlar (LACI)

Bamford Klinik Sınıflaması

1. TACI: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, vizyospasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

2. PACI: Her üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontürlateral motor/duysal defisit varlığını içerir.

3. POCI: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziler tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir.

4. LACI: Pür motor inme, pür duysal inme, ataksik hemiparezi, dizatri - beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır.

1993 yılında yayınlanan TOAST “Trial of Organization 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında ise iskemik inmeler klinik bulguların yanı sıra etiyolojik açıdan da 5 ana gruba ayrılmışlardır.(Tablo 2)(46).

Tablo 2: İskemik İnmede TOAST Sınıflaması

1	Büyük Arter Ateroskleroza
2	Kardiyoembolik İnme
3	Küçük Damar Hastalığı
4	Diğer Belirlenen Nedenler
5	Sebebi Belirlenemeyen İnme

TOAST Sınıflaması

1. Büyük Arter Ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin %30-40'ı büyük arter aterosklerozuna bağlı olarak gelişir. İskemi, özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olarak da intrakraniyal damarlarda aterosklerozla bağlı %70'den fazla stenoz varlığında, darlık derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon ya da plak üzerinde trombus görüldüğünde ve aterom plaklarının stabilizasyonunun bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlarda etyolojide büyük arter ateroskleroza öncelikle düşünülmelidir. Bu mekanizmada, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca, stabil olmayan aterosklerotik plaktan kopran trombus ve kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere emboli mekanizması ile de distal arterlerin tıkanması mümkündür. Hemodinamik mekanizmalar, daha distalde sınır bölgelerde (Watershed sheet) infarktlara neden olabilir. Özgeçmişinde aynı arter sulama alanından daha önce geçirilmiş inme veya GİA öyküsünün olması, görüntülemelerde sınır bölgelerde (Watershed sheet) infarkt saptanması ve aynı arter sulama alanında farklı zamanlara ait infarkt bulguların (akut, subakut, kronik) olması, inme etyolojisinde aterosklerotik bir sürecin olduğunu düşündürmelidir.

Klinik olarak motor ve duysal defisit, afazi, ihmal gibi kortikal bulgular ya da beyin sapı ve serebellar disfonksiyonu düşündüren bulgular ile klinik oluşabilir. Kraniyal BT veya MRG de 1,5 cm'den büyük infarktların saptanması, ilgili arterde %70 ve üzeri darlık olması ve kardiyoembolik kaynağın olmadığının gösterilmesi tanı konulması için gerekmektedir.

2. Kardiyoembolik İnme: Tüm iskemik inmelerin %20-30'undan sorumludur. Son zamanlarda holter EKG ve EKO'nun yaygın kullanılması ile kardiyoembolik inme nedenlerin sıklığı artmaya başlamıştır. Beyinde farklı arter sulama alanlarında multipl infarktın olması veya eş zamanlı sistemik embolizm varlığı kardiyoembolik bir odağı mutlaka düşündürmelidir. Kardiyoembolik inmeye neden olan etyolojiler, yüksek riskli kardiyak emboli kaynakları ve düşük riskli kardiyak emboli kaynakları şeklinde ikiye ayrılır. Yüksek riskli kardiyoembolik nedenler geniş enfarktlara yol açmaktadırlar ve bu nedenle inme nedenleri arasında prognozu en kötü etyolojiler arasında yer almaktadır. Düşük riskli nedenler, ancak diğer ana inme nedenlerinden biri mevcut olmadığı takdirde etyolojiden sorumlu tutulmalıdırlar.

3. Küçük Damar Hastalığı: Laküner infartlar (Lİ) olarak da bilinirler. Tüm iskemik inmelerin %25'ini oluştururlar. Lİ lipohiyalinozis ve mikroaterom plakların, 800um çaplı delici (penetran) arterlerde tıkanıklık meydana getirmesi sonucu oluşur. Lİ klinik olarak özel sendromlar ile hastaneye başvurulabilirler. Bu klinik özelliklere laküner sendromlar olarak adlandırılırlar. Bunlar:

- I. Saf motor inme,
- II. Saf sensoriyel inme,
- III. Sensorimotor inme,
- IV. Dizatri-beceriksiz el sendromu,
- V. Ataksik hemiparezi

Genellikle bazal ganglion, beyin sapı ve internal kapsülün çevresinde bu infartlar görülür. DM veya HT öyküsü olması tanıyı destekler. Nöroradyolojik olarak 1,5cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bu vakalarda, potansiyel kardiyoembolizm veya aynı taraf arterde %50'den fazla darlığa yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır. Hiçbir nörolojik semptomu olmayan orta yaş üzeri bireylerde MRG ile yapılmış çalışmalarda Lİ'lerin çoğunun asemptomatik olduğu gösterilmiştir. Lİ tek veya çoklu, semptomatik veya asemptomatik olabilirler.

Günümüzde difüzyon ağırlıklı MRG (DA-MRG)'nin daha yaygın kullanılması ile laküner infartlar daha çok saptanabilir hale gelmişlerdir. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin özgünlük ve hassasiyeti %100'e yakındır. Rekürrens riski en düşük ve nörolojik iyileşme bakımından en iyi prognoza sahip olan inme alt tipidir.

4. Diğer Belirlenen Nedenler: Yukarıda bahsedilen 3 temel iskemik inme nedeni dışında çok sayıda hastalık inme nedeni olabilir. Özellikle aterosklerotik ve kardiyak risk faktörü olmayan genç bireylerdeki inmelerden sorumlu tutulmaktadırlar. Bu hastalarda lezyonun yeri ve büyüklüğüne bağlı olmaksızın klinik bulgu ve görüntüleme bulguları verebilir. Kan testleri ve damar yapısal bozuklukları için yapılan tanısal testlerle nadir olan bu hastalıklardan biri gösterilmelidir. Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %5'inden azını oluşturur (Tablo 3).

Tablo 3: İskemik İnme Neden Olan Diğer Nedenler(47).

Antifosfolipid antikor sendromu	Migren ilişkili inme
Arteriyel diseksiyon	Mitokondrial hastalıklar
CADASIL	Moyamoya hastalığı
Damar duvarı hastalıkları (dolikoektazi, anevrizma...)	Orak hücreli anemi
Dissemine intravasküler koagülasyon	Primer ya da sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri
Fabry hastalığı	Sinüs ven trombozu
Fibromusküler displazi	Sneddon sendromu
Heparin ile ilişkili trombositopeni	Trombotik trombositopenik purpura / hemolitik üremik sendrom
Hiperviskozite sendromları	Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
Hipoperfüzyon sendromları	Vazokonstriksiyon / vazospazm
İlaç kullanımı ilişkili inmeler	Migren ilişkili inme
İyatrojenik nedenler	Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları

5. Sebebi Belirlenemeyen İnme: Kriptojenik inme olarak da adlandırılırlar. İskemik inme hastalarının yaklaşık %20-40'ında bir neden bulunamaz. İnme nedeninin saptanamamasındaki etkenlerden bazıları etiyolojik araştırmaların tam olarak gerçekleştirilememesidir. Hastane şartları ve hastanın genel durum bozukluğu nedeniyle bazen tam bir kardiyak ve vasküler değerlendirme yapılamaz ve bu nedenle etyoloji saptanamaz. İnme nedeninin aydınlatılamamasının bir diğer nedeni de birden fazla etiyolojik nedenin bir arada olmasıdır.

2.1.7 Risk Faktörleri

Hastalıklara öncü olan risk faktörlerinin ortaya konulması ve kontrol altına alınması morbidite ve mortalitenin büyük oranda önüne geçebilir. Geliştirilmiş birçok tedavi seçeneğine rağmen koruyucu tedbirler toplumun üzerindeki inme yükünü azaltmak için en kesin yoldur(48).

Herhangi bir profilaktik ve medikal tedavi yaklaşımıyla inme insidansında azalmaya neden olmayan risk faktörleri “değiştirilemeyen risk faktörleri” olarak adlandırılırken, tedavi ile inme insidansında belirgin azalma gösteren risk faktörleri ise “değiştirilebilir risk faktörleri” olarak adlandırılmaktadır. Değiştirilemeyen faktörler inme için yüksek risk arz ederken değiştirilebilen faktörler daha düşük risk oluşturlar (Tablo 4)(48).

Tablo 4: İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması

I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri
1. Yaş 2. Cinsiyet 3. Etnik Köken 4. Aile Öyküsü	1. Hipertansiyon 2. Diabetes Mellitus 3. Kalp Hastalıkları 4. Hiperlipidemi 5. Sigara 6. Asemptomatik Karotis Stenoza 7. Orak Hücreli Anemi 8. Alkol kullanımı 9. Obezite 10. Beslenme Alışkanlıkları 11. Fiziksel İnaktivite 12. Hiperhomosisteinemi 13. İlaç kullanımı ve bağımlılığı 14. Hormon Tedavisi 15. Hiperkoagulabilite

22 ülke verileri toparlanarak hazırlanan INTERSTROKE çalışmasına göre ise inmelerin %90 oranında 10 önlenebilir risk faktörü tarafından açıklanabildiği belirtilmiştir(49). Bunlar;

- 1)Hipertansiyon
- 2)Diyabet
- 3)Kardiyak Nedenler
- 4)Sigara Kullanımı
- 5)Obezite
- 6)Hiperlipidemi

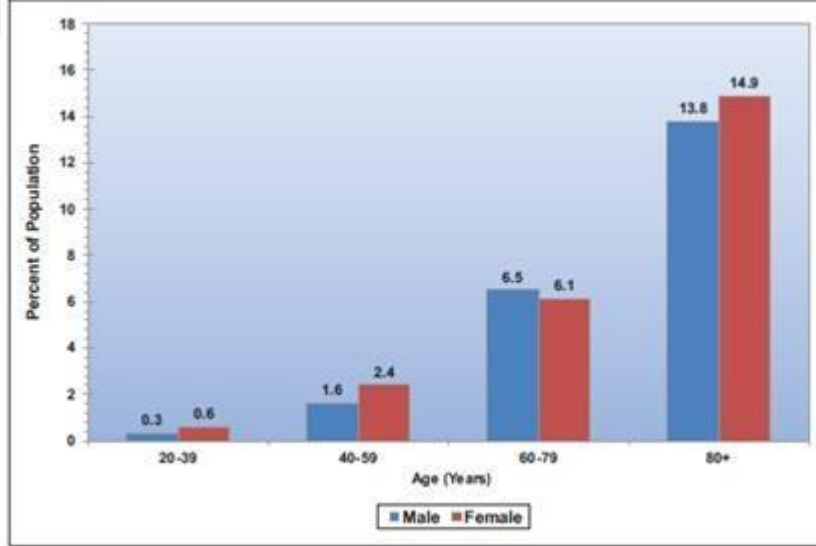
- 7)Fiziksel İnaktivite
- 8)Alkol Tüketimi
- 9)Beslenme
- 10)Psikososyal stres ve depresyon olarak sıralanabilir.

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş

Yaş, risk faktörleri arasında en önemlilerdendir ve inme,65 yaş ve üzerinde daha sık gözlenmiştir(50).

AHA/ASA 2018 yılında yayınladığı “Heart Disease and Stroke Statistics 2018 Update” raporuna göre ;2000’den 2010’a uzanan dönemde 60 yaş ve üzerinde inme oranlarında önemli oranda azalma görülürken,45-59 yaş aralığında bir değişiklik gözlenmemiştir(2).



Şekil 5: 2011-2014 arasında Amerika’da yaş ve cinsiyete göre inme prevalansı. Bordo sütunlar kadın, mavi sütunlar erkek cinsiyeti temsil etmektedir. AHA/ASA 2018 Stroke Statistics Update(2)’den alınmıştır.

Cinsiyet

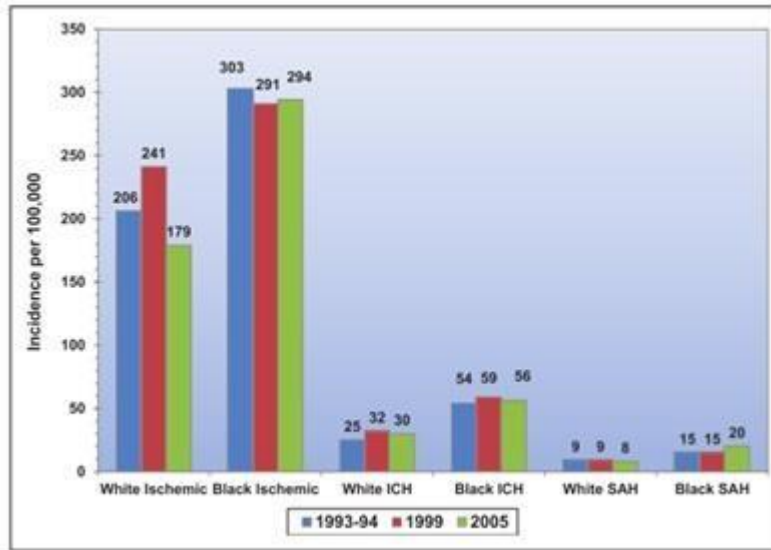
Kadınların yaşamları boyunca inme ile karşılaşma riskleri daha yüksektir. 2006'da yapılan Firmingham Heart Study çalışmasına göre 55-75 yaş aralığında inme riski her 5 kadında 1 saptanırken erkeklerde 6'da 1 saptanmıştır(51).

