

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ A.B.D

Dr.Gökhan AYDOĞAN

**NONVALVULER ATRİYAL FİBRİLASYONU
OLAN AKUT İSKEMİK İNME
HASTALARINDA ORAL ANTİKOAGÜLAN
KULLANIMI İLE İNME ŞİDDETİ VE
İNFARKT VOLÜMÜ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Dr.Öğretim.Üyesi Alper EREN

ERZURUM-2020

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ	3
RESİM DİZİNİ	4
ONAY	5
KISALTMALAR DİZİNİ	6
TEŞEKKÜR	8
ÖZET.....	9
ABSTRACT	12
2. GENEL BİLGİLER.....	16
2.1. BEYİN DAMAR HASTALIKLARININ TANIMI	16
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	16
2.3. DEMOGRAFİK OLARAK İNME EPİDEMYOLOJİSİ	17
2.4. İNME FİZYOLOGİSİ.....	18
2.5. BEYİN KAN DOLAŞIMI ANATOMİSİ	19
2.6. İNME RİSK FAKTÖRLERİ.....	20
2.6.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri.....	20
2.6.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri.....	21
2.7. İNME ETİYOLOJİSİ VE SINIFLANDIRILMASI.....	26
2.7.1. Sınıflama.....	26
2.8. BEYİN DAMAR HASTALIKLARIN TANISI.....	36
2.8.1. NIHSS Skalası	37
2.8.2. Tanı Testleri.....	37
2.9. TEDAVİ	40
2.9.1. Hiperakut Evre.....	40
2.9.2. Akut Dönem Profilaktik Tedavi	43
2.10. HEMORAJİK TRANSFORMASYON.....	46
3. MATERYEL VE METOD.....	48
3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	48
3.2. DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	48
3.3. İNME ŞİDDETİ	49
3.4. RADYOLOJİK YÖNTEMLER	51

3.4.1. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi	51
3.4.2. Diffüzyon Mrg	52
3.5. KLİNİK SINIFLAMA	54
3.5.1. İskemik İnfarkt.....	54
3.5.2. Arter Sahasındaki Lezyon Paternine göre evreleme.....	56
3.5.3. Hemorajik Transformasyon	56
3.6. ETİYOLOJİK SINIFLAMA	56
3.7. DİĞER LABORATUAR PARAMETRELERİ	58
3.8. İSTATİSTİKİ ANALİZ	59
4. BULGULAR	60
4.1. AKUT İSKEMİK İNMEDEN SONRASI TEMEL ÖZELLİKLER VE SONUÇ	60
4.2.1. Antikoagülasyonun İnfarkt Volümü İle Arasındaki İlişki	64
4.2.2. Antikoagülasyon Durumuna Göre İnme Şiddetinin Karşılaştırılması	65
4.2.3. Antikoagülasyonun Lezyon Paterni İle Arasındaki İlişki.....	66
4.2.4. Antikoagülasyon ile İnfarkt'ın Arter Sahasına Göre Sınıflamasının Karşılaştırılması	67
4.2.5. NIHSS Skoru İle Hesaplanan İnme Şiddetinin Değerlendirilmesi	69
4.2.6. OCSP Sınıflamasının Değerlendirilmesi	70
4.2.7. Hemorajik Transformasyon	73
TARTIŞMA	76
SONUÇ.....	69
KAYNAKÇA	70

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. CHA ₂ DS ₂ ve CHA ₂ DS ₂ -VAS _C Skalası.....	25
Tablo 2. Kardiyoembolizm Risk Faktörleri	29
Tablo 3. Atrial Fibrilasyonda Tromboembolizm Risk Faktörleri	31
Tablo 4. HAS-BLED Skorlaması.....	32
Tablo 5. Diğer Nedenlere Bağlı İnme	35
Tablo 6. SSS-TOAST Kriterleri ve Kardiyoembolizm	36
Tablo 7. İV tPA Endikasyonları Ve Kontrendikasyonları	42
Tablo 8. NIHSS Skorlaması.....	50
Tablo 9. NIHSS skoruna göre İnme Şiddeti	51
Tablo 10. Modifiye Rankin Skalası	51
Tablo 11. OCSF Sınıflaması	55
Tablo 12. Non-Valvuler AF Hastalarında CHADS ₂ Skoruna Göre İnme Oranı...	57
Tablo 13. CHADS ₂ -VAS _C Skorlaması	57
Tablo 14. 101 NVAF hastasının yaş, NIHSS ve mRS oranları	60
Tablo 15. Yeni tanı AF ile Bilinen AF hasta oranı	60
Tablo 16. VKA'lerinin Teropatik Dozda Kullanım Oranı.....	61
Tablo 17. Teropatik Dozda NOAK Kullanımı.....	62
Tablo 18. Hasta Gruplarının Oranı.....	62
Tablo 19. 101 NVAF Hastasının Oluşturulan Gruplara Göre Demografik Verileri	63
Tablo 20. Hasta Gruplarının Yaş Ortalaması.....	63
Tablo 21. Hasta Gruplarının CHADS ₂ -CHA ₂ DS ₂ VAS _C Skoru.....	64
Tablo 22. Antikoagülasyon Durumuna Göre İnfarkt Volümlerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 23. Antikoagülasyon Durumuna Göre İnfarkt Volümlerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 24. Antikoagülasyon Durumuna Göre İnme Şiddeti	66
Tablo 25. Antikoagülasyon Durumuna Göre İnme Şiddeti	66
Tablo 26. Antikoagülasyon ile Lezyon Paterninin Korelasyonu	67
Tablo 27. Antikoagülasyonun OCSF sınıflamasına Göre İstatistiği.....	68
Tablo 28. Antikoagülasyonun OCSF Sınıflamasında Göre Dağılımı.....	68
Tablo 29. İnme Şiddetinin NIHSS Skoruna Göre Değerlendirilmesi	70
Tablo-30. OCSF Sınıflamasının Nicel Değerler İle Karşılaştırılması	71
Tablo 31. OCSF Sınıflamasının Nitel Değerlerle Karşılaştırılması.....	72
Tablo 32. OCSF Sınıflamasının Küçük Damar Hastalığı İle Korelasyonu	73
Tablo 33. OCSF Sınıflamasına Göre Hemorajik Transformasyon	73
Tablo 34. Antikoagülasyona Göre Hemorajik Transformasyon	74
Tablo-35. Antikoagülasyona Göre Hemorajik Transformasyon	74
Tablo 36. NIHSS skoru İle Hemorajik Transformasyon	75

RESİM DİZİNİ

Resim 1. ASPECT (Alberta Stroke Programme Early CT) skoru hesaplanması..	52
Resim-2. Aynı arter sulama alanında devamlılık gösteren lezyonu olan hastanın DAG kullanılarak Myrian programı ile İnfarkt hacminin ölçülmesi.....	53
Resim-3 Aynı arter sulama alanında multiple lezyonu olan hastanın DAG ile değerlendirilip Myrian programı ile infarkt hacminin ölçülmesi.....	54
Resim 4. Lezyon paterninin sınıflandırılması	56



ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın 28.05.2020 tarih ve 6 nolu toplantısında B.30.2.ATA.0.01.00/1 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr.Gökhan AYDOĞAN'a verilen "**Non Valvuler Akut İskemik İnme Hastalarında OAK Kullanımı ile İnme Şiddeti ve İnfarkt Volümü Arasındaki İlişki**" isimli tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'nun 28.05.2020 tarihli 06 sayılı oturumunun 5 sayılı kararı ile tez olarak çalışılması uygun görölmüştür.



KISALTMALAR DİZİNİ

OAK	: Oral Antikoagölan
NVAF	: Non-Valvuler Atrial Fibrilasyon
NIHSS	: Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası
mRS	: Modifiye Rankin Skalası
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Menyetik Rezonans Görüntüleme
DALY	: Disability Adjusted Life Year; Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
GİA	: Geçici iskemik ataklar
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
MI	: Akut Myokard Enfarktüsü
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Polipeptit
TACİ	: Total anterior sirkölasyon infarktları
PACİ	: Parsiyel anterior sirkölasyon enfarktları
POCİ	: Posteriyor sirkölasyon enfarktları
LACİ	: Laküner Enfarkt
NOAC	: Yeni Nesil Oral Antikoagölan
KDH	: Küçük Damar Hastalığı
rt-PA	: Rekombinant doku plajminojen aktivatörü
VKA	: Vitamin K antagonisti

PAF : Paroksizmal Atrial Fibrilasyon

EKO : Ekokardiyografi

EKG : Elektrokardiyografi

Aİİ : Akut İskemik İnme



TEŞEKKÜR

Bilime karşı olan azmi, tutkusu ve titizliği ile her zaman örnek alacağım tezimin tüm aşamalarında bütün hoşgörüsü ile beni destekleyen değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Alper EREN'e

Nöroloji ihtisasım boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerini benden esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Doç.Dr.Mustafa Ceylan , Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri Koçak, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Şimşek, Dr. Öğr. Üyesi Nuray Bilge ve Dr. Öğr. Üyesi Recep Yevgi ve ayrıca Prof.Dr.İbrahim İyigün ve Doç.Dr.Gökhan Özdemir'e

Bu zorlu dönemde beraber çalıştığım Nazım, Hasan, Yasemin, Yunus Emre, Merve, Ravza ve Cafer abi'ye,

İyi ve kötü günleri beraber paylaştığımız AÜTF Nöroloji AD'nda görevli hemşire ve personele,

Eğitim ve öğretim hayatımda bana şimdiye kadar maddi ve manevi olarak sonsuz destek olan canım babam, annem ve sevgili kardeşlerime, hayatıma eli değmiş tüm iyi insanlara teşekkür eder saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gökhan AYDOĞAN

ÖZET

Nonvalvuler Atrial Fibrilasyonu Olan Akut İskemik İnme Hastalarında Oral Antikoagülan Kullanımı ile İnme Şiddeti ve İnfarkt Volümü Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Atrial fibrilasyon (AF) kardiyembolizime bağlı gelişen inmelerin en önemli nedenidir ve AF'a bağlı inmelerde infarkt volümü daha geniş ve buna bağlı olarak oluşan klinik ve disabilite daha ağırdır. Oral antikoagülasyon AF'lu hastalarda etkin bir tedavidir ve iskemik inme sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltır. Bu çalışmada AF'a bağlı kardiyembolik inme geçiren hastaların oral antikoagülasyon durumlarıyla, inme şiddeti ve infarkt volümleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize akut iskemik inme tanısıyla başvuran 101 nonvalvüler AF hastası çalışmaya alındı ve OAK ilaç kullanım durumlarına göre gruplandırıldı. OAK kullanmayanlar (ilacı bırakmış ya da yeni tanı AF), yetersiz dozda varfarin kullananlar (70 yaş altı; $INR \leq 2,0$, 70 yaş üzeri; $INR \leq 1,6$), yeterli dozda varfarin kullananlar (70 yaş altı; $INR \geq 2,0$, 70 yaş üzeri; $INR \geq 1,6$) ve Non-vitamin K oral antikoagülan (NOAK) kullanan hastalar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Sonrasında OAK kullanmayanlar ile yetersiz varfarin kullananlar ve yeterli doz varfarin kullananlar ile NOAK kullananlar birleştirilerek 2 grup oluşturuldu. Antikoagülasyon durumuna göre ayırdığımız hasta gruplarında demografik özellikler, inme risk faktörleri, CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skorları, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, görüntüleme bulguları hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi ve hasta grupları özellikle inme şiddeti ve infarkt volümü açısından karşılaştırıldı. İnme şiddetinin değerlendirilmesinde başvurudaki The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) skorları kullanıldı. İnfarkt volümleri başvuruda ve/veya ilk 24 saat içerisinde çekilen difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanılarak yarı otomatik olarak ölçüldü.

Bulgular: 101 NVAf'li inme hastasının başlangıç özellikleri $72,92 \pm 9,04$ yıl, 64(%63,3) kadın, NIHSS skoru 8 (medyan), infarkt volümü 11,8 (medyan) olarak hesaplandı. 79(%79,7) hastada bilinen AF vardı ve 22(%22,2) hastaya inme sonrası AF tanısı konuldu. 24(%24,2) hastada varfarin kullanımı vardı ve bunların

5(%25)'inde teropatik aralıktaydı ($INR \geq 2,0$). 55(%55,5) hastada NOAK kullanımı vardı ve bunların 30(%55) düzenli kullanılmaktaydı. Yaş, cinsiyet, CHADS₂ ve CHA₂DS₂VAS_C skoru 4 grupta da benzerdi. İnme şiddeti açısından karşılaştırıldığında OAK kullanımı olmayan hastalarda NIHSS skoru (mean $10,57 \pm 5,57$, medyan 9 p 0,029), yetersiz varfarin alanlarda (mean $9,44 \pm 4,67$, medyan 8,50 p 0,029), yeterli dozda varfarin alanlarda (mean $8,83 \pm 6,82$, medyan 6,50 p 0,029) ve NOAK kullananlarda (mean $7,20 \pm 5,93$, medyan 5,00 p 0,029) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

İnfarkt volümü OAK kullanımı olmayan hastalarda $22,20 \text{ cm}^3$ (medyan), yetersiz varfarin alanlarda $12,95 \text{ cm}^3$ (medyan), teropatik dozda varfarin alanlarda $2,25 \text{ cm}^3$ (medyan) ve NOAK kullananlarda $4,40 \text{ cm}^3$ (medyan) olarak hesaplandı. OAK kullanımı olmayan hastalarda ölçülen infarkt volümleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek çıktı(F,ki-kare p 0,039). Grup 1 ve 2 birleştirildi (OAK amayanlar ve yetersiz varfarin alanlar), Grup 3 ve 4 birleştirildi (yeterli varfarin alanlar ve NOAK alanlar) ve bu iki grup karşılaştırıldı. Grup 1+2 (OAK amayanlar ve yetersiz VKA alanlar)'nin infarkt volümü median değeri $16,90 \text{ cm}^3$, grup 3+4(yeterli varfarin alanlar ve NOAK alanlar)'ün infarkt volümü median değeri $3,50 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü ve 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(F,ki-kare p 0,005).

Tartışma ve sonuç: AF en sık görülen süreğen taşiaritmidir ve artmış kardiyovasküler morbidite, mortalite ve en önemlisi önlenabilir inme ile ilişkilidir. Genel olarak AF, inme riskini beş kat artırır ancak bu risk, belirli inme risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak değişir. Bizim çalışma gruplarımız inme risk faktörlerinin değerlendirildiği CHADS₂ ve CHA₂DS₂VAS_C skorları açısından benzerdi. AF'li hastanın yönetiminde, inme ön planda olmak üzere embolik komplikasyonların engellenmesinde antikoagülan tedavi büyük önem taşımaktadır. İkincil koruma perspektifinde AF ilişkili rekürren inmenin önlenmesinde tüm inme hastaları, tedaviye engel bir kontrendikasyon olmadığı takdirde antikoagülan tedavi adayıdır. Antikoagülan tedavi inmenin birincil ve ikincil korumasında önemli olduğu kadar yakın zamanda yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi inme geçiren hastalarda inme şiddetinde ve infarkt volümlerinde azalmaya yol açmaktadır. Çalışmamızda akut iskemik inme ile başvuran NVAF hastalarında; antikoagülan

tedavi kullananların inme şiddeti ve infarkt volümünün azaldığı, mortalite ve morbidite oranında iyileşmeler sağlandığı gösterilmiştir. Sonuç olarak oral antikoagülan tedaviler hem genel inme prevalansında azalmaya yol açmaları hem de geçirilen inmenin şiddetinin daha hafif olması nedeniyle toplum sağlığı açısından çağdaş bir gereklilik olarak algılanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, atrial fibrilasyon, antikoagülan tedavi, infarkt volümü, NIHSS skoru



ABSTRACT

Relationship Between Using of Oral Anticoagulant and Stroke Severity and Infarct Volume in Acute Ischemic Stroke Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

Introduction and Purpose: Atrial fibrillation (AF) is the most important cause of strokes attached to cardioembolism, and in strokes attached to AF, the infarct volume is larger, and the clinical and disability resulting from this are more severe. Oral anticoagulation is an effective treatment for patients with AF and reduces morbidity and mortality after ischemic stroke. In this study, we aimed to investigate the relationship among oral anticoagulation status, stroke severity and infarct volumes of patients with cardioembolic stroke attached to AF.

Materials and Methods: 101 nonvalvular AF patients were admitted to our clinic with the diagnosis of acute ischemic stroke, and they were grouped according to the cases of using OAC drug. Those who do not use OAC (drug discontinued or newly diagnosed AF), those who use insufficient dose of warfarin ($\text{INR} \leq 2.0$ below 70 years old, $\text{INR} \leq 1.6$ over 70 years), those who use warfarin at sufficient doses ($\text{INR} \geq 2.0$, Patients below 70 years old, $\text{INR} \geq 1.6$ over 70 years), and those who use non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) were divided into 4 groups. Afterwards, two groups were formed by combining those who did not use OAC with those who used insufficient warfarin and those who used sufficient warfarin with those who used NOAC. In the patient groups that we separated according to anticoagulation status, demographic characteristics, stroke risk factors, CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores, clinical features, laboratory parameters, visualization symptoms from patient files, were recorded retrospectively, and patient groups were compared especially in terms of stroke severity and infarct volume. The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores on admission were used to assess the severity of stroke. Infarct volumes were measured by using diffusion-weighted visualization at admission and / or within the first 24 hours.

Symptoms: The beginning features of stroke patient with 101 NVAf were calculated as [72.92 ± 9.04 years, 64 (63.3%) women, NIHSS score 8 (median), infarct volume 11,8 (median)]. 79 (79.7%) patients had known AF, and 22 (22.2%) patients were diagnosed with AF after stroke. Warfarin was used in 24 (24.2%) patients and 5 (5.05%) of them were in the therapeutic range (INR ≥ 2.0). 55 (55.5%) patients had using of NOAC and 30 (30.3%) of them were using it regularly. Age, gender, CHADS2 and CHA2DS2VASc score were similar in all 4 groups. When compared in terms of stroke severity, the NIHSS score in patients without using of OAC [mean 10.57 ± 5.57, median 9 p 0.029], in insufficient warfarin [mean 9.44 ± 4.67, median 8.50 p 0.029], in using warfarin at adequate dose [mean 8.83 ± 6.82, median 6.50 p 0.029] and in using NOAC [mean 7.20 ± 5.93, median 5.00 p 0.029] and the difference was statistically significant.

Infarct volume was calculated as 22.20 cm³ (median) in patients who did not use OAC, 12.95 cm³ in insufficient warfarin, 2.25 cm³ in those taking warfarin at therapeutic dose and 4.40 cm³ in patients using NOAC. The measured infarct volumes were significantly higher in patients without using OAC compared to other groups [F, chi-square p 0.039]. Groups 1 and 2 combined. Group 3 (those who did not take OAC and those who took insufficient warfarin) and Group 4 (those who took sufficient warfarin and took NOAC) were combined and they were compared. The median value of infarct volume in the first group (those who did not take OAC and those who take insufficient VKA) was 16.90 cm³, the infarct volume median value of the second group (who took sufficient warfarin and NOAC) was 3.50 cm³, and the difference between the 2 groups was again statistically significant. [F, chi-square p 0.005].

Discussion and result: AF is the most common chronic tachyarrhythmia and is associated with increased cardiovascular morbidity, mortality and most importantly preventable stroke. Generally, AF increases the risk of stroke five times, but this risk varies depending on the presence of certain stroke risk factors. Our study groups were similar in terms of CHADS2 and CHA2DS2VASc scores in which stroke risk factors were evaluated. In the management of the patient with AF, anticoagulant treatment has got a great importance in preventing embolic complications, especially stroke. In the prevention of AF-associated recurrent

stroke in secondary prevention perspective, all stroke patients are candidates for anticoagulant treatment, unless there is a contraindication which is an obstacle for the treatment. Anticoagulant treatment is important in primary and secondary prevention of stroke, as well as causing a decrease in stroke severity and infarct volumes in stroke patients, as shown in recent studies. In our study, it was shown that stroke severity and infarct volume decreased, and mortality and morbidity rates were improved in patients with AF who presented with acute ischemic stroke under anticoagulant treatment. In conclusion, oral anticoagulant treatments should be perceived as a contemporary necessity in terms of public health, because they cause a decrease in the general stroke prevalence and the severity of the previous stroke is less.

Keywords: Ischemic stroke, atrial fibrillation, anticoagulant treatment, Infarct volume, NIHSS score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme merkezi sinir siteminde iskemi veya hemorajinin neden olduğu akut nörolojik disfonksiyondur. Tüm inmelerin yaklaşık %80'i iskemik karakterdedir[1]. İnme özellikle altmış yaş üstü bireylerde kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada ölüm nedeni olup ayrıca sakatlık ve işgücü kaybının birinci nedenidir[2].

Gelişmekte olan ülkelerde sağlıkta değişimin olmasına rağmen; gelişmiş ülkelere nazaran daha geriden gelinmesi ve yaşlı nüfusun giderek artmasına bağlı olarak inmenin artacağı ön görülmektedir[3]. İnsidans, ölüm ve DALY(Disability Adjusted Life Year,Engelliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı)'deki bu artış devam ettiği takdirde 2030 yılında 70 milyon inmeli, inmeye bağlı 12 milyon ölüm ve 200 milyondan fazla DALY kaybı beklenmektedir[4].

Kardiyoembolik inme diğer iskemik inmelere göre daha sık görülmekte ve bütün iskemik inmelerin yaklaşık %20-30'unu oluşturmaktadır[5]. Kardiyoembolik inmelerin en az yarısı atriyal fibrilasyon (AF)'a bağlıdır ve AF varlığı inme riskini en az 5 kat artırmaktadır. Nonvalvüler AF en sık görülen kardiyak aritmidir[6, 7] . Yaş ilerledikçe AF prevalansı artmakta olup 80 yaş üzerinde bu oran %24'e kadar çıkmaktadır. İleri yaşlardaki inmeler için AF anlamlı bir risk faktörüdür[6]. AF bağlı inmelerde infarkt volümü daha geniş ve buna bağlı olarak da oluşan klinik ve disabilite daha ağırdır[8].

İnme mortalite ve morbidite açısından çok riksli bir hastalık olmakla birlikte, bu hastalığın kanıtlanmış risk faktörlerine karşı önlem alınması da koruyucu hekimlik açısından çok önemlidir. AF kardiyoembolizime bağlı gelişen inmelerin en önemli prevelansına sahiptir ve tedavisinde kullanılan Oral Antikoagülan(OAK)'ların etkisinin gösterilmiş olması çok önemlidir. Mevcut çalışmamızda AF'a bağlı kardiyoembolik inme geçiren hastalarda OAK kullanım durumlarıyla inme şiddeti (NIHSS ve mRS skorları kullanıldı) ve infarkt volümü (difüzyon MRG kullanıldı) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEYİN DAMAR HASTALIKLARININ TANIMI

İnmenin güncel tanımı 1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır ve hala kullanımdadır. Bu tanıma göre inme; “non-vasküler nedenlere bağlı olmadan vasküler kaynaklı, ani gelişen ve fokal ya da global serebral fonksiyon kaybına yol açan klinik bulgulardır”. Semptomlar 24 saatten uzun sürer hatta ölümle bile sonuçlanabilir [9]. İnme tromboz, emboli, sistemik hipoperfüzyona bağlı gelişmişse iskemik, intraserebral kanama ve subaraknoid kanamaya bağlı gelişmişse hemorajik inme adını alır [10]. Tüm inmelerin yaklaşık %80’i iskemik karakterdedir [1] . İnme özellikle altmış yaş üstü bireylerde kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir, sakatlık ve işgücü kaybının birinci nedenidir[11]

Geçici iskemik ataklar (GİA)- “transient” iskemik ataklar (TİA)- terimi iskemik olduğu düşünülen, genellikle bir damar alanına lokalize olan, kısa (tanım gereği en fazla 24 saat), kalıcı parankimal hasar oluşturmada, geçici fokal serebral fonksiyon kaybının gözlemlendiği klinik sendromun adıdır. Semptomların kısa sürmesi iskeminin geçici olmasına bağlı olabilir ancak beyinde kalıcı hasar oluşan hastalarda da semptomlar kısa bir süre içinde gerileyebilir[12]. İnme sonrası nörolojik defisitini ölçülmesi kullanılan ilaç, girişim veya ameliyatın etkinliğini göstermek için çok önemlidir. Bu nedenle kullanılan Modifiye Rankin Skalası(mRS) kabul gören bir engellilik ölçeğidir[13] . Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası (NIHSS) akut iskemik inmenin şiddetini belirlemede kullanılır[14].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

İnme epidemiyolojisi ile ilgili son 30 yılda yapılmış olan çalışmalarda farklı coğrafyalar, ekonomik gelir dağılımı ve gelişmişlik düzeyine göre ülkelerdeki prevalans, insidans, ölüm oranı ve DALY(Dasability Adjusted Life Year; Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı) ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır. DALY sağlık kaybı ölçütü olup ölüme neden olan veya olmayan herhangi bir hastalık nedeni ile kaybedilmiş yılları göstermektedir. Bir hastalığın toplumsal

yükünü gösteren ve herbir DALY sağlıklı bir yaşamdan kaybedilen bir yıla denk gelmektedir [10] .

Dünyada görülen ölümlerin % 11.8'i inmeye bağlı olup , mortalite oranı %14,8 olan koroner arter hastalıklarından sonra ikinci sırada en sık ölüm nedenidir. İnme DALY kayıplarının gelişmekte olan ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde üçüncü en sık nedenidir [15]. Ülkemizde inme ölüm oranı olarak ikinci sırada, DALY kayıplarında ise üçüncü sıradadır. Ülkemizde inme insidansı 177/100.000 ve prevelansı 254/100.00 olarak bildirilmiştir. Her yıl 132.000 inme olgusu bildirilmiş ve 191.000 kişi inmeye bağlı komplikasyonlarla yaşamına devam etmektedir [16] .

Gelişmekte olan ülkelerde sağlıkta değişimin olmasına rağmen; gelişmiş ülkelere nazaran daha geriden gelinmesi ve yaşlı nüfusun giderek artmasına bağlı olarak inmenin artacağı ön görülmektedir [3]. İnsidans, ölüm ve DALY'deki bu artış devam ettiği takdirde 2030 yılında 70 milyon inmeli, inmeye bağlı 12 milyon ölüm ve 200 milyondan fazla DALY kaybı beklenmektedir [4]. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de beklenen yaşam süresinde artış gözlenmektedir. Türkiye istatistik kurumunun verilerine göre beklenen yaşam süresi 2018 yılında erkek; 75,6 kadın; 80,9 olarak beklenmektedir. Bu değerler ülkemizde inmenin önlenmesinin çok önemli olduğunu açıkça göstermektedir [17] .

2.3. DEMOGRAFİK OLARAK İNME EPİDEMYOLOJİSİ

Dünya genelinde tüm inmelerin % 87'si iskemik, %10'nu intraserebral hemoraji, %3 oranında ise SAK oluşturmaktadır [18]. Ortalama yaşam süresinin artması ile inme prevelansında artış söz konusudur. 65 yaş ve üstü kişilerde iskemik inme prevelansı 300/100.000 , hemorajik inme prevelansı ise 116/100.000 olarak gözlenmiştir [15]. 65 yaş ve altı kişilerde iskemik inme prevelansı 176/100.00, hemorajik inme prevelansı 90/100.000 olarak gözlenmiştir [19].

İnme insidansı yaşa bağlı olarak dekadların artması ile progresif bir şekilde artış göstermektedir. 35-44 yaş aralığında yılda 30-120 /100.000 iken, 65-75 yaş arası 670-970/100.000 kişi- yıl olarak belirgin bir artış göstermiştir. Cinsiyet olarak inme insidansı erkeklerde 133/100.000 kişi-yıl , kadınlarda 99/100.000 kişi-

yıl olarak gözlenmiştir. Hemorajik inme insidansı erkeklerde 65/100.000 kişi-yıl, kadınlarda ise 46/100.000 kişi-yıl olarak gözlenmiştir [20].