Benzer şekilde her yıl inme geçiren kadın sayısı erkeklerden yaklaşık 55000 daha fazla olmuştur(52).

Etnik Köken

İKK, SAK ve iskemik inmenin her biri siyah ırkta daha fazla görülmektedir(52).

Beyaz ve siyah ırktaki iskemik inme, İKK ve SAK oranlarının yıllara göre dağılımı şekil 6'daki gibidir.



Şekil 6: Sırasıyla 1993-94,1999 ve 2005 yıllarında beyaz ve siyah ırktaki iskemik inme, İKK ve SAK insidanları görülmektedir. 3 durumun da siyah ırkta daha sık görülmesi dikkat çekmektedir. AHA/ASA 2018 Stroke Statistics Update(2)'den alınmıştır.

Aile Öyküsü

Ailede birinci derece bireylerde, 65 yaş ve öncesinde inme öyküsü olması TOAST sınıflamasına göre büyük ve küçük damar hastalığı için anlamlı risk faktörü saptanırken, kardiyembolik alt tip için bir ilişki gösterilememiştir(53).

Anne ve babada inme öyküsü, inme riskini arttırırken 65 yaş öncesinde inme geçiren ailelerin çocuklarında 3 kat daha fazla risk söz konusudur(54).

Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Hipertansiyon

Kan basıncı, iskemik ve kanayıcı inme için belirleyici bir risk faktörüdür ve regülasyonu inme riskinin kontrolünde en önemli basamaktır(55). Güncel klavuzlar, 60 yaş üzerinde sistolik kan basıncının (SKB) 150 mmHg'nin altında tutulmasını önermektedir.

Yakın zamanlı bir meta analizdeki 9 çalışmada yüksek kanıt düzeyi ile kan basıncının 150/90 mmHg altında tutulmasının inme riskini anlamlı olarak düşürdüğü vurgulanmıştır(56).

Diyabetin eşlik ettiği ve kan basıncı 120/80 mmHg altındaki hastaların yaşamları boyunca inme ile karşılaşma riski kan basıncı bu değerin üstündekilere göre yarı yarıya daha azdır(57).

Bir çok çalışmada tekrarlayan inmeleri önlemek için kan basıncının önemi vurgulanmış olsa da, semptomatik laküner enfarkt geçirmiş hastaların 2.5 ay sonra yapılan kontrollerinde yarısından fazlasının kan basıncının kontrolsüz olduğu saptanmıştır(58).

Hedef SKB 130 mmHg altında tutulanlarda, 130-149 mmHg ile seyredenlere göre tekrarlayan inme %20 daha az görülmüştür(58).

Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM) bütün yaş gruplarında inme için bir risk faktörüdür ve bu risk özellikle 65 yaş ve daha öncesindeki inmelerde daha belirgindir(59).

DM süresi bağımsız bir risk faktörüdür ve her yıl risk %3 oranında artarken, 10 yıl ve üzerinde DM hastası olmak riski 3 kat arttırmaktadır(60).DM ve inme ilişkisi cinsiyete göre farklılıklar gösterebilir, kadınlar %27 daha riskli bulunmuştur(61).

18 çalışmanın incelendiği meta analiz sonucunda DM hastalarında rekürens daha sık görülmüştür ve tekrarlayan inme için de DM bağımsız bir risk faktörü kabul edilmiştir(62).

Tip 2 DM hastalarında SKB'nin 120 mmHg ve 140 mmHg olması arasında kardiyovasküler olayların sıklığı açısından fark gözlenmemiş ancak inme açısından anlamlı fark görülmüştür. Bir birine sıklıkla eşlik eden bu 2 hastalığın kontrolü inme vakalarının sayısını azaltarak morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir(57).

American Diabetes Association (ADA) tarafından Tip 1 ve 2 DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesi için önerilen hedef A1c düzeyi %7 olarak belirtilmiştir(63).

Sigara/Tütün Kullanımı

Aktif sigara içicilerinin, aktif içmeyenlere veya 10 yılı aşkın süredir kullanmayanlara göre inme riski 2 ile 4 kat arasında artmıştır ve sigara kullanımı inme için bağımsız bir risk faktörüdür(64, 65).

Sigaranın risk artışında cinsiyet farkı yaratmadığı ancak tüm cinsiyet,yaş ve etnik gruplarda sigaranın bırakılmasının inme riskini azalttığı gösterilmiştir(66).

Sigaranın kendi başına bir risk faktörü olmasının yanında diğer risk faktörleri ile bir araya geldiğinde onların etkisini artırıcı,bir bakıma sinerjistik etkisi de vardır. Yüksek SKB ve oral kontraseptif hap kullanımına eşlik etmesi inme riskini katlamıştır(67, 68).

Pasif sigara içiciliği, diğer risk faktörleri dışlandığında %30 oranında inme riskini arttırmaktadır(69).

Kalp Hastalıkları

Atriyal fibrilasyon (AF), inme için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür, tüm yaş gruplarında yaklaşık 5 kat risk artışı meydana getirmektedir(70).

AF'nin genellikle asemptomatik olması nedeniyle AF'nin oluşturduğu risk çoğunlukla geri planda tutulmakta ve fark edilmemektedir(71).

AF varlığında diğer önemli risk faktörleri; ileri yaş, kalp yetmezliği, DM, daha önceden inme veya GİA öyküsü, damarsal hastalıklar, böbrek hastalığı, kadın cinsiyettir. İlaven, yüksek troponin ve Brain Natriüretik Peptid (BNP) seviyeleri AF'li hastalarda inme için risk faktörüdürler(72-74).

Antikoagülan kullanmayan AF hastalarında tekrarlayan inme riski 2.1 kat artarken, tekrarlayan ciddi inme riski 2.4 kat artmıştır(75).

Myokart enfarktüsü sonrasında 5 yıl içerisinde inme oranı %18'dir ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %28 olan hastalarda inme riskinin arttığı gösterilmiştir(75).

Dislipidemi

Genel olarak kolesterol ve alt tipleri ile inme ilişkisi arasındaki çalışmalar tutarsızlık göstermiştir(76-78). Total kolesterol (TK) ile inme arasında bazı çalışmalarda ilişki bulunurken(79-81) tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur(77).

İlaven artmış TK ile kanayıcı inme arasında ters orantı gösterilmiştir(82).

LDL kolesterolün her 10 mg/dl düşmesi inme riskinde %11-15 arasında azalmaya neden olmaktadır. Trigliserid seviyeleri ve inme arasında direkt bir ilişki kurulamamıştır(65).

Karotis Stenozu

Karotis arterlerdeki darlık belirli bir seviyeye kadar asemptomatik seyreder ve inme için uzun dönemde gizli bir risk faktörüdür.

İskemik inmelerin yaklaşık % 15'nin nedeni büyük damar hastalıklarıdır. 365 tanesinin büyük damar nedenli olduğu saptanan 2204 hastalık bir seride %8 vakanın nedeni ekstrakraniyal seviyedeki internal karotis stenozu olarak gelmiştir(83). %60'tan fazla darlık saptanan ve karotis endarterektomisi yapılan hastalarda 5 yıllık inme riski %53 oranında azalmıştır(84).

Obezite

Obezite vücut kitle endeksinin 30 kg/m²'den fazla olmasıdır, koroner arter hastalıkları ve erken ölüm için bağımsız bir risk faktörü kabul edilir(85).

Abdominal obezite ise bel çevresinin erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm olmasıdır. Obezite inme için kabul edilmiş diğer risk faktörlerini tetikleyerek inme riskini artırır(86).

Beslenme

Fındık ve zeytin yağı ağırlıklı olan Akdeniz tarzı beslenmenin inme riskini azalttığı gösterilmiştir(87). 94 000 hastalık bir meta analize göre haftada 5 porsiyon balık tüketimi 1 porsiyon tüketime göre inme riski açısından %12 daha koruyucu olmuştur(88).

Potasyum alımının ve ek olarak her 1 gr/gün K vitamini alımının da %10 oranında inme riskini azalttığı gösterilmiştir(89).

Fiziksel İnaktivite

Fiziksel aktivitenin, sedanter yaşam tarzına göre inme ve diğer hastalıklar için koruyucu olduğu bir çok çalışmada kabul görmüştür.

7 yıllık bir izlem sonucunda günde 4 saatten fazla ekran karşısında durmanın inme riskini %37 kadar arttırdığı saptanmıştır(87).

40 yaş üzeri erişkinlerde haftada 1 ve daha fazla, orta veya şiddetli seviyede egzersiz yapanların mortalitesi yapmayanlara göre daha düşüktür(90).

15 dakikalık orta veya yüksek fiziksel aktivite,60 yaş ve üzerinde tüm mortalite nedenlerini azaltmıştır. Fiziksel aktivitenin bu koruyucu etkisi özellikle ileri yaş grupları için anlamlıdır(91).

Böbrek Hastalıkları

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) < 60 ml/dk olanlarda inme riski %43 daha fazladır Albuminüri ve inme riski doğru orantılıdır(92). Dört prospektif çalışmadaki 29595 hastada düşük GFR’li hastalar normal GFR’li hastalara göre daha fazla iskemik inme geçirmiş ancak kanayıcı inme açısından fark gözlenmemiştir(93).

İskemik inme geçiren ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalar daha mortal seyretmektedir(94). Böbrek fonksiyon bozukluğu ve inme riski tahmininde proteinüri ve albüminüri, GFR’den daha değerlidir(95).

Psikososyal Faktörler

Psikolojik stres ve depresyonun inme riskini arttırdığı bir çok çalışma ile desteklenmiştir.

İnme geçiren hastaların yaklaşık 1/3’ü inme sonrası depresyon yaşamaktalar ve bu oran inmeyi takip eden ilk yılda en yüksek düzeydedir(96).Demografik, davranışsal ve kardiyovasküler risk faktörleri çıkarıldığında ileri derecede anksiyete bulgularının inme riskini arttırdığı gösterilmiştir(97).

Kadınlara Özgü Risk Faktörleri

Kadınlar inme ile erkeklerden ortalama 4 yaş daha geç karşılaşmaktadırlar(98). AF’li kadınların AF’li erkeklere göre inme riski daha yüksektir(99).Doğal menapoza 42 yaşından önce giren kadınların, 42 yaşından sonra girenlere göre inme riski 2 kat daha fazladır(100).

Özellikle sigara içen ve oral kontraseptif hap kullanan auralı migren hastalarında bu üçünü bir arada bulundurmamaya göre inme riski yaklaşık 9 kat daha fazladır(101, 102).

Benzer yaş grubu ve etnik kökene sahip kadınlarda gebelik süresince ve gebelik sonrası ilk 6 haftada İKK ve iskemik inme riski gebe olmayanlara göre 2.4 kat daha yüksektir(103).

2.1.8 Tanı

İnme, %87'si iskemik, %10'u hemorajik ve %3'ü de SAK olarak klinik veren bir sendromdur. Kabul görmüş iskemik inme tanımı, infarkta bağlı olarak beyin, spinal kord ve retina hücrelerinin ölümünü ifade eder(104).1995 yılında yayınlanan, plasebo ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA)'nın 3 aylık klinik etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışma sonrasında tüm dünyada inmenin önlenmesi, tanısı ve yönetimi konusunda köklü değişiklikler meydana gelmiştir(105).

İlk Değerlendirme ve Ayırıcı Tanı

Zamanın beyin hücrelerine eş değer kabul edildiği bu klinik sendromun tanısında sahadan hastayı taşıyan ekiplerin, hastaneyi haberdar ederek organizasyonu aktive etmelerinin, olay ve hasta hakkında edindikleri anamnezin (başlangıç zamanı, tıbbi öz geçimiş v.b.), kapı iğne zamanını (acile giriş ve trombolitik uygulama arasındaki süre) kısalttığı ve dolayısıyla iyi sonuçlara katkı sağladıkları, bu nedenle daha etkin rol almaları gerektiği klavuzlarda da sınıf 1 öneri olarak yer almaktadır. Ekipler hastayı stabilize ederken inmenin en sık taklitçilerinden biri olan hipoglisemiye kontrol edip ,dışlamalıdır.(106).

Acil serviste hastaya öncelikle A, B, C (hava yolu, solunum ve dolaşım) değerlendirmesi yapılmalıdır. Bulgu olmayan taraftan damar yolu erişimi

sağlanmalıdır. İnmeye bağlı şuur durumu bozulan hastaların erken hava yolu desteğine ihtiyaçları olabilir. Kan şekeri, nabız, kan basıncı, oksijen satürasyonu ve ateş kontrol edilmelidir. Oksijen satürasyonu %94 ve üzerinde tutulmalıdır. Hipoksisi olmayan hastalara ek oksijen verilmesi zararlı bulunmuştur(106).

Kan şekerinin 140-180 mg/dl düzeyinde tutulmasının mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Hipovolemi ve hipotansiyon düzeltilmelidir ancak perfüzyonun düzelmesi için uzlaşma sağlanmış bir hedef kan basıncı değeri yoktur. Kan basıncı yüksekse kademeli olarak etkin bir şekilde 185/110 mmHg altına çekilmelidir. Ateş 38 °C ve üzerindeyse antipiretik ajan uygulanmalıdır(106).

İnmeyi taklit eden başlıca durumlar ve ayırıcı tanıda dışlanması gereken tablolar; SSS absesi, tümörü, ilaç intoksikasyonu, hipertansif ensefalopati, hipoglisemi, hiperglisemi, komplike auralı migren, parezi, afazi yapan nöbet sonrası süreç, psikojen nedenler, Wernike Ensefalopatisi, kafa travması, multipl skleroz, dejeneratif nörolojik hastalıklar, İKK, sistemik enfeksiyonlar ve senkoptur(104).

Hasta acil servise girdikten sonra, inme düşünülüyorsa inmenin ciddiyetini hesaplamaya yardımcı skorlama sistemleri kullanılabilir(Sınıf 1 -B öneri) (106). Bunlar içerisinde en yaygın ve ayrıntılı olanı NIHSS değeridir (Tablo 5). Bu ölçek 0-42 puan arasında bir değerlendirme sunar;

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

NIHSS = 6-10: Orta derecede inme

NIHSS = 11-20: Orta ila ciddi derecede inme

NIHSS $\geq$ 20: Ağır, hayatı tehdit eden inme olarak sınıflandırılır(107).

NIHSS değerine beş ana parametrenin ayrıntılandırılması ile değerlendirilerek karar verilir. Bu 5 parametre; bilinç düzeyi, görsel değerlendirme, motor fonksiyonlar, duyu ve ihmal, serebellar fonksiyonlardır(108).

Fizik muayene ve klinik bulgular, görüntülemeye geçilmeden önce olası lezyon bölgesi hakkında fikir verebilir(104).

Tablo 5: NIHSS (The National Institutes Of Health Stroke Scale), NIH inme skalası

1a- Bilinç Düzeyi 0= Uyanık 1= Hafif uyarıya hemen cevap veriyor 2= Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor 3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var
1b- Bilinç Düzeyi Sorular (Kaç yaşındasın, hangi aydayız) 0= İki soruya doğru cevap 1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor) 2= İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa) 0= İkisini de yapıyor 1= Birisini yapıyor 2= Hiçbirisini yapamıyor
2- Bakış 0= Normal 1= Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi 2= Gözlerde forse deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)
3- Görme Alanı 0= Vizüel kayıp yok 1= Parsiyel hemianopsi 2= Komplet hemianopsi 3= Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)
4- Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana mimik yanıt) 0= Yok 1= Hafif paralizi, nazolabiyal oluk silik, asimetrik gülümseme 2= Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın) 3= Yüzün üst ve altında tek tam paralizi veya çift taraflı veya koma
5- Motor (Kollar) Oturarak 90°, yatarak 45° (10 sn. havada tutulur) 6- Motor (Bacaklar)Yatarak 30°de (5 sn) 0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
7- Ekstremitede Ataksi 0= Yok (afazik veya hemiplejik hasta da dahil) 1= Tek ekstremitede var 2= Üst ve alt ekstremitede var X= Değerlendirilemiyor
8- Duyu 0= Normal 1= Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu 2= Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3
9- Konuşma 0= Normal 1= Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var) 2= Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok) 3= Sözel ifade ve anlama yok veya komada
10- Dizatri 0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizatri, anlaşılıyor 2= Anlaşılmaz artikülasyon, anatri veya mutizm
11- İhmal 0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) 1= Tek modalitede söndürme 2= Birden fazla modalitede ihmal

Görüntüleme

Akut iskemik inmede, görüntüleme köşe taşıdır, inmenin etiyojisi, lezyonun lokalizasyonu, inme benzeri tabloları ya da trombolitik tedaviye kontrendike durumları dışlamada yön vericidir.

Acil serviste akut iskemik inme ön tanısı düşünülen tüm hastalara nöro görüntüleme yapılmalıdır ve genellikle kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) akut evrede yeterlidir. Tanısal bir testin etki gücü müdahale süresini kısaltması ile değil, sonuçlara yaptığı katkı ile ölçülmelidir. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme iskemik inme tanısında BBT'den daha sensitif olsa da her merkezde olmaması, çekimin zahmetli ve uzun olması gibi nedenlerle tüm iskemik inme hastalarında yapılması maliyet etkin bir yöntem değildir. Ek olarak kalp pili, eklem protezleri, vücutlarında yabancı cisim bulunan hastalarda çoğunlukla kullanılamamaktadır(106).

Birçok hastada iskemik inme tanısı, klinik bulgular ve negatif ya da erken iskemik değişikliğin BBT bulgularının dikkatlice değerlendirilmesi ile konulabilir. Ancak kliniği kafa karıştırıcı olan, inmenin lokalizasyonunun net belirlenemediği özel durumlarda DA-MRG gereklidir(106).

Beyin tomografisindeki erken evre iskemik değişiklikleri saptamak için Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) puanlaması etkin bir yöntemdir. Biri talamus ve bazal gangliyon seviyesinden diğeri ganliyonik yapıların üst sınırından alınan 2 aksiyel kesit görüntü üzerindeki 10 farklı bölgenin gösterdikleri erken iskemik değişikliklerin (fokal ödem,hipoatenüasyon v.b.) puanlanmasıdır(109). Her erken iskemik değişiklik düşünülen bölge 1 puan alır. ASPECTS < 6 puan olması trombektomi için rölatif kontrendikasyon kabul edilmektedir(106).

Görüntülemenin mekanik trombektomi veya t-PA için aday hastalara acil servise girdikten sonraki ilk 20 dakika içerisinde yapılması önerilmektedir(106).

Multimodal BT olarak adlandırılan; penumbral bölgenin perfüzyon ölçümü, difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğu (mismatch) ya da damarsal görüntülemelerin ve DA-MRG 'nin intravenöz t-PA uygulamasını geciktirmemesi ve bunların isteneceği hastaların özenle seçilmesi önerilmektedir(106).

Endovasküler tedavi (ET), kriterlerini karşılayan hastalara, inmenin netleştirilmesi için yapılan görüntüleme sırasında, non invaziv damarsal görüntüleme de yapılabilir ancak t-PA uygulanacaksa bunu geciktirmemelidir. Güçlü kanıtlar eşliğinde t-PA endikasyonu mevcutsa önce ilaç uygulanmalı, non invaziv damar görüntülemesi daha sonra yapılmalıdır. Büyük damar tıkanıklıklarını tahmin etmede NIHSS ‘nin 10 veya daha üzerinde hesaplanması yapılan bir çalışmada % 73 sensitif ve %74 spesifik olarak bulunmuştur(106).

Büyük damar tıkanıklığı düşünülen ve ET kriterlerini karşılayan ve daha öncesinden bilinen böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda serum kreatinin değerini beklemeden bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) çekilebilir. (Sınıf IIa – B öneri). Yapılan analizlerde bilinen böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda BTA’ya bağlı kontrast madde nefropatisi riskinin oldukça düşük olduğu ancak laboratuvar sonuçlarını beklemenin ET’yi geciktirdiği kabul edilmiştir(106).

Endovasküler tedavi adayı hastalarda karotis ve vertebral arterlerin ekstrakraniyal segmentlerinin görüntülemeleri uygun hasta seçimi ve tedavi yönetimine katkı sağlamaktadır (Sınıf IIa – C)(106).

Altı saatten kısa süreli hastalarda, BBT, BTA, DA-MRG dışında perfüzyon görüntülemeleri yapılmasının ET kararında ek bir katkısı yoktur.

Son iyi görülme zamanı 6 – 24 saat arasında olan ve ön sistem dolaşımında büyük damar tıkanıklığı olan iskemik inme vakalarında perfüzyon tomografisi, DA-MRG veya MR perfüzyon görüntülemelerinin ET’ne karar verilmesinde faydası gösterilmiştir ve mekanik trombektomi şartlarını sağladığı düşünülüyorsa önerilmektedir(106).

Diğer Tanısal Testler

Elektrokardiyogram (EKG), tam kan sayımı, temel biyokimya, koagülasyon paneli (protrombin zamanı, parsiyel tromboplastim zamanı, international normalize oran) ve troponin değerleri ölçülmelidir ancak pıhtılaşma bozukluğu, trombositopeni gibi şüpheli bir risk faktörü yoksa t-PA başlanması için yeterli olan tek ölçüm kan şekeri(106). Doğurganlık çağındaki kadın hastalar da ilaveten beta -hCG (beta human chorionic gonadotropin) istenebilir.

2.1.9 Tedavi

Kaydedilen aşamalarla birlikte iskemik inme tedavisinde ana amaç; hasarlanan doku miktarını en az düzeyde tutabilmek ve kurtarılabilecek nöronları geri döndürerek sekelleri en aza indirmektir.

İskemik penumbra modeli erken reperfüzyonun klinik sonuçlarının oldukça iyi olduğunu kanıtlamıştır. Tıkanıklığın başladığı ilk dakikalardan saatlere uzanan süreçte penumbra, enfarkt çekirdeğine dönmektedir ve yeniden kanlanması zorlaşmaktadır. Arteriyel akımın bloke olduğu her dakika için ortalama 2 milyon nöronun ölmekte olduğu ve 10 saatlik süreç sonunda kaybedilen nöron sayısının sağlıklı bir insanda 26 yıllık yaşlanma ile eş değer olduğu tahmin edilmektedir(110).

Güncel tedaviler, akut evre için reperfüzyon stratejileri üzerine kurulmaktadır.

Reperfüzyon Tedavileri

Bu tedavi modalitelerinin kapsamına, trombolitik ajanların intravenöz ve intraarteriyel uygulamaları ile anjiyografik yöntemler eşliğinde çeşitli trombektomi yöntemleri girmektedir. Hedef rekanalizasyonu sağlamaktır.

İntravenöz Trombolitik Tedavi

İlk olarak 1995 yılında, şikayetlerinin ilk 3 saat içerisinde başladığı bilinen 624 hasta üzerinde, plasebo ve iv. t-PA uygulanmasının karşılaştırıldığı çalışma ile gündeme gelmiştir. Trombolitik uygulanan grubun 3 ay sonunda Modifiye Rankin Scale (mRS) değerleri %16 daha iyi bulunmuştur ancak semptomatik beyin kanaması plasebo gruba göre %6 daha yüksek gerçekleşmiştir yine de bu oran tedavinin faydalarının göz ardı edilmesine yol açmamıştır(105).

Takip eden bir çok çalışma sonrasında 3 saat penceresi 4.5 saate kadar uzatılmıştır(5, 111).

İntra venöz trombolitik tedavi için önerilen ajan alteplazdır. Alteplaz, 0.9 mg/kg dozunda, maksimal dozu 90 mg geçmeyecek şekilde, uygulanacak dozun %10'u 1 dakikada bolus şeklinde kalanı da 60 dakika içerisinde uygulanır. Trombolitik tedavi uygulanan her akut iskemik inme hastası, en azından tedavi sonrası, 24 saat boyunca yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Bu 24 saatlik

dönemde saatlik nörolojik muayene takibi yapılmalıdır. Kan basıncı, vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayısı ilk iki saat 15 dakikada bir, sonra altıncı saate kadar 30 dakikada bir ve kalan dönemde saatte bir olarak ölçülür. Kan basıncı yüksekliği, bu dönemde rekanalizasyon sağlanıp sağlanmamış olması ve klinik durumda görülen değişikliklere göre farklılık göstermekle birlikte son derece kritiktir(106).

Trombolitik tedavi uygulamanın kontrendike(Sınıf III Durumlar) olduğu durumlar aşağıda listelenmiştir;

- Semptomların başlangıç süresinin 3 veya 4.5 saatten uzun olduğuna emin olunması veya başlangıcının bilinmemesi (Uyanma inmeleri gibi).
- Tomografi ile akut intrakranyal kanama tespit edilmesi,
- 3 ay içerisinde iskemik inme öyküsü,
- 3 ay içerisinde ciddi kafa travması öyküsü,
- 3 ay içerisinde intrakranyal veya spinal cerrahi öyküsü,
- İntrakranyal ve subaraknoid kanama öyküsü,
- Gastrointestinal tümör veya 21 gün içerisinde gastrointestinal kanama öyküsü,
- Koagülasyon bozuklukları (Platelet < 100000, INR>1,7, aPTT>40 sn, veya PT> 15 sn olduğu durumlarda trombolitik tedavinin güvenliği belirsizdir, daha öncesinden bu durumların tespit edilmemiş olması tedaviye başlama için engel değildir tedavi başladıktan sonra çıkan değerlerde saptanırsa tedavi kesilmelidir).
- 24 saat içerisinde düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanması,
- Trombin inhibitörü veya faktör Xa inhibitörü kullanım öyküsü, (varlığında hasta 48 saat içerisinde ilacı almamışsa veya koagülasyon testleri normal aralıklardaysa uygulanabilir.)
- Glikoprotein IIb/IIIa inhibitör kullanım öyküsü,
- Aort diseksiyonu, infektif endokardit ve intrakranyal kitle varlığıdır(106).

Girişimsel Tedavi Yöntemleri

4,5 saate kadar başvuran hastaların iv. trombolitik tedaviden fayda gördükleri konusunda görüş birliği olsa da trombolitik tedavi için kontrendikasyonları olan veya büyük damar proksimal bölgelerinde oklüzyonları olan hastalar için katater yardımı veya intraarteriyel uygulamalarla direkt olarak pıhtıya müdahale imkanı sunan yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir.

Akut iskemik inmede kullanılan intraarteriyel tromboliz tedavi yöntemleri lokal trombolitik uygulaması ve ilaç kullanılmadan gerçekleştirilen mekanik tromboliz/trombektomi (MT) olarak iki ana gruba ayrılır. Bu iki yöntem klinik pratikte genellikle kombine edilerek kullanılmaktadır.