2.4. İNME FİZYOLOGİSİ

Beyin metabolik olarak çok aktif bir organ olup normalde dolaşımda olan kanın % 20'sini, glukozun % 17'sini ve oksijenin de % 20'sini kullanmaktadır. Serebral kan akımı dakikada 50 ml'dir[21]. Beyin hipoksiye çok duyarlıdır ve kan akımında olan bir kesinti ile 6-8 dakika arasında iskemiye hassas alanlarda kalıcı hasar gelişir. Prognozu iskeminin süresi ve şiddeti belirler [22]

Kortikal kan akımında normal değerin yarısına kadar olan bir düşüşte, serebral otonöregülasyon mekanizmaları devreye girerek iskemik lezyon oluşumu önlenir. Eşik değeri olan % 50'den daha fazla düşme olması; GİA ve iskemik infarkt ile sonuçlanır[22-24]

Beyine giden damalarda oluşan herhangi bir tıkanıklık beyin dokusunda nekroza yol açar. Bu nekrotik alan çevresindeki doku kollateral damarlar tarafından beslenir. Nekrotik doku etrafında kan akımı azalmış, kalıcı hasarın henüz oluşmadığı bu dinamik bölgelere penumbra denir. Beyin kan akımı azaldığında, beyindeki adenozintrifosfat (ATP) hızla tükenir ve anoksik depolarizasyon sonucu hücre içindeki kalsiyum miktarı artar. Kalsiyum artışıyla; proteaz, kinaz, endonükleaz gibi katabolik enzimler aktive olur. Ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit, hücre ölümünü kolaylaştırır[21, 23].

Son yıllarda yapılan araştırmalarda inme sonrası gelişen inflamasyonun, akut dönemde beyin hasarını tetiklediğine dair birçok kanıt sunulmuştur. Oluşan inflamatuvar yanıt, serebral iskemi sonrası lökosit ve mikrogliaların aktivasyonu ile immün cevabı tetikler. Sonuç olarak oluşan reaktif oksijen radikalleri, inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasını sağlar. Sitokin ve kemokinler, lökosit aktivasyonuna yol açarak daha çok sitotoksik ajanın salgılanmasına neden olurlar. Sonuç olarak ortaya çıkan bu maddeler, kan beyin bariyeri ve hücre duvarına verdiği hasarla, hücre zedelenmesini kolaylaştırır. Deneysel inme çalışmalarında inflamatuvar sürecin herhangi bir dönemde durdurulmasının, beyin hasarını azalttığı görülmüştür[25].

2.5. BEYİN KAN DOLAŞIMI ANATOMİSİ

Beyin; arcus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını karotis interna dalları, infratentoryel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoryel yapılarından oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar. Supratentoryel bölgeyi besleyen a.carotis interna (ICA), a.carotis communis'in (CCA) dalıdır. A.carotis communis solda doğrudan arcus aorta'nın dalı olarak çıkar. Sağ a.carotis communis ise a.anonyma'nın bir dalıdır. A.carotis communis servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. A.carotis externa(ECA) ve dalları tiroid bezi, yüz, saçlı deri ve dura mater gibi yapıların kanlanması sağlarken a.carotis interna servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakranyal bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra orta kafa çukurundaki dura materi delerek kavernöz sinüsün içine girer. Arter daha sonra kavernöz sinüsü oluşturan diğer dura yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. Arter intrakavernöz bölge çıkışında oftalmik arteri daha sonra sırasıyla posterior komünikan arter(PCoA) ve anterior koroidal arteri(AChA) verir. Supraklinoid karotis interna frontobazal bölgede a.cerebri anterior(ACA) ve a.cerebri media(MCA) olarak iki uç dala ayrılır. MCA, üst dal(süperior division) ve alt dal(inferior division) olmak üzere iki uç dala ayrılarak sonlanır. A.cerebri anterior, karotis internadan ayrıldıktan sonra orta hatta yönelir ve hemisferlerin iç yüzünde medyal orbitofrontal, frontopolar, perikallosal ve kallosomarginal dallarını verir.

Vertebrobaziler sistem dolaşımını a.subclavia'nın dalı olan vertebral arterler(VA) sağlar. Sağ a.subclavia, CCA gibi brakiosefalik trunkustan, solda ise doğrudan arcus aorta'dan ayrılır. Vertebral arter foramen magnumun anterolateral bölümünde durayı delerek subaraknoid aralığa girer. Subaraknoid aralığa girdikten sonra öne yukarı yönelerek bulbus ön yüzünde karşı taraftan gelen vertebral arter ile birleşerek baziler arteri(BA) oluşturur. Vertebral arterin intradural segmentinden a.cerebellaris posterior inferior(PICA) çıkar. Baziler arter beyin sapı boyunca beyin sapının ön orta bölümünü sulayan kısa perforan dallar ile beyin sapını çevreleyen kısa ve uzun sirkumferensiyel dallar verir. Baziler arterden ayrılan uzun

sirkumferensiyal arterler, a.cerebellaris anterior inferior(AICA) ve a.cerebellaris superior(SCA) adını alır. Baziler arter genellikle a.cerebri posterior'leri(PCA) vererek sonlanır.

Beynin dolaşımını sağlayan arterler arasında çok sayıda anastomoz olanakları vardır. İntrakranyal bölgede her iki karotis sistemi ve vertebrobaziler sistem ile karotis sistemi arasında gerektiğinde devreye giren kollateral dolaşımı Willis poligonu sağlar. Yine kranyoservikal damarların ekstrakranyal ve intrakranyal parçaları arasında oluşan fizyolojik bağlantılar; karotis ve vertebral arterlerin tıkanması gibi durumlarda intrakranyal dolaşıma katkıda bulunan anastomozlardır[26] .

2.6. İNME RİSK FAKTÖRLERİ

Beyin Damar Hastalıklarının(BDH) risk faktörlerinin ülkemizde yaygınlığının belirlenmesi, risk faktörleri ile olan ilişkisi, iş gücü kaybı, ölüm hızlarındaki etkisi ve gelecekteki durumun değerlendirilebilmesi açısından çok önemlidir[27]. İskemik İnme etiyolojik olarak değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. Değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk olarak sıralanırken değiştirilebilen risk faktörleri; hipertansiyon, diabetes mellitus , kardiyembolizm(AF ve diğer nedenler), sigara, alkol, diyet, fiziksel inaktivite, bel/kalça oranı, hiperhomosisteinemi, psikososyal nedenler, genetik, hava kirliliği, dislipidemi, metabolik sendrom, obezite, enfeksiyon, uykuda solunum bozuklukları, ilaç/madde kullanımı, alkol, karotis stenozu olarak gösterilmiştir [28]

2.6.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş : Yaş ilerledikçe inme insidansı artmaktadır. 55 yaşından sonra inme insidansı her dekatta iki kat artmaktadır[29].

Cinsiyet : İnme erkeklerde kadınlara nazaran daha çok görülmektedir. Ancak yapılan istatistiksel çalışmalarda 35-44 yaş arası ve 85 yaşın üstünde kadınlarda daha sık gözlenmiştir. Genç yaşta sık görülmesinin nedeni oral kontrasepsiyona ve gebeliğe bağlanmış olup, erkeklerde kardiyovasküler hastalıklar sebebi ile erken yaşta ölmesi nedeni ile 85 yaş üzeri kadınlarda inme insidansı daha yüksek bulunmuştur [29].

İrk/Etnik köken : Siyah ırk ve Asya kökenlilerde beyaz ırka nazaran inme insidansı daha yüksektir [30]. Beyaz ırka nazaran siyahi ırkta 2 kat daha sık ve genç yaşta gözlenmiştir. Ayrıca mortalite oranı daha yüksektir[29]. Siyahi ırkta diyabetes mellitus , hipertansiyon ve obezitenin yaygın olması inme insidansının daha yüksek olmasını açıklamaktadır[31, 32]. Asya kökenli(sarı ırk)'lerde intraserebral kanama oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir[30] .

Genetik : Aile öyküsü inme insidansını %30 oranında artırdığı ancak aile bireylerinin yaşam stili, kültürel düzeyleri ve çevresel faktörlerin farklılık göstermesi genetik etkinin etkisini ayırt etmeyi güçleştirmesine rağmen; tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre 1,65 kat fazla olması genetik etkinin önemini vurgulamıştır[29, 33].

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi risk faktörleri hem çevresel hem de genetik etkiye bağlı olduğu gözlenmiştir[34, 35]. Nadir genetik hastalıklarda da inme görülebilmektedir. Bunların arasında özellikle CADASIL(Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Fabry hastalığı Marfan Sendromu, Nörofibromatözis Tip I ve II'de inme riskinin arttığı gösterilmiştir[36, 37]. Ayrıca Metilentetrahidrofolat redüktaz geninde bir ya da daha fazla mutasyon kanda homosistein düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır [38]. Koagülasyon bozuklukları olarak bilinen Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, protein C, protein S eksikliği ve diğer faktör eksiklikleri venöz tromboz riskini arttırmaktadır[39-41]. %10 olguda Lupus antikoagulanı ve Antikardiolipin antikolları ailesel inme risk faktörü olarak gözlenmiştir[42]. Bunların dışında ek olarak arterial diseksiyon, Moyamoya sendromu ve fibromusküler displazi gibi hastalıkların %10-20 kadarı genetik ve ailesel özellik taşımaktadır[43, 44] .

2.6.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.6.2.1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon hem iskemik, hem de hemorajik inme için major risk faktörü oluşturmaktadır[45]. En son yapılan çalışmalarda kan basıncının 140/80 altında tutulması gerektiği gösterilmiştir[46]. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)" çalışmasında izole sistolik hipertansiyonu olan hastalara

kalsiyum kanal blokeri ve plasebo verilmiş, aktif tedavi edilen grupta inme riskinde %42 azalma saptanmıştır [47]. İskemik BDH hastalarının yaklaşık %75'inde ilk 24 saatte kan basıncı yükselme gösterir. Sınırların dışında yüksek ve düşük kan basıncı kötü prognoz lehinedir[48] .

Diyabetes Mellitus: Diyabetes Mellitus(DM) inme için risk faktörü olarak kabul edilmektedir ancak hemorajik inme için risk faktörü olduğu tartışmalıdır.DM özellikle, inme alt tiplerinden büyük arter hastalığına bağlı iskemik inme etiyolojisinde yer alır ve inme riskini 2,45 kat artırdığı bilinmektedir [49] . DM iskemik inme riskini artırır ve özellikle 65 yaş öncesinde daha belirgindir [51]. Antidiyabetik tedaviyle kan şekeri regülasyonu sağlandığında kardiyovasküler hastalık, inme ve periferik arter hastalığı gibi vasküler olayların % 49 oranında azaldığı gösterilmiştir[52]. Diyabet tanısı hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c}) $\geq$ %6,5 ya da açlık kan şekeri $\geq$ 126 ya da 2 saatlik glukoz $\geq$ 200 kriterine göre konmaktadır[53].

Dislipidemi : Total kolesterol , LDL , HDL ve trigliseritler ile ayrı ayrı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda total kolesterolün artması iskemik inme oranını artırdığı gibi azalması hemorajik inme riskini artırmaktadır[54]. İnme ve HDL kolesterol ile trigliseritler arasındaki ters orantı idda edilse de bu konudaki yayınlar çelişkilidir. LDL kolesterol ile alakalı birçok çalışma mevcut olup statin (3-hidroksi -3-metilglutaril Koenzim A redüktaz inhibitörü) tedavisinin % 21 oranında azalttığı gösterilmiştir [55] . Kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda statin başlama sınırı LDL $\geq$ 190 olarak gösterilmiş olup LDL düzeyinde %50'lik bir azalma sağlanmalıdır[56] .

Fiziksel İnaktivite : Fiziksel inaktivite inme riskini % 60 oranında artırır, koroner arter hastalığında bu oran % 45, hipertansiyon için %30 olarak belirlenmiştir[57]. Yapılan gözlemsel çalışmalarda sağlıklı bireylerin haftanın 3 ila 4 günü 40 dk süren orta-hızlı tempoda aerobik egzersiz yapmaları önerilmektedir [58] .

Obezite : Obezite için ölçüm birimi beden kitle indeksi (BKİ) olarak tanımlanmıştır. BKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uznlunluğunun karesine bölünmesi hesaplanmıştır. BKİ $\geq$ 25-29 fazla kilolu, BKİ $\geq$ 30 obez ve BKİ $\geq$ 40 morbid obez olarak tanımlanmıştır[58]. Abdominal obezite

ise bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm üzerinde olmasıdır. Normal insanlarla karşılaştırılma yapıldığında; kilo fazlası olanlarda % 22 , obezlerde ise % 64 oranında inme riski artmıştır [59] .

Sigara : Sigara iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür ve inme riskini 2 kat artırır. Subaraknoid kanama riskini 2-4 kat artırmaktadır[58]. Sigara iskemik inme oluşumunda karotis arter aterosklerozunun oluşumunda etkin olmakla birlikte koagülabilité ve kan viskozitesini artırır, fibrinojeni yükseltir, trombositlerin agregasyonunu artırır ve kan basıncını yükseltir. İnme riski sigaranın bırakılmasından sonra hızla azalmaktadır[60] .

Orak Hücreli Anemi: Orak hücreli anemi prevalansı düşüktür ancak relatif riski 200-400'dür. Homozigot hastalarda inme riski yüksektir ve 20 yaş civarında inme riski %11'dir. Çocukluk döneminde bu risk daha yüksektir ve senelik %1 gibi yüksek bir orana sahiptir [61].

Postmenapozal Hormon Tedavisi: Östradiol ile hormon tedavisinin tekrarlayan inme ve ölüm riskini artırdığı, özellikle de ilk 6 ayda riskin daha yüksek olduğu belirlenmiştir[62].

Kronik İnflamasyon: İnflamasyona bağlı inme riski artmaktadır[29]. CRP düzeyinin yüksek olması inme riskini 2-3 kat artırmaktadır[63]. Ateroskleroz yüksek oranda inflamatuvar bir süreç olup inflamasyon plağın rüptüre olarak semptomatik hale gelmesini kolaylaştırır[29].

Enfeksiyon ve Sepsis : Akut enfeksiyonlar inme için bilinen bir risk faktörüdür . Bazı yaygın bakterial ve viral enfeksiyonların(C.pnömoni ,H.pylori ,H.influenza ,HSV tip 1 ve 2 ,CMV,EBV) ateroskleroza bağlı plakta progresyon oluşturduğu ve uzun dönemde inme riskini artırdığı gösterilmiştir[29]. Sepsis inme için bilinen bir risk faktörüdür. Ağır sepsis altında ortaya çıkan yeni tanı AF inme riskini artırabilmektedir [29].

Böbrek Hastalıkları : Kronik böbrek hastalığı(KBH) inme için tanımlanmış bir risk faktörüdür. GFR (Glomerül Filtrasyon Oranı) ≤ 60 mL/dk/1.73m²) ve albuminüri iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür[64, 65]. GFR'nin 60ml/dk altında inme riski %43 artmaktadır[65]. GFR değerinde her 10ml/dk düşüş inme oranını %7 kadar artırmaktadır[66]. GFR değeri 30ml/dk altında olan iskemik

inmeli hastalarda hemorajik transformasyon oranı artmaktadır[67]. KBH olanlarda proteinüri ve albüminüri olması, GFR den daha iyi bir göstergedir[68]. Albüminüri düzeyi arttıkça inme riskinde belirgin artış görülmektedir. Mekanizması tam olarak endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabilir [65] .

Diyet ve Beslenme: Meyve ve sebzeden zengin buna karşın düşük yağ tüketimi ile beslenmenin inme riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu duruma ek olarak yüksek sodyum alımının inme riskini arttırdığı, yüksek potasyumun ise azalttığı belirtilmektedir[69, 70].

Kardiyovasküler Hastalıklar: Semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar inmenin önemli bir etiyolojik etkenidir. Dilate kardiyomiyopati, kalp kapak hastalıkları, intrakardiyak konjenital defektler riski artırmaktadır[71]. Miyokard infarktüsü AF gelişme riskini artırır ve kardiyojenik emboli kaynağı olabilir. Akut koroner sendrom nadir olarak inme ile ilişkilidir[72].

Atrial Fibrilasyon : Kardiyembolik inme diğer iskemik inmelere göre daha sık görülmektedir ve bütün iskemik inmelerin yaklaşık %20-30'unu oluşturmaktadır [73]. AF varlığı inme riskini en az 5 kat artırmaktadır ve kardiyembolik inmelerin en az yarısı AF bağlıdır. Nonvalvüler AF en sık görülen kardiyak aritmidir[6, 7]. Yaş ilerledikçe AF prevalansında artış gözlenmekte ve 80 yaş üzerinde bu oran %24'e kadar çıkmaktadır. İleri yaşlardaki inmeler için AF anlamlı bir risk faktörüdür[6]. AF hastalarında olası bir tromboemboli riski dolayısı ile oral antikoagülan(OAK) ajanlar kullanılmaktadır. Tedavi kararı verirken tromboemboli ve kanama riski beraber değerlendirilir ve bu durumla alakalı ölçekler mevcuttur. Non-valvuler AF hastalarında tromboemboli riski için CHADS₂ ve CHA₂DS₂VAS_C skalası kullanılmaktadır[74-76](tablo 1)

Tablo 1. CHA₂DS₂ ve CHA₂DS₂-VAS_C skalası[74-76]

CHA ₂ DS ₂ -VAS _C	
C: Konjestif kalp yetmezliği, Sol ventrikül disfonksiyonu 1 puan	S₂: İnme/GİA/Sistemik emboli 2 puan
H: Hipertansiyon olup kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ve antihipertansif kullanıyorsa 1 puan	V : Vasküler hastalık (Eski MI,PAH,Aortik plak 1 puan
A₂: Yaş ≥ 75	A : Yaş $\geq 65-74$
D: Diyabetes mellitus . Açlık kan şekeri 125 üstü veya diyabetik ilaç kullanımı	S_c: Kadın cinsiyet
Tablo 1: Nonvalvuler AF hastalarında CHA ₂ DS ₂ ve CHA ₂ DS ₂ -VAS _C ölçeklerinin karşılaştırılması .Her iki ölçekte iki ve üzeri skorlar riskli durumu belirler ve bu hastaların antikoagülasyon endikasyonu vardır[74] [75, 76].	

Aseptomatik Karotis Stenoza : Karotis arter stenozu ateroskleroza bağlı gelişen ve en sık bifurkasyon bölgesinde oluşan, bütün inmelerin %10-20'sini oluşturan bir arter hastalığıdır. Klinik interarteriel embolizm, tromboz ve ileri darlığın yol açtığı hipoperfüzyona bağlı oluşmaktadır[77] .

2.6.2.2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri

Alkol: Alkol tüketimi ile iskemik inme riski; hafif ya da orta düzeyde alkol tüketimi iskemik inmeden koruyucu iken, çok fazla tüketenlerde inme riski artmaktadır[78].

Hiperhomosisteinemi: Hiperhomosisteinemi venöz tromboz, ateroskleroz ve tromboembolik hastalıklar için bir risk faktörüdür. Yüksek hiperhomosisteinemi arterioskleroz ve serebral tromboemboli , orta hiperhomosisteinemi ise vasküler risk faktörü olarak bildirilmiştir[79].

İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı: Kokain, amfetamin, eroin gibi bağımlılık yapan ilaçların hem iskemik hem de hemorajik inme riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu ilaçlar kan basıncında değişiklik ve infektif endokardit riskini artırması ile emboli riskini artırır. Ayrıca kan viskozitesinde ve platelet agregasyonunda artışı ile inme riskini artırır[80].

Hiperkoagülabite: Edinsel ya da kalıtsal hiperkoagülabite (protein C, protein S eksikliği, FV Leiden mutasyonu, ATIII eksikliği, protrombin gen mutasyonu) inme riskini artırmaktadır[81].

2.7. İNME ETİYOLOJİSİ VE SINIFLANDIRILMASI

İlk sınıflandırma, inmenin patolojisi dikkate alınarak yapılan iskemik ve hemorajik inmedir[25]. Bu sınıflandırmaya ek olarak ileri nöroradyolojik incelemelerin, hematolojik, kardiyolojik ve biyokimyasal tetkiklerin eklenmesi ile lezyonun lokalizasyonu ve gelişim mekanizması göz önüne alınmış ve farklı sınıflamalar ortaya çıkmıştır [22, 82]

İnme sınıflandırılması aşağıda sıralanmıştır [23, 83]

2.7.1. Sınıflama

A. İnme tipleri: İki gruba ayrılır

- a. İskemik (% 60-80)
- b. Hemorajik (Subaraknoid kanama, İntraserebral hemoraji) (% 3-10)

B. Klinik ve etiyolojik özelliklere göre: 5 gruba ayrılır.

- a. Büyük arter ateroskleroza (% 30)
- b. Kardiyoembolizm (% 25)
- c. Küçük arter oklüzyonu (lakün) (% 25)
- d. Belirlenebilen diğer nedenlere bağlı inme (% 5)
- e. Etiyolojisi belirlenemeyen inme (% 15)

C. Oluş mekanizmalarına göre:

- a. Trombotik infarkt
- b. Embolik infarkt
- c. Hemodinamik infarkt

D. Arter sahasına göre: 4 gruba ayrılır.

- a. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACİ)
- b. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACİ)
- c. Posterior sirkülasyon infarktları (POCİ)
- d. Laküner infarktlar (LACİ)

İskemik inmenin etiyolojik sınıflandırmaya dayanılarak alt tipinin belirlenmesi; akut iskemi tedavisinin yanında, prognoz ve korunma yöntemlerinin tespit edilmesi açısından çok önemlidir. Buna rağmen klinik ve nöroradyolojik bulguların iskemik inme alt gruplarının benzerlik göstermesi hasebiyle, etiyolojik sınıflandırma yapılmasında zorluklar yaşanmaktadır[84]. 1991 yılında Bamford ve arkadaşları tarafından klinik özelliklerin ön planda tutulduğu, arter alanına göre anatomik olarak sınıflandırılma yapılmıştır. Lezyonun bulunduğu yere göre yapılan bu sınıflama tedavi açısından yol göstericidir [85] .

Total Anterior Sirkülasyon Sendromu(TACS) klinik olarak 3 komponentten oluşur; hemiparazi(veya hemihipoestezi), disfaji(veya yüksek kortikal disfonksiyon), homonim hemianopsi, Parsiyel Anterior Sirkülasyon Sendromu(PACS) tanım gereği TACS'ın 2 klinik özelliği veya izole disfaji ve parietal lob belirtileri ile başvururlar. Posterior Sirkülasyon Sendromu(POCS); serebellar bulgular veya izole homonim hemianopsi kapsar. Laküner Sendrom (LACS); saf motor inme, saf duyuusal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparazi olarak belirlenmiştir[86].

2.7.1.1. TOAST Sınıflaması

İskemik inmeyi sınıflandırmak üzere en çok kullanılan sınıflama sistemleri; Stroke Data Bank, Lausanne Stroke Registry, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), Stop Stroke Study TOAST (SSS-TOAST), A-S-C-O (Atherosclerosis–Small vessel disease–Cardiac–Other cause) ve Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) olarak sıralanabilir. İlk beşi sınıflandırmayı inme etiyolojisine göre yaparken, sonuncusu anatomik lokalizasyona göre yapmaktadır. Bu alt tiplerden en geniş kullanım alanı olan TOAST sınıflama sistemidir[85, 87-91] .Hastalar bu sınıflamaya göre 5 ana guruba ayrılmıştır ;

- a. Büyük arter ateroskleroza**
- b. Kardiyoembolizm**
- c. Küçük arter oklüzyonu**
- d. Belirlenebilen diğer nedenlere bağlı inme**

e. Etiyolojisi bilinmeyen inme[89]

a) Büyük Arter Ateroskleroza: Aterosklerozun etken olduğu ve klinik bulgulara ek olarak bir büyük arterin %50'den fazla daraldığını ya da tıklandığını göstergesidir. Hastada kortikal , beyin sapı ve cerebellar bulgulara ek olarak sitemik embolizm (zayıf nabız,üfürüm,intermittan kladiksiyo) görülmesidir. Görüntülemeye kliniğı açıklayan 1,5 cm büyük lezyon bulunmalıdır. Ultrasonografi (USG) ve anjiyoda intimal kalınlaşmalar büyük arter ateroskleroz tanısı koydurmaz. Büyük arter skleroza tanısı için önemli bir nokta diğer alt tiplerin hastada bulunmaması (kardiyoembolik inme ana nedeni olan AF gibi) .

Ateroskleroz için arteriyel HT, hiperlipidemi, DM, sigara kullanımı, obezite, alkol tüketimi, radyasyon bilinen risk faktörleridir[91]. İnternal karotid arter (ICA) ve Karotid arter distali en sık tutulan bölgelerdir. Hastaların %10'unda inme öncesinde geçici iskemik atak (GİA) öyküsü bulunur[92].

b) Kardiyoembolizm: Kardiyoembolizm; kardiyak bir embolinin nedenin olduğu serebral arter tıkanmasıdır. Kardiyoembolizme bağlı oluşan iskemik inme oranı % 15-25 olup genç hastalarda ise bu oran % 35'lere kadar çıkabilmektedir [82, 93, 94]. Yalnızca GİA hastalarının alındığı bir çalışmada kardiyoembolizm % 10 olarak bulunmuştur[95]. Kardiyoemboli nedenlerinde yaşa bağlı farklılıklar görülmektedir. AF daha çok ileri yaşlarda sık görülürken, genç yaşlarda kardiyak defektler ön plandadır, çocuklarda ise daha çok konjenital kalp hastalıkları görülür[96].

Tanısal yaklaşımlarda transözofajiyal ekokardiyografinin daha sık kullanılması, kardiyak emboli kaynaklarının saptanma sıklığını artırmıştır. Serebral emboli etkeni olan kardiyak hastalıklar; yüksek ve orta riskli olmak üzere 2 alt guruba ayrılmıştır. Orta riskli olan grup, inme için başka bir etken bulunmaması durumunda, muhtemel kardiyoembolik inme olarak değerlendirilir [94].

Kardiyoembolik inmeler genellikle ani gelişen ve bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Ek olarak epileptik nöbetler sık gözlenir ve nörolojik defisit hızla düzelme kardiyoembolik inmeyi düşündürür. Kranial BT veya MRG'da bir arter alanında kortikal infarklar görülebilir ve/veya multiple enfarkların varlığı ayırıcı tanı için önemlidir[23, 82, 94].

Tetkiklerde inmeye neden olabilecek en az bir kardiyak neden bulunmalıdır. Kardiyolojik risk faktörleri TOAST sınıflamasına göre orta ve yüksek risk faktörü olarak ikiye ayrılmıştır (tablo 2). Bu sınıflamada genç hastalarda orta risk faktörü olarak sınıflandırılan kardiyolojik risk faktörleri yaşlı hastalara göre daha sık saptanır[89].

Tablo 2. Kardiyolojik Risk Faktörleri

Yüksek Risk Faktörleri	Orta Risk Faktörleri
Mekanik prostetik kapak	MVP
AF'li mitral stenoz	Mitral anulus kalsifikasyonu
AF	AF'siz mitral stenoz
Hasta sinüs sendromu	Sol atriyal türbülans
Yeni geçirilmiş MI (≤ 4 hafta)	ASA (Atrial septal defekt/anevrizma)
İntrakardiyak trombüs	PFO (Patent foramen ovale)
Dilate KMP	Atriyal flutter
Akinetik sol ventriküler segment	Biyoprostetik kardiyak kapak
Atriyal miksoma	Non-bakteriyel trombotik endokardit
Enfektif endokardit	KKY
	Hipokinetik sol ventriküler segment
	Geçirilmiş MI (≥ 4 hafta ila ≤ 6 ay)

Atrial Fibrilasyon (AF) : AF en sık görülen süregelen taşiaritmidir ve kardiyak ritim bozuklukları nedeniyle hospitalizasyonların üçte birini oluşturmaktadır. Artmış kardiyovasküler morbidite, mortalite ve önlenabilir inme ile ilişkilidir. AF insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır, genel popülasyonda prevalansı %0,4-1 ve 80 yaş ve üzerinde %8 gibi yüksek oranda görülmektedir. AF özellikle kadınlarda olmak üzere, artmış inme, kalp yetmezliğinde kötüleşme ve tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkilidir. AF olanların mortalite hızı normal sinüs ritminde olan hastaların iki katıdır[97].