Mekanik trombektomi yapılması düşünülüyorsa dahi, iv t-PA için uygun hastalara iv.t-PA uygulanmalıdır ve MT uygulanacaksa t-PA uygulaması sonrası klinik izlem yapılmadan geçilmelidir(106).

Son iyi görüldükleri sürenin üzerinden 6-24 saat geçmiş ve proksimal damar tıkanıklığı olan hastalar uygun kriterleri sağladıkları takdirde yapılmalıdır(106).

Antiplatelet Tedavi

Mekanik trombektomi veya trombolitik tedavi adayı hastalarda aspirin verilmemelidir,24-48 saat sonra başlanabilir. İntravenöz tirofiban ve eptifibatid uygulanmasının etkinliği belirsizdir ve ileri çalışmalara gereksinim vardır. Tikagrelor, aspirinden üstün bulunmamıştır ancak aspirinin kontrendike olduğu durumlarda düşünülebilir. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin kullanımı kontrendikedir. 24 saat içerisinde başvurmuş minör inme vakalarının takibinde aspirin ve klopidoğrel ikili tedavisinin tekrarlayan inme riskini azalttığı gösterilmiştir(106).

Antikoagülan Tedavi

Acil olarak antikoagülan uygulanması klinik sonuçlara pozitif yönde katkı sağlamamıştır(106).

2.2 NÖTROFİL LENFOSİT ORANI

Nötrofiller, kemik iliğinde üretilir ve myeloid seriye aittirler. Dolaşımdaki tüm lökositlerin % 50-70'ini oluştururlar. Maturasyon sırasında nötrofiller; myeloblast, promyelosit, myelosit, metamyelosit, bant formu ve son olarak segmente (polimorfonükleer) hücre halini alırlar. Bu süreçte nötrofil granülleri, pro-inflamatuar proteinler kazanırlar(112).

Lenfositler edinsel immun yanıtın hücreleridir. Lenfositlerin sitokin salınımlarına ve yüzey reseptörlerine göre farklı alt tipleri bulunur. Bunlar T ve B lenfositlerdir. T lenfositleri, bağışıklık sisteminin merkezi düzenleyici hücreleridir(113).

Bağışıklık sisteminin daha anlaşılabilir olmasıyla, gittikçe artan sayıda hastalığın bağışıklık sisteminin anormal düzenlenmesi ile ilgili olduğu saptanırken, kolay ölçülebilirliği nedeniyle NLO, yalnızca akut viral veya bakteriyel enfeksiyonun bir göstergesi olarak değil, aynı zamanda bazı çalışmalarda sistemik inflammatuar yanıtın belirteci olarak kabul görmüştür. NLO, doğal ve edinsel immunitenin dengesini yansıtmaktadır(114).

Artmış NLO değerinin bir çok kronik hastalığın (SVH, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon) akut manifestasyonunda prognoz hakkında fikir verebileceği gösterilmiştir (11-18).

NLO 'nun beklenen normal değerinin saptanması amacıyla 9427 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama değer 2.15 saptanırken bu değerin diyabet hastalarında, kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve sigara içicilerinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir(115). 500 sağlıklı gönüllü üzerinde NLO, ortalama platelet hacmi (MPV) ve platelet lenfosit oranı (PLO) hesaplanmış ve NLO ortalama değeri 2.8 ve MPV ortalama değeri 10.6 olarak ölçülmüştür. 18- 50 yaş aralığında NLO daha düşük saptanırken 51-85 yaş aralığında daha yüksek çıkmıştır(116).

3262 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise 70 yaş üzerinde NLO'nun anlamlı olarak daha yüksek saptandığı, kadın ve erkek cinsiyetler açısından bir fark gözlenmediği bildirilmiştir(114).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği tarafından, aynı hastanenin klinik araştırmalar etik kurulundan 2011-KAEK-25 2018/06-42 protokol numarasıyla alınan onay ile yürütülmüştür.

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Mart 2016 itibariyle inme ünitesi kurulmuştur ve endikasyonu olan iskemik inme hastalarına rutin olarak i.v trombolitik tedavi verilmeye başlanmıştır. Bu çalışmada 01.03.2016 ve 01.03.2018 tarihleri arasındaki 2 yıllık süreçte acil serviste iskemik inme tanısı alan ve sonrasında intravenöz trombolitik tedavi uygulanan, 18 yaş üzeri hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalar aşağıda belirtilen kriterlerle sınıflandırılmış ve çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

- 1.18 yaş ve üzerinde olmak
2. Klinik ve görüntüleme yöntemleri ile iskemik inme tanısı almış olmak
- 3.İntravenöz trombolitik tedavi almış olmak.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

1. Trombolitik tedavi uygulandığı sırada ya da öncesinde tam kan sayımı sonucu mevcut olmaması.
2. Aktif enfeksiyon, malignensi veya hematolojik hastalık varlığı.
3. İmmünpresif ajan kullanıyor olmak.
- 4.İnflamatuar yanıtı etkileyebilecek düzeyde karaciğer, böbrek veya başka bir metabolik hastalık ve intoksikasyon bulgusu olması.
- 5.Tıbbi kayıtların yetersiz veya eksik olması.

Toplamda kayıtlarına ulaşılan 145 hasta, hariç tutma kriterleri sonrası 133 hastaya düşmüştür. Çalışmadan dışlanan 12 hastanın; 1 tanesi 18 yaş altı olması, 3 tanesi aktif enfeksiyon varlığı veya şüphesi olması, 8 tanesi de eksik tıbbi kayıt nedeniyle hariç tutulmuşlardır. Hazırlanan standart çalışma formu ile arşiv dosya kayıtlarından hastaların; ad soyad, yaş, cinsiyet, geçirilmiş SVO, geçirilmiş GİA, kardiyak hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi, alkol kullanımı, başvuru anındaki nötrofil/lenfosit oranı, başvuru anındaki MPV değeri, EKG ‘de atriyal fibrilasyon bulgusu, antiagregan kullanımı, antikoagülan kullanımı, tedavi başlangıç kan basıncı, tedavi başlangıç kan şekeri, semptom ve başvuru anı arasındaki süre, kapı iğne süresi, semptom ve tedavi başlangıç arasındaki süre, başvuru anı NIH skoru, 24. Saat NIHS skoru, ASPECT skoru bilgileri ve tedavi sonrası kanama gelişip gelişmemesi kayıt altına alındı.

Olgularda kanama gelişimi için kriter görüntüleme ile saptanan kanamanın meydana getirdiği nörolojik değişikliğin, NIHS skorunun bazal değerinden ya da ilk 7 gün içerisindeki en düşük değerinden 4 veya daha fazla puanlık artış meydana getirmesi olarak alındı(111).

İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS 25,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik bilgisayar programına girilerek analiz edilmiştir. Bulgular, sayı, yüzde, ortalama, ortanca, en küçük-en büyük değerler ve standart sapma olarak sunulmuştur. Analizlerde ana sonuç ölçütü olarak “hemoraji varlığı” esas alınmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. NLO sağa çarpık olduğundan geometrik ortalamaları sunulmuştur. İki değişkenli karşılaştırmalarda Ki-Kare testi, bağımsız gruplarda t testi, Mann-Whitney U testi, Pearson korelasyon analizi ve tek yönlü ANOVA kullanılmıştır. Hemoraji varlığına etki eden faktörlerin bir arada incelenmesi için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Toplam 133 hastaya ait veriler analiz edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalamaları $66,56 \pm 12,47$ yıl olup, 81 erkek, 52 kadın hasta ile çoğunluğu erkektir (%60). Katılımcılara ait diğer tanımlayıcı bilgiler tablo 6’da görülmektedir.

Tablo 6: Kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

		n	%
Sigara	Yok	95	71,4
	Var	38	28,6
Alkol	Yok	128	96,2
	Var	5	3,8
DM	Yok	95	71,4
	Var	38	28,6
HT	Yok	64	48,1
	Var	69	51,9
Koroner arter hastalığı	Yok	86	64,7
	Var	47	35,3
Geçirilmiş SVO	Yok	117	88,0
	Var	16	12,0
Antiagregan kullanımı	Yok	95	71,4
	Var	38	28,6
Antikoagulan kullanımı	Yok	128	96,2
	Var	5	3,8
EKG'de AF bulgusu	Yok	97	72,9
	Var	36	27,1
BT'de erken evre iskemi bulguları	Yok	112	84,2
	Var	21	15,8
Hiperlipidemi	Yok	89	66,9
	Var	44	33,1
TIA öyküsü	Yok	126	94,7
	Var	7	5,3
ASPECT puanı	7	3	2,3
	8	13	9,8
	9	12	9,0
	10	103	77,4
	11	2	1,5

Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiştir. Hem kanama olan, hem de kanama olmayan grupta bazı değişkenlerin çarpık dağıldığı saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Normal dağılıma uygunluk testleri

	Kanama Yok		Kanama Var	
	Kolmogorov-Smirnov	p	Kolmogorov-Smirnov	P
Yaş	0.087	0.043	0.181	0.040
NLO	0.160	<0.001	0.172	0.065
MPV	0.077	0.112	0.216	0.005
Semptom-hastane süresi (dakika)	0.119	0.001	0.119	0,200
Kapı-iğne süresi (dakika)	0.080	0.084	0.128	0,200
Semptom-iğne süresi (dakika)	0.078	0.107	0.152	0.159
Giriş NIHSS	0,116	0,001	0,101	0,200
Tedavi başlangıcında kan şekeri	0.146	<0.001	0.199	0.015
Tedavi başlangıcında SKB	0.098	0.011	0.105	0,200
Tedavi başlangıcında DKB	0.115	0.001	0.205	0.010

NLO değişkenine logaritmik dönüşüm uygulanmış ve dönüşümden sonra normal dağılıma yaklaştığı belirlenmiştir. Bu durum Kolmogorov-Smirnov testi ile de doğrulanmıştır. Analizlerde LogNLO değişkeni kullanılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra NLO değişkeninin normallik analizi.

Kolmogorov-Smirnov				
Hemoraji	Statistic	df	p	
Yok	LogNLO 0,047	109	0,200	
Var	LogNLO 0,158	24	0,125	

LogNLO: Logaritmik nötrofil lenfosit oranı.

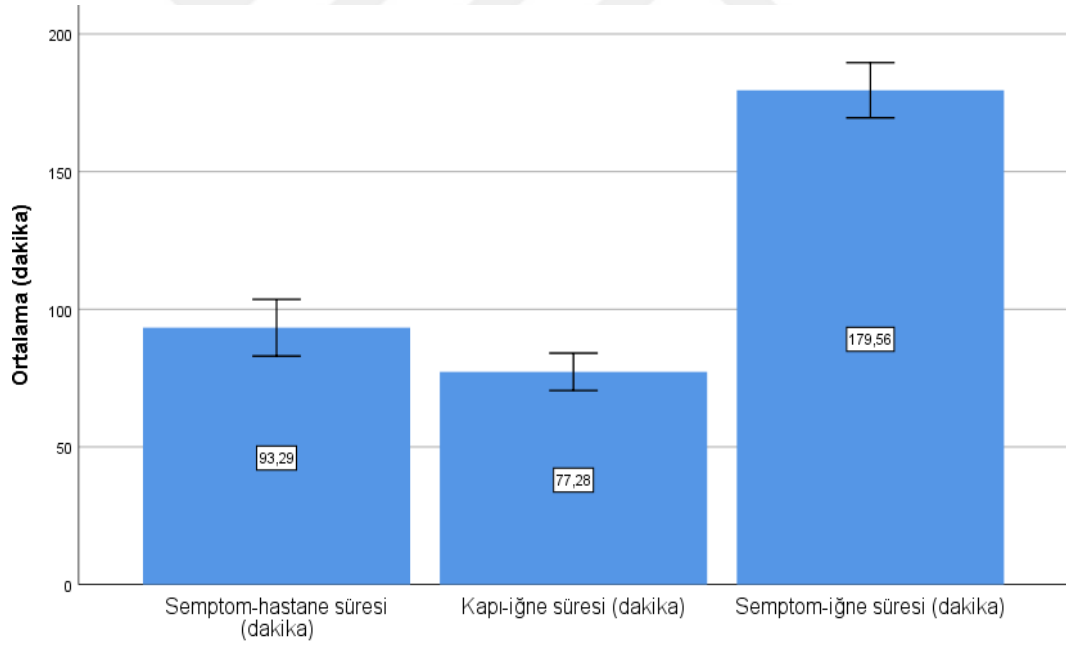
Hastaların nötrofil/lenfosit oranları (NLO) 0,47 ile 13,74 arasında ortalama trombosit hacimleri (MPV) ise 6 ile 14 arasında değişmekteydi (Tablo 9). Hastaların

semtom-hastane ve kapı-iğne sürelerinin birbirine yakın oldukları dikkati çekmekteydi.

Tablo 9: Nümerik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama	SS	Ortanca	En az	En çok
NLO	2,93	2,11	2,80	0,47	13,74
MPV	8,55	1,20	8,50	6,00	14,00
Semptom-hastane süresi (dakika)	93,29	60,13	87,00	0	245,00
Kapı-iğne süresi (dakika)	77,28	39,57	70,00	20,00	187,00
Semptom-iğne süresi (dakika)	179,56	58,34	174,00	64,00	320,00
Giriş NIHSS	13,51	4,37	13,00	4,00	23,00
Tedavi başlangıcında kan şekeri	144,28	47,99	134,00	74,00	338,00
Tedavi başlangıcında SKB	144,05	22,29	140,00	100,00	207,00
Tedavi başlangıcında DKB	86,44	14,04	85,00	60,00	123,00

SS: Standart sapma.



Hata barları %95 güven aralığını göstermektedir.

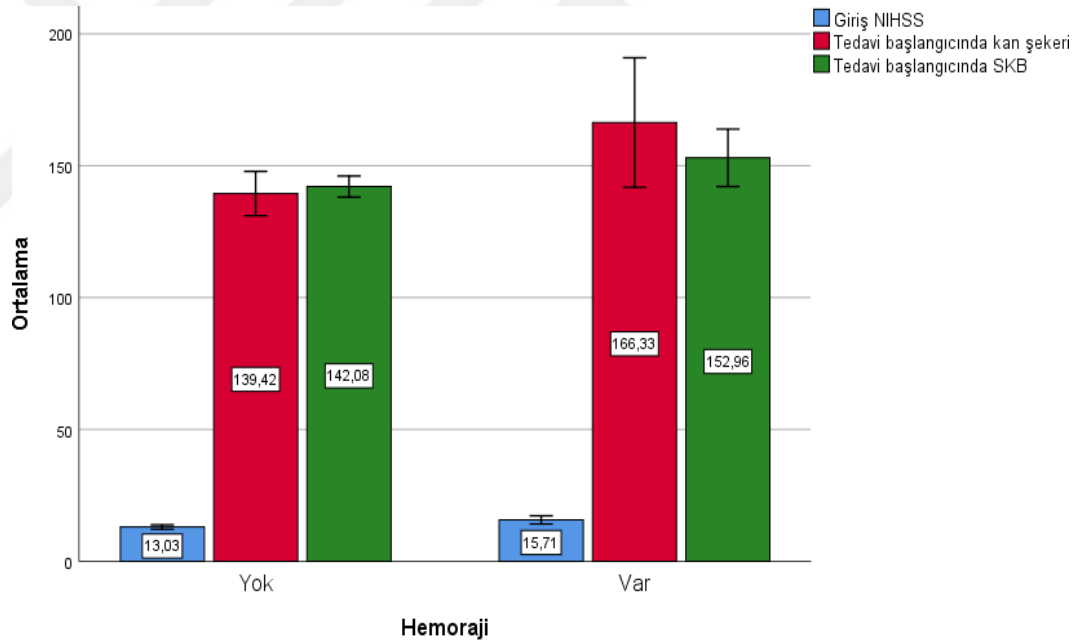
Şekil 7: Hastaların semptom-hastane, kapı-iğne ve semptom-iğne sürelerinin dağılımı

Hemoraji gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında aralarında giriş NIHSS, tedavi başlangıcında kan şekeri ve tedavi başlangıcında SKB açısından anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Kanama gelişen ve gelişmeyen grupta nümerik değişkenlerin karşılaştırılması

	Hemoraji					
	Yok		Var		t/Z	p
	Ort.	SS	Ort.	SS		
Yaş	66,36	12,52	67,50	12,49	-0,269*	0,788
NLO	2,87	2,12	3,21	2,08	-0,651#	0,516
MPV	8,46	1,13	8,98	1,40	-1,738*	0,087
Semptom-hastane süresi (dakika)	90,35	59,61	106,67	61,95	-1,258*	0,208
Kapı-iğne süresi (dakika)	77,03	39,74	78,42	39,65	-0,155#	0,877
Semptom-iğne süresi (dakika)	175,77	57,68	196,79	59,45	-1,608#	0,110
Giriş NIHSS	13,03	4,37	15,71	3,70	-2,770*	0,006
Tedavi başlangıcında kan şekeri	139,42	44,30	166,33	58,19	-2,367*	0,018
Tedavi başlangıcında SKB	142,08	21,07	152,96	25,83	-1,957*	0,050
Tedavi başlangıcında DKB	85,39	13,37	91,25	16,21	-1,686*	0,092

Ort.: Ortalama. SS: Standart sapma. *Mann-Whitney U testi. #Bağımsız gruplarda t testi.



Hata barları %95 güven aralığını göstermektedir

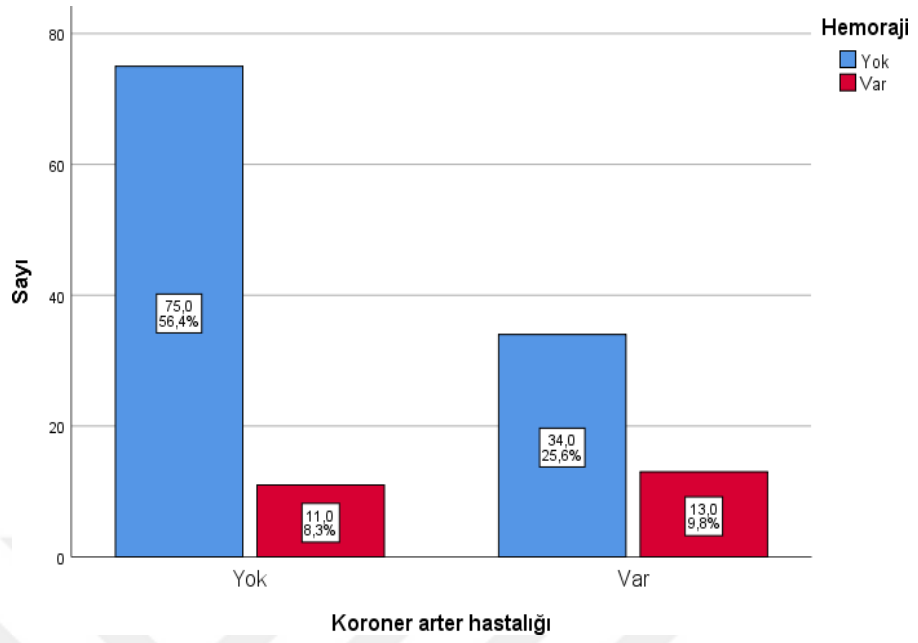
Şekil 8: Hastaların giriş NIHSS skoru, tedavi başlangıcındaki kan şekeri ve tedavi başlangıcındaki SKB ortalamalarının karşılaştırılması

Hemoraji gelişme durumu açısından kategorik değişkenler karşılaştırıldığında, gruplar arasında sadece koroner arter hastalığı varlığı açısından bir anlamlılık bulunduğu belirlenmiştir (Tablo 11).

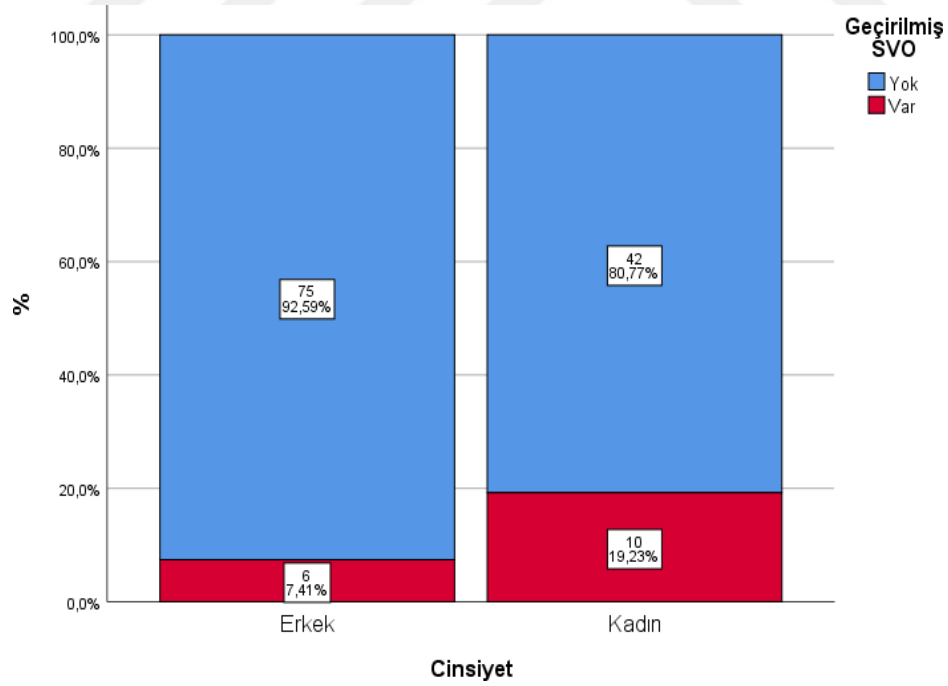
Tablo 11: Kanama gelişen ve gelişmeyen grupta kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

		Hemoraji				Ki Kare	P
		Yok		Var			
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	65	59,6	16	66,7	0,409	0,523
	Kadın	44	40,4	8	33,3		
ASPECT	7	3	2,8	0	0,0	3,592*	0,424
	8	11	10,1	2	8,3		
	9	12	11,0	0	0,0		
	10	81	74,3	22	91,7		
	11	2	1,8	0	0,0		
Koroner arter hastalığı	Yok	75	68,8	11	45,8	4,543	0,033
	Var	34	31,2	13	54,2		
DM	Yok	76	69,7	19	79,2	0,859	0,354
	Var	33	30,3	5	20,8		
Geçirilmiş SVO	Yok	96	88,1	21	87,5	0,006*	1,000
	Var	13	11,9	3	12,5		
HT	Yok	52	47,7	12	50,0	0,041	0,839
	Var	57	52,3	12	50,0		
Sigara	Yok	77	81,1	18	18,9	0,183	0,669
	Var	32	84,2	6	15,8		
Alkol	Yok	104	95,4	24	100,0	1,144*	0,585
	Var	5	4,6	0	0,0		
Antiagregan kullanımı	Yok	80	73,4	15	62,5	1,144	0,285
	Var	29	26,6	9	37,5		
Antikoagulan kullanımı	Yok	105	96,3	23	95,8	0,013*	1,000
	Var	4	3,7	1	4,2		
EKG'de AF bulgusu	Yok	79	72,5	18	75,0	0,063	0,801
	Var	30	27,5	6	25,0		
BT'de erken evre iskemi bulguları	Yok	90	82,6	22	91,7	1,224*	0,364
	Var	19	17,4	2	8,3		
Hiperlipidemi	Yok	74	67,9	15	62,5	0,258	0,611
	Var	35	32,1	9	37,5		
TIA öyküsü	Yok	103	94,5	23	95,8	0,071*	1,000
	Var	6	5,5	1	4,2		

*Fisher'in Exact testi.



Şekil 9: Koroner arter hastalığı öyküsü açısından hemoraji durumunun dağılımı.



Şekil 10: Cinsiyet açısından SVO öyküsü dağılımlarının karşılaştırılması.

Kadın ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmalarda nümerik değişkenler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 12). MPV değerleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır.

Tablo 12: Nümerik değişken ortalamalarının cinsiyetler arasında karşılaştırılması

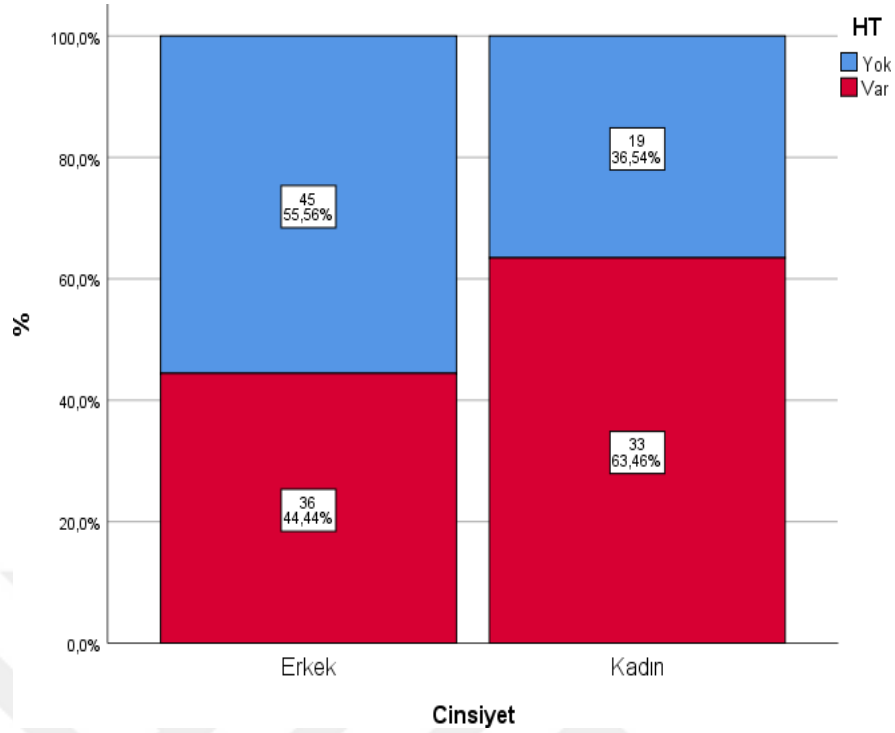
	Cinsiyet	n	Ortalama	SS	t	p
NLO	Kadın	52	2,86	2,13	-0,287	0,775
	Erkek	81	2,98	2,11		
MPV	Kadın	52	8,802	1,0403	1,925	0,056
	Erkek	81	8,396	1,2702		
Semptom-hastane süresi (dakika)	Kadın	52	93,77	58,386	0,073	0,942
	Erkek	81	92,99	61,577		
Kapı-iğne süresi (dakika)	Kadın	52	81,21	42,484	0,918	0,360
	Erkek	81	74,75	37,642		
Semptom-iğne süresi (dakika)	Kadın	52	181,21	55,923	0,260	0,795
	Erkek	81	178,51	60,160		
Giriş NIHSS	Kadın	52	13,35	4,247	-0,348	0,729
	Erkek	81	13,62	4,474		
Tedavi başlangıcında kan şekeri	Kadın	52	149,31	49,422	0,968	0,335
	Erkek	81	141,05	47,078		
Tedavi başlangıcında SKB	Kadın	52	144,67	22,389	0,259	0,796
	Erkek	81	143,64	22,360		
Tedavi başlangıcında DKB	Kadın	52	86,46	15,318	0,012	0,991
	Erkek	81	86,43	13,258		