AF sıklıkla ileri yaş, hipertansiyon, kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği (KKY), koroner arter hastalığı, fizyolojik stres, ilaçlar, pulmoner emboli, kronik akciğer hastalığı, hipertroidizm, kafein, enfeksiyon ve çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkilidir. AF obezite ve altta yatan muhtemel uyku bozukluğu ile

de ilişkilidir ve bu fenomen sol atrial dilatasyon aracılığı ile olmaktadır. Özellikle kardiyak cerrahiler olmak üzere tüm cerrahiler post operatif AF ile ilişkilidir, risk kardiyak cerrahinin tipine de bağlıdır ve en yüksek risk mitral kapak cerrahisidir ve oranı %35-50'ye ulaşmaktadır. AF'nin devam etmesinin artmış CRP düzeyi ile korele olması inflamasyonun rolünün olduğu ihtimalini artırır[97].

Amerikan College of Cardiology/AHA ve 'European Society of Cardiology atrial fibrilasyonu aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:[98]

Paroksizmal AF: 7 günden kısa süren AF atakları olup ataklar tekrar edebilir.

Persistan AF : 7 günden uzun süren AF atakları

Permenant AF : 1 yıldan uzun süren AF atakları

Non Valvuler AF : Non Valvuler AF(NVAF) herhangi bir kapak hasarının eşlik etmediği AF olarak tanımlanır. Non Valvuler AF en sık gözlenen kardiyak aritmi olup, kardiyembolik inme riskini en az 5 kat artırır. AF inmenin şiddeti, rekürrensi ve buna bağlı ölümler için bağımsız risk faktörüdür. AF si olan iskemik inmelerin 5 yıllık surveyi %39'dur ve rekürrens oranı %21'dir. Yapılan çalışmalarda 5 yılın sonunda bağımsız şekilde yaşayanların oranı %14 olarak belirlenmiştir[99, 100]. AF hastası olup inme geçirmiş ve antikoagulan tedavi almayanların rekürrens oranı 2 kat ve inme şiddeti 2,4 kat artmaktadır[101]. Kronik AF ve paroksizmal AF arasında inme riski açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır[102]. Romatizmal kalp kapak hastalıkları daha önceden AF için en sık etken olarak görülüyordu ancak günümüzde HT ve iskemik kalp hastalıkları daha sık etiyolojik etken olarak kabul edilmektedir. Nonvalvüler AF iskemik inme riskini 5 kat artırdığı kabul edilmekte iken valvüler AF'nin ise 17 kat kadar artırdığı gösterilmiştir [23, 94]. AF'li bir hastada rölatif inme riski antikoagulan tedavi alıp almaması ile doğrudan ilişkilidir ancak AF'li hastalarda yıllık inme görülme sıklığını etkileyen antikoagulan tedavi alıp almama dışında bağımsız diğer etkenler de olduğu gösterilmiştir. Bu faktörler yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, daha önce inme ya da geçici inme atağı geçirmiş olmak, iskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği olarak bilinir. AF'li hastalarda bu bağımsız risk faktörlerinin kullanıldığı birden fazla risk yönetimi şema şeklinde kullanılmaktadır. Bunlardan en sık ve etkili kullanılanı CHA₂DS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skorudur. CHA₂DS₂ skalası düşük riskli hastaları çok iyi değerlendiremediği

için CHA₂DS₂-VASc skalasında daha geniş bir değerlendirme yapılır . CHA₂DS₂-VASc skorlamasında tablo 1 de gösterildiği gibi (C: Konjestif Kalp Yetmezliği:1 H: Hipertansiyon: 1,Yaş ≥ 75 2, D: Diyabetes Mellitus: 1 S: geçirilmiş stroke veya TİA: 2 Vasküler Hastalık (Geçirilmiş MI, Aortik plak, Periferik Arter Darlığı): 1, 65-74 Yaş arası:1, Kadın Cinsiyet :1)[103]. 2020 ESC klavuzunda OAK için uygun olan AF'li hastalarda inmeyi önlemek için NOAK'lar VKA'lara tercih edilir(mekanik kalp kapağı veya orta şiddetli mitral stenozu olan hastalar hariç). İnme riski değerlendirilmesi için başlangıçta düşük inme riski(CHA₂DS₂-VASc skoru erkeklerde 0, kadınlarda 1) olan hastalarda antitrombotik tedavi önerilmemelidir. CHA₂DS₂-VASc skoru erkek:1, kadın:2 ise OAK tedavi önerilir ancak tedavi net, klinik yarar ve hasta tercihleri dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir (sınıf IIa). CHA₂DS₂-VASc skoru erkek ≥ 2 , kadın ≥ 3 ise OAK verilmelidir (sınıf I, düzey a)[104]. Atrial Fibrilasyonda tromboembolizm risk faktörleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(tablo 3) [76]

Tablo 3. Atrial Fibrilasyonda Tromboembolizm Risk Faktörleri

Risk Skoru	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
CHADS ₂	0 Puan	1 – 2 Puan	3-6 Puan
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Risk faktörü yok	1 klinik minör risk faktörü (kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet Vasküler hastalık,65-74 yaş arası	1 majör risk faktör ü(Stroke,TİA yada embolizm ya da ≥ 75 yaş),2 ve üzeri minör risk faktörü(kalp yetmezliği(LVEF $\leq$ 40,hipertansiyon,diyabet,vasküler hastalık,kadın cinsiyet,65-75 yaş arası)

Ekokardiyografi AF' ye bağlı sistemik komplikasyonları öngörmede prognostik araç olarak kullanılabilir. Artmış tromboembolik riskin ekokardiyografik bulguları arasında mitral darlık, sol atrial genişlemesi, azalmış sol ventriküler sistolik fonksiyon, azalmış sol atrial apendiks boşalma velositesi, sol atrial apendiks ve sol atrial trombüs gözlenmektedir[97].

Kanama riskini değerlendirmek için HAS-BLED skalası kullanılır. Bu ölçek oral antikoagülan kullanımında yıllık majör kanama riskini tahmin etmek için kullanılır(tablo-4)[105]. HAS-BLED skorlamasında 3 ve üzeri skorlar majör kanama riski içerir. Kanama riski skorlamasındaki yüksek skorlar, antikoagülan tedaviden kaçınmak için değil ilaç seçimi ve doz ayarlaması için yapılır. Antikoagülasyon ihtiyacı olan ve kanama riski olan hastalarda riski artıran faktörler(labil INR,hipertansiyon,alkol) iyi denetlenmelidir [105].

Tablo 4. HAS-BLED Skorlaması

HAS-BLED	KLİNİK	SKOR
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal karaciğer ve böbrek fonksiyonu	1 veya 2
S	Stroke	1
B	Bleeding(kanama)	1
L	Labile INR	1
E	Elderly(65 yaş≥)	1
D	Drug or Alkol (Alkol veya ilaç kullanımı)	1 veya 2

Kardiyoembolik inme riski taşıyan diğer kalp hastalıkları: İnme için AF dışındaki diğer ritm bozukluklarının da risk faktörü olduğu bilinmektedir. Hasta sinüs sendromu 75 yaş üstü erkeklerde % 2,9 oranında, kadınlarda ise % 1,5 kadar görüldüğü bilinmektedir. Hasta sinüs sendromu olanlarda sistemik emboli riski % 14-18 arasındadır, ayrıca çoğunda AF veya atriyal flutter de vardır. Bu hastalarda ortaya çıkan atriyal fonksiyon bozukluğu inme için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda diğer bir ritm bozukluğu olan atriyal flutter için yıllık inme riski % 1,6 olarak gösterilmiştir. Atriyal flutter olan hastaların AF olan hastalar gibi tedavi edilmesi önerilmektedir, çünkü bu hastalarda sık olarak paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) atakları görülmektedir[94, 106].

Mekanik veya biyoprotez olan protez kalp kapakları, trombosit aktivasyonu ve adezyonuna yol açarak trombüs oluşumunu tetikleyebilir. Mekanik kalp kapağı olanlarda yıllık emboli riski; tedavisiz olanlarda % 4, antiagregan kullananlarda % 2, antikoagülan tedavi alanlarda ise % 1 oranındadır. Mitral mekanik kapaklarda

emboli gelişim riski daha yüksektir, çünkü mitral kapak takılan hastaların sol atrium çapı daha geniş ve AF görülme oranı daha sıktır. Mekanik kalp kapağı olan hastalarda oral antikoagülan tedaviyle INR düzeyinin 2,5 ile 3,5 arasında tutulması önerilmektedir[23, 94].

Günümüzde azalmakla birlikte romatizmal kalp hastalığı kardiyembolik inme için önemli bir risk faktörüdür. Genellikle mitral kapak etkilenir ve mitral stenoza sıklıkla AF eşlik eder. Mitral stenoz olanlarda yıllık inme riskinin % 1,5 - 4,7 arasında değişmekte olduğu, AF eşlik etmesi durumunda ise bu riskin çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Romatizmal kalp hastalığı ve sistemik emboli olduğu saptanan 194 hastanın incelendiği bir çalışmada, olguların % 97'sinde mitral kapak hastalığı, %90'ında AF saptandı. Sol atrium çapı geniş olan ve mitral stenoz olan hastalarda AF görülme oranı yüksek olduğu için antikoagülan tedavi verilmesi önerilmektedir. Romatizmal mitral regurjitasyon, progresif veya idiyopatik kalsifiye aort stenozu, mitral anulus kalsifikasyonu, mitral valv prolapsusu inmeye neden olabilen diğer valvüler kalp hastalıklarıdır[23, 94].

Akut Myokard Enfarktüsü sonrası inme prevalansı % 1 - 3,2 arasında görülmektedir. Genellikle sol ventrikül içinde oluşan trombüse bağlı embolik inme gelişir. Akut Anterior Myokard Enfarktüsü gelişmesi sonrasında % 20-40 arasında değişen oranlarda sol ventriküler trombüs saptanır. Akut Myokard Enfarktüsü(MI) sonrası trombüs en sık ilk 24 saatte gelişir ve bu nedenle inme erken dönemde daha sık görülür. Akut MI sonrası inme risk faktörleri olarak; AF olması, elektrokardiyografide ST segment yüksekliği ve geçirilmiş inme öyküsü olduğu bildirilmiştir. Akut MI sonrası genellikle antiagregan tedavi verilir, ancak antikoagülan tedavi önerilenler; ejeksiyon fraksiyonu (EF) < % 30 olması, AF bulunması ve geçirilmiş inme öyküsü olanlardır[94, 107, 108]. Kardiyak incelemelerin daha çok kullanılmasıyla paradoksal emboliye bağlı inmeler daha sık görülmektedir ve en sık görülen neden patent foramen ovaledir. Toplumda patent foramen ovalenin sık görülmesi (% 25) nedeniyle inme ile ilişkisi her zaman tespit edilemez. Atriyal septal defekt, pulmoner arteriyovenöz fistül daha nadir görülen paradoksal emboli nedenlerindendir[94, 109]

Kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati, kardiyak trombüse yol açarak serebral emboliye neden olabilir. Kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği olan hastalarda yıllık

inme riskinin % 0,9 ile % 5,5 arasında değiştiği bildirilmektedir. Yapılan Ekokardiyografide(EKO), AF ve geniş sol atrium ile beraber sık görülür ve bu nedenle dikkatli takip edilmelidir. Endokardit ve kardiyak tümörler diğer nadir görülen kardiyembolik inme nedenleridir. Günümüzde ekokardiyografi yöntemlerinin sık kullanılmasıyla, kardiyembolik inme nedenlerinin birçoğu tespit edilebilmektedir[23, 94, 110].

c) K     Damar Hastalığı: İşkemik inmelerin %15-30'unu meydana getirir. Farklı etiyolojilerle ortaya çıkan beynin k     arter, arteriol, kapiller ve ven  lleri etkileyen bir patolojik süreci tanımlar. K     damar hastalığı(KDH) laküner infarkt, beyaz cevher lezyonu gibi yalnızca iskemik patolojileri tanımlamış olsa da artmış kanama riski vardır[111, 112] . Bu kılcal damarlar, beynin metabolik olarak en aktif çekirdeklerinin ve karmaşık beyaz madde ağlarının optimum işleyişini sürdürmek için gereklidir[113]. KDH bağlı kranial MRG(Manyetik Rezonans) bulguları; beyaz cevher ve subkortikal gri cevherde meydana gelen beyaz cevher hipenintensitesi(BCH), k     subkortikal infarkt, laküner infarkt, mikrohemoraji, genişlemiş perivasküler mesafe (PVM) ve atrofi bulgularıdır[114]. İşkemik Serebral İnfarkt s n %25'ini laküner enfartlar oluşturur. Perforan arterlerin iskemisi ve hipoperfüzyonu sonucu oluşur. Tek bir perforan arter alanında subkortikal lezyon oluşması 'lak nner infarkt' olarak tanımlanır. Sıklıkla bazal ganglia( zellikle putamen, talamus, kapsula interna lokasyonunda) ve pons'ta görülür[115, 116]. Laküner infarktın boyutu tutulan arterin çapı ve lokalizasyonuna göre değişir. Ovoid ve yuvarlak görünümde çapı 1,5 cm'e kadar değişim göstermektedir. [115, 117]. Laküner infarktlar p r motor hemiparezi, p r duyusal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizatri-beceriksiz el gibi laküner sendrom olarak adlandırılan klinik bulgulara neden olabilir[84] .

KDH patogenezinde birçok faktör söz konusu olmakla birlikte en çok arteriosklerozis ve serebral amiloid anjiopati patolojisi üzerinde durulmaktadır.[118].

d) Diğer Nedenlere Bağlı İnme: şimdiye kadar anlatılan etiyolojik etkenlerin dışında çok sayıda inme etiyolojisi mevcut olup bunlar %5 kadar k     bir gurubu oluşturur(tablo5) [119]

Tablo 5. Diğer Nedenlere Bağlı İnme

Diseksiyon	Hiperviskozite bozuklukları
Serebral Venöz Tromboz	İlaça bağlı inme
Disemine İntravasküler Koagülasyon	Menenjit
CADASİL	MELAS
Damar duvarı hastalıkları	Segmental vazokonstriksiyon
Fibromusküler Displazi	Orak Hücreli Anemi
Moya-Moya	Trombosit ve hemostaz bozuklukları
Primer Antifosfolit Antikor Sendromu	
Hemostaz bozuklukları	

e) Etiyolojisi Bilinmeyen İnme: Kriptojenik inmeler, başka türlü belirlenemeyen bir nedene bağlı inmelerdir ve tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 25'ini oluşturur[120, 121]. Laküner olmayan kriptojenik inmelerin çoğunun embolik olduğuna dair kanıt vardır[122]. Belirlenmemiş kaynağa ESUS(Embolic Strokes of Undetermined Source)'a ait embolik inmeler, ikincil inmeyi önlemek için antikoagülanlara antiplatelet tedaviden daha fazla yanıt verebilen ortak tromboembolik mekanizmalara sahiptir[120].

TOAST pratik olması nedeniyle geniş kullanım alanı bulmuştur. Ancak nedeni belli olmayan inme grubunda bazı eksiklikler tespit edilmiştir. Örneğin %50'den daha az stenoza neden olan aterom plağı olan ve birden fazla potansiyel inme etiyolojisi olan hastalar da nedeni belli olmayan inme grubuna dahil edilmiştir. Bu durumun etiyolojisi belirsiz grubun olduğundan daha fazla görünmesine neden olması olasıdır. Bu durumun önüne geçmek istenmiş ve etiyolojisi belirsiz inme grubunun oranını azaltmak amacıyla TOAST sınıflama sisteminin, inme alt tipini olasılığına göre (bariz, olası ve mümkün olmak üzere) değerlendiren SSS-TOAST versiyonu geliştirilmiştir (tablo-6) [89].

Tablo 6. SSS-TOAST Kriterleri ve Kardieyoembolizm

Yüksek Risk Faktörleri	Düşük Riskli ya da Riski Bilinmeyen Faktörler
Trombotik Kökenli Emboli Kaynakları: Sol atriyal trombüs¹ Sol ventriküler trombüsa AF¹ Paroksizmal AF¹ Hasta sinüs sendromu¹ Devamlı atriyal flutter Son 1 ayda geçirilmiş MI¹ Romatizmal mitral veya aortik kapak hastalığı¹ Biyoprotetik ve mekanik kalp kapakları¹ EF'si %28'den az kronik MI¹ EF'si %30'dan az semptomatik KKY¹ Dilate KMP² Non-bakteriyel trombotik endokardit² Ağırlıklı Olarak Trombotik Kaynaklı Olmayan Emboliler: Enfektif endokardit¹ Papiller fibroelastom¹ Sol atriyal miksona²	Kardiyak Emboli Kaynakları: Mitral anuler kalsifikasyon¹ PFO² ASA PFO ve ASA Trombüs olmaksızın sol ventriküler anevrizma İzole sol atriyal SEK (MS veya AF olmayacak) Aortik Emboli Kaynakları: Çıkan aorta veya proksimal arkta kompleks aterom¹
1)Sınıf A kanıt düzeyi (prospektif bir çalışma ile elde edilmiş). 2)Sınıf B kanıt düzeyi (verilerin retrospektif olarak gözden geçirilmesi ile elde edilmiş)	

2.8. BEYİN DAMAR HASTALIKLARIN TANISI

Akut iskemik İnme(Aİİ)'de hızlı tanı ve tedavi hastalığın prognozu açısından çok önemlidir. Tanı almış inme hastalarının stabilize edilmesi, medikal ya da cerrahi tedavisinin yapılması, komplikasyonların engellenmesi ve sekonder korumanın yapılması inme bakımının ana unsurunu oluşturur. İnme tedavisindeki gelişmeler sayesinde mortalite oranı düşmüştür[123]. İnme tedavisindeki ilk hedef reperfüzyonun sağlanması ve buna bağlı oluşabilecek mortalite ve morbiditenin azalmasıdır[124].

Acil servise gelen inme hastasının değerlendirilip tedavi edilmesi kısıtlı bir zaman diliminde hızlı hareket etmek gerekir. Anamnez alınırken en önemli nokta semptom başlama zamanıdır. Eğer bilinmiyorsa ve uykudan uyandıktan sonra ortaya çıkmışsa hastanın normal görüldüğü en son zaman semptom başlangıcı olarak kabul edilir.

Vital bulgular değerlendirilir ve sonrasında nörolojik muayene yapılır. Klinik muayenede; hemiparazi, hemihipoestezi, afazi, agnozi, hemianopsi, diplopi, vertigo, nistagmus, ataksi olabilir.

2.8.1. NIHSS Skalası

Yapılan muayenede inme şiddetini değerlendiren NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) skalası hesaplanır. Bu skalada yüksek skor kötüleşmeyi gösterir. NIHSS skoru tedavi ya da girişimsel tedavi için karar vermede aynı zamanda tedavinin sonucunu değerlendirmede önemlidir[125]. NIHSS ile IV tromboliz arasında yapılan bir çalışmada NIHSS skoru 11-12 skorlar intravenöz tromboliz sonrası fonksiyonel bağımsızlığın göstergesi olarak ileri sürülmüştür[126].

2.8.2. Tanı Testleri

2.8.2.1. Labaratuar

İnme şüphesi olan hastalarda öncelikle yapılması gereken labaratuar testleri; kan biyokimyası(glukoz, kan üre azotu, BUN-kreatinin, AST-ALT,Na⁺,K⁺,Ca⁺⁺), tam kan sayımı, INR, aPTT, troponin için kan örneği alınmalıdır. Bu tetkikler hem ayırıcı tanı için(inmeyi taklid eden hipoglisemi semptomları gibi) hemde IV tromboliz düşünülüyorsa mevcut olan herhangi bir kontraendike durumun tespiti(platelet düşüklüğü, INR yüksekliği) için gereklidir. EKG ile tanısı koyulabilen AF hızlıca tespit edilebilir ve kardiyembolizim tanısı koyarak sekonder koruma için bize yol gösterir[127].

2.8.2.2. Görüntüleme

Bilgisayarlı Tomografi(BT): Aİİ'de BT de görünür bir lezyonun ortaya çıkması için birkaç saatin geçmiş olması gerekir ancak hastada kanama veya yer kaplayıcı bir lezyonunu dışlamak ve tedavi kararını vermek için hayati önem taşır. Erken dönemde BT'de dansite kaybı, gri beyaz cevher ayrımında bozulma, sulkal silinme , insüler ribon kaybı, lentiform nükleus kaybı, hiperdens arter işareti gözlenir. Bu değişiklikler çok yaygın ve erken ortaya çıkıyorsa inmenin şiddetli

olduğunu gösterir. Başka önemli bir bulgu tıkanmış damarda hiperintens görünümün olması buna hiperdens arter denir ve büyük damar oklüzyonunu gösterir[127].

BT’de erken iskemik bulguların varlığı ve hiperdens arterin bulunması IV rt-PA ve endovasküler tedavi kararında önemlidir. Yaygın iskemik bulguların olması IV trombolizden yarar görmeyeceği ve sonrasında hemorajik transformasyon riskinin yüksek olacağını gösterir. BT’de orta serebral arterin 1/3 ünden daha fazla hipodansiditenin bulunması, yüksek hemoraji riski nedeni ile reperfüzyon tedavisi alması önerilmez[123]. Hiperdens arter bulgusunun olması IV rt-PA ek olarak endovasküler tedavinin daha yararlı olduğu görülmektedir[128].

İskemik inmede erken BT bulgularının değerlendirilmesinde oluşabilecek bu karışıklıkları önlemek ve objektif değerlendime yapabilmek için Alberta Stroke Programme Early CT (ASPECT) skoru hesaplanması kullanılabilir[129]. Bu skor hesaplanırken BT incelemesi üzerinde orta serebral arter sulama alanı 2 aksiyel kesitte değerlendirilir. İlk kesit talamus, bazal ganglionlar ve kaudat nükleusun görülebildiği bazal ganglionik seviyeden, ikinci kesit ise supraganglionik düzeyde, korona radiata ve sentrum semiovale düzeyinden seçilmelidir. Normal BT bulguları 10 puan olarak kabul edilir ve tanımlanmış olan her bölge için erken iskemi bulgusu varsa 1 puan eksiltir. Bu skoru hesaplarken erken iskemi bulgularının ardışık iki kesitte de izlenebilir olması aranmalı ve parsiyel volüm etkisine dikkat edilmelidir. Toplam skor sıfır olduğunda tüm orta serebral arter sulama sahasının etkilendiği anlaşılır. Yedi puan ve altı skor, tedavi ile yüksek kanama riskini gösterir[129, 130].

BT Anjiyografi: BT anjiyografi ile akut iskemik inmede tedaviyi yönlendirmede kanama dışlanmasından sonra ikinci önemli soruya, büyük damar oklüzyonu olup olmadığına karar verilir. Ayrıca intravasküler trombus lokalizasyonu ve uzunluğu, kollateral akım ve inme nedeni olabilecek ekstrakraniyal aterosklerotik plaklar araştırılır[130, 131].

Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG): MRG’da kranial görüntüleme T1 ağırlıklı görüntüleme, T2 ağırlıklı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme(DAG) ve FLAIR standart sekansları ile değerlendirilir. Bunlar içinde akut iskemiye en sensitif ve spesifik olanı DAG’dır. BT’de görülmeyen arka fossa

lezyonları dakikalar içinde görülebilir. Aİİ tedavisinde vasküler inceleme planlamasında zaman kaybını iyi hesap etmek gerekir. IV rt-PA tedavisinin her saat gecikmesi reperfüzyon şansını %3-4 oranında azaltmaktadır[132]. Endovasküler tedavide de benzer durum mevcut olup, yapılan çalışmalarda reperfüzyon gecikmesinin olduğu her saat için başarı oranı %7-10 azalmakta ve mortalite oranı 2-4 artmaktadır[133]. Proksimal arter oklüzyonu düşünülen bir hastaya IV rt-PA yapılmakta iken BT Anjiyo(BTA) eklenmesi, patolojiyi göstermede ön plana çıkmış ve endovasküler tedavi kararı verilmesinde önemli rol oynamıştır. Kontrastsız BT'ye BTA eklenmesi yeni bir standart model olarak kabul edilmiştir[134].

2.8.2.3. Vital Parametreler

Aİİ'de hipertansiyon hastaların hemen hemen %75'inde görülür[135]. İlk 24 saat kan basıncı $\geq 220/120$ mmHg üzerinde olmadıkça antihipertansif tedavi önerilmez. Antihipertansif verilecekse eğer ilk 24 saatte, mevcut tansiyonun %15-25 'i düşürülmelidir[136]

Kan basıncı $\geq 185/110$ üzerinde ise ve hasta rt-PA için uygunsa dikkatli bir şekilde kan basıncı bu değerin altına düşürülmelidir[137]. Türk Nöroloji Derneğinin yayınlamış olduğu inme klavuzunda Esmolol(IV,500 μ g/kg/dak bolus,50-300 μ g/kg/dak idame infüzyon) ve nitrogliserin (transdermal,5-10 mg flaster) önerilir[138]. Aİİ'de hipotansiyon çok tehlikelidir ve beyin perfüzyonunu bozarak iskemiyi ağırlaştırır. Sistolik kan basıncı 150 mmHg değerinin her 10 mmHg lik düşüş ölüm riskini %18 artırmaktadır[139]. Hipotansiyon ve eğer varsa hipovolemi düzeltilmeli ancak hipotonik ajanlar kullanılmamalıdır[137].

Aİİ 'de vücut sıcaklığının 36,7 C⁰ üzeri olması hipertermi olarak kabul edilir ve iskemiyi ağırlaştırdığı, metabolik gereksinimi ve serbest radikallerin salınımını artırdığı düşünülmektedir. Ancak medikal olarak antipiretiklerin faydası gösterilememiştir[123].

Hipoglisemi inmeyi taklit eden fokal semptomlara yol açabilir ve hızlı düzeltilmesi gerekir. Kan şekeri ≤ 60 olması hipoglisemi kabul edilir ve IV olarak %50'lik 25 ml glukoz verilebilir[123]. Aİİ'de hipergliseminin inmeyi

şiddetlendirdiği ve infarkt hacmini artırdığı bildirilmiştir. IV rt-PA sonrası hemorajik transformasyon riskini artırabileceği düşünülmektedir[140] [141].

2.9. TEDAVİ

Aİİ'li hastalarda tedavi algoritması hiperakut dönemde rekanalizasyon, hiperakut-akut dönemde nöroproteksiyon, erken sekonder profilaksi ve komplikasyonların yönetiminden oluşur. Rekanalizasyon intravenöz ve intrarterial trombolitik ajan verilmesi ve endovasküler(trombektomi, stent) tedaviyi içerir. Nöroproteksiyon için hipotermi, kan basıncı, glisemik kontrol, oksijenizasyon ve hemodinamik parametrelerin stabilizasyonunu içerir. Uygun olan en erken dönemde farmakolojik tedavinin başlanması sekonder korumayı içerir. Oluşan beyin ödemi akut dönemde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olup kafa içi basıncına yönelik anti-ödem tedavileri ve dekompresif cerrahi tedavinin temelini oluşturur[142].

2.9.1. Hiperakut Evre

Aİİ tedavisinde perfüzyonun tekrar sağlanması ana tedaviyi oluşturur. İnfarkt dokusu içinde iskemik dokunun tekrar döndürülmesi imkansızdır ancak kan akımını düzeltme ve metabolizmayı normale döndürmedeki hedef iskemik dokunun etrafında bulunan, kalıcı doku hasarının henüz gerçekleşmediği penubradır. Penubra dinamik yapıdadır ve kısa sürede iskemiye gidebilir. Bu nedenle reperfüzyonun çok hızlı yapılması tedavide esastır[127].

IV-rtPA: İntravenöz(IV) trombolitik tedavi erken rekanalizasyon için kullanılan en önemli ajanlardan birisidir. Rekombinant doku plazminojen aktivatörü(rt-PA), normalde endotelden sentezlenen ve endotelin membranında bulunan serin proteazdır. Plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize eder. Plazmin de fibrini yıkar ve intravasküler fibrinolitik(trombolitik) etki oluşur. Rekombinat DNA teknolojisi ile üretilen rtPA birçok trombotik ve tromboembolik hastalıklarda sistemik olarak uygulanır[143]. IV-tPA endikasyonları ve kontraendikasyonları tabloda gösterilmiştir(tablo7).