Kadınlar ve erkekler incelenen kategorik değişkenler açısından karşılaştırıldığında, ASPECT puanlarının erkeklerde nispeten daha yüksek olduğu, ancak SVO ve HT öyküsünün kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Tablo 13'te iskemik SVO risk faktörleri kabul edilen ana değişkenlerin cinsiyetler arasındaki dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 13: Kategorik değişken frekanslarının cinsiyetler arasında karşılaştırılması

		Cinsiyet				Ki Kare	P
		Erkek		Kadın			
		n	%	n	%		
Koroner arter hastalığı	Yok	56	69,1	30	57,7	1,815	0,178
	Var	25	30,9	22	42,3		
DM	Yok	59	72,8	36	69,2	0,202	0,653
	Var	22	27,2	16	30,8		
Geçirilmiş SVO	Yok	75	92,6	42	80,8	4,183	0,041
	Var	6	7,4	10	19,2		
HT	Yok	45	55,6	19	36,5	4,588	0,032
	Var	36	44,4	33	63,5		
Antiagregan kullanımı	Yok	62	76,5	33	63,5	2,656	0,103
	Var	19	23,5	19	36,5		
Antikoagulan kullanımı	Yok	80	98,8	48	92,3	3,650*	0,076
	Var	1	1,2	4	7,7		
EKG'de AF bulgusu	Yok	58	71,6	39	75,0	0,185	0,667
	Var	23	28,4	13	25,0		
BT'de erken evre iskemi bulguları	Yok	67	82,7	45	86,5	0,348	0,555
	Var	14	17,3	7	13,5		
Hiperlipidemi	Yok	50	61,7	39	75,0	2,520	0,112
	Var	31	38,3	13	25,0		
Sigara	Yok	54	58,6	41	43,2	2,302	0,129
	Var	27	71,1	11	28,9		
Alkol	Yok	77	95,1	51	98,1	0,796*	0,648
	Var	4	4,9	1	1,9		
TIA öyküsü	Yok	78	96,3	48	92,3	1,010	0,431
	Var	3	3,7	4	7,7		

*Fisher'in exact testi.



Şekil 11: Cinsiyet açısından HT öyküsü dağılımlarının karşılaştırılması.

Araştırmanın ana sonuç ölçütüne etki eden bağımsız faktörleri incelemek amacıyla bir lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon modeline ikili karşılaştırmalarda anlamlı bulunan değişkenlerden “koroner arter hastalığı” (var/yok), “giriş NIHSS”, “tedavi başlangıcında kan şekeri” ve “tedavi başlangıcında SKB” konulmuştur. Enter yöntemiyle yapılan analizde 22,5’lik bir Nagelkerke R kare değeri elde edilmiştir. Sınıflama tablosuna bakıldığında (Tablo 14) bu modelin hemoraji olanlarda hemoraji varlığını (duyarlılık) %20,8; hemoraji olmayanlarda ise yokluğunu (özgüllük) %97,2 oranında tahmin ettirebildiği saptanmıştır.

Tablo 14: Lojistik regresyon modeli sınıflandırma tablosu.

		Öngörülen		Doğruluk yüzdesi
		Hemoraji Yok	Hemoraji Var	
Gözlenen	Hemoraji Yok	106	3	97,2
	Hemoraji Var	19	5	20,8
Genel yüzde				83,5

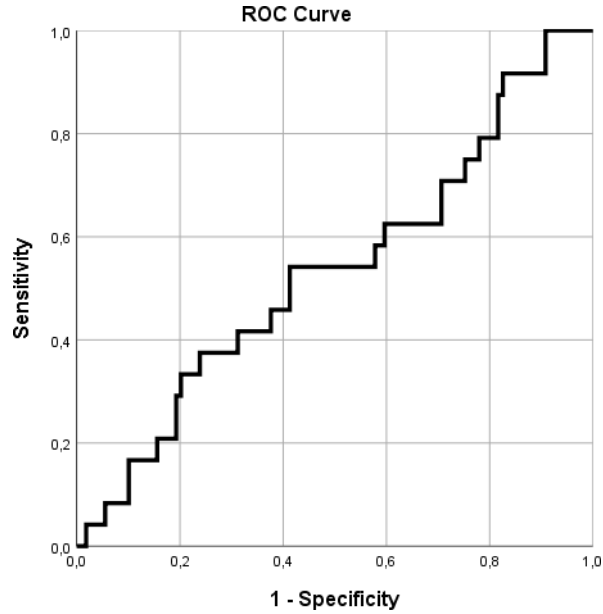
Regresyon analizi bilgisayar çıktısı (Tablo 15) incelendiğinde, en büyük Wald Ki Kare değerlerinin giriş NIHSS ve koroner arter hastalığı varlığı değişkenlerinde olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, koroner arter hastalığı öyküsünün bulunmasının kanama riskini 2,7 kat artırdığı saptanmıştır.

Tablo 15: Lojistik regresyon analizi bilgisayar çıktısı.

	B	SH	Wald	p	OO	%95 GA (OO)	
						Alt	Üst
Koroner arter hastalığı	1,021	0,498	4,195	0,041	2,775	1,045	7,368
Giriş NIHSS	0,146	0,060	5,933	0,015	1,157	1,029	1,302
Tedavi başlangıcında kan şekeri	0,010	0,005	4,059	0,044	1,010	1,000	1,019
Tedavi başlangıcında SKB	0,016	0,011	2,154	0,142	1,016	0,995	1,037
Sabit	-7,299	1,854	15,496	0,000	0,001		

SH: Standart hata. OO: Odds oranı. GA: Güven aralığı.

NLO'nun hemoraji gelişimini öngörme gücünü ölçme ve bunun için bir cut-off (kesme) değer saptayabilmek için ROC analizi yapılmıştır. Analizde eğri altında kalan alan 0.535 olarak saptanmış ve anlamlı olabilecek bir sonuç vermemiştir, ROC eğrisi neredeyse diagonal seyretmiştir. 4,89 kesme değeri %33,3 duyarlılık ve %78,8 özgüllükle 1,65 gibi düşük bir olabilirlik oranı vermiştir ancak bu oran hemoraji gelişimini ön görmede istatistiksel olarak oldukça güçsüz kalmıştır.



5.TARTIŞMA

Ülkemizde meydana gelen ölümlerin en sık nedeni dolaşım sistemi hastalıkları olurken serebrovasküler nedenlere bağlı ölümler iskemik kalp hastalıklarından sonra 2. sırada yer almaktadır(3). İskemik inme %87 lik bir oranla en sık görülen inme tipidir(104). İnme sonrası ortaya çıkan morbidite de hali hazırda ciddi bir toplum sağlığı sorunudur.

İnmenin orta yaş ve daha ileri yaşların hastalığı olduğu bilinmektedir. Lök ve ark. (14) çalışmasında yaş ortalaması 71.9 ± 9.3 , Tokgöz ve ark. çalışmasında(16) 69.37 ± 13.96 , Gökhan S. ve ark. çalışmasında(117) 67.87 ± 11.13 olarak bulunurken bizim çalışmamızda da yaş ortalaması $66,56 \pm 12,47$ olarak saptanmıştır ve ülkemizde yapılan bu çalışmalarla uyum göstermiştir. İnmenin ileri yaşlarda görülmesinin en sık nedenleri aterosklerozun yaşla ilerlemesi ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin meydana getirdiği komplikasyonların yaşla birlikte artması kabul edilebilir.

Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmalarda; Lök ve ark. (14) çalışmasında erkekler % 51.8 ile, Tokgöz ve ark. (16) çalışmasında %53.7 ile, Gökhan S. Ve ark. (117) çalışmasında %51.7 ile kadınlara oranla daha çok iskemik inme geçirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da erkek/kadın oranı %61-%39 olarak saptanmıştır ve ülkemizdeki bu diğer çalışmalarla paralellik göstermiştir.

Hipertansiyon, hem kanayıcı hem de iskemik inme için bağımsız ancak kontrol edilebilir bir risk faktörüdür. Kan basıncının 150/90 mmHg altında tutulmasının inme riskini anlamlı olarak düşürdüğü(56) ve kan basıncı 120/80 mmHg altında seyreden diyabet hastalarının diğer gruba göre inme ile yarı yarıya daha az karşılaştıkları gösterilmiştir(57). Çalışmamızda hastaların %51,9'unda tanılı hipertansiyon varken, 65 yaş ve üzeri grupta ise bu oran %56'nın üzerindeydi. Gökhan S. ve ark. çalışmasında(117) hipertansiyon oranı %65.4, Fei Wang ve ark. çalışmasında %74.1, Sen Qun ve ark. çalışmasında(118) %69.2 olarak bulunmuştur. 3600 hastanın incelendiği Tel Aviv İnme Çalışması'nda hipertansiyon %52 oranla en sık görülen risk faktörü olarak belirlenirken(119) bizim çalışmamızda da hipertansiyon en sık görülen komorbid hastalık olarak diğer çalışmalarla benzerlik göstermiştir.

Plateletler, aterosklerotik plağın erozyonu veya rüptüründen sonra trombüs oluşumuna sağladıkları katkı ile iskemik inme patofizyolojisinde kilit rol alırlar. MPV olarak ölçülen platelet hacmi platelet aktivasyonunun ve fonksiyonunun iyi bir göstergesidir. İri plateletler daha dens granüller içerirler, küçük plateletlere göre metabolik olarak daha aktiftirler ve yüksek trombotik potansiyel taşırlar(120). Önceki çalışmalarda artmış MPV miyokard infarktüsü, kronik vasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, hiperkolestrolemi arasındaki ilişki ortaya konmuştur(121, 122). İnme risk faktörleri, sınıflaması, sonlanımı ile MPV arasındaki ilişki ilgili birçok çalışmada gösterilmiştir(123, 124).

Arıkanoglu ve ark. yaptıkları çalışmada iskemik inmeli hastaların MPV ortalamasını $8,6 \pm 1,95$ olarak bulmuşlardır ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir(125). Tamer ve ark. inme hastaları üzerinde yaptıkları çok merkezli araştırmada ise kontrol grubu ve hasta grupta MPV değerleri arasında fark saptanmamıştır(126). Bizim çalışmamızda da $8,55 \pm 1,20$ olarak bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olarak hesaplanırsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır. Araştırmamızın sonlanım ölçütü olan kanama gelişimini öngörmeye ise faydalı olmamıştır.

Farah ve ark. yaptıkları çalışmada NLO'nun sağlıklı kontrol grubuna göre inme geçirenlerde daha yüksek olduğunu ve hatta inmenin şiddeti ile korelasyon gösterdiğini ancak MPV değerinin inme riski ve inme prognozuyla ilişki göstermediğini saptamışlardır(127). Çalışmada inme grubunun ortalama MPV değeri $8,73 \pm 1,18$ olarak bulunmuştur ve bu değerler bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. MPV değerleri ele alındığında bizim çalışmamız da komplikasyonu öngörme açısından benzer sonuçları vermiş ancak anlamlı bulunmamıştır.

İskemik inme ile beraber inflamatuvar bir süreç de devreye girmektedir, iskemi sonrası nötrofil, T hücresi, monosit/makrofaj gibi inflamatuvar hücreler de aktifleşir ve bu hücreler belirli zaman aralıklarıyla rol almaya başlarlar. İnflamasyonun hücresel ayağının en önemli komponenti ise kandan gelen lökositlerdir. Sekonder beyin hasarı ve iskemide rol alırlar(44). Yapılan çalışmalarda tam kan sayımından kolayca hesaplanabilen bir oran olan nötrofil/lenfosit oranının bir çok hastalığın prognozu hakkında fikir verebileceği gösterilmiştir. Papa A. ve ark. NLO'nun stabil koroner

arter hastalarında mortalite için bağımsız bir belirteç olduğunu göstermişlerdir(8). Walsh ve ark. yaptıkları çalışmada cerrahi öncesi NLO değerlerinin kötü klinik sonuçlar için öngöründe bulunabileceğini öne sürmüşlerdir(9). Baysal E. Ve ark. çalışmalarında ST segment elevasyonu olan ve trombolitik tedavi uygulanan akut koroner sendrom hastalarında NLO'nun prognoz için prediktif olduğunu belirtmişlerdir(11).

Hem iskemik hem de kanayıcı inmenin seyrini ön görmek için bir çok araştırma yapılmıştır. NLO bu çalışmaların omurgasına otururken moleküler düzeyde tedavi modaliteleri de inflamatuvar süreç üzerine kurulmaya çalışılmaktadır. Gökhan S. ve ark.(117), Çelikkalek A. ve ark.(128), Nitin G. ve ark.(129), Sen Q. ve ark.(118), Tokgöz S. ve ark.(130), Sungwook Y. ve ark.(131) yaptıkları çalışmalarda NLO'nun iskemik inmede prognozu ve sağkalımı ön görmede prediktif olduğunu göstermişlerdir. Beomseok S. ve ark. ise sağlıklı insanlarda NLO yüksekliğinin iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır(132).

İskemik inme tedavisi için i.v trombolitik uygulaması ve mekanik trombektomi sonrası klinik seyri öngörmek için de NLO araştırılmıştır. Steven D. Ve ark.(133) endovasküler tedavi uygulanan hastalarda başvuru anındaki NLO değerinin 90 günlük sağkalım ve fonksiyonellik açısından prediktif olduğunu, Maestrini ve ark.(17) trombolitik tedavi öncesi yüksek NLO'nun semptomatik intrakraniyal kanama için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, Guo ve ark.(12) tedavi sonrasında belirli aralıklarla ölçülen NLO değerinin i.v trombolitik tedavi sonrası hemorajik transformasyon için prediktif olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda NLO ortalama $2,93 \pm 2,11$ saptanmıştır. NLO dağılımının çarpık olması nedeniyle logaritmik dönüşüm uygulanmış ve elde edilen sonuçlar sonrası hemorajik transformasyon görülen hastalarda NLO değeri yüksek olarak saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Dizayn olarak bizim çalışmamıza en yakın çalışma olarak değerlendirdiğimiz Maestrini ve ark. çalışmasında(17); 4.80 NLO değeri, %66.7 duyarlılık ve %71.3 özgüllük ve 2.32 olabilirlik oranı ile kesme değeri olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 4.80 ve üzerindeki NLO değerine sahip hastalar, 4.80'nin altındakilere göre hemoraji gelişimi açısından 3.71 kat daha riskli bulunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da

benzer şekilde anlamlı bir kesme değeri saptanmaya çalışılmıştır. 4.89 NLO değeri için %33,3 duyarlılık ve %78,8 özgüllük ve 1.65 olabilirlik oranı bulunmuştur ancak bu değerler istatistiksel olarak güçsüz kalmıştır ve anlamlı olabilecek kesin bir kesme değeri saptanamamıştır.

Willian N. ve ark. i.v trombolitik tedavi sonrası gelişen intrakranyal kanamaların incelendiği 55 çalışmayı içeren meta analizlerinde, intrakranyal kanamanın ileri yaşla, yüksek NIHS skoru ile ve yüksek kan şekeri seviyesi ile yüksek oranda, antiplatelet, statin kullanımı, erken evre BT bulguları, atriyal fibrilasyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı veya iskemik beyin damar hastalığı ve konjestif kalp yetersizliği ile orta derece de ilişkili olduğunu ancak yine de tek başlarına bu faktörlerin tedavi sonrası kanamayı öngörmeye yeterli olmayacağını belirtmişlerdir(134). Bizim çalışmamızda da kanama gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında aralarında giriş NIHS skoru ($p=0,006$), tedavi başlangıcında kan şekeri ($p=0,018$), tedavi başlangıcında SKB ($p=0,050$) ve koroner arter hastalığı varlığı ($p=0,033$) açısından anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur.

İskemik inmenin tedavisi için trombolitik aday hastalar ve yakınları hekimlerden tedavi sonrası klinik seyir ve intrakranyal kanama riski için olabildiğince net yanıtlar istemektedirler. Bu beklentilere cevap verebilmek için objektif değerler ışığında hastaya özgü tahmini risk profilini belirleyebilmek hastaların yönetimini daha kolay hale getirecektir.

Trombolitik tedaviyi takiben gelişebilecek intrakranyal kanamayı öngörebilmek için daha önce çalışmalar yapılmıştır. Gustavo S. ve ark. yaş ve NIHS skorunun toplamıyla elde ettikleri “SPAN-100” skorlaması ile(135), Mazya ve ark. NIHS skoru, kan şekeri, SKB, yaş, ağırlık, semptom iğne zamanı, antiagregan kullanımı ve hipertansiyon öyküsünü toplayarak elde ettikleri “SITS SICH” skorlaması ile(136), Cucchiara ve ark. yaş, NIHS skoru, trombosit sayısı ve kan şekerini kullanarak elde ettikleri sonuçlarla(137), M. Lou ve ark. NIHS skoru, BT’de erken evre iskemi bulguları, kan şekeri ve diyabet öyküsü ile elde ettikleri “HAT” skorlaması ile(138), Strbian ve ark. kan şekeri, BT’de erken evre iskemi bulguları, giriş NIHS skoru ve yaşı kullanarak elde ettikleri “SEDAN” skorlaması ile(139), Menon ve ark. yaş, NIHS skoru, SKB, kan şekeri, erkek cinsiyet ve Asya kökenli

olmanın sonuçlara etki ettiğini gösterdikleri “GRASPS” skorlaması ile(140) , trombolitik sonrası gelişebilecek intrakranyal kanama riskini öngörmeye çalışmışlardır.

Çalışmamızda yüksek giriş NIHS skoru, yüksek tedavi başlangıç kan şekeri ve yüksek SKB ile koroner arter hastası olmak kanama gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Hemoraji gelişen hastalarda ortalama NIHS skoru 15.71 ± 3.70 , tedavi başlangıcındaki kan şekeri 166.33 ± 58.19 mg/dl, tedavi başlangıcındaki sistolik kan basıncı 152.96 ± 25.83 mmHg olarak saptanmıştır. Saptadığımız bu bulgular, yukarıda bahsi geçen skorlama sistemlerindeki prediktif olduğu kabul görmüş parametrelerle uyumludur, bu çalışmaların hemen tümü NIHS skorunu, kan şekerini ve kan basıncını kullanmışlardır. Kanamaya etkisi olduğunu gösterdiğimiz bu parametrelere kendi arasında regresyon analizi uygulandığında, koroner arter hastalığı öyküsünün bulunmasının kanama riskini 2,7 kat artırdığı saptanmıştır. İnme için risk faktörü olduğu bilinen koroner arter hastalığının, kanama gelişimini bu derece öngörücü olması yapılacak daha geniş ve çok merkezli çalışmalarda dikkate alınmalıdır.

5.1 Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı potansiyel sınırlamaları mevcuttu. Yöntem olarak retrospektif çalışmaların kısıtlılıklarını içermektedir, verilerin veri tabanından toplanması ve katı dışlama kriterleri nedeniyle bazı hastaların veri eksikliği nedeniyle dışarıda kalması, kontrol grubu olmaması, tek merkezden yürütülmesi kısıtlılıklar oluşturmaktadır. Elde edilen sonuçların daha büyük hasta gruplarında kontrol grupları ile ve çok merkezli olarak tekrarlanması literatüre katkılar sağlayacaktır.

6.SONUÇLAR

İskemik inme nedenli i.v trombolitik uygulaması sonrası semptomatik intrakranyal kanama gelişen hastaların incelendiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

- İskemik inme ileri yaşların hastalığıdır, 65 yaş ve üzerinde daha siktir.
- İskemik inme hastalarında en sık saptanan komorbid hastalık hipertansiyondur.
- MPV değeri ile intrakranyal kanama gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- İntrakranyal kanamayı öngörebilecek kesin bir kesme NLO değeri saptanmamıştır.
- NLO ile kanama gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Giriş NIHS skoru, tedavi başlangıç kan şekeri ve SKB ile koroner arter hastası olmak intrakranyal kanama gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.
- Koroner arter hastalığı geçirmiş olmanın trombolitik tedavi sonrası kanama riski 2.7 kat arttırdığı saptanmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
3. TÜİK Ölüm Nedeni İstatistikleri 2018.
4. De Brún A, Flynn D, Joyce K, Ternent L, Price C, Rodgers H, et al. Understanding clinicians' decisions to offer intravenous thrombolytic treatment to patients with acute ischaemic stroke: a protocol for a discrete choice experiment. *BMJ open*. 2014;4(7):e005612.
5. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Rabinstein AA. Utilization of intravenous thrombolysis is increasing in the United States. *International Journal of Stroke*. 2013;8(8):681-8.
6. Topcuoglu M, Cekirge H, Saribas O. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi. *Türk J Neurol*. 1997;3:111-9.
7. Kutluk K. Akut iskemik inmede intravenöz trombolitik tedavi: sorumluluğumuzun farkında mıyız? *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2009;15:2; 35-39
8. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2008;395(1-2):27-31.
9. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 2005;91(3):181-4.
10. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):218-30.
11. Baysal E, Cetin M, Yaylak B, Altıntaş B, Altındag R, Adyaman S, et al. Roles of the red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting thrombolysis failure in patients with an ST-segment elevation myocardial infarction. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2015;26(3):274-8.
12. Guo Z, Yu S, Xiao L, Chen X, Ye R, Zheng P, et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13(1):199.
13. Hayat GÜVEN AEÇ, Suna Ay SARIKAYA, Canan KÖKER, Selim Selçuk, ÇOMOĞLU. Erken Lökosit ve Nötrofil Yüksekliğinin Akut İskemik İnmede Etiyolojik ve Prognostik Önemi. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 27:(3)# 24; 311-318, 2010.
14. Lok U, Gulacti U. The Predictive Effect of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) on the Mortality of Acute Ischemic Stroke and its Subtypes: a Retrospective Cross-Sectional Study. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*. 2016;15(2):69-72.
15. W. SALIBA OB-G, M. ELIAS and G. RENNERT. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015.
16. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegul A. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014;23(8):2163-8.
17. Ilaria Maestrini M, Daniel Strbian, MD, PhD, FESOSophie Gautier, PharmD, PhD,, Elena Haapaniemi M, PhD,, Solène Moulin M, MSc, Tiina Sairanen M, PhD, Dequatre- N, Ponchelle M, MSc, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology®* 2015;85:1–9.

18. Wang F, Hu S, Ding Y, Ju X, Wang L, Lu Q, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and 30-Day Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2016;25(1):182-7.
19. NINDS. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Stroke-Information-Page#disorders-r1>.
20. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93.
21. Heart Disease and Stroke Statistics 2018 At-a-Glance [press release]. American Heart Association & American Stroke Association 2018.
22. Chandra A, Li WA, Stone CR, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain circulation*. 2017;3(2):45-56.
23. Krishnaswamy A, Klein JP, Kapadia SR. Clinical cerebrovascular anatomy. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2010;75(4):530-9.
24. F. N. Netter's Neuroscience Flash Cards: Saunders; 2010.
25. Fehm HL, Kern W, Peters A. The selfish brain: competition for energy resources. *Progress in brain research*. 2006;153:129-40.
26. Adams JG, Barton ED, Collings JL, DeBlieux PMC, Gisondi MA, Nadel ES. *Emergency medicine : clinical essentials* 2013.
27. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology*. 2010;17(3):197-218.
28. Turner R, Vink R. Inhibition of neurogenic inflammation as a novel treatment for ischemic stroke. *Timely topics in medicine Cardiovascular diseases*. 2007;11:E24.
29. Winn HR. *Youmans and Winn Neurological Surgery*: Elsevier; 2016.
30. Karaszewski B, Wardlaw JM, Marshall I, Cvorovic V, Wartolowska K, Haga K, et al. Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 4):955-64.
31. Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Sub-cellular biochemistry*. 2008;49:241-68.
32. Amantea D, Nappi G, Bernardi G, Bagetta G, Corasaniti MT. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *The FEBS journal*. 2009;276(1):13-26.
33. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2004;24(2):133-50.
34. Nakanishi N, Tu S, Shin Y, Cui J, Kurokawa T, Zhang D, et al. Neuroprotection by the NR3A subunit of the NMDA receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(16):5260-5.
35. Joza N, Susin SA, Daugas E, Stanford WL, Cho SK, Li CY, et al. Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature*. 2001;410(6828):549-54.
36. Elkind MSV, Luna JM, Coffey CS, McClure LA, Liu KM, Spitalnik S, et al. The Levels of Inflammatory Markers in the Treatment of Stroke Study (Limits): Inflammatory Biomarkers as Risk Predictors after Lacunar Stroke. *International Journal of Stroke*. 2010;5(2):117-25.
37. Wang X. Investigational anti-inflammatory agents for the treatment of ischaemic brain injury. *Expert opinion on investigational drugs*. 2005;14(4):393-409.
38. Banati RB, Gehrmann J, Schubert P, Kreutzberg GW. Cytotoxicity of microglia. *Glia*. 1993;7(1):111-8.
39. Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, Webb CL, Willette RN, et al. Tumor necrosis factor-alpha. A mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke*. 1997;28(6):1233-44.
40. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU, Werner A, Jones LL, Kreutzberg GW. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain research Brain research reviews*. 1999;30(1):77-105.