Klinik olarak uyumlu olan Aİİ hastalarında NINDS, ECASS ve ATLANTIS çalışmalarında IV rt-PA klinik semptomun başladığı ilk 3 saatte, ECASS-III çalışmasında ise ilk 4,5 saatte verilebileceği bildirilmiştir [144, 145] .

IV rt-PA ‘nın en etkili olduğu hasta gurubu NIHSS skorunun 6-22 arasında olan hasta grubudur[147].



Tablo 7. İV tPA Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Akut iskemik inmede İV tPA endikasyonları	Akut iskemik inmede İV tPA kontrendikasyonları
1. İnme semptomları başladıktan 4,5 saat içinde başvurmuş olmak 2. NIHSS ile nörolojik defisit in saptanmış olması 3. BBT ile intrakraniyal kanamanın olmadığı gösterilmesi 4. Kontrendikasyonların hiçbirinin olmaması	1. Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise 2. Görüntülemeye herhangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama 3. BBT de demarke ve geniş hipodansite 4. Sistolik kan basıncı > 185 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 110 mmHg 5. Trombositopeni 6) INR≥1,7 ve aPTT > 40 saniye
Göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri, ama hastaların çoğu için İV tPA uygundur. İV tPA verilebilir.	Dışlama kriteri değildir. İV tPA verilebilir.
1. Başlangıç zamanının belirlenememiş olması 2. Uyanma anında fark edilen inme 3. Son 3 ay içinde kraniyal/spinal cerrahi 4. Son 3 ay içinde kraniyal/spinal travma 5. Son 3 ay içinde iskemik inme 6. Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama 7. Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama 8. Son 3 hafta içinde majör cerrahi 9. Son 2 hafta içinde majör sistemik travma 10. Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek arterlere ponksiyon 11. İntrakraniyal kanama öyküsü 12. NOAK (non-vitamin K antagonisti oral anti-koagulan) kullanımı (son 48 saatte) 13. Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz 14. İleri karaciğer yetmezliği, siroz 15. Aort diseksiyonu 16. Enfektif endokardit 17. Sistemik malignite 18. İntrakraniyal intraaksiyel tümör veya kitle 19. İntrakraniyal AVM(Arterio-venöz malformasyon) 20. Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) 21. Perikardit 22. Son 7 gün içinde dural ponksiyon	1. BT’de hiperdens arter işareti 2. Minör inme (NIHSS ≤4) 3. Majör inme (NIHSS ≥24) 4. Hızlı düzelen hasta 5. İnsidental intrakraniyal anevrizma 6. Ekstraaksiyel intrakraniyal tümör 7. Servikokraniyal arter diseksiyonu 8. İleri yaş (>80 yıl) 9. Demans 10. Epileptik nöbet 11. İnme öncesi mobilitiyi engellemeyen özrürlülük 12. Hiperglisemi 13. Hipoglisemi 14. Menstrüel kanama 15. Hamilelik 16. Akut miyokard infarktüsü (non-STEMİ, posterior veya inferior STEMİ) 17. İntrakardiyak trombus 18. Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidoğrel kullanımı 19. İV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT< 40 saniye) 20. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT

Aİİ de rt-PA dozu 0,9mg/kg(maximum doz 90 mg) olup ilk %10 puşe geri kalanı ise 1 saatte gidecek şekilde IV infüzyon şeklinde verilir[148]. Tedaviye başladıktan sonra her 15 dakikada bir vital takibi yapılır ve 24 saat monitörize bir şekilde yoğun bakımda takip edilmelidir.

Endovasküler Tedavi

IV-rtPA yeni dönem tedaviler göz önüne alındığında çığır açmıştır. Ancak sürenin 4,5 saatle sınırlı olması ve büyük damar oklüzyonlarındaki başarısı düşük olduğu gözlenmiştir[149]. IV-rtPA tedavisindeki bu eksiklikler endovasküler tedavinin temelini oluşturmuştur. Endovasküler tedavi, pıhtı içine doğrudan trombolitik ajan verilerek ya da direkt olarak pıhtının aspirasyonu ya da geri alınabilir stentlerle çıkarılması şeklinde uygulanır. [150].

2.9.2. Akut Dönem Profilaktik Tedavi

Antiagregan İlaçlar: Kardiyoembolik olmayan inmelere antiagregan tedavi kullanılır. Büyük damar oklüzyonu, küçük damar hastalığı ve nedeni belli olmayan inmelere kullanılır[151].

Antikoagülan Tedavi: Antikoagülan tedavi başlıca kardiyoembolik inme hastalarında rekkürensi önlemek için kullanılır. Kardiyoembolik inme çoğunlukla sol atrium apendiks bölümünde oluşan trombüsün embolizasyonu gerçekleşir [152]. Oral antikoagülasyon olarak kullanılan K vitamini antagonistleri (VKA'lar) ve K vitaminine bağımlı olmayan oral antikoagülanlar (NOAK) AF hastalarını inmeye karşı yüksek dercede korur[153]. AF hastalarında inmeyi önlemek için oral antikoagülasyon kullanımı güncel AF kılavuzları tarafından şiddetle tavsiye edilir[154, 155]. Valvuler ve nonvalvuler AF hastalarını antikoagüle edilip tromboemboliden korumak için VKA (başlıca varfarin) uzun yıllar kullanıldı. Varfarin koagülasyonun hem inrensek hem de eksrensek yolunu inhibe ederek koagülasyonu kırar. Faktör II, VII, IX, X, protein C ve protein S inhibisyonu yapar[156]. VKA, terapötik aralıkta bir dizi gözlemsel çalışmada gösterildiği gibi inmeye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltır[157, 158]. Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 23-47'sinin bilinen AF'si olup inme meydana geldiğinde VKA

kullanılmaktadır ve bunların sadece % 6-16 'sının INR düzeyi terapötik aralıktadır[158, 159].

Uygun antikoagülasyon tedavisinin oluşturulması, kardiyembolik inme gelişiminin önlenmesi ve gelişen inmenin iyi bir sonuç vermesi için önemlidir[158, 160-162]. Varfarin kullanımı olan batı ülkelerinde hedef protrombin oranı (PT-INR) 2.0–3.0 olarak gösterilmiştir[155, 163]. Oysa yine varfarin kullanımı olan Japonya'da 70 yaş üzeri hastalarda daha düşük tutulmuş olup ideal PT-INR düzeyi (1,60-2,6) olarak belirlenmiştir. Çünkü Japon hastalarda intrakranial kanama riski $PT-INR \geq 2,6$ olması ile artmaktadır[164]. In the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III çalışmasında yine varfarin kullanımında PT-INR 1,50-1,99 arasında strok gelişmesini önemli bir şekilde önlediği gözlemlendi[165]. Bununla birlikte $PT-INR \geq 2,0$ olanlarda PT-INR (1,5-1,99) olanlara kıyasla daha iyi bir sonuç elde edilmiştir[160].

2009 yılından itibaren NOAK'lar kullanıma girmiş ve günümüzde güçlü kanıt düzeyleri ile NVAf tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Varfarine göre belirgin derecede az kanamaya yol açmaları, inmeyi eşit veya daha fazla oranda önleyebilmeleri ve kolay kullanım özellikleri ile primer profilakside atrial fibrilasyona bağlı inmeyi azaltma konusunda öne çıkmışlardır [166, 167].

NOAK'lar direkt olarak trombinin inhibe ederek ya da faktör Xa'yı inhibe ederek etki göstermektedir. VKA'lerine göre potansiyel avantajları hızlı etki başlangıç süreleri, diyetten etkilenmemeleri ve daha az ilaç etkileşimlerinin olmasıdır. NOAK'ların önemli bir özelliği VKA gibi doz ayarının olmaması ve sabit dozda antikoagülasyon sağlaması ve böylece tedavinin basitleştirilmesidir. Ancak antidotlarının bulunmaması olası komplikasyonlarda dezavantaj oluşturur[168-171].

Direkt trombin inhibitörü olan dabigatran, faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban, edoksaban günümüzde kullanılan NOAK' larıdır[172].

RE-LY çalışması direk trombin inhibitörü dabigatran ile varfarin karşılaştırıldı[173]. Sabit iki dozda da dabigatran ve ayarlanmış dozda varfarin kullanıldı. Varfarin kullanımı için INR düzeyi 2-3 arasında tutuldu. Nonvalvüler AF olan 18113 hasta alındı ve AF dışında 1 tane daha ek risk faktörü bulundurma

koşulu arandı (GİA,geçirilmiş inme,ejeksiyon fraksiyonu ≤ 40 ,65-74 yaş aralığı,diyabet,hipertansiyon ya da koroner arter hastalığı). Hastaların CHA₂DS₂ skorlamasının ortalaması 2.1'di ve izlem süresi 2 yıl olarak yapıldı. Primer sonuç (inme, sistemik embolizm) varfarin kullananlarda %1,69 , dabigatran(2*110 mg) düşük doz kullanımında %1,53, yüksek doz (2*150 mg) dabigatran kullanımında %1,11 olarak gözlemlendi. Majör kanama oranları varfarin %3,36, düşük doz dabigatran % 2,71 ve yüksek doz dabigatran da %3,11 olarak bulundu. Başka bir deyişle düşük doz dabigatran, varfarine karşı inme ve sistemik embolide benzer etki gösterirken, majör kanamada dabigatran üstün bulundu. Yüksek doz dabigatran ise varfarine karşı inme ve sistemik embolide daha etkili iken majör kanamada benzer sonuçlar ortaya çıktı [173].

ROCKET-AF çalışması inme riski yüksek olan 14264 NVAF hastalarında faktör Xa inhibitörü rivaroksaban(20 mg/gün) ile teropatik dozda varfarin (INR 2-3) karşılaştırıldı. AF hastalarından orta ve yüksek riskli olanlar çalışmaya dahil edildi. AF hastalarında sistemik embolizm ve inme karşılaştırılmasında rivaroksaban % 2,1 ve varfarin %2,4 olarak gözlemlendi. Majör ve klinik anlamlı diğer kanamalar rivaroksabanda %14,9 ve varfarinde is %14,5 olarak gözlemlendi. Sonuç olarak kardiyoembolizm önlenmesi açısından rivaroksaban ve varfarinin birbirlerine üstünlüğü yoktur. Majör kanamalar açısından da anlamlı bir farklılık gözlenmedi ancak intrakranial kanama ve fetal kanama açısından rivaroksaban gurubunda daha az görüldü [174].

ARISTOTLE çalışmasında randomiza çift kör 18201 NVAF hastasında apiksaban ile varfarin karşılaştırıldı. Hastalarda en az bir risk faktörü (≥ 75 yaş, geçirilmiş stroke ,GİA veya öyküsü ,ejeksiyon fraksiyonu ≤ 40 ,diyabetihipertansiyon) koşulu arandı. Apiksaban 5 mg 2*1 verildi ve varfarin teropatik dozda (INR 2-3) arasında tutulması hedeflendi. Hasta izlem süresi 1,8 yıl olup CHA₂DS₂ skoru ortalaması 2,1'di. Pirimer sonlanım inme veya sistemik emboli olup pirimer güvenlik sonlanımı majör kanama olarak belirlendi. Pirimer sonuç (inme, sistemik embolizm) apiksaban da %1,27 ve varfarin de %1,60 olarak bulundu. Yıllık majör kanama apiksaban gurubunda %2,13 ve varfarin gurubunda %3,09 olarak gözlemlendi. Apiksaban , varfarine kıyasla inme ve sistemik embolizmi %21, majör kanamayı %31 ve mortaliteyi %11 daha fazla önlediği gözlemlendi[169].

ENGAGE AF çalışmasında orta ve yüksek riskli 21105 NVAF hastasında iki farklı dozda endoksaban(30 mg ve 60 mg/gün) verildi. İzlem süresi 2,8 yıl olup her üç grupta %30 oranında geçirilmiş inme, GİA öyküsü olması koşulu çalışmaya dahil edildi. Primer etkinlik noktası inme ve sistemik embolizm olarak ve primer güvenlik noktası majör kanama olarak belirlendi. Yıllık primer son nokta oranı endoksaban için yüksek dozda %1,18, varfarinde ise %1,5 olarak belirlendi. Düşük doz endoksaban için primer son nokta %1,61 olarak belirlendi. Yıllık majör kanama oranı yüksek doz endoksaban için %2,75 ve düşük doz endoksaban %1,61 olup, varfarinin majör kanama oranı %3,43 çıktı. Yıllık mortalite oranı varfarinde %3,17, yüksek doz endoksaban 2,74 ve düşük doz endoksaban %2,71 bulundu. Bu çalışmada düşük ve yüksek doz endoksaban tedavisinin primer sonlanma oranı olan inme ve sistemik emboliyi önelemede varfarine kıyasla noninferior olduğu ve majör kanama riski varfarine kıyasla her iki dozda düşük olduğu tespit edildi[170] .

NOAK'ların varfarinle karşılaştırıldığı bu 4 çalışmanın metanalizinde, inme ya da sistemik embolizm riskinde % 19, hemorajik inme riskinde % 51, intrakraniyal kanama riskinde % 52, bütün nedenlerden ölüm riskinde % 10 azalma gösterildi[153].

2.10. HEMORAJİK TRANSFORMASYON

Hemorajik transformasyon; iskemik inmeden sonra, kan ürünlerinin damarlardan ekstrasvazasyonu anlamına gelir ve iskemik inme vakalarının %10-40'ında görülür[175]. Hemorajik transformasyon, iskemik inmenin doğal seyrinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir veya antiplatelet, antikoagülan veya trombolitik tedavi kullanımıyla gelişebilir[176]. İnmeli hastalarda hemorajik transformasyon ile bir dizi klinik faktör ilişkilendirilmiştir. İnme şiddeti ve infarktüs boyutu, hemorajik transformasyon ile en iyi korelasyon gösteren faktördür[177]. Doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile yapılan trombolitik tedavi, iskemik beyni başarılı bir şekilde reperfüze edebilir, ancak kullanımını sınırlayan hemorajik transformasyon oranını arttırır[178, 179].

Hemorajik transformasyonun en yaygın kullanılan sınıflandırmalarından biri Avrupa Kooperatif Akut İnme Çalışması II (ECASS II) [hemorajik infarkt (HI1 ve HI2) ile parankimal hematoma (PH1 ve PH2)] sınıflamasıdır[180]. HI1 infarkt

bölgesinde küçük hiperdens peteşi ile karakterize edilirken, HI2 infarktüs bölgesi boyunca daha birleşik hiperdens yoğunluk gösterir. Her iki türde de kütle etkisi yoktur. PH1, kütle etkisi olan ve infarktüs bölgesinin %30'undan azını kaplayan homojen hiperdens yoğunluğu belirtir ve PH2 ise önemli kütle etkisi ile infarkt bölgesinin %30'dan fazlasını kaplayan homojen hiperdens yoğunluğu olarak bilinir[178].



3. MATARYEL VE METOD

2014-2020 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesin’de akut iskemik inme tanısı alan Non-Valvuler AF hastalarından OAK kullanımı olan ve olmayan(yeni tanı AF, ilaç kullanımını bırakmış veya aksatmış) toplam 101 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Bu hastalardan aşağıdaki kritere uyan hastalar çalışmaya dahil edildi:

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

18 yaş üzeri olması

İnme sonrası AF tanısı almış olması

Nonvalvüler AF tanısı olup inme geçirmesi (OAK kullanan ya da kullanmayan)

Volümetrik analiz yapılabilmesi için yeterli kalitede difüzyon MRG’leri olması.

Başvuru anında NIHSS skoru hesaplanabilmesi için klinik muayenenin yapılmış olması (başvuru anında ilgili nöroloji doktoru tarafından).

3.2. DIŞLANMA KRİTERLERİ

AF si olmayan iskemik inme hastaları

AF dışında farklı bir nedenle OAK kullanan iskemik inme hastaları

OAK altında geçici iskemik atak geçiren hastalar

Mevcut nörolojik muayene veya ölümün infarkt ile açıklanamaması

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, öz ve soy geçmiş gibi demografik bilgileri, vasküler risk faktörleri (HT, DM, AF, KAH, KKY, hiperlipidemi, sigara vb.), CHADS₂ ve CHADS₂-VAS_C skorları, sistemik ve nörolojik muayeneleri, rutin hematolojik ve biyokimyasal testleri, kraniyal görüntüleme bulguları (BT, BTA,

MRG, MRA), EKG, EKO, karotis-vertebral DUSG bulguları incelenerek kaydedildi.

İnme subtipleri Bamford (TACI, PACI, POCI, LACI) ve TOAST (büyük arter ateroskleroza, kardiyoaortik emboli, küçük damar oklüzyonu, nedeni bilinmeyen ve diğer) sınıflandırmaları ile belirlendi.

Hastalar OAK ilaç kullanım durumlarına göre 4 gruba ayrıldı: OAK kullanımı olmayanlar, varfarin kullanımı olup yetersiz kullananlar (70 yaş altı hastalarda; $INR \leq 2,0$, 70 yaş üzeri hastalarda; $INR \leq 1,6$), yeterli dozda varfarin kullananlar (70 yaş altı hastalarda; $INR \geq 2,0$, 70 yaş üzeri hastalarda; $INR \geq 1,6$) ve NOAK kullanan hastalar[181]. Ayrıca OAK kullanımı olmayan ve yetersiz doz varfarin grubu birleştirildi, yeterli doz VKA alanlar ve NOAK alanlar diye 3 guruba ayrıldı. Son olarak OAK almayan grup ve yetersiz doz varfarin gurubu birleştirilip, OAK alan hasta gurubu (yeterli doz varfarin alanlar ve NOAK alanlar) ile karşılaştırıldı.

BT ASPECT skorlaması, hiperdens arter işareti, ilk geliş kan parametleri (Glukoz, BUN, kreatinin, troponin, crp, hemogram) giriş görüntülemesinin hemen öncesinde akut NIHSS skoru (bir nöroloji uzmanı tarafından kaydedilen), taburculuk ve taburculuk sonrası 3.ayında Modifiye Rankin Skalası skoru, görüntüleme olarak Difüzyon MRG kullanılarak inmenin anatomik lokalizasyonu, infarkt volümünün ölçümü ve risk faktörü olarak CHADS₂ ve CHADS₂-VASc skoru dahil olmak üzere, veriler inme dosyasına her hasta için retrospektif olarak kaydedildi.

3.3. İNME ŞİDDETİ

İnme şiddeti başvuru esnasında bir nöroloji uzmanı tarafından kaydedilen NIHSS (Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası Tablo- 8) skoru ile değerlendirildi. Hastaların inme şiddeti NIHSS skoruna göre hafif (0-7), orta (7-16), şiddetli (≥ 16) olmak üzere 3 gruba ayrıldı(Tablo-9)[182].

Tablo 8. NIHSS Skorlaması

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 Soruları (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, NLS 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) 0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok	6- Motor (Bacaklar) Yatarak 30°'de (5 sn) 0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşsede 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 alış verişi yok) 3= Sözel ifade ve anlama yok veya komada 10- Dizatri 0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizatri, anlaşılıyor 2= Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm 11- İhmal 0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) 1= Tek modalitede söndürme 2= Birden fazla modalitede ihmal
--	---

Tablo 9. NIHSS skoruna göre inme şiddeti

0-7	Hafif
≥7-16	Orta
≥16	Şiddetli

Tedavi sonrası nörolojik defisitinin ölçülmesi kullanılan ilaç, girişim veya ameliyatın etkinliğini göstermek için çok önemlidir. Bu nedenle kullanılan Modifiye Rankin Skalası(Tablo-10) skoru kabul gören bir engellilik ölçeğidir[13]. Taburculuk ve taburculuk sonrası 3.ayında mRS (Tablo-10) skorları kaydedildi.

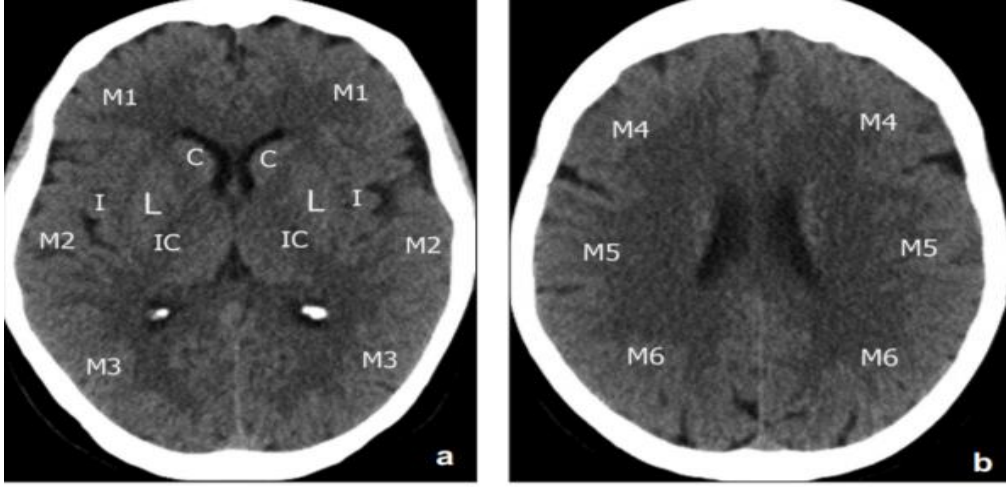
Tablo 10. Modifiye Rankin Skalası

0 puan	Tamamen normal
1 puan	Semptomlar olmasına rağmen işgörmemezlik olmaması
2 puan	Hafif sakatlık; önceki tüm faaliyetleri gerçekleştiremez, ancak kendi işlerine yardım almadan bakabilir
3 puan	Orta derecede sakatlık; biraz yardıma ihtiyaç var ama yardım almadan yürüyebiliyor
4 puan	Orta-ağır sakatlık; Desteksiz yürüyemez ve diğer aktivitelerde yardıma ihtiyacı vardır
5 puan	Şiddetli sakatlık; yatalak, idrar tutamayan ve sürekli hemşirelik bakımı ve dikkat gerektiren
6 puan	Ölüm

3.4. RADYOLOJİK YÖNTEMLER

3.4.1. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

İskemik inmede erken BT bulgularının değerlendirilmesinde oluşabilecek karışıklıkları önlemek ve objektif değerlendime yapabilmek için Alberta Stroke Programme Early CT (ASPECT) skoru (resim 1) hesaplanması kullanılmaktadır. Çalışmamıza alınan hastaların acil servise başvuru BT'lerinde ASPECT skorları, hiperdens arter bulguları değerlendirilerek kaydedildi. [129].



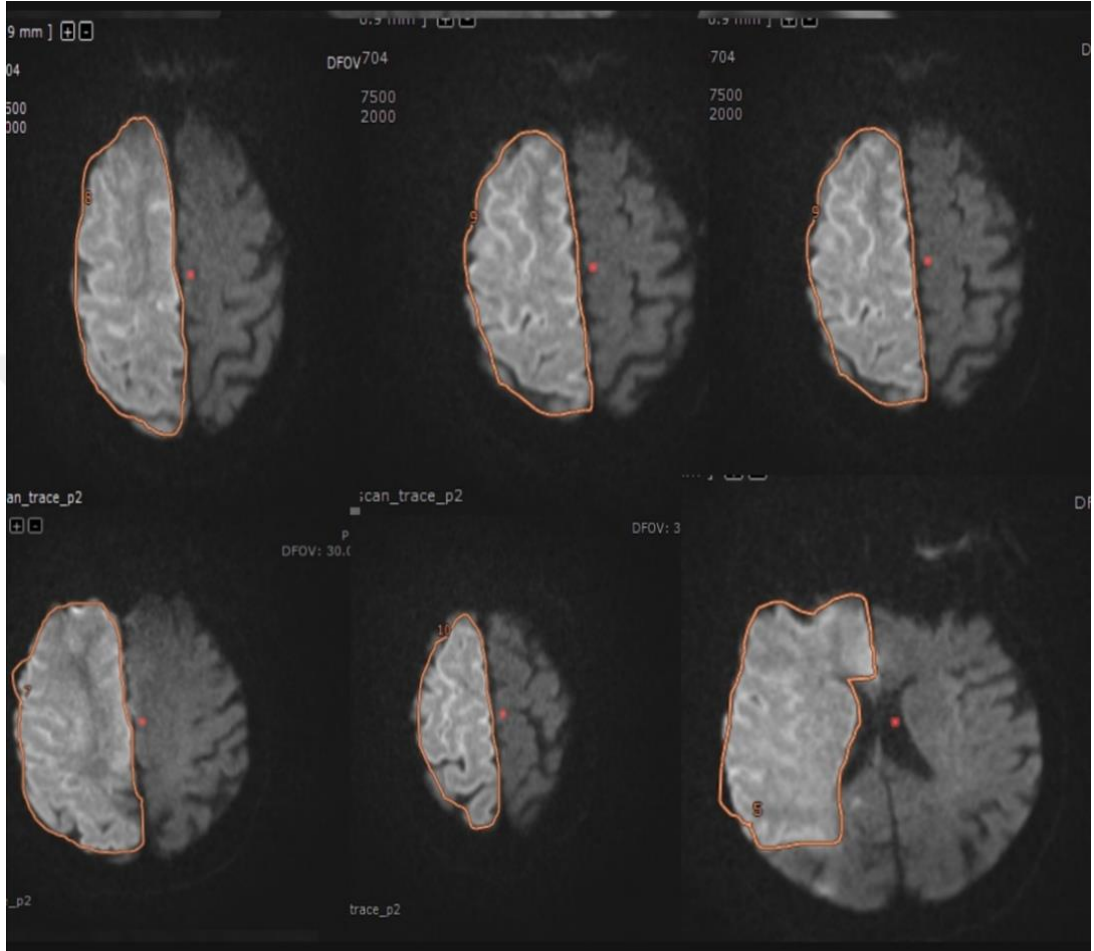
Resim 1. ASPECT (Alberta Stroke Programme Early CT) Skoru Hesaplanması.

Orta serebral arter sulama alanı 2 aksiyel kesitte değerlendirilir. a) İlk kesit talamus, lentiform ve kaudat nükleusun görülebildiği bazal ganglionik seviyeden, b) ikinci kesit ise supraganglionik düzeyde, korona radiata ve sentrum semiovale düzeyinden seçilmelidir. Normal BT bulguları 10 puan olarak kabul edilir ve tanımlanmış olan her bölge için erken iskemi bulgusu varsa 1 puan eksiltir. ≤ 7 puan, tedavi ile yüksek kanama riskini gösterir. C: Kaudat nuleus, IC: İnternal kapsül, I: İnsula, L: Lentiform nukleus(Resim 1).

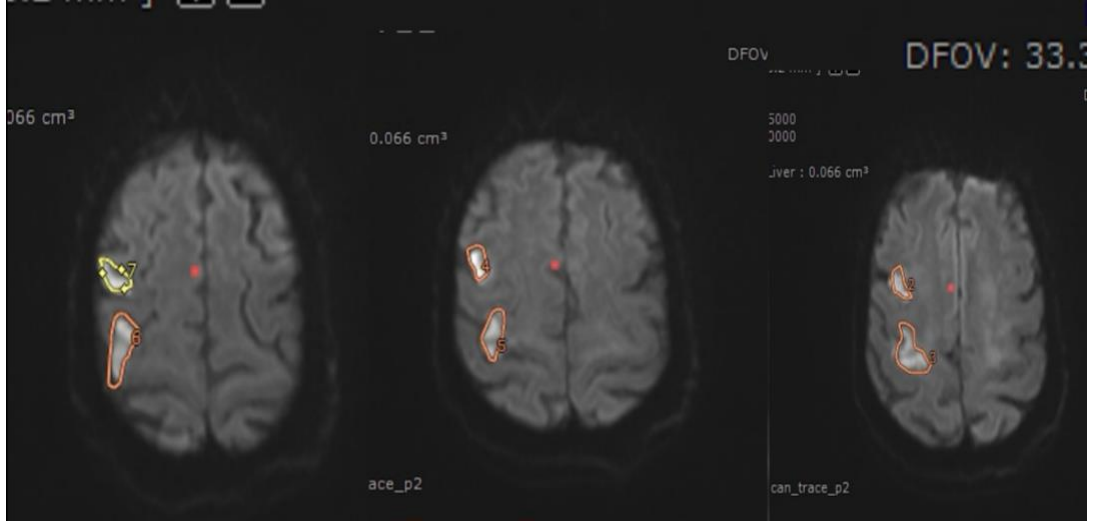
3.4.2. Diffüzyon Mrg

Tüm difüzyon manyetik rezonans görüntüleme işlemleri 1.5 T MR tarayıcı kullanılarak yapılmıştır (Avanto, Siemens Sağlık Hizmetleri, Erlangen, Almanya). Difüzyon ağırlık görüntüleme(DAG) için spin-eko sekansı üzerinden transvers planda eko-planar görüntüleme yapılmış olup görüntüleme parametreleri TR/TE: 3100/100; matris: 192x192; NEX: 3; kesit kalınlığı: 5 mm; kesitler arası boşluk: 1.5 mm; tetkik süresi: 4-5 dakika ve FOV: 230x230 mm olarak kullanılmıştır. Birbirine dik olan üç düzlemde difüzyon gradientleri alınmış olup 2 ayrı b değeri (500 ve 1,000 sn/mm²) kullanılarak ADC haritaları elde olunmuştur. İnfarkt volümlerinin hesaplanması için manuel tekniğe göre daha kısa süren (15 dakikadan az) ve kantitatif bir yöntem olan semiotomatik teknik kullanıldı. Hasta gruplarında infarkt

hacmi 3D hacim ölçüm iş istasyonunda (Myrian Pro, Intrasure, Fransa), DAG kullanılarak yarı otomatik olarak değerlendirildi.



Resim-2. Aynı Arter Sulama Alanında Devamlılık Gösteren Lezyonu Olan Hastanın DAG Kullanılarak Myrian Programı ile İnfarkt Hacminin Ölçülmesi



Resim-3 Aynı Arter Sulama Alanında Multiple Lezyonu Olan Hastanın DAG İle Değerlendirilip Myrian Programı İle İnfarkt Hacminin Ölçülmesi.

3.5. KLİNİK SINIFLAMA

3.5.1. İskemik İnfarkt

Tüm hastaların klinik bulguları OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project) çalışmasında olduğu gibi 4 grupta sınıflandırıldı[183].

- 1-Total anterior sirkülasyon infarktları (TACİ)
- 2-Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACİ)
- 3-Posteriyor sirkülasyon infarktları (POCİ)
- 4-Laküner infarktlar (LACİ).

Tablo 11. OCSP Sınıflaması [86]

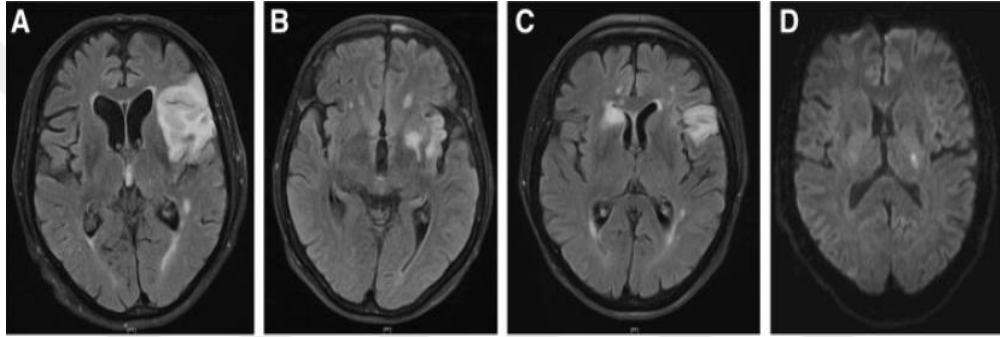
CT veya MRG	KLİNİK SENDROM	ANATOMİK LOKALİZASYON
CT veya MRG Total MCA infarktüsü (MCA tarafından sağlanan korteksin tamamı artı bitişik beyaz cevher ve ipsilateral bazal ganglionların bir kısımı veya tamamı) veya MCA'nın yarısından fazlası	TACS	TACİ
Orta boy kortikal infarktüs (MCA bölgesinin yaklaşık yarısı)	TACS veya PACS	TACİ veya PACİ
Kortikal infarkt (MCA bölgesinin dörtte birinden az) veya ACA bölgesinden herhangi biri ACA ve MCA veya PCA ve MCA bölgesi arasındaki sınır bölgesi kortikal infarktüsü	PACS	PACİ
Büyük (> 1.5 cm) subkortikal infarkt (striatokapsüler)	PACS veya TACS	PACİ veya TACİ
Küçük (<1.5 cm) subkortikal infarkt (laküner) (merkez semovele infarktları dahil)	LACS	LACİ
PCA bölgesinde kortikal infarktüs. Beyin sapı veya serebellar enfarktüs (pons'taki küçük infarktler dahil)	PACS	PACİ

Hastaların antikoagülasyon durumuna göre ilk 24 saatte çekilen DAG MRG ile anatomik lokalizasyonları tespit edilip karşılaştırıldı.

3.5.2. Arter Sahasındaki Lezyon Paternine göre evreleme

Hastalar atrer sahasında olan tekli ve multiple lezyon paternine göre guruplandırıldı[184]. Lezyon paterni (Resim 4)'de gösterildiği şekilde gruplandırıldı;

- a) Tek arter sahasında tek odaklı infarkt.
- b) Tek arter sahasında multiple ifarkt.
- c) Birden fazla arter sahasında multiple infarkt.
- d) Laküner infarkt.



Resim 4. Lezyon Paterninin Sınıflandırılması

3.5.3. Hemorajik Transformasyon

Hemorajik transformasyon, iskemik inmenin doğal seyrinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir veya antiplatelet, antikoagülan veya trombolitik tedavi kullanımıyla gelişebilir[176]. 101 NVAf hastalarında ilk 24 saat içinde gelişen hemorajik transformasyon olanlar tespit edildi ve istatistiki analizi yapıldı.

3.6. ETİYOLOJİK SINIFLAMA

TOAST sınıflama kriterleri kullanılarak tüm hastaların iskemik inme subtipleri tespit edildi[89];

- a. Büyük arter ateroskleroza
- b. Kardiyoembolizm
- c. Küçük damar hastalığı

d. Belirlenebilen diğer nedenlere bağlı inme

e. Etiyolojisi bilinmeyen inme[89]

Bu sınıflamaya göre kardiyembolizime bağlı Non-Valvuler AF hastaları çalışma grubumuzu oluşturdu.

AF'li hastalarda bu bağımsız risk faktörlerinin kullanıldığı birden fazla risk yönetimi şema şeklinde kullanılmaktadır. Bunlardan en sık ve etkili kullanılanı CHA₂DS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skorudur. CHA₂DS₂(Tablo-12) skalası düşük riskli hastaları iyi değerlendiremediği ve bu nedenle CHA₂DS₂-VASc(Tablo-13) skalasında daha geniş bir değerlendirme yapılır[185].

Tablo 12. Non-Valvuler AF Hastalarında CHADS₂ Skoruna Göre İnme Oranı[74]

CHADS ₂ Sınıflaması	Puan	CHADS ₂ Skoru	İnme Riski
Kalp Yetmezliği	1 Puan	1	%2,8
Hipertansiyon	1 Puan	2	%4.0
Yaş 75	1 Puan	3	%5,9
Diyabetes Mellitus	1 Puan	4	%8.5
Geçirilmiş inme,TİA	2 Puan	5	%12,5
		6	%18,2

Tablo 13. CHADS₂-VASc Skorlaması

Kalp Yetmezliği	1 Puan
Hipertansiyon	1 Puan
Yaş ≥ 75	2 Puan
Diyabetes Mellitus	1 Puan
Geçirilmiş inme,TİA	2 Puan
Vasküler hastalık öyküsü	1 Puan
Yaş 65-75	1 Puan
Kadın Cinsiyet	1 Puan

Hastalar antikoagülasyon durumuna göre gruplandırıldı ve grupların CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skorlaması hesaplanarak gruplar arasında risk faktörleri karşılaştırıldı. Ayrıca, acil serviste klinik muayene ile değerlendirilen

NIHSS skoru hesaplanarak inme şiddeti ile CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skoru arasındaki korelasyon değerlendirildi.

3.7. DİĞER LABORATUAR PARAMETRELERİ

Kronik böbrek hastalığı(KBH) inme için tanımlanmış bir risk faktörüdür[64] [65]. Böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) incelendi ve inme şiddeti ile ilişkisine bakıldı. Serebrovasküler olaylarda (kardiyoembolik, aterosklerotik, laküner infarktlar) çeşitli hematolojik parametrelerde farklılıklar görülebileceği ve bu farklılıkların tanı ve prognozda önemli olabileceği ortaya konulmuştur[186]. Başvuru anındaki tam kan sayımı (WBC, Hemoglobin, RDW, MPV, PLT) değerlerine bakıldı. İnme şiddeti ile ilişkisi karşılaştırıldı. DM özellikle, inme alt tiplerinden büyük arter hastalığına bağlı iskemik inme etiyolojisinde yer alır ve inme riskini 2,45 kat artırdığı bilinmektedir[49]. Diyabet tanısı hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c}) $\geq$ %6,5 ya da açlık kan şekeri $\geq$ 126 ya da 2 saatlik glukoz $\geq$ 200 kriterine göre konmaktadır[53]

Başvuru anındaki glukoz değerlerine bakıldı ve inme şiddeti ile akut dönemde ilişkisi araştırıldı. Ayrıca hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c}) $\geq$ %6,5 olan hastalar risk faktörü olarak alındı ve inme şiddetine göre değerlendirildi. CRP düzeyinin yüksek olması inme riskini 2-3 kat artırmaktadır[63]. Hastaların acil servise geliş CRP düzeyine bakıldı ve inme şiddeti ile karşılaştırıldı.

Miyokard enfarktüsünün ve kalp yetmezliğinin dışlandığı çalışmalarda da kardiyak troponin değerleri ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır[187]. Kardiyak troponin yüksekliği tüm iskemik inme subtiplerinde yüksek mortalite ile ilişkilidir[188]. Acil servise geldiğinde troponin düzeyine bakılan hastaların inme şiddeti ve mortalite ve morbidite oranı değerlendirildi.

Antikoagülasyon durumuna göre ayırdığımız 4 hasta grubunda demografik özellikler, inme risk faktörleri, CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skorları, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, görüntüleme bulguları değerlendirildi ve özellikle hasta grupları inme şiddeti (NIHSS ile ölçüldü) ve infarkt volümü (DAG'lerden yarı otomatik olarak ölçüldü) açısından karşılaştırıldı.

3.8. İSTATİSTİKİ ANALİZ

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü <50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile örneklem büyüklüğü ≥ 50 olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. İki den fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2×2 'lik kıyaslamalarda beklenen değer (≥ 5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (≤ 3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2×2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (≥ 5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (≤ 5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı

4. BULGULAR

4.1. AKUT İSKEMİK İNME DEN SONRASI TEMEL ÖZELLİKLER VE SONUÇ

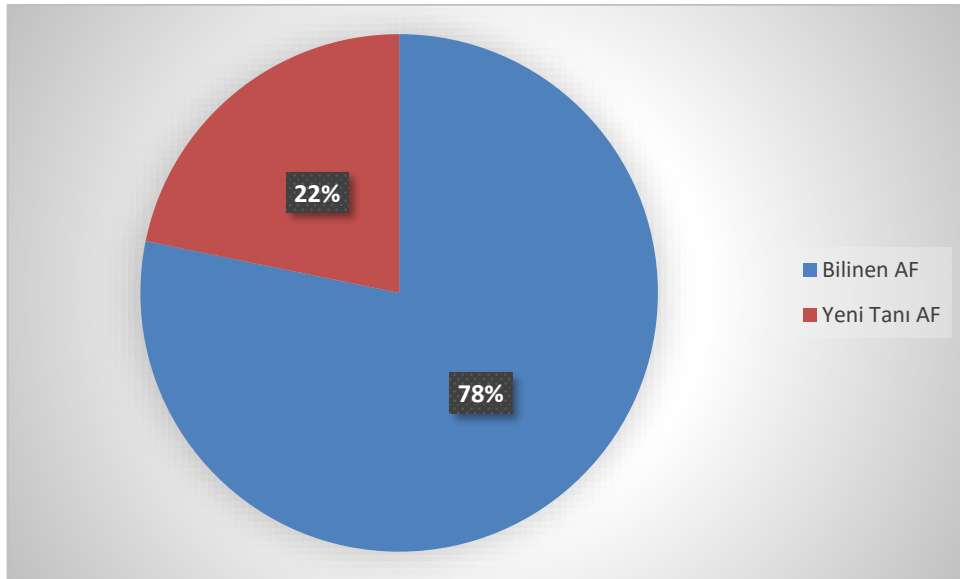
101 NVAf'li inme hastasının başlangıç özellikleri[72,92 ± 9,04 yıl, 64(%63,3) kadın, medyan NIHSS skoru medyan 8, taburculuk mRS medyan 3] olarak hesaplandı(Tablo 14).

Tablo 14. 101 NVAf hastasının yaş, NIHSS ve mRS oranları

	Mean	Standart Deviasyon	Medyan	Minimum	Maximum
Yaş	72,92	9,04	74,00	46,00	90,00
NIHSS	9,27	5,71	8,00	1,00	23,00
Taburculuk mRS	2,76	1,83	3,00	0,00	6,00
3.ay mRS	2,55	1,89	2,00	0,00	6,00

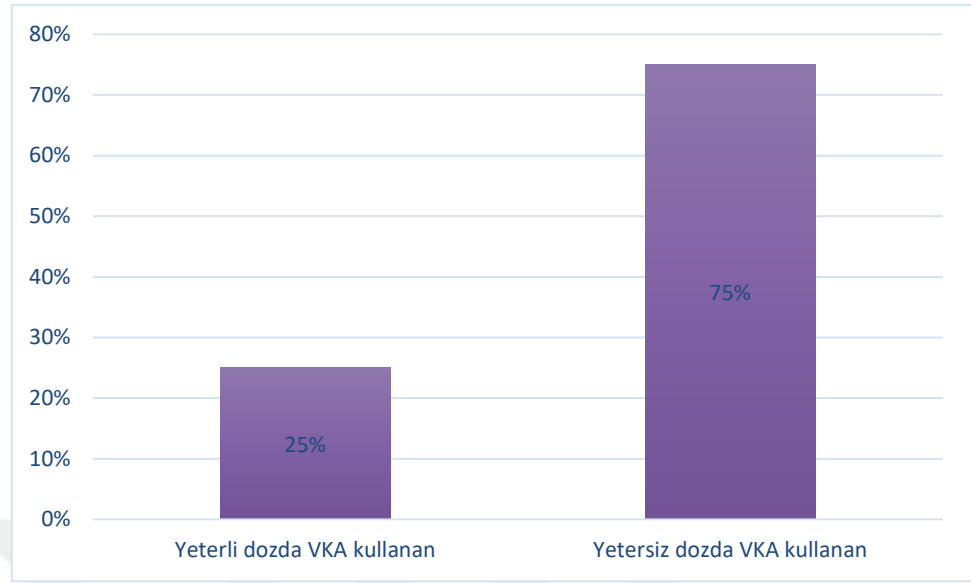
Genel olarak 79(%79,7) hastada bilinen AF vardı ve 22(%22,2) hasta yeni tanı AF hastasıydı(Tablo 15)

Tablo 15. Yeni tanı AF ile Bilinen AF hasta oranı



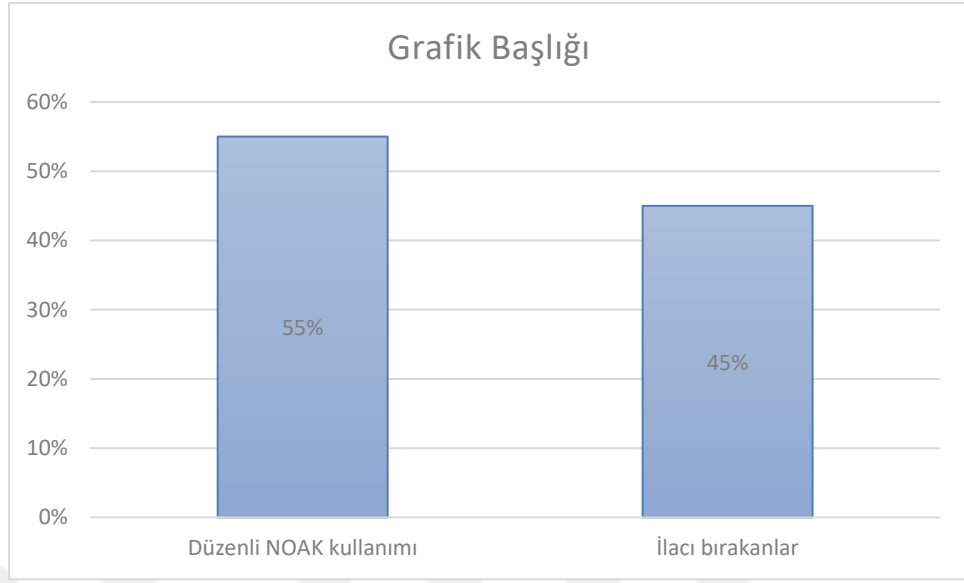
VKA kullanımı 24(%24,2) vardı ve bunların 5(%25)'i teropatik aralıktaydı(Tablo 16)

Tablo 16. VKA'lerinin Teropatik Dozda Kullanım Oranı

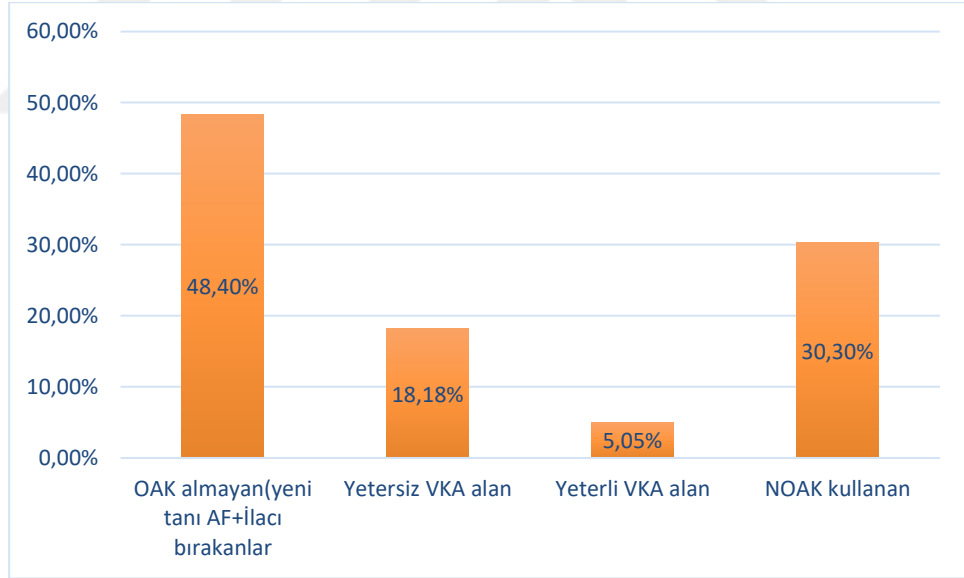


NOAK kullanımı 55(%55,5) ve bunların 30(%54,5)'u düzenli kullanmaktaydı (tablo 17). Hastalar OAK kullanımı olmayanlar, varfarin kullanımı olup yetersiz kullananlar (70 yaş altı hastalarda $INR \leq 2,0$, 70 yaş üzeri hastalarda $INR \leq 1,6$), yeterli dozda varfarin kullananlar (70 yaş altı hastalarda $INR \geq 2,0$, 70 yaş üzeri hastalarda $INR \geq 1,6$) ve NOAK kullanan hastalar diye 4 gruba ayrıldı. Yaş, CHADS₂ ve CHA₂DS₂VAS_C skoru 4 grupta da benzerdi (Tablo-21). Taburculuk mRS skoru gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi [F,ki-kare p 0,387]. Taburculuk sonrası 3.ay mRS skoru istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da Grup 1, diğer gruplarla karşılaştırılınca daha yüksek bulundu [F,ki-kare p 0,239].

Tablo 17. Teropatik Dozda NOAK Kullanımı



Tablo 18. Hasta Gruplarının Oranı

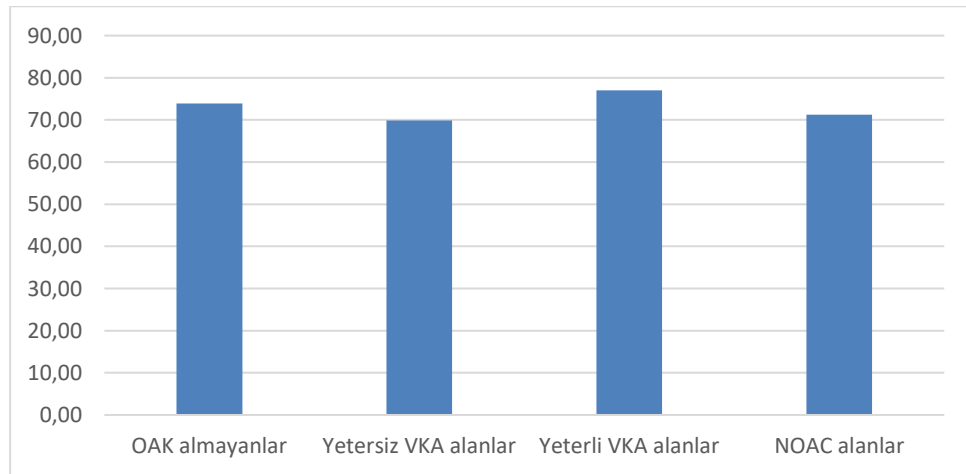


Tablo 19. 101 NVAF Hastasının Oluşturulan Gruplara Göre Demografik Verileri

		OAK kullanmayan		Yetersiz VKA alan		Yeterli VKA alan		NOAK			
		Count+Column N%	Row N %	Count+Column N%	Row N %	Count+Column N%	Row N %	Count+Column N%	Row N %	ki-kare	p
Cinsiyet	Kadın	32(%68,1)	50,0 %	9(%50)	14,1%	2(%33,3)	3,1%	21(%70)	32,8 %	4,601	0,197
	Erkek	15(%31,9)	40,5 %	9(%50)	24,3%	4(%66,7)	10,8 %	9(%30)	24,3 %		
HT	Yok	6(%12,8)	46,2 %	3(%16,7)	23,1%	1(%16,7)	7,7%	3(%10)	23,1 %	1,019	0,848
	Var	41(%87,2)	46,6 %	15(%83,3)	17,0%	5(%83,3)	5,7%	27(%90)	30,7 %		
DM	Yok	29(%61,7)	49,2 %	11(%61,1)	18,6%	4(%66,7)	6,8%	15(%50)	25,4 %	1,339	0,751
	Var	18(%38,3)	42,9 %	7(%38,9)	16,7%	2(%33,3)	4,8%	15(%50)	35,7 %		
HL	Yok	22(%46,8)	44,0 %	12(66,7)	24,0%	3(%50)	6,0%	13(%43,3)	26,0 %	2,754	0,454
	Var	25(%53,2)	49,0 %	6(%33,3)	11,8%	3(%50)	5,9%	17(%56,7)	33,3 %		
KAH	Yok	18(%38,3)	41,9 %	9(%50)	20,9%	4(%66,7)	9,3%	12(%40,0)	27,9 %	2,273	0,526
	Var	29(%61,7)	50,0 %	9(%50)	15,5%	2(%33,3)	3,4%	18(%60)	31,0 %		
KKY	Yok	27(%58,7)	49,1 %	7(%38,9)	12,7%	3(%50)	5,5%	18(%60,0)	32,7 %	2,556	0,477
	Var	19(%41,3)	42,2 %	11(%61,1)	24,4%	3(%50)	6,7%	12(%40)	26,7 %		
Karotis Stenoza	Yok	38(%80,9)	45,2 %	17(%94,4)	20,2%	5(%83,3)	6,0%	24(%80,0)	28,6 %	2,099	0,553
	Var	9(%19,1)	52,9 %	1(%5,6)	5,9%	1(%16,7)	5,9%	6(%20,0)	35,3 %		
Sigara	Yok	31(%66,0)	47,7 %	11(%61,1)	16,9%	3(%50)	4,6%	20(%66,7)	30,8 %	0,928	0,867
	Var	16(%34,0)	44,4 %	7(%38,9)	19,4%	3(%50)	8,3%	10(%33,3)	27,8 %		

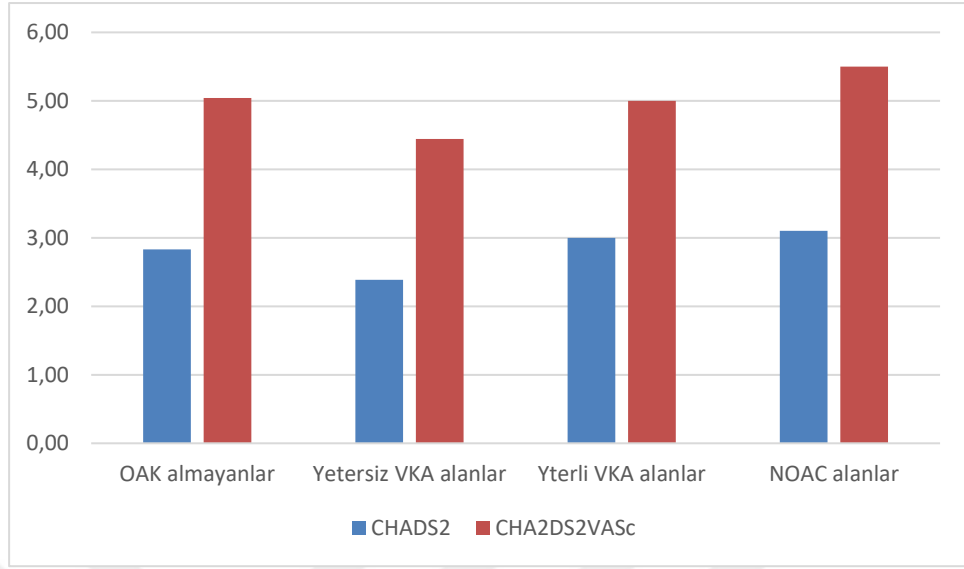
(Sex: Cinsiyet, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKY: Kronik Kalp Yetmezliği,)

Tablo 20. Hasta Gruplarının Yaş Ortalaması



(OAK: Oral antikoagülan, VKA: Vitamin K antagonisti, NOAC: Non vitamin K Oral antikoagülan)

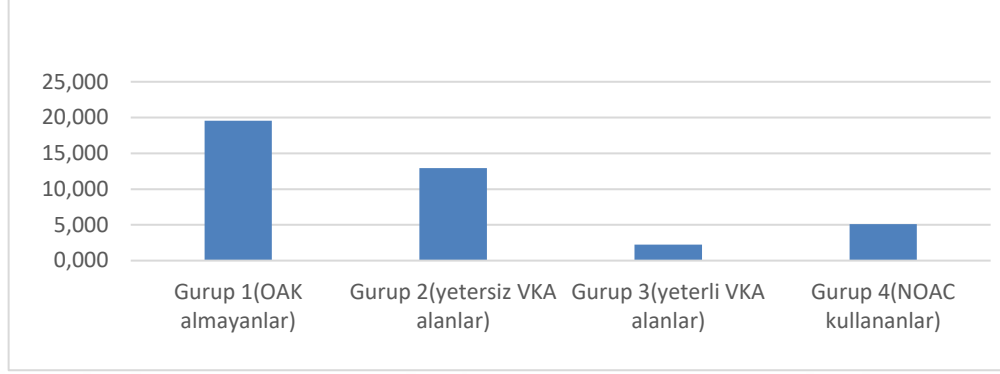
Tablo 21. Hasta Gruplarının CHADS₂-CHA₂DS₂VASc Skoru



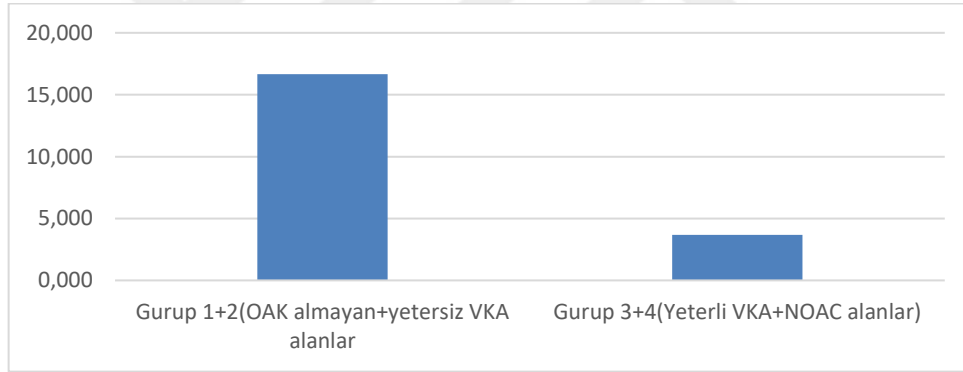
4.2.1. Antikoagülasyonun İnfarkt Volümü İle Arasındaki İlişki

101 NVAf hastasının başvuru ve/veya ilk 24 saat içerisinde çekilen DAG görüntülemesi referans alınarak ölçülen infarkt volümleri teröpatik duruma göre karşılaştırıldı. OAK kullanımı olmayan hastaların ölçülen infarkt volümleri diğer guruplara göre anlamlı olarak yüksek çıktı [F,ki-kare p 0,039]. OAK kullanımı olmayan hastaların median değeri 22,20 cm³ olup, yetersiz VKA alanlarda 12,95 cm³, teröpatik dozda VKA alanlarda 2,25 cm³, NOAK kullanımı olanlarda is bu değer 4,40 cm³ olarak hesaplandı (Tablo-24). Grup 1 ve 2 birleştirildi (OAK amayanlar ve yetersiz VKA alanlar), Grup 3 ve 4 birleştirildi (yeterli VKA alanlar ve NOAK alanlar) ve bu 2 grup karşılaştırıldı. 1. Grubun (OAK amayanlar ve yetersiz VKA alanlar) infarkt volümü median değeri 16,90 cm³, 2. Grubun (yeterli VKA alanlar ve NOAK alanlar) infarkt volümü median değeri 3,50 cm³ olarak ölçüldü ve 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı [F,ki-kare p 0,005], (Tablo-25).

Tablo 22. Antikoagölasyon Durumuna Göre İnfarkt Volümlerinin Karşılaştırılması



Tablo 23. Antikoagölasyon Durumuna Göre İnfarkt Volümlerinin Karşılaştırılması



4.2.2. Antikoagölasyon Durumuna Göre İnme Şiddetinin Karşılaştırılması

Hastanın acil servise geldiği anda klinik muayenesinden elde edilen NIHSS skoru inme şiddetinin önemli bir göstergesidir. OAK kullanımı olmayan hastalarda NIHSS skoru [mean $10,57 \pm 5,57$, medyan 9 p 0,029], yetersiz VKA alanlarda [mean $9,44 \pm 4,67$, medyan 8,50 p 0,029], yeterli dozda VKA alanlarda [mean $8,83 \pm 6,82$, medyan 6,50 p 0,029] ve NOAK kullananlarda [mean $7,20 \pm 5,93$, medyan 5,00 p 0,029] olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-22).

Tablo 24. Antikoagülasyon Durumuna Göre İnme Şiddeti

	OAK kullanımı olmayan (47)	Yetersiz VKA alan (18)	Yeterli dozda VKA alan(6)	NOAK kullanan(30)		
	Mean ± std ; medyan (min-mak)	Mean±std;medyan (min-mak)	Mean±std;medyan(min-mak)	Mean±std;medyan(mi n-mak)	F, ki- kare	p
Yaş	73,8±9,46 ; 76(49-90)	69,8±9,91; 71,50(46-83)	77±8,83; 78(64-86)	71,2±8,18; 73(53-90)	1,53 7	,210
NIHSS Skoru	10,5±5,57 ; 9(4-23)	9,4±4,67; 8,50(3-18)	8,83±6,82; 6,50(2-20)	7,2±5,93; 5(1-22)	8,99 2	,029
Taburculuk mRS Skoru	3,2±1,75; 3(0-6)	3,1±1,68; 3(1-6)	3,16±2,04; 3(1-6)	2,5±1,89; 2(0-6)	3,03 0	,387
3.ay mRS Skoru	3,04±1,83; 3(0-6)	2,7±1,67; 2,50(1-6)	3±2,28; 3(0-6)	2,2±1,96; 2(0-6)	4,21 8	,239
İnfarkt Hacmi	44,5±53,2; 22,20(0,4-235)	31,1±36,7; 12,95(1,3-129)	27,3±40,6; 2,25(0,3-89)	27,7±62,62; 4,40(0,2-293)	8,38 6	,039

Tablo 25. Antikoagülasyon Durumuna Göre İnme Şiddeti

	OAK almayanlar+Yetersiz VKA alanlar(65)	Yeterli VKA alanlar+NOAK alanlar(36)		
	Mean+std; median(min-max)	Mean+std; median(min-max)	t, Z	p
Yaş	72,7±9,69; 74(46-90)	72,1±8,45; 73(53-90)	-,671	,503
NIHSS Skoru	10,2±5,32; 9(3-23)	7,47±6,01; 5(1-22)	-2,874	,004
Taburculuk mRS Skoru	3,2±1,72; 3(0-6)	2,6±1,9; 2,5(0-6)	-1,545	,122
3.ay mRS Skoru	2,9±1,78; 3(0-6)	2,37±2; 2(0-6)	-1,709	,087
İnfarkt Hacmi	40,8±49,34; 16,9(0,4-235)	27,7±59,03; 3,5(0,2-293)	-2,826	,005

4.2.3. Antikoagülasyonun Lezyon Paterni İle Arasındaki İlişki

101 NVAf hastası hastaneye geliş ve/veya ilk 24 saat içerisinde çekilen DAG referans alınarak tutulan arter sahasında tekli arter sahası tek infarkt, tek arter sahası multiple infarkt, multiple infarkt, laküner infarkt araştırıldı (tablo10). Antikoagülasyon durumu ile lezyon paterni arasında OAK kullanmayanlarda tek arter sahası tek lezyon(p 0,001) ve tek arter sahası multiple lezyon oranı yüksek çıktı(p 0,023).

Tablo 26. Antikogölasyon İle Lezyon Paterninin Korelasyonu

		Count	Column N %	ki-kare	p
Tek arter sahası tek lezyon	OAK almayanlar	24	45,3%	17,264	0,001
	Yetersiz VKA alanlar	11	20,8%		
	Yeterli VKA alanlar	3	5,7%		
	NOAK alanlar	15	28,3%		
Tek arter sahası multiple lezyon	OAK almayanlar	9	56,3%	9,5	0,023
	Yetersiz VKA alanlar	4	25,0%		
	Yeterli VKA alanlar	1	6,3%		
	NOAK alanlar	2	12,5%		
Birden fazla arter sahası multiple lezyon	OAK almayanlar	5	50,0%	0	1
	Yetersiz VKA alanlar	0	0,0%		
	Yeterli VKA alanlar	0	0,0%		
	NOAK alanlar	5	50,0%		
Laküner lezyon	OAK almayanlar	9	40,9%	6,727	0,081
	Yetersiz VKA alanlar	3	13,6%		
	Yeterli VKA alanlar	2	9,1%		
	NOAK alanlar	8	36,4%		

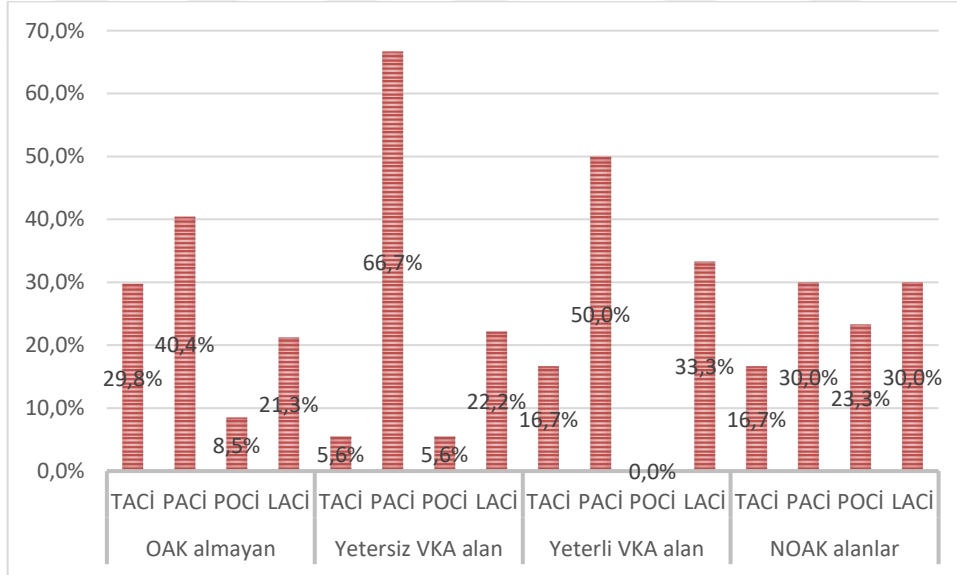
4.2.4. Antikoagölasyon ile İnfarkt'ın Arter Sahasına Göre Sınıflamasının Karşılaştırılması

İnme klinik alt tiplerini belirlemek amacıyla yapılan OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project) sınıflamasında: OAK almayan hastalarda %29,8 ile TACİ diğer gruplara göre yüksek, yeterli VKA alanlar ve NOAK alanlarda ise sırasıyla %33,3 ve %30,0 ile LACİ diğer gruplara göre yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 27. Antikoagülasyonun OCSP Sınıflamasına Göre İstatistiği

		Count	Column N %	kikare	p
OAK almayanlar	TACİ	14	29,8%	10,277	0,016
	PACİ	19	40,4%		
	POCİ	4	8,5%		
	LACİ	10	21,3%		
Yetersiz VKA alanlar	TACİ	1	5,6%	18	<0,001
	PACİ	12	66,7%		
	POCİ	1	5,6%		
	LACİ	4	22,2%		
Yeterli VKA alanlar	TACİ	1	16,7%	1	0,607
	PACİ	3	50,0%		
	POCİ	0	0,0%		
	LACİ	2	33,3%		
NOAK alanlar	TACİ	5	16,7%	1,467	0,69
	PACİ	9	30,0%		
	POCİ	7	23,3%		
	LACİ	9	30,0%		

Tablo 28. Antikoagülasyonun OCSP Sınıflamasında Göre Dağılımı



(TACİ: Total anterior sirkülasyon enfarktı, PACİ: Parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı, POCİ: posterior sirkülasyon enfarktı, LACİ: Laküner enfarkt)

4.2.5. NIHSS Skoru İle Hesaplanan İnme Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastalar 3 gruba ayrıldı ve NIHSS skoru 1-7 arası hafif, 8-15 arası orta ve 16 ve üstü şiddetli inme kategorisine alındı. Yaş ortalama medyan değeri [1-7 arası 74,5 ,8-15 arası 74, 16 ve üzeri 74,5]. Hemoglobin(Hb) değeri[1-7 arası medyan 13,70, 8-15 arası 14,5, 16 ve üstü 13,05]. RDW değeri medyan [1-7 arası 15, 8-15 arası 13,80, 16 ve üstü 15,15], INR değeri medyan [1-7 arası 1,29, 8-15 arası 1,19 ,16 ve üstü 1,08] olarak gözlendi. Acil serviste çekilen BBT ile hesaplanan BT ASPECT skorlaması medyan[1-7 arası 9, 8-15 arası 9, 16 ve üstü 8), taburculuk mRS skoru medyan[1-7 arası 2, 8-15 arası 3, 16 ve üstü 5], 3.ay mRS medyan[1-7 arası 2, 8-15 arası 2, 16 ve üstü 5] olarak hesaplandı. NIHSS skoru; BT ASPECT, mRS skoru, infarkt volümü ve laboratuvar parametrelerinden hemoglobin, RDW ve INR düzeyleri ile korele bulundu (Tablo-29).

Tablo 29 İnme Şiddetinin NIHSS Skoruna Göre Değerlendirilmesi

NIHSS	1-7 arası	8-15 arası	16 üstü		
	Mean±std; medyan(min-max)	Mean±std; medyan(min-max)	Mean±std; medyan(min-max)	F,ki- kare	p
Yaş	72,6±8,57; 74,50(49-87)	72,1±8,25; 74(53-86)	74,5±10,85; 74,5(46-90)	1,654	,437
BT Aspect	9,3±0,69; 9(8-10)	8,7±1,22; 9(5-10)	7,92±1,55; 8(4-10)	17,096	,000
Taburculuk Mrs Skoru	1,75±1,18; 2(0-4)	2,8±1,66; 3(0-6)	3,96±2,07; 5(1-6)	14,060	,000
3.ay mRS Skoru	1,54±1,07; 2(0-3)	2,5±1,80; 2(0-6)	3,8±2,11; 5(1-6)	14,117	,000
WBC	8,58±3,33; 8,38(3,6-21,25)	9,4±2,72; 9,19(5,03-15,8)	9,13±3,60; 8,81(3,72-16,54)	2,807	,246
NÖTROFİL	5,93±3,08; 5,55(1,86-17,89)	6,8±2,82; 6,6(3,10-13,7)	6,5±3,12; 6,37(1,54-12,41)	2,665	,264
LENFOSİT	1,69±0,63; 1,68(0,6-3,78)	1,8±0,78; 1,64(0,47-3,97)	1,8±1; 1,50(0,8-4,41)	,856	,652
NLO	4,06±3,03; 3,15(0,78-14,16)	4,8±4,49; 3,41(0,94-25,5)	4,3±2,31; 4,06(0,96-8,6)	,970	,616
HGB	13,7±1,98; 13,70(9,10-17,30)	14,0±1,85; 14,5(7,8-16,9)	12,8±1,77; 13,05(8,50-15,9)	3,595	,031
RDW	15,1±1,83; 15(12,40-20,60)	14,6±2,42; 13,80(11,90-23,40)	17,1±6,82; 15,15(13-48,4)	8,225	,016
PLT	256±108,37; 231(134-669)	237±57,48; 236(127-395)	262,3±89,2; 246,5(139-473)	,662	,718
MPV	9,3±1,45; 9,75(4,90-12)	9,9±1,28; 10,20(7-13,10)	9,8±1,13; 10(6,90-12,2)	2,120	,125
GLUKOZ	131,6±52,08; 116,50(73-324)	137±46,9; 127(79-280)	160,7±75,3; 137(88-344)	3,380	,185
BUN	23,7±12,82; 18,69(7,94-73,83)	21,6±6,17; 21,03(10,7-43,46)	22,7±10,4; 20,1(11,6-60,2)	,144	,931
KREATİN	1,04±0,66; 0,87(0,50-4,30)	0,8±0,24; 0,8(0,58-1,40)	0,93±0,33; 0,85(0,5-1,59)	1,503	,227
TROPONİN	23,5±71,12; 6(4-368)	742±3010; 7,70(4-13802)	8,1±7,83; 4,4(4-29,5)	1,436	,488
CRP	15,8±22,97; 7,33(2,30-106)	15,1±17,41; 9,62(3-79,2)	28,2±63,35; 10,8(3-307)	,364	,834
CHADS2	2,83±1,36; 3(0-6)	2,7±1,35; 3(1-5)	3,57±1,47; 3(1-6)	5,148	,076
CHADS-VASC2	4,6±1,48; 4,50(1-8)	4,8±1,47; 4(3-8)	5,5±1,63; 6(2-8)	5,046	,080
İNFAKT HACMİ	16,4±37,16; 3,40(0,20-200)	31,3±38,4; 14(0,20-148)	69,5±72,5; 49,4(0,4-293)	16,479	,000
INR	1,44±0,54; 1,29(0,96-3,47)	1,2±0,29; 1,19(0,76-1,98)	1,15±0,18; 1,08(0,98-1,76)	8,910	,012

(BT:Bilgisayarlı Tomografi, mRS: Modifiye Rankin Skalası, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı,Referans aralığı: WBC: 3,9-10,8, HGB: 11,9-16,3, MPV:5,91-11,32, RDW:12-14,3 PLT: 145-345, Nötrofil:1,91-7,61, Lenfosit: 1,16-3,61, Glukoz: 60-100, BUN: 26,64, Kreatinin: 0,51-0,95, INR: 0,9-1,3, CRP: 0-5,)

4.2.6. OCSF Sınıflamasının Değerlendirilmesi

Büyük damar oklüzyonu (BDO) olan hastalarda; [TACİ (%61), PACİ (%35,2), POCİ (%2,9), LACİ (%0) p 0,01] olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlıydı. Mortalite oranı; [TACİ (53,7), PACİ (30,9), POCİ (%7,6), LACİ (%7,6) p 0,028]. Küçük Damar Hastalığı (KDH) olan hastalarda; [TACİ(%22),

PACİ(%52), POCİ(%14), LACİ(%12) p 0,041] olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo-30. OCSF Sınıflamasının Nicel Değerler İle Karşılaştırılması

	TACİ(21)	PACİ(43)	POCİ(12)	LACİ(25)	F, ki-kare	p
	Mean+std; Median(min-max)	Mean+std; Medyan(min-max)	Mean+std; Mean(min-max)	Mean+std; Medyan(min-max)		
Yaş	74+9,36; 74(54-90)	73,6+9,44; 7,4(46-90)	68+8,3; 67,5(55-81)	71,4+8; 72(53-86)	4,34 6	0,22 6
WBC	9,7+3,7; 9,3(3,7-15,6)	9,1+3,29; 8,7(3,6-21,25)	9,1+3,7; 8,1(5,4-16,5)	8,1+2; 9(4,2-12,5)	2,77 6	0,42 8
Nötrofil	7,1+3,4; 6,8(1,5-13,7)	6,6+3; 5,95(1,86-17,89)	6,2+3,5; 4,8(3,1-13,7)	5,5+1,9; 5(1,6-9,3)	3,30 1	0,34 7
Lenfosit	1,8+0,84; 1,8(7-4,4)	1,6+0,7; 1,48(0,47-3,97)	1,8+0,8; 1,6(0,9-3,7)	1,9+0,8; 1,7(0,6-4,1)	2,12 5	0,54 7
NLO	4,8+3,5; 3,5(1-16,2)	4,7+4; 4,2(0,94-25,53)	3,9+2,6; 2,6(1,4-9,2)	3,7+2,9; 2,4(0,9-14)	3,73 4	0,29 2
HGB	12,9+2,3; 13(8,5-16,2)	13,8+1,6; 13,7(10,8-17,3)	14+1,7; 13,8(11,8-16,9)	14+1,5; 14,4(9,1-16,2)	3,20 0	0,36 2
RDW	16+7,7; 13,6(11,9-48)	15,2+2,28; 15(12,8-23,4)	14,8+2,4; 14,3(12-20)	15+2; 14,5(12,4-19,5)	2,38 9	0,49 6
PLT	269+104; 240(139-586)	259+96,4; 236(141-669)	233+57; 247(127-313)	230+56; 219(134-351)	1,75 0	0,62 6
MPV	10+1,4; 10,4(6,9-12,2)	9,7+1,3; 9,9(4,9-12)	9,5+1,1; 9,7(7,4-11,5)	9,5+1,4; 9,8(6,9-13)	2,20 5	0,53 1
Glukoz	144+64; 128(83-344)	137+50,7; 126(73-327)	185+79; 161(79-332)	134+54; 121(89-324)	5,59 9	0,13 3
BUN	24+11; 21,03(12-56)	20,7+8,6; 18,6(7,9-60,2)	22+6,7; 20,3(15,4-38)	24+12,5; 19(11,6-74)	2,54 5	0,46 7
Kreatinin	0,9+0,39; 0,84(0,5-2,30)	0,8+0,2; 0,79(0,5-1,5)	1,2+1; 0,9(0,5-4,3)	0,9+0,3; 0,9(0,6-1,7)	2,50 9	0,47 4
Troponin	11,3+9,5; 8,70(4-9,5)	734+3164; 5,7(4-13802)	144+455; 5,6(4-1516)	32+85; 7,6(4-368)	1,30 2	0,72 9
CRP	35,5+75,7; 9,78(3-307)	16,9+21; 10,2(3-106)	15,7+12; 14,5(3,2-35)	8,5+8,8; 6,3(3-41,8)	4,32 7	0,22 8
CHADS ₂	2,9+0,9; 3(1-5)	2,7+1,07; 3(1-6)	3,4+1,3; 3,5(1-5)	2,6+1,1; 3(1-5)	4,29 4	0,23 1
CHA ₂ DS ₂ VAsC	5,1+1,24; 5(3-8)	4,9+1,3; 5(2-9)	5,7+1,6; 6(3-8)	4,8+1,3; 5(2-7)	3,85 4	0,27 8
INR	1,2+0,4; 1,20(0,76-2,73)	1,3+0,4; 1,1(0,9-3,4)	1,2+0,2; 1,1(1-1,97)	1,4+0,4; 1(0,9-2,5)	1,69 8	0,63 7
EF	46,9+11,23; 55(20-55)	47+9,2; 50(30-55)	48,6+10; 55(25-55)	49+9,2; 55(20-55)	0,87 0	0,83 3
İnfarkt Hacmi	105,3+73,86; 105(0,4-293)	27,3+26,4; 14,1(1,7-92,7)	17+23,8; 8,6(0,2-76)	2,2+3,05; 1,3(0,2-15,3)	52,6 0	0,00 0

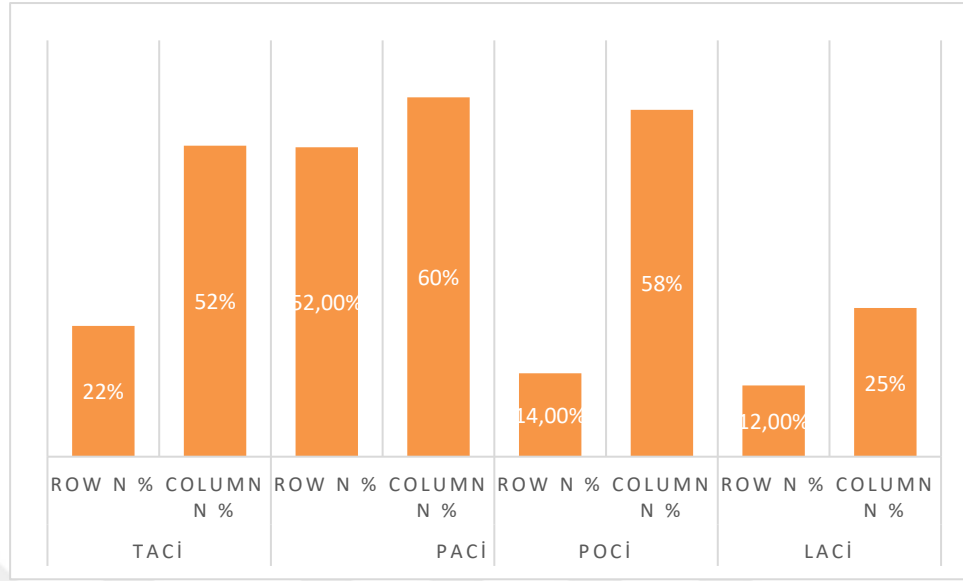
(Referans aralığı: WBC: 3,9-10,8, HGB: 11,9-16,3, MPV:5,91-11,32, RDW:12-14,3 PLT: 145-345, Nötrofil:1,91-7,61, Lenfosit: 1,16-3,61, Glukoz: 60-100, BUN: 26,64, Kreatinin: 0,51-0,95, INR: 0,9-1,3, CRP: 0-5, EF: ≥%55)

Tablo 31. OCSP Sınıflamasının Nitel Değerlerle Karşılaştırılması

		TACİ		PACİ		POCİ		LACİ			
		Count +Row N %	Count +Colu mn N %	Count+Ro w N %	Count+Co lumn N %	Count+ Row N %	Count+ Column N %	Count+ Row N %	Count +Colu mn N %	ki- kare	p
Cinsiyet	Kadın	16+25 %	16+76 ,1%	27+42%	27+62,7%	6+9,3%	6+50%	15+23,4 %	15+60 %	2,578	0,469
	Erkek	5+13, 5%	5+23, 8%	16+43,2%	16+37,2%	6+16,2 %	6+50%	10+27,0 %	10+40 %		
HT	Yok	2+15, 3%	2+9,5 %	5+38,4%	5+11,6%	2+15,3 %	2+16,6 %	4+30,7 %	4+16 %	0,913	0,854
	Var	19+21 ,5%	19+90 ,4%	38+43,1%	38+88,3%	10+11,3 %	10+83,3 %	21+23,8 %	21+84 %		
DM	Yok	13+22 %	13+61 ,9%	25+42,3%	25+58,1%	5+8,4%	5+41,6 %	16+27,1 %	16+64 %	1,813	0,612
	Var	8+19 %	8+38 %	18+42,8%	18+41,8%	7+16,6 %	7+58,3 %	9+21,4 %	9+36 %		
HL	Yok	7+14 %	7+33, 3%	26+52%	26+60,4%	6+12%	6+50%	11+22%	11+44 %	4,568	0,206
	Var	14+27 ,49%	14+66 ,6%	17+33,3%	17+39,5%	6+11,7 %	6+50%	14+27,4 %	14+56 %		
KAH	Yok	10+23 ,2%	47,6%	16+37,2%	16+37,2%	4+9,3%	4+33,3 %	13+30,2 %	13+52 %	2,052	0,562
	Var	11+18 ,9%	11+52 ,3%	27+46,5%	27+62,7%	8+13,7 %	8+66,6 %	12+20,6 %	12+48 %		
KKY	Yok	12+21 ,8%	12+60 %	21+38,1%	21+48,8%	7+12,7 %	7+58,3 %	15+27,2 %	15+60 %	1,168	0,761
	Var	8+17, 7%	8+40 %	22+48,8%	22+51,1%	5+11,1 %	5+41,6 %	10+22,2 %	10+40 %		
Karotis Stenozu	Yok	17+20 ,2%	17+80 ,9%	37+44,0%	37+86,0%	10+11,9 %	10+83,3 %	20+23,8 %	20+80 %	0,761	0,908
	Var	4+23, 5%	4+19 %	6+35,2%	6+13,9%	2+11,7 %	2+16,6 %	5+29,4 %	5+20 %		
Sigara	Yok	15+23 %	15+71 ,4%	29+44,6%	29+67,4%	6+9,2%	6+50%	15+23,0 %	15+60 %	1,963	0,6
	Var	6+16, 6%	6+28, 5%	14+38,8%	14+32,5%	6+16,6 %	6+50%	10+27,7 %	10+40 %		
H.A	yok	6+9,3 75%	6+30 %	28+43,75 %	28+65,1%	9+14%	9+81,8 %	21+32,8 %	21+87 ,5%	16,91 4	0,001
	var	14+41 ,1%	14+70 %	15+44,1%	15+34,8%	2+5,8%	2+18,1 %	3+8,8%	3+12, 5%		
BDO	yok	0+0%	0+0%	31+46,2%	31+72%	11+16,4 %	11+91,6 %	25+37,3 %	25+10 0%	63,28 6	<0,00 1
	var	21+61 ,7%	100,0 %	12+35,2%	12+27,9%	1+2,9%	1+8,3%	0+0%	0+0%		
Mortalite Oranı	Yok	14+15 ,9%	14+66 ,6%	39+44,3%	39+90,6%	11+12,5 %	11+91,6 %	24+27,2 %	24+96 %	8,251	0,028
	Var	7+53, 8%	7+33, 3%	4+30,7%	4+9,3%	1+7,6%	1+8,3%	1+7,6%	1+4%		
KDH	yok	10+20 %	10+47 ,6%	17+34%	17+39,5%	5+10%	5+41,6 %	18+36%	18+75 %	8,265	0,041
	var	11+22 %	11+52 ,3%	26+52%	26+60,4%	7+14%	7+58,3 %	6+12%	6+25 %		

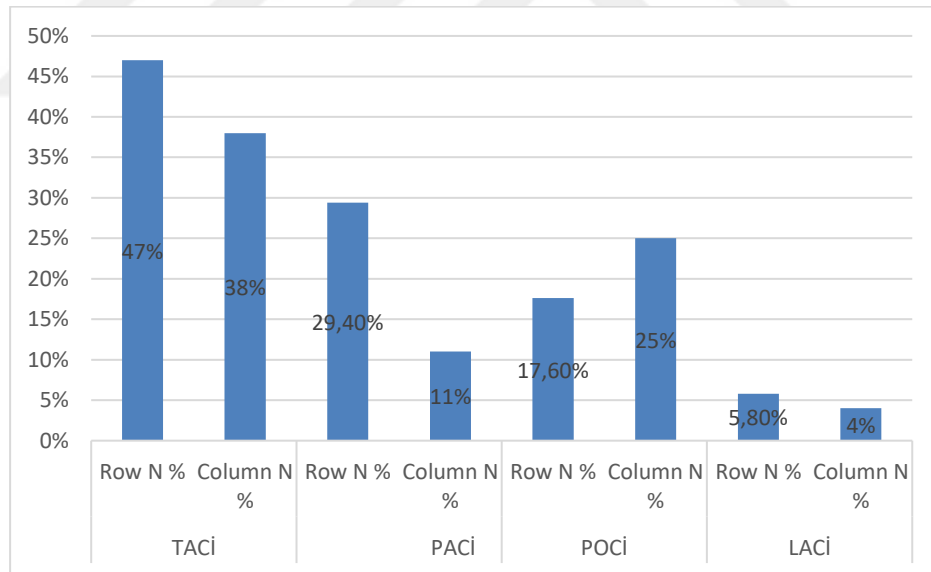
(HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKY: Kronik Kalp Yetmezliği, K.S: Karotis stenozu, lokalizasyonu, H.A: Hiperdens arter bulgusu, BDO: Büyük damar ocluzu, BCH: Beyaz cevher hastalığı)

Tablo 32. OCSP Sınıflamasının Küçük Damar Hastalığı İle Korelasyonu (P 0,041)

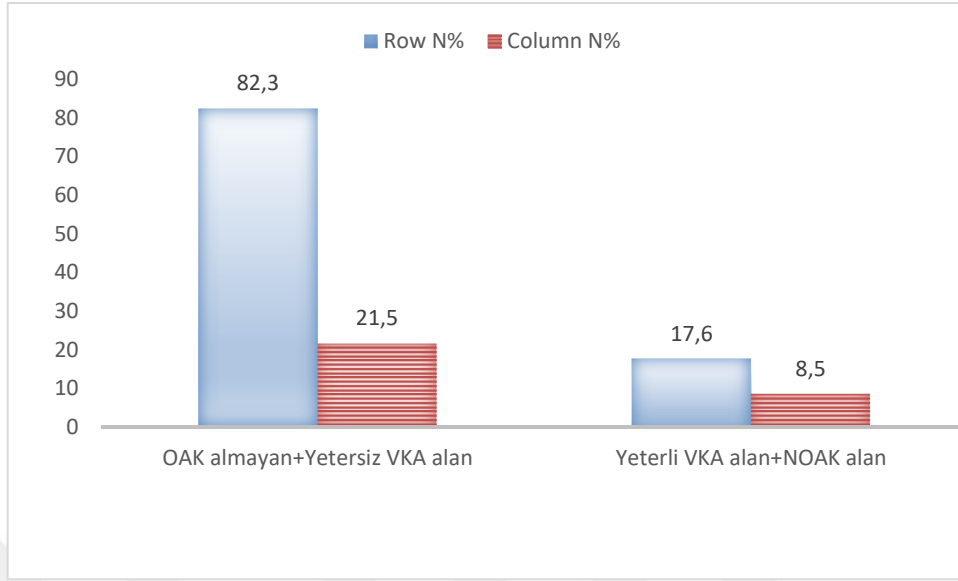


4.2.7. Hemorajik Transformasyon

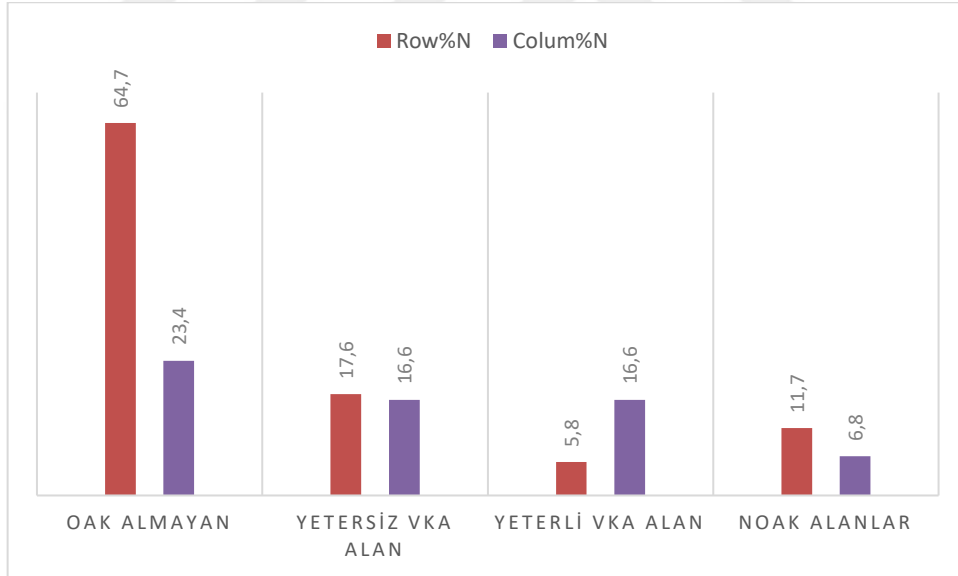
Tablo 33. OCSP Sınıflamasına göre Hemorajik Transformasyon(p 0,011)



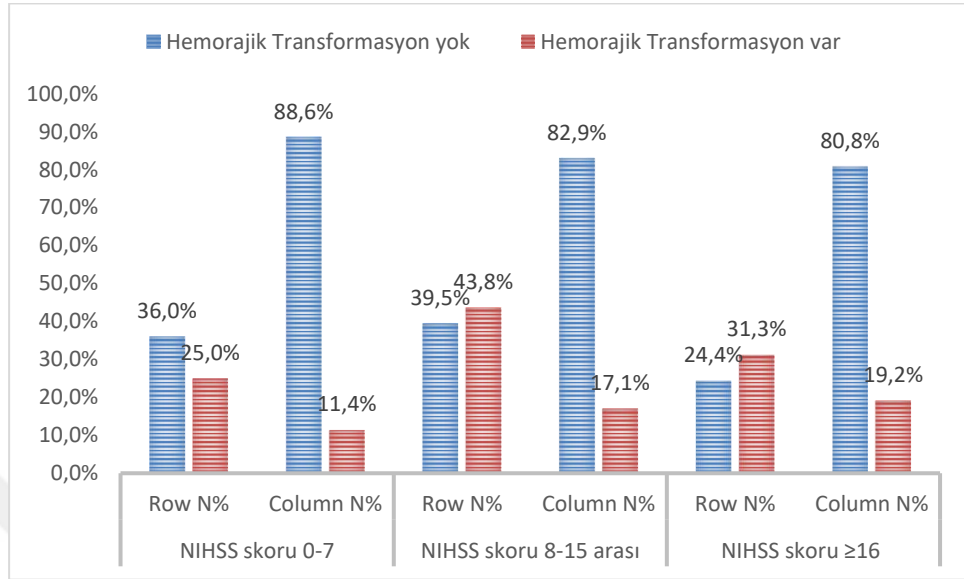
Tablo 34. Antikogulasyona göre Hemorajik Transformasyon (P 0,161)



Tablo-35. Antikogulasyona göre hemorajik transformasyon (p 0,279)



Tablo 36. NIHSS skoru ile hemorajik transformasyon (p 0,395)



TARTIŞMA

Genel olarak AF, inme riskini beş kat artırır, ancak bu risk, belirli inme risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak değişir. Ana klinik inme risk faktörleri 20 yıl önce yürütülen antikoagüle edilmemiş hastalardan tanımlanmıştır. Ancak bu çalışmalar taranan hastaların yalnızca % 10'unu randomize etmesine rağmen, birçok yaygın risk faktörü kaydedilmemiştir[189, 190]. Yaygın inme risk faktörleri, klinik risk faktörüne dayalı CHA2DS2-VASc [Konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş ≥ 75 yıl, Diabetes mellitus, Geçirilmiş İnme/TİA, Vasküler hastalık, Yaş 65-74, Cinsiyet kategorisi (kadın)] skorunda özetlenmiştir[103]. CHA2DS2-VASc skoru trombo-embolik olaylarda, yüksek riskli hastaları tahmin etmede sadece ılımlı bir performans gösterir ancak düşük riskli hastalar [CHA2DS2-VASc 0 (erkekler) veya skor 1 (kadınlarda)] sürekli olarak düşük iskemik inme veya ölüm oranlarına sahiptir (< 1 / yıl) ve herhangi proflaktik tedaviye ihtiyaç duymaz[104]. Gözlemsel çalışmalar, başka risk faktörü olmayan kadınların (CHA2DS2-VASc skoru 1), CHA2DS2-VASc skoru 0 olan erkeklere benzer şekilde düşük inme riskine sahip olduğunu göstermiştir[191, 192]. Cinsiyet dışı inme risk faktörünün varlığında, AF'si olan kadınlar önemli ölçüde daha yüksek inme riskine sahiptir[193, 194].

Çalışmamızda 101 NVAf hastası olup amacımız inme geçiren hastaların antikoagülasyon durumuna göre inme şiddetini ve hastalığın disabilitesini değerlendirmektir. 101 NVAf hastasında ortalama yaş $72,92 \pm 9,04$ yıl ve 64 (%63,3)'ü kadın, 37(%36,6)'sı erkekti. Hasta popülasyonunun yüksek bir kısmının kadın olması AF hastalarında kadın cinsiyetin risk faktörü varlığında erkek cinsiyete oranla daha riskli olduğunu gösterdi. OCSF sınıflamasında kadın cinsiyetin dağılımı [TACİ gelişen hastaların %76,1'i ve PACİ gelişen hastaların %62,7'si, POCİ gelişen hastaların da %50'si, $p = 0,469$] idi. İnfarct hacmi [TACİ medyan 105 cm^3 , PACİ medyan 14 cm^3 , POCİ medyan $8,6 \text{ cm}^3$] ve mortalite oranları [Mortalite oranı TACİ %53,8, PACİ %30,7, POCİ %7,6 LACİ %7,6 $P = 0,028$] TACİ ve PACİ gruplarında daha yüksek olarak saptandı. TACİ ve PACİ'nin büyük bir kısmını kadın cinsiyetin oluşturması, NVAf hastalarında klinik olarak anlamlıdır.

Kim JS ve arkadaşlarının, 1055 iskemik inmeli hastanın dahil edildiği çalışmasında inme şiddeti ile 3. ve 12. ay prognoz değerlendirilmiş ve kadınların hastanede daha uzun yattığı, CHADS2 skoru, NIHSS skoru ve mRS skorunun daha yüksek olduğu bulunmuştur[182].

Nonvalvüler AF, iskemik inme gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve artan yaşla birlikte AF kaynaklı iskemik inmelerin oranı da artar. Yapılmış olan çalışmalara göre, AF olmayanlara kıyasla AF olanlarda, inme şiddetinin ve rekürren inme riskinin iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır[94, 110, 195]. Sekonder korunma için AF'li hastalarda yapılan EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) çalışmasında, son üç ay içerisinde inme veya GİA geçiren, nonvalvüler AF olan hastalar incelenmiş ve yıllık inme oranı aspirin alan grupta % 10 saptanırken, oral antikoagülan tedavi alan grupta % 4 olarak saptanmıştır[94, 196]. Steinhauer ve ark. tarafından AF'li 439 inme hastası ile yapılan bir çalışmada CHA2DS2-VASc skorunun yüksek olması, kadın cinsiyet ve ileri yaş; artmış inme şiddeti ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur[197].

Hastalar gruplandırılırken OAK kullanmayan hastalar, yetersiz dozda VKA alan hastalar, yeterli dozda VKA alanlar, düzenli NOAK alanlar diye ayırdık. VKA alanların; $INR \leq 2,0$ (70 yaş üzeri; $INR \leq 1,6$) olanlar yetersiz tedavi ve $INR \geq 2,0$ (70 yaş üzeri; $INR \geq 1,6$) olanlar yeterli tedavi olarak kabul edildi. 101 inme geçiren NVAf hastası antikoagülasyon kullanma durumuna göre değerlendirildi. Bu 4 grubun yaş ortalaması benzerdi [Grup 1 medyan 76, Grup 2 medyan 73,50, Grup 3 medyan 78, Grup 4 medyan 73]. 4 grubun CHADS₂ skoru [Grup 1 medyan 3, Grup 2 medyan 3, Grup 3 medyan 3, Grup 4 medyan 3] medyan değerleri benzerdi ve yüksek riskli hasta grubu olduğu gözlemlendi. 4 grubun CHA₂DS₂VASc skoru [Grup 1 medyan 5, Grup 2 medyan 5, Grup 3 medyan 4,5, Grup 4 medyan 6] olarak hesaplandı ve benzerdi.

Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası (NIHSS) akut iskemik inmenin şiddetini belirlemede kullanılır[14]. Bu skalada yüksek skor kötüleşmeyi gösterir. NIHSS skoru tedavi ya da girişimsel tedavi için karar vermede aynı zamanda tedavinin sonucunu değerlendirmede önemlidir[125]. Gruplar inme şiddeti açısından karşılaştırıldığında: OAK kullanan grubun NIHSS skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük geldi [Grup 1: 9 (medyan), Grup 2: 8,5, Grup 3: 6,5, Grup 4: 5,

p:0,029]. Carolin Hoyer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada NVAF hastalarında NOAK kullanan grupta NIHSS skoru anlamlı olarak düşük bulunmuştu [NOAK kullanmayanlar 10, NOAK kullananlar 6 p 0,008] [198]. NIHSS skoru inme şiddetini ölçmede klinik olarak önemli bir parametre olup her iki çalışmada da OAK kullanımının inme şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

Hastaların antikoagülasyon durumuna göre infarkt hacimleri ölçüldü [Grup 1(47): 22,2 cm³ (medyan), Grup 2(18): 12,95 cm³, Grup3(6): 2,25 cm³, Grup 4(30): 4,40 cm³, p 0,039] ve teropatik dozda OAK kullanımı olan hastaların infarkt volümleri OAK kullanmayan hasta popülasyonuna göre anlamlı olarak düşük çıktı. Varfarin kullanımı olan batı ülkelerinde hedef protrombin oranı (PT-INR) 2.0–3.0 olarak gösterilmiştir [155, 163]. Yakın zamanda 68 NVAF hastasında yapılan bir çalışmada PT-INR $\geq 1,6$ olanların, PT-INR $\leq 1,6$ olan gruba göre inme şiddetinin daha hafif ve infarkt volümünün daha küçük olduğu gösterildi[200]. Yine Wakita M ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada Aİİ geçiren 19 NVAF hastasının INR düzeyi $\geq 1,6$ olup, 1 hafta sonra çekilen CT ile ölçülen infarkt volümü INR düzeyi normal olan 63 NVAF hastasına göre anlamlı derecede düşük çıktı[201]. Yuki Sakamoto ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada; antikoagülasyon durumuna göre infarkt volümleri karşılaştırıldı [İnfarkt volümleri OAK kullanmayan grupta (239) 14,2 cm³ (medyan), yetersiz VKA kullanan grupta (40) 24,8 cm³, yeterli VKA alan grupta (22) 1,3 cm³, NOAK kullanan grupta (29) 2,3 cm³, p 0,001] ve OAK kullanımının infarkt hacmini küçülttüğü gösterildi [181]. OAK kullanmayan ve yetersiz VKA kullanan hasta grubunun, yeterli VKA alan ve düzenli NOAK kullanan gruba göre infarkt volümleri daha büyük ve inme şiddeti daha ağırdı(p 0,039).

Hastaların antikoagülasyon durumuna göre taburculuk ve 3. Ay mRS skorlarına bakıldı, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Antikoagölasyon durumuna göre hastaların çekilen DAG MRG’da lezyon paternlerine bakıldı. Tek arter sahası tek lezyon, tek arter sahası multiple lezyon, birden fazla arter sahası multiple lezyon, laküner lezyon olmak üzere hastaların lezyon paternleri araştırıldı tek arter sahası tek lezyon paterni OAK kullanmayan hastalarda istatistiksel olarak yüksek çıktı(p 0,001). Tek arter sahası multiple lezyon OAK kullanmayan hastalarda yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı(p 0,023).

Hastalar tutulan arter sahasına göre OCSF sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Grup 1 [TACİ(14) %29,8, PACİ(19) %40,4, POCİ(4) % 8,5, LACİ(10) %21,3 p 0,016], grup 2[TACİ(1) %5,6 PACİ(12) 66,7 , POCİ (1) %5,6 ,LACİ(4) %22,2 P 0,001]. Grup 1 ve 2’deki hastaların (OAK almayan ve yetersiz VKA alan) büyük çoğunluğu büyük arter sahası infarktı olan ve inme şiddetinin yüksek olduğu TACİ ve PACİ infarktı geçirdiği gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yuki Sakamoto ve arkadaşlarının benzer bir çalışmada 330 hasta OAK kullanımına göre gruplandırılmış ve majör damar oklüzyonu OAK kullanmayan grupta daha yüksek oranda gözlemlendiği sonucuna varılmıştı [181].

Hastaların yarısından fazlasında ilk 6 saatte bile BT’de bulgular saptanabilir[202]. İskemik inmede erken BT bulgularının değerlendirmesinde oluşabilecek bu karışıklıkları önlemek ve objektif değerlendirme yapabilmek için Alberta Stroke Programme Early CT (ASPECT) skoru hesaplanması kullanılabilir[129]. BT Aspect skorlamasında düşük sayı, inmenin şiddetli olduğunu gösterir. Hastaların acil servise geliş BT Aspect skorları hesaplandı [NIHSS 0-7 medyan 9, min-max (8-10), 8-15 medyan 9, min-max (5-10), 16≥ medyan 8, min-max(4-10) p 0,001] istatistiksel olarak anlamlıydı. İnme şiddetinin yüksek olduğu hasta grubunda BT Aspect skorlaması ile korelasyon gözlemlendi.

Beyin perfüzyonu kanın akış özelliklerine bağlıdır[203]. Serebrovasküler olaylarda (kardiyoembolik, aterosklerotik, laküner infarktlar) çeşitli hematolojik parametrelerde farklılıklar görülebileceği ve bu farklılıkların tanı ve prognozda önemli olabileceği ortaya konulmuştur[186]. Rutin hematolojik tetkikler ile inme prognozu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Akut iskemik inmede immün yanıtın aktivasyonu ve sitokinlerin etkisiyle gelişen nöronal hasardan sorumlu ve iskemik inme seyri ile ilişkili olduğu değerlendirilen belirteçler CRP, nötrofil, lenfosit, , nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve RDW’dir [204, 205]. Yaptığımız çalışmada WBC, CRP, NLO,

Platelet, Nötrofil, Lenfosit değerleri ile NIHSS skoru arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Mean Platelet Volume (MPV) testi trombositlerin boyutlarının göstergesidir. Trombosit hacim belirteçlerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik ve tanısal önem arz edebilir[206]. Hatta yüksek MPV düzeylerinin akut iskemik inme hastalarında daha kötü sonuçlarla ilişkisi de gösterilmiştir[207]. İnme şiddeti ile MPV arasında istatistiksel olarak belirgin fark gözlenmedi. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) ise, eritrositlerin boyut değişkenliğini yansıtan hematolojik bir parametredir. Son çalışmalar birçok hastalığın prognozunda ve mortalitesinde önemini vurgulamıştır[208]. Yapılan istatistiki analizde [RDW hafif inmede (NIHSS:0-7)medyan 15, min-max (12,40-20,6), orta şiddetli inmede (NIHSS:8-15) medyan 13,8, min-max (11,9-23,40), ağır inmede (NIHSS $\geq$ 16) medyan 15,15, min-max (13-48,4) p 0,016] olup istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hastaların biyokimyasal parametrelerine bakıldı. Glukoz, BUN, kreatinin, troponin değerleri ile inme şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Koga ve ark. AF'ye bağlı inme sonrası trombolitik tedavi yapılan 218 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada; kadın cinsiyet, CHADS₂ skorunun yüksek olması ve yüksek NIHSS skoru olmasını kötü prognozla ilişkili bulmuştur[209]. Çalışmamızda NIHSS skoru ile CHADS₂ ve CHA₂DS₂VASc skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

İnme şiddeti ile INR değeri arasında korelasyona bakıldı. Hastaların NIHSS skoruna göre yapılan istatistiğinde [NIHSS skoru 0-7 arası INR: 1,29 (medyan), min-max(0,96-3,47), NIHSS skoru 8-15 arası INR: 1,19 (medyan), min-max(0,76-1,98), NIHSS skoru $\geq$ 16 INR: 1,08 (medyan), min-max (0,98-1,76)] olarak kaydedildi ve INR değeri yükseldikçe inme şiddetinin azaldığı gözlemlendi (p 0,012). Yuki Sakamoto ve ark[210] yapmış olduğu bir çalışmada INR değerinin yüksek olması majör damar oklüzyonu riskini ve inme şiddetini azalttığı gösterilmiştir (p< 0,001).

Modifiye Rankin Skalası(mRS) skoru tedavi sonrası kabul gören bir engellilik ölçeğidir[13]. NIHSS skoruna göre inme şiddeti ağır olan hastalarda taburculuk ve 3.ay mRS skorları yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Daha önceden yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere, NIHSS skoru ile difüzyon MR lezyon hacmi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur[211-213]. Bizim çalışmamızda da sonuçlar benzerdi [NIHSS 0-7 arası infarkt volümü: 3,4 cm³ (medyan), NIHSS 8-15 arası infarkt volümü: 14 cm³ (medyan), NIHSS $\geq$ 16 infarkt volümü: 49,4 cm³ (medyan), $p < 0,001$] ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

OCSF gruplandırılmasında hastaların CHADS₂ ve CHA₂DS₂VASc skorlarına bakıldı. CHADS₂ skorlaması [TACİ medyan 3, PACİ medyan 3, POCİ medyan 3,5, LACİ medyan 3 p 0,231], CHA₂DS₂VASc skoru[TACİ medyan 5, PACİ medyan 5, POCİ medyan 6, LACİ medyan 3,5 p 0,278] ile gruplar arasında farklılık izlenmedi ve istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

OCSF sınıflamasına göre hastaların mortalite oranları araştırıldı ve büyük arter oclüzyonu olan TACİ ve PACİ arter sahasında mortalite oranı daha yüksek bulundu($p = 0,028$)

Son yıllarda yaygın olarak görülen küçük damar hastalığı (KDH) ciddi bir sorun olarak kabul edilmekte ve önemli ölçüde bilişsel, psikiyatrik ve fiziksel engelliliklere neden olmaktadır[214-217]. KDH inme riskini 2 kattan daha fazla artırır[218, 219]. Bizim çalışmamızda OCSF sınıflaması ile KDH karşılaştırıldı [TACİ %22, PACİ %52, POCİ %14, LACİ %12 p 0,041] ve KDH görüldüğü üzere büyük arter oclüzyonu ile seyreden TACİ ve PACİ'de yüksek oranda izlenmiş olup fark istatistiki olarak anlamlıydı.

İskemik hasar, Na⁺ - K⁺ ATPase'in aktivitesini bozar ve bu da proteaz ve serbest radikal üretimini içeren bir hücrel ve metabolik düzensizlik kaskadları vasıtasıyla kan beyin bariyerin bozulmasına yol açar. Bazal laminanın bütünlüğü ve sıkı kavşaklar sonuçta tehlikeye girerek beyin parankimine kanın ekstrasvazasyonuna izin verir[220, 221]. Bu nedenle, iskemi sonrası kan akımının geç sağlanması, reperfüzyon hasarı yoluyla hemorajik transformasyon gelişim riskini artırır ve hemorajik transformasyon gelişimi yalnızca pıhtılaşma kademesine bağlı olmayabilir[222]. İnme hastalarında hemorajik transformasyon ile bir dizi klinik faktör ilişkilendirilmiştir. İnme şiddeti ve infarktüs boyutu, hemorajik transformasyon ile en iyi korelasyon gösteren faktördür[177]. 101 NVAF olup iskemik inme geçiren hastalarda hemorajik transformasyon oranını belirlemek için antikoagülasyon durumuna göre OAK

almayan ve yetersiz VKA alan grupla (grup 1) yeterli VKA alan ve NOAK alan grup (grup 2) karşılaştırıldı. Grup 1’de daha yüksek oranda hemorajik transformasyon gelişti [Grup1 14 HT (%82,3), Grup 2 3 HT (%17,6), p 0,161] ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Joanna Dietzel ve ark[184] yapmış olduğu bir çalışmada efektif düzeyde antikoagülan kullanımının NIHSS skorunu, infarkt volümünü azalttığı ve $INR \geq 1,7$ üzerinde olan hasta gurubunda hemorajik transformasyon gelişimi daha az olduğu gösterilmiş. Yapmış olduğumuz diğer bir istatistiksel araştırmada hastalar OSCP sınıflandırmasına göre hemorajik transformasyon oranı bakıldı ve TACİ ve PACİ gibi büyük arter oklüzyonu olan hastalarda hemorajik transformasyon daha yüksek oranda gözlendi (p 0,0011). Bu sonuçlar antikoagülan kullanımının inme şiddetini ve infarkt volümünü azaltarak hemorajik transformasyon riskini de azaltmış olmasına bağlı olabilir. Hemorajik transformasyon gelişimi ile NIHSS arasındaki ilişki açısından bakıldığında; biri de çok merkezli meta-analiz çalışması olmak üzere yapılan birçok çalışmada; NIHSS artma ile birlikte hemorajik transformasyon gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir[223-225]. Bizim çalışmamızda NIHSS skoru artması ile hemorajik transformasyon oranı artmış olsada istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 36 p 0,395).

SONUÇ

AF'li hastanın yönetiminde, inme ön planda olmak üzere embolik komplikasyonların engellenmesinde antikoagülan tedavi büyük önem taşımaktadır. Antikoagülan tedavi inmenin birincil ve ikincil korumasında önemli olduğu kadar yakın zamanda yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi inme geçiren hastalarda inme şiddetinde ve infarkt volümlerinde azalmaya yol açmaktadır. Çalışmamızda akut iskemik inme ile başvuran AF hastalarında antikoagülan tedavi altında inme şiddeti ve infarkt volümünün azaldığı, mortalite ve morbidite oranında iyileşmeler sağlandığı gösterilmiştir. Sonuç olarak oral antikoagülan tedaviler hem genel inme prevalansında azalmaya yol açmaları hem de geçirilen inmenin şiddetinin daha hafif olması nedeniyle toplum sağlığı açısından çağdaş bir gereklilik olarak algılanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Feigin, V.L., et al., *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century*. The Lancet Neurology, 2003. **2**(1): p. 43-53.
2. Öztürk, Ş., *Epidemiology of cerebrovascular diseases and risk factors-perspectives of the world and Turkey*. Turkish Journal of Geriatrics, 2010. **13**(1).
3. Feigin, V.L., et al., *Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study*. Neuroepidemiology, 2015. **45**(3): p. 161-176.
4. Feigin, V.L., et al., *Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. The Lancet, 2014. **383**(9913): p. 245-255.
5. İNCE, B., *Kardiyoembolik İnme*. Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics, 2018. **11**(2): p. 34-39.
6. Marini, C., et al., *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1115-1119.
7. Fitzmaurice, D., *Atrial fibrillation and coagulation: Who and when?* Blood reviews, 2009. **23**(6): p. 241-244.
8. Wyse, D., *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2002. **347**: p. 1825-1833.
9. Monica, W. and P.P. Investigators, *The World Health Organization MONICA project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration*. Journal of clinical epidemiology. Oxford; New York: Pergamon Press, 1988, vol. 41, no. 2, 1988.
10. Kablan, D.Y., *İnme Epidemiyolojisi ve Risk faktörleri*. Türkiye Klinikleri Nöroloji İnme-1, 2018: p. 1,2.
11. Feigin, V.L., *Stroke epidemiology in the developing world*. The Lancet, 2005. **9478**(365): p. 2160-2161.
12. Oğuzhan Çoban, E.E. *Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri*. Nöroloji Ders E-Kitabı İstanbul Tıp Fakültesi 2019; 1]. Available from: <http://www.itfnoroloji.org/svh/bdhtanimlar.htm>.
13. Van Swieten, J., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-607.

14. Ögün, M.N., *Akut iskemik inmede diffuzyon Mr enfarkt hacimleri, damar okluzyonu ve nihss skoru (national institutes of health stroke scale scores) ile tutulan hemisfer arasındaki ilişki*. 2012.
15. Feigin, V.L., et al., *Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study*. Neuroepidemiology, 2015. **45**(3): p. 161-76.
16. Arsava, P.D.M., *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.B.D Ulusal Yüğü çalışması*. Beyin Damar Hastalıkları ve Demans, 2017: p. 9.
17. Kablan, D.Y., *İnme Epidemiyolojisi ve Risk faktörleri*. Türkiye Klinikleri Nöroloji İnme-1, 2018: p. 2.
18. EJ, B., 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**: p. 67-492.
19. Krishnamurthi, R.V., et al., *Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the global burden of disease 2013 study*. Neuroepidemiology, 2015. **45**(3): p. 190-202.
20. Feigin, V.L., et al., *Prevention of stroke: a strategic global imperative*. Nature Reviews Neurology, 2016. **12**(9): p. 501.
21. Astrup, J., B.K. Siesjö, and L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra*. Stroke, 1981. **12**(6): p. 723-725.
22. Kutluk, K., *iskemil inme*. nobel kitapevleri, 2004. **1-49**.
23. Ropper, A. and S. MA, *Serebrovasküler hastalıklar (çeviri: O. Çoban, N. Bebek)*. Emre M (Editör). Principles of Neurology'de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2011: p. 746-845.
24. Kumral, E., et al., *The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey*. Cerebrovascular diseases, 1998. **8**(5): p. 278-288.
25. Wang, Q., X.N. Tang, and M.A. Yenari, *The inflammatory response in stroke*. Journal of neuroimmunology, 2007. **184**(1-2): p. 53-68.
26. Sara Zarko Bahar, G.B., *Beyin Kan Dolaşımının Anatomi Ve Fizyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kitabı 2.baskı 2015, 2015. **Serebrovasküler Hastalıklar**: p. 239-242.
27. Dr. Turgay Dalkara, D.Ş.Ö., *Serebrevasküler Hastalıklar*. 1.Baskı ed. 2013.
28. Kablan, D.Y., *Türkiye Klinikleri Nöroloji İnme-1*. 2018: p. page 5 tablo-3.
29. Boehme, A.K., C. Esenwa, and M.S. Elkind, *Stroke risk factors, genetics, and prevention*. Circulation research, 2017. **120**(3): p. 472-495.

30. Ikram, M.A., R.G. Wieberdink, and P.J. Koudstaal, *International epidemiology of intracerebral hemorrhage*. Current atherosclerosis reports, 2012. **14**(4): p. 300-306.
31. White, H., et al., *Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study*. Circulation, 2005. **111**(10): p. 1327-1331.
32. Glasser, S.P., et al., *Prehypertension, Racial Prevalence and Its Association With Risk Factors: Analysis of the REGARDS Study*. American journal of hypertension, 2011. **24**(2): p. 194-199.
33. Floßmann, E., U.G. Schulz, and P.M. Rothwell, *Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke*. Stroke, 2004. **35**(1): p. 212-227.
34. Nicolaou, M., et al., *Genetic predisposition to stroke in relatives of hypertensives*. Stroke, 2000. **31**(2): p. 487-92.
35. Turner, S.T. and E. Boerwinkle, *Genetics of blood pressure, hypertensive complications, and antihypertensive drug responses*. Pharmacogenomics, 2003. **4**(1): p. 53-65.
36. von Sarnowski, B., et al., *Posterior versus anterior circulation stroke in young adults: a comparative study of stroke aetiologies and risk factors in stroke among young Fabry patients (sifap1)*. Cerebrovascular Diseases, 2017. **43**(3-4): p. 152-160.
37. Kalimo, H., et al., *CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia*. Neuropathology and applied neurobiology, 1999. **25**(4): p. 257-265.
38. Hassan, A., et al., *Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction*. Brain, 2004. **127**(Pt 1): p. 212-9.
39. Alberts, M., *Genetics of cerebrovascular disease*. 1999: Blackwell Publishing.
40. De, D.L., et al., *Familial coagulation-inhibiting and fibrinolytic protein deficiencies in juvenile transient ischaemic attacks*. Journal of neurosurgical sciences, 1996. **40**(1): p. 25-35.
41. Hillier, C., et al., *Inherited prothrombotic risk factors and cerebral venous thrombosis*. QJM: monthly journal of the Association of Physicians, 1998. **91**(10): p. 677-680.
42. Goldberg, S.N., A.M. Conti-Kelly, and T.P. Greco, *A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions*. The American journal of medicine, 1995. **5**(99): p. 473-479.
43. Begelman, S.M. and J.W. Olin, *Fibromuscular dysplasia*. Current opinion in rheumatology, 2000. **12**(1): p. 41-47.
44. Shetty-Alva, N. and S. Alva, *Familial moyamoya disease in Caucasians*. Pediatric neurology, 2000. **23**(5): p. 445-447.
45. Khan, N., et al., *Ischemic stroke: prevalence of modifiable risk factors in male and female patients in Pakistan*. Pakistan journal of pharmaceutical sciences, 2009. **22**(1).

46. Chobanian, A.V., *National heart, lung, and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; national high blood pressure education program coordinating committee: the seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report*. Jama, 2003. **289**: p. 2560-2572.
47. Black, H.R., et al., *Baseline characteristics and early blood pressure control in the Convince trial*. Hypertension, 2001. **37**(1): p. 12-18.
48. Dalal, P. and M. Bhattacharjee, *Minimising disability in stroke survivors*. Annals of Indian Academy of Neurology, 2009. **12**(1): p. 71.
49. Burchfiel, C.M., et al., *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program*. Stroke, 1994. **25**(5): p. 951-957.
50. Stegmayr, B. and K. Asplund, *Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective*. Diabetologia, 1995. **38**(9): p. 1061-1068.
51. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **123**(4): p. e18-e209.
52. Chiasson, J.-L., et al., *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. Jama, 2003. **290**(4): p. 486-494.
53. Fox, C.S., et al., *Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association*. Circulation, 2015. **132**(8): p. 691-718.
54. Sturgeon, J.D., et al., *Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study*. Stroke, 2007. **38**(10): p. 2718-2725.
55. Amarenco, P., et al., *Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis*. Stroke, 2004. **35**(12): p. 2902-2909.
56. Stone, N.J., et al., *Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline*. Annals of internal medicine, 2014. **160**(5): p. 339-343.
57. Booth, F.W. and S.J. Lees, *Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases*. Physiological genomics, 2007. **28**(2): p. 146-157.
58. Meschia, J.F., 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): p. 3754-3832.

59. Strazzullo, P., et al., *Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants*. Stroke, 2010. **41**(5): p. e418-e426.
60. Kawachi, I., et al., *Smoking cessation and decreased risk of stroke in women*. Jama, 1993. **269**(2): p. 232-236.
61. Adams, R., et al., *Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler*. Annals of neurology, 1997. **42**(5): p. 699-704.
62. Viscoli, C.M., et al., *A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(17): p. 1243-1249.
63. Luna, J.M., et al., *High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6–dominant inflammation and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Study*. Stroke, 2014. **45**(4): p. 979-987.
64. Feigin, V.L., et al., *Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The Lancet Neurology, 2016. **15**(9): p. 913-924.
65. Lee, M., et al., *Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis*. Bmj, 2010. **341**: p. c4249.
66. Masson, P., et al., *Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015. **30**(7): p. 1162-1169.
67. Nayak-Rao, S. and M. Shenoy, *Stroke in patients with chronic kidney disease...: How do we approach and manage it?* Indian journal of nephrology, 2017. **27**(3): p. 167.
68. Sandsmark, D.K., et al., *Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: chronic renal insufficiency cohort study*. Stroke, 2015. **46**(8): p. 2075-2080.
69. Nagata, C., et al., *Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women*. Stroke, 2004. **35**(7): p. 1543-1547.
70. Ascherio, A., et al., *Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men*. Circulation, 1998. **98**(12): p. 1198-1204.
71. Goldstein, L., et al., *The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. Stroke, 2006. **37**(6): p. 1583-633.
72. activator, E.o.t.p., et al., *Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. Circulation, 1994. **89**(4): p. 1545-1556.
73. İnce, B., *Kardiyoembolik İnme*. Türkiye Klinikleri Nöroloji-Özel Konular, 2018. **11**(2): p. 34-39.
74. Gage, B.F., et al., *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*. Jama, 2001. **285**(22): p. 2864-2870.

75. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(21): p. e1-e76.
76. Lip, G.Y., et al., *Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort*. Stroke, 2010. **41**(12): p. 2731-2738.
77. Balucani, C., et al., *Transatlantic differences in management of carotid stenosis: Bridging the Gap in Stroke Management (Bridge) project*. The Neurohospitalist, 2018. **8**(3): p. 113-123.
78. Djoussé, L., et al., *Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: the Framingham Study*. Stroke, 2002. **33**(4): p. 907-912.
79. Gezici, T., et al., *Akut iskemik ve akut hemorajik inmede risk faktörü olarak homosistein*. 2008.
80. Neiman, J., H. Haapaniemi, and M. Hillbom, *Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms*. European Journal of Neurology, 2000. **7**(6): p. 595-606.
81. Hankey, G.J., et al., *Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes*. Stroke, 2001. **32**(8): p. 1793-1799.
82. Utku, U., Çelik Y. *Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri*. Serebrovasküler Hastalıklar. 1st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: p. 51-71.
83. Kumral, E., *Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2004. **2**(1): p. 15-22.
84. Mead, G., et al., *How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging?* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2000. **68**(5): p. 558-562.
85. Bamford, J., et al., *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. The Lancet, 1991. **337**(8756): p. 1521-1526.
86. Mead, G.E., et al., *How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging?* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2000. **68**(5): p. 558-562.
87. Sacco, R.L., et al., *Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1989. **25**(4): p. 382-390.
88. Bogousslavsky, J., G. Van Melle, and F. Regli, *The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke*. Stroke, 1988. **19**(9): p. 1083-1092.

89. Adams Jr, H.P., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.* stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
90. Amarenco, P., et al., *New approach to stroke subtyping: the ASCO (phenotypic) classification of stroke.* Cerebrovascular diseases, 2009. **27**(5): p. 502-508.
91. Ay, H., et al., *An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke.* Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2005. **58**(5): p. 688-697.
92. Marini, C., et al., *Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis.* Stroke, 2001. **32**(1): p. 52-56.
93. Fuster, V., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation-Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology.* 2006.
94. Kaya, E., *Kaynağı belirsiz embolik inme hastalarında atriyal ve ventriküler fonksiyonların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi.* 2018.
95. Sempere, A.P., et al., *Etiopathogenesis of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes: a community-based study in Segovia, Spain.* Stroke, 1998. **29**(1): p. 40-45.
96. Kurtzke, J.F., *Neuroepidemiology.* Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1984. **16**(3): p. 265-277.
97. Griffin, B.P., *Manuel of Cardiyovasküler Medicine.* Lippincott Williams &Wilkins, 2014. **Güneş Tıp Kitapevleri:** p. 424-426.
98. Emre, M., *Nöroloji Temel Kitabı.* Kardiyoembolik inme Dr.ufuk utku Dr talip asıl 2013. **Cardiology713.**
99. Castro, H.H.G.d., *O Valor prognóstico das multimorbidades com foco no Índice de Comorbidades de Charlson no acidente vascular cerebral isquêmico: Análise de sobrevivência em até nove anos de seguimento no Estudo Mortalidade e Morbidade do AVC (Estudo EMMA).* Universidade de São Paulo.
100. Pistoia, F., et al., *The epidemiology of atrial fibrillation and stroke.* Cardiology clinics, 2016. **34**(2): p. 255-268.
101. Almasi, M., et al., *The value of ABCD2F scoring system (ABCD2 combined with atrial fibrillation) to predict 90-day recurrent brain stroke.* Neurology research international, 2016. **2016.**

102. Ceornodolea, A.D., R. Bal, and J.L. Severens, *Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: review of data from four European countries*. Stroke Research and Treatment, 2017. **2017**.
103. Lip, G.Y., et al., *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): p. 263-272.
104. Hindricks, G., et al., *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC*. European heart journal, 2020.
105. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1093-1100.
106. Wood, K.A., et al., *Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter*. The American journal of cardiology, 1997. **79**(8): p. 1043-1047.
107. Tanne, D., et al., *Stroke risk after anterior wall acute myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 1995. **76**(11): p. 825-826.
108. Mooe, T., P. Eriksson, and B. Stegmayr, *Ischemic stroke after acute myocardial infarction: a population-based study*. Stroke, 1997. **28**(4): p. 762-767.
109. Rodés-Cabau, J., et al., *Atherosclerotic burden findings in young cryptogenic stroke patients with and without a patent foramen ovale*. Stroke, 2009. **40**(2): p. 419-425.
110. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-988.
111. Pantoni, L. and P.B. Gorelick, *Cerebral small vessel disease*. 2014: Cambridge University Press.
112. Wardlaw, J.M., et al., *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration*. The Lancet Neurology, 2013. **12**(8): p. 822-838.
113. Bullmore, E. and O. Sporns, *The economy of brain network organization*. Nature Reviews Neuroscience, 2012. **13**(5): p. 336-349.
114. Shi, Y. and J.M. Wardlaw, *Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease*. Stroke and vascular neurology, 2016. **1**(3): p. 83-92.

115. Donnan, G.A. and B. Norrving, *Lacunes and lacunar syndromes*. Handbook of clinical neurology, 2008. **93**: p. 559-575.
116. Arboix, A. and J.L. Martí-Vilalta, *Lacunar stroke*. Expert review of neurotherapeutics, 2009. **9**(2): p. 179-196.
117. Fisher, C., *The arterial lesions underlying lacunes*. Acta neuropathologica, 1969. **12**(1): p. 1-15.
118. Pantoni, L., *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(7): p. 689-701.
119. Amarenco, P., et al., *The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping)*. Cerebrovascular diseases, 2013. **36**(1): p. 1-5.
120. Hart, R.G., et al., *Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(4): p. 429-438.
121. Li, L., et al., *Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study*. The Lancet Neurology, 2015. **14**(9): p. 903-913.
122. Fisher, M., *Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction*. J Neuropathol Exp Neurol, 1951. **10**: p. 92-94.
123. Jauch, E., Saver JL Adams HP Jr Bruno A Connors JJ Demaerschalk BM: *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. **44**: p. 870-947.
124. Easton, J.D., 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): p. 2276-2293.
125. Josephson, S.A., N.K. Hills, and S.C. Johnston, *NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians*. Cerebrovascular diseases, 2006. **22**(5-6): p. 389-395.
126. Cooray, C., et al., *Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis*. International Journal of Stroke, 2015. **10**(6): p. 822-829.
127. Kutluk, İ.T.V.T.P.D.K., o kitavevi, 2016. **1.baskı**(Trombolitik tedavi): p. 37.

128. Kutluk, D.K., *Akut İskemik İnme Tedavisi*. İnme Tanı ve Tedavi, 2016. **O Kitabevi**: p. 34-99.
129. Barber, P.A., et al., *Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy*. The Lancet, 2000. **355**(9216): p. 1670-1674.
130. De Lucas, E.M., et al., *CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists*. Radiographics, 2008. **28**(6): p. 1673-1687.
131. Ng, S.-H., et al., *CT angiography of intracranial aneurysms: advantages and pitfalls*. European journal of radiology, 1997. **25**(1): p. 14-19.
132. Emberson, J., et al., *Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials*. The Lancet, 2014. **384**(9958): p. 1929-1935.
133. Mazighi, M., et al., *Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis*. Circulation, 2013. **127**(19): p. 1980-1985.
134. Demchuk, A.M., B.K. Menon, and M. Goyal, *Comparing vessel imaging: noncontrast computed tomography/computed tomographic angiography should be the new minimum standard in acute disabling stroke*. Stroke, 2016. **47**(1): p. 273-281.
135. AlSibai, A. and A.I. Qureshi, *Management of acute hypertensive response in patients with ischemic stroke*. The Neurohospitalist, 2016. **6**(3): p. 122-129.
136. Boasser, M., *The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008*. Cerebrovasc Dis, 2008. **25**(5): p. 457-507.
137. Powers, W., rabinstein aa, ackerson T, et al. *2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association*. Stroke, 2018. **49**: p. e46-110.
138. Üyeleri, T.N.D.B.D.H.B.Ç.G., *I.baskı*. İstanbul Galenos Yayınevi, 2017. **Trombolitik sonrası takip**: p. 24-32.
139. Leonardi-Bee, J., et al., *Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial*. Stroke, 2002. **33**(5): p. 1315-1320.
140. Capes, S.E., et al., *Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview*. Stroke, 2001. **32**(10): p. 2426-2432.
141. Ribo, M., et al., *Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2007. **27**(9): p. 1616-1622.

142. Furie, K.L. and M.V. Jayaraman, *2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke*. 2018, Am Heart Assoc.
143. Topçuoğlu, M.A., et al., *Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Stroke: Problems and Solutions*. Turkish Journal of Neurology/Türk Noroloji Dergisi, 2017. **23**(4).
144. Hacke, W., et al., *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. Lancet, 2004. **363**(9411): p. 768-74.
145. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. New England journal of medicine, 2008. **359**(13): p. 1317-1329.
146. Yaka, E. and V. Öztürk, *Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi*. Türkiye Klinikleri Nöroloji-Özel Konular, 2009. **2**(3): p. 40-46.
147. Topçuoğlu, M., E. Arsava, and O. Sarıbaş, *Akut iskemik inme tedavisi*. Serebrovasküler Hastalıklar. **3**: p. 225-230.
148. Özdemir, A., E. Yaka, and R. Tolun, *İskemik İnme Tedavisi: Damar Hastalıkları Derneği İnme Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2015*. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 2015. **21**(2): p. 93-98.
149. Christou, I., et al., *Arterial status after intravenous TPA therapy for ischaemic stroke. A need for further interventions*. International angiology, 2001. **20**(3): p. 208.
150. Manning, N.W., R. Chapot, and P.M. Meyers, *Endovascular stroke management: key elements of success*. Cerebrovascular Diseases, 2016. **42**(3-4): p. 170-177.
151. Kernan, W.N., et al., *Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2014. **45**(7): p. 2160-2236.
152. Prisco, D., et al., *The risk stratification in atrial fibrillation*. Internal and emergency medicine, 2012. **7**(3): p. 233-240.
153. Ruff, C.T., et al., *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials*. The Lancet, 2014. **383**(9921): p. 955-962.
154. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2016. **50**(5): p. e1-e88.
155. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2014. **130**(23): p. 2071-2104.

156. Group, E.A.F.T.S., *Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke*. Lancet, 1993. **342**(8882): p. 1255-62.
157. Audebert, H.J., et al., *Impact of prestroke oral anticoagulation on severity and outcome of ischemic and hemorrhagic stroke in patients with atrial fibrillation*. Cerebrovascular Diseases, 2010. **29**(5): p. 476-483.
158. Haeusler, K.G., et al., *Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival*. International Journal of Stroke, 2012. **7**(7): p. 544-550.
159. Gladstone, D.J., et al., *Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 235-240.
160. Nakamura, A., et al., *Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry*. Stroke, 2013. **44**(11): p. 3239-3242.
161. O'Donnell, M., et al., *Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(9): p. 749-754.
162. Johnsen, S.P., et al., *Preadmission oral anticoagulant treatment and clinical outcome among patients hospitalized with acute stroke and atrial fibrillation: a nationwide study*. Stroke, 2014. **45**(1): p. 168-175.
163. Members, A.T.F., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. European heart journal, 2012. **33**(21): p. 2719-2747.
164. Yasaka, M., K. Minematsu, and T. Yamaguchi, *Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Internal medicine, 2001. **40**(12): p. 1183-1188.
165. Investigators, S.P.i.A.F., *Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial*. The Lancet, 1996. **348**(9028): p. 633-638.
166. Birman-Deych, E., et al., *Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation*. Stroke, 2006. **37**(4): p. 1070-1074.
167. Hylek, E., et al., *Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation*. Circulation, 2007. **115**(21): p. 2689-2696.
168. Ruff, C., R. Giugliano, and E. Braunwald, *Meta-analysis of large NOAC trials shows favourable risk/benefit ratio over warfarin*.

169. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(11): p. 981-992.
170. Giugliano, R.P., et al., *Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(22): p. 2093-2104.
171. Houston, D.S., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2009. **31**(27): p. 2671.
172. Kutluk, İ.t.v.t.P.D.K., 2016: p. 131.
173. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(12): p. 1139-1151.
174. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(10): p. 883-891.
175. Jickling, G.C., et al., *Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2014. **34**(2): p. 185-199.
176. Berger, C., et al., *Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic?* Stroke, 2001. **32**(6): p. 1330-1335.
177. Terruso, V., et al., *Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction*. Neuroepidemiology, 2009. **33**(3): p. 261-265.
178. Zhang, J., et al., *Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges*. Annals of translational medicine, 2014. **2**(8).
179. Wang, X., et al., *Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke*. Stroke, 2004. **35**(11_suppl_1): p. 2726-2730.
180. Hacke, W., et al., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)*. The Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1245-1251.
181. Sakamoto, Y., et al., *Prior Direct Oral Anticoagulant Therapy is Related to Small Infarct Volume and No Major Artery Occlusion in Patients With Stroke and Non-Valvular Atrial Fibrillation*. Journal of the American Heart Association, 2018. **7**(17): p. e009507.
182. Kim, J.-S., et al., *Gender differences in the functional recovery after acute stroke*. Journal of Clinical Neurology, 2010. **6**(4): p. 183-188.
183. Utku, U. and Ç.Y.S. Etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. İn: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar, 2002: p. 49-58.
184. Dietzel, J., et al., *Impact of pre-admission oral anticoagulation on ischaemic stroke volume, lesion pattern, and frequency of intracranial arterial occlusion in patients with atrial fibrillation*. Ep Europace, 2018. **20**(11): p. 1758-1765.

185. Association, D.w.t.s.c.o.t.E.H.R., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2010. **31**(19): p. 2369-2429.
186. Greaves, M., *Coagulation abnormalities and cerebral infarction*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1993. **56**(5): p. 433.
187. Fan, Y., et al., *Cardiac troponin for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis*. Bioscience reports, 2018. **38**(2).
188. Jensen, J., et al., *Highly sensitive troponin T in patients with acute ischemic stroke*. European neurology, 2012. **68**(5): p. 287-293.
189. Olesen, J.B., et al., *Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project*. Chest, 2012. **141**(1): p. 147-153.
190. Szymanski, F.M., et al., *Stroke risk factors beyond the CHA2DS2-VASc score: can we improve our identification of "high stroke risk" patients with atrial fibrillation? The American journal of cardiology*, 2015. **116**(11): p. 1781-1788.
191. Wu, V.C.-C., et al., *Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation*. Heart, 2020. **106**(7): p. 534-540.
192. Tomasdottir, M., et al., *Risk of ischemic stroke and utility of CHA2DS2-VASc score in women and men with atrial fibrillation*. Clinical cardiology, 2019. **42**(10): p. 1003-1009.
193. Nielsen, P.B., et al., *Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc?* Circulation, 2018. **137**(8): p. 832-840.
194. Marzona, I., et al., *Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 993,600 patients*. Int J Cardiol, 2018. **269**: p. 182-191.
195. Beinart, R., et al., *Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2011. **22**(1): p. 10-15.
196. van Latum, J.C., *European atrial fibrillation trial: secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation*. 1995.
197. Giralte-Steinhauer, E., et al., *CHA 2 DS 2-VASc score and prognosis in ischemic strokes with atrial fibrillation*. Journal of neurology, 2012. **259**(4): p. 745-751.
198. Hoyer, C., et al., *Impact of pre-admission treatment with non-vitamin K oral anticoagulants on stroke severity in patients with acute ischemic stroke*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2018. **45**(4): p. 529-535.

199. Inoue, H., et al., *Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation*. Circulation Journal, 2013: p. CJ-13-0290.
200. Matsumoto, M., et al., *Preadmission therapeutic anticoagulation reduces cerebral infarct volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation*. European neurology, 2011. **66**(5): p. 277-282.
201. Wakita, M., et al., *Effects of anticoagulation on infarct size and clinical outcome in acute cardioembolic stroke*. Angiology, 2002. **53**(5): p. 551-556.
202. Lev, M.H., et al., *Acute stroke: improved nonenhanced CT detection—benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings*. Radiology, 1999. **213**(1): p. 150-155.
203. Thomas, D., *Whole blood viscosity and cerebral blood flow*. Stroke, 1982. **13**(3): p. 285-287.
204. Petrovic-Djergovic, D., S.N. Goonewardena, and D.J. Pinsky, *Inflammatory disequilibrium in stroke*. Circulation research, 2016. **119**(1): p. 142-158.
205. SONG, S., et al., *Baseline red blood cell distribution width as a predictor of stroke occurrence and outcome: A comprehensive meta-analysis of 31 studies*. Frontiers in neurology, 2019. **10**: p. 1237.
206. Martin, J., P. Bath, and M.L. Burr, *Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction*. The Lancet, 1991. **338**(8780): p. 1409-1411.
207. Greisenegger, S., et al., *Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events?* Stroke, 2004. **35**(7): p. 1688-1691.
208. Yigit, Y., et al., *The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(3): p. 554-559.
209. Koga, M., et al., *CHADS2 score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation: SAMURAI rt-PA Registry*. Journal of the neurological sciences, 2011. **306**(1-2): p. 49-53.
210. Sakamoto, Y., et al., *Prior Direct Oral Anticoagulant Therapy is Related to Small Infarct Volume and No Major Artery Occlusion in Patients With Stroke and Non-Valvular Atrial Fibrillation*. J Am Heart Assoc, 2018. **7**(17): p. e009507.
211. Beaulieu, C., et al., *Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome*.

- Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1999. **46**(4): p. 568-578.
212. Baird, A.E., et al., *Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic stroke*. Cerebrovascular Diseases, 2000. **10**(6): p. 441-448.
 213. Löuvbld, K.O., et al., *Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1997. **42**(2): p. 164-170.
 214. Van Der Flier, W.M., et al., *Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study*. Stroke, 2005. **36**(10): p. 2116-2120.
 215. Herrmann, L.L., M. Le Masurier, and K.P. Ebmeier, *White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2008. **79**(6): p. 619-624.
 216. de Laat, K.F., et al., *Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease*. Brain, 2011. **134**(1): p. 73-83.
 217. Inzitari, D., et al., *Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort*. Bmj, 2009. **339**: p. b2477.
 218. Debette, S. and H. Markus, *The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2010. **341**: p. c3666.
 219. Vermeer, S.E., W.T. Longstreth Jr, and P.J. Koudstaal, *Silent brain infarcts: a systematic review*. The Lancet Neurology, 2007. **6**(7): p. 611-619.
 220. Yaghi, S. and M.S. Elkind, *Cryptogenic stroke: a diagnostic challenge*. Neurology: Clinical Practice, 2014. **4**(5): p. 386-393.
 221. Khatri, R., et al., *Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke*. Neurology, 2012. **79**(13 Supplement 1): p. S52-S57.
 222. Stone, J.A., et al., *Therapies for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke*. Current treatment options in neurology, 2017. **19**(1): p. 1.
 223. Paciaroni, M., et al., *Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study*. Stroke, 2008. **39**(8): p. 2249-2256.

224. Tan, S., et al., *Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis*. Journal of neurology, 2014. **261**(5): p. 905-912.
225. Levent, Ö., et al., *Risk Factors for Hemorrhagic transformation in patients with acute middle cerebral artery infarction*. Nöro Psikiyatri Arşivi, 2015. **52**(4): p. 342.