41. Mennicken F, Maki R, de Souza EB, Quirion R. Chemokines and chemokine receptors in the CNS: a possible role in neuroinflammation and patterning. *Trends in pharmacological sciences*. 1999;20(2):73-8.
42. Forster C, Clark HB, Ross ME, Iadecola C. Inducible nitric oxide synthase expression in human cerebral infarcts. *Acta neuropathologica*. 1999;97(3):215-20.
43. Emsley HC, Tyrrell PJ. Inflammation and infection in clinical stroke. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2002;22(12):1399-419.
44. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke*. 1996;27(10):1739-43.
45. J. Bamford M, P. Sandercock M, M. Dennis M, C. Warlow F, J. Burn M. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*. 1991;337(8756):1521-6.
46. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
47. Arsava M EM. Nöroloji Temel Kitabı. 1st ed. . Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
48. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2011;8(3):319-29.
49. Dr Martin J O'Donnell P, Prof Denis Xavier M, Prof Lisheng Liu M, Prof Hongye Zhang M, Chin SL, Purnima Rao-Melacini M, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
50. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2017;12(1):13-32.
51. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006;37(2):345-50.
52. Kleindorfer DO, Khoury J, Moomaw CJ, Alwell K, Woo D, Flaherty ML, et al. Stroke incidence is decreasing in whites but not in blacks: a population-based estimate of temporal trends in stroke incidence from the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke*. 2010;41(7):1326-31.
53. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke*. 2003;34(6):1364-9.
54. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. *Circulation*. 2010;121(11):1304-12.
55. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of hypertension*. 2016;34(4):613-22.
56. Weiss J, Freeman M, Low A, Fu R, Kerfoot A, Paynter R, et al. Benefits and Harms of Intensive Blood Pressure Treatment in Adults Aged 60 Years or Older: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2017;166(6):419-29.
57. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1575-85.
58. White CL, Pergola PE, Szychowski JM, Talbert R, Cervantes-Arriaga A, Clark HD, et al. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *American journal of hypertension*. 2013;26(9):1114-22.
59. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44(6):1500-4.
60. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43(5):1212-7.

61. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9933):1973-80.
62. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2015;24(9):1961-8.
63. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S61-s70.
64. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2010;8(7):917-32.
65. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
66. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke*. 2013;44(10):2821-8.
67. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, Huxley R, Feigin VL, Ueshima H, et al. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke*. 2008;39(6):1694-702.
68. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9026):498-505.
69. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LA. Secondhand Smoke Exposure and Stroke: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *American journal of preventive medicine*. 2015;49(6):e89-97.
70. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Jama*. 2003;290(8):1049-56.
71. Eljovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2009;18(3):185-9.
72. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70.
73. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
74. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127(2):224-32.
75. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-8.
76. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8991-8992):1647-53.
77. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke*. 2012;43(7):1768-74.
78. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9602):1829-39.
79. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68(8):556-62.

80. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet* (London, England). 1998;352(9143):1801-7.
81. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Jr., Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 2004;63(10):1868-75.
82. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(7):1833-9.
83. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):36-41.
84. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama*. 1995;273(18):1421-8.
85. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *Jama*. 2003;289(2):187-93.
86. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003;34(7):1586-92.
87. McDonnell MN, Hillier SL, Judd SE, Yuan Y, Hooker SP, Howard VJ. Association between television viewing time and risk of incident stroke in a general population: Results from the REGARDS study. *Preventive medicine*. 2016;87:1-5.
88. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e6698.
89. D'Elia L, Brajovic M, Klisic A, Breda J. Sodium and Potassium Intake, Knowledge Attitudes and Behaviour Towards Salt Consumption Amongst Adults in Podgorica, Montenegro. 2019;11(1).
90. Brown RE, Riddell MC, Macpherson AK, Canning KL, Kuk JL. The joint association of physical activity, blood-pressure control, and pharmacologic treatment of hypertension for all-cause mortality risk. *American journal of hypertension*. 2013;26(8):1005-10.
91. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2015;49(19):1262-7.
92. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c4249.
93. Mahmoodi BK, Yatsuya H, Matsushita K, Sang Y, Gottesman RF, Astor BC, et al. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke*. 2014;45(7):1925-31.
94. Rowat A, Graham C, Dennis M. Renal dysfunction in stroke patients: a hospital-based cohort study and systematic review. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2014;9(5):633-9.
95. Sandsmark DK, Messe SR, Zhang X, Roy J, Nessel L, Lee Hamm L, et al. Proteinuria, but Not eGFR, Predicts Stroke Risk in Chronic Kidney Disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Stroke*. 2015;46(8):2075-80.
96. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2014;9(8):1017-25.
97. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. *Stroke*. 2014;45(2):438-43.
98. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-88.
99. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Truelsen T, Jensen GB. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2004;94(7):889-94.
100. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1044-9.
101. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007;38(9):2438-45.

102. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b3914.
103. Kittner SJ, Stern BJ, Feese BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *The New England journal of medicine*. 1996;335(11):768-74.
104. Cassella CR, Jagoda A. Ischemic Stroke: Advances in Diagnosis and Management. *Emergency medicine clinics of North America*. 2017;35(4):911-30.
105. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1581-7.
106. Powers WJ RA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 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):e46-e100.
107. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2015;187(12):887-93.
108. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.
109. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevrick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001;22(8):1534-42.
110. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
111. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1317-29.
112. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(3):159-75.
113. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*. 1994;76(2):241-51.
114. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29(6):437-43.
115. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PloS one*. 2014;9(11):e112361.
116. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine*. 2018;97(26):e11138.
117. Gökhan S, Özhasenekler A, Durgun HM, Akil E, Üstündag M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Age (mean±SD; y)*. 2013;67:11.3.
118. Sen Qun1 YTJSZLJJZ, & JGZXDZZCFH, Xingshun Xu1 WG. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Predicts 3-Month Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Neurotox Res* (2017). 2017; 31:444–452.
119. Bornstein NM AB, Karepov VG, Gur AY, Treves TA, Oved M, et al. . The Tel Aviv Stroke Registry,3600 consecutive patients. *Stroke*. 1996;27(10):1770-3.
120. Mayda-Domac F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2010;19(1):66-72.
121. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1985;68(4):419-25.
122. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clinical and laboratory haematology*. 1992;14(4):281-7.
123. Li B, Liu X, Cao ZG, Li Y, Liu TM, Wang RT. Elevated mean platelet volume is associated with silent cerebral infarction. *Internal medicine journal*. 2014;44(7):653-7.
124. Arevalo-Lorido JC, Carretero-Gomez J, Alvarez-Oliva A, Gutierrez-Montano C, Fernandez-Recio JM, Najarro-Diez F. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(4):297-303.

125. Arikanoglu A, Yucel Y, Acar A, Cevik MU, Akil E, Varol S. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(13):1774-7.
126. Tamer D, Fevzi Y, Deniz AE, Cemil K, Fatih B, Cihat Y, et al. The value of serum mean platelet volume in ischaemic stroke patient. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2013;63(12):1509-10.
127. Raymond Farah NS. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2017;00:e22189.
128. Asuman Celikbilek SIaGZ. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Ischemic Cerebrovascular Disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 28: 27–31 (2014).
129. Nitin Goyal MGT, MD; Jason J. Chang, MD; Konark Malhotra, MD; Abhi Pandhi MMFI, MD; Diana Alsbrook, MD; Adam S. Arthur, MD, MPH; Lucas Eliyovich MAVA, MD. Admission Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker of Outcomes in Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke* 2018;49:00-00.
130. Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(7):1169-74.
131. Sungwook Yu HA, Carin Bertmar, Stephen Clarke, Geoffrey Herkes, Martin Krause. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 387 (2018) 115–118.
132. Beomseok Suh DWS, Hyung-Min Kwon, Jae Moon Yun, Hyung-, Kook Yang EA, Hyejin Lee, Jin Ho Park, BeLong Cho. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio and ischemic stroke risk in generally healthy adults. *PloS one*. 2017;12(8):e0183706.
133. Brooks SD, Spears C, Cummings C, VanGilder RL, Stinehart KR, Gutmann L, et al. Admission neutrophil-lymphocyte ratio predicts 90 day outcome after endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(8):578-83.
134. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904-9.
135. Gustavo Saposnik M, MSc F, Amy K. Guzik M, Mathew Reeves P, FAHA, Bruce Ovbiagele M, et al. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale SPAN-100. *Neurology* 2013;80:21–28. 2012.
136. Mazyra M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, 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):1524-31.
137. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2008;17(6):331-3.
138. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(18):1417-23.
139. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Annals of neurology*. 2012;71(5):634-41.
140. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(9):2293-9.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı soyadı: Oğuz Ören

Doğum tarihi: 06.02.1985

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

E-posta adresi: orenoguz@gmail.com

Telefon: 536 983 31 62

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu üniversite: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak.

Mezuniyet tarihi: 2011

İş Tecrübeleri

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar:

Tekirdağ Hayrabolu Devlet Hastanesi

Tekirdağ Beyazköy Aile Sağlığı Merkezi

Bursa Çekirge Devlet Hastanesi

Bursa Özel Esentepe Hastanesi

Bursa 112 Acil Sağlık Hizmetleri

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

9.EKLER

Trombolitik Tedavi Uygulanan Akut İskemik İnme Olguları Hakkında Bilgi Toplama Formu

Tarih:

Ad Soyad:

Yaş:

Cinsiyet:

Geçirilmiş SVO:

Geçirilmiş TİA:

Kardiyak Hastalığı:

Diyabetes Mellitus:

Hipertansiyon:

Sigara Kullanımı:

Hiperlipidemi:

Alkol Kullanımı:

Başvuru Anındaki Nötrofil/Lenfosit oranı:

EKG 'de Atrial Fibrilasyon Bulgusu:

Antiagregan Kullanımı:

Antikoagülan Kullanımı:

Tedavi Başlangıç Kan Basıncı:

Tedavi Başlangıç Kan Şekeri:

Semptom ve Başvuru Anı Arasındaki Süre:

Kapı İğne Süresi:

Semptom ve Tedavi Başlangıç Arasındaki Süre:

Giriş NIH Skoru:

24. Saat NIH Skoru:

ASPECT Skoru:

İnmenin Etiyolojik Alt Tipi:

Kanama Gelişimi:

Kanama Gelişim Süresi:



Evrak Tarih ve Sayısı: 26/07/2018-E.20219

T.C.

BE6PMJCZ



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-020

Konu : Dr. Oğuz ÖREN' in Tez Konusu Onayı

BURSA YÜKSEK İHTİSAS S.U.A.M. MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Acil Tıp Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Oğuz ÖREN' in tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Yunus KARAKOÇ
Dekan V.

	BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
Doküman Kodu: EY. FR. 19	Yayın Tarihi: 23.11.2011	Revizyon Tarihi: 05.11.2015	Revizyon No: 02	Sayfa No: 1 / 3

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Trombolitik Tedavi Uygulanan Akut İskemik İnme Olgularında Nötrofil / Lenfosit Oranının Değerliliği"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2011-KAEK-25 2018/06-42

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	YÜKSEK İHTİSAS EAH KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MİMARŞINAN MH. EMNİYET CD. YILDIRIM/BURSA
	TELEFON	0224 295 50 00
	FAKS	0224 295 52 83
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Halil Kaya			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Ass.Dr. Oğuz ÖREN – Uzm.Dr. Cemile HAKİ			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Acil Tıp - Nöroloji			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DANIŞMAN UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diger ise belirtiniz: Uzmanlık Tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:/Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT

	BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
Doküman Kodu: EY. FR. 19	Yayın Tarihi: 23.11.2011	Revizyon Tarihi: 05.11.2015	Revizyon No: 02	Sayfa No: 2 / 3

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Trombolitik Tedavi Uygulanan Akut İskemik İnme Olgularında Nötrofil / Lenfosit Oranının Değerliliği"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2011-KAEK-25 2018/06-42

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		BAŞVURU DİLEKÇESİ	18.06.2018	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐
KLİNİK ARAŞTIRMALAR/GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR BAŞVURU FORMU		18.06.2018	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
ANABİLİM DALI BAŞKANI VEYA EĞİTİM SORUMLUSU TARAFINDAN ONAYLANAN BELGE		18.06.2018	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		18.06.2018	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU		-	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU		-	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		-	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
İKU VE HELKİNGİ BİLDİRGESİNİN OKUNDUĞUNA DAİR TAAHHÜTNAME		18.06.2018	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
ÖZGEÇMİŞ		3	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
LİTERATÜR		4	-	Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
DİĞER: 1 adet CD						
ÖNERİLER						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2011-KAEK-25 2018/06-42		Tarih: 20.06.2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, Çalışmanın sonlanım raporunun Etik Kurul Başkanlığı'na iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. (İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.)					

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT

	BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
Doküman Kodu: EY. FR. 19	Yayın Tarihi: 23.11.2011	Revizyon Tarihi: 05.11.2015	Revizyon No: 02	Sayfa No: 3 / 3

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	" Trombolitik Tedavi Uygulanan Akut İskemik İnme Olgularında Nötrofil / Lenfosit Oranının Değerliliği"
VARS ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2011-KAEK-25 2018/06-42

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişkisi		Katılım *	İmza
Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT	Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim Görevlisi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.D.Sinem K. KIYICI	Farmakoloji Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Şenol YAVUZ	Kalp Damar Cerrahisi Eğitim Görevlisi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ	Biyokimya Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Fatma Tuba ENGİNDENİZ	Halk Sağlığı Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr.Burcu METİN ÖKMEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Metin GÜÇLÜ	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Eğitim Görevlisi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr.Şeyda Efsun ÖZGÜNAY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr.Şeyhan DÜLGER	Göğüs Hastalıkları Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr.Mustafa Özgür AKÇA	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Halil Erkan SAYAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Nalan KORKMAZ	Biyomedikal Mühendisi	Bursa İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Av.Alper KOÇ	Avukat	Koç Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Av. Cem SATIŞ	Avukat	Bursa İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Ali Berkan GEÇEN	Mühendis	Sağlık Mensubu Olmayan Üye	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT