

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



REPERFÜZYON TEDAVİSİ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN
İSKEMİK İNME Lİ HASTALARDA KAN GLUKOZ DÜZEYİNİN
PROGNOZA ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Veli ERDUHAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sedat KOÇAK

KONYA 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

REPERFÜZYON TEDAVİSİ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN
İSKEMİK İNME Lİ HASTALARDA KAN GLUKOZ DÜZEYİNİN
PROGNOZA ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Veli ERDUHAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sedat KOÇAK

KONYA 2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tez yazma sürecimde engin bilgisi, katkıları ve önerileriyle her zaman bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sedat KOÇAK'a,

Acil serviste ve Acil Yoğun Bakım Ünitesinde hasta tedavisi ve bakımı konusunda ve klinik yönetme becerisi edinme açısından bana her zaman gerekli eğitimi ve desteği veren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN'e, Prof. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR'a, Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI'ya, Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Raşit ÖZER'e,

Asistanlık sürecimde verdikleri sonsuz desteklerden dolayı eş kıdemlilerim Dr. İsmail Buğra BİLEN, Dr. Mehmet Ali ÇİMEN, Dr. Enes BAYINDIR, Dr. Mehmet Okan ÇINAR başta olmak üzere tüm asistan, intern doktor, hemşire, sekreter, güvenlik ve personel arkadaşlara,

Hayatıma girdiği ilk günden beri sevgisini ve saygısını kalbimde hissettiren, asistanlık eğitimi boyunca en büyük destekçim biricik eşim Dr. Menşure KARA ERDUHAN'a,

Hayatımın her anında desteklerini hep yanımda hissettiğim babam Halil İbrahim ERDUHAN'a, annem Elife ERDUHAN'a, kardeşim Beyza ERDUHAN'a

Ve son olarak asistanlığımın son döneminde hayatımıza katılıp bize anne babalık duygusunu yaşatan biricik oğlum Erdem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Veli ERDUHAN

KONYA-2025

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akut iskemik inme olgularında reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda stres hipergliseminin (SH) prognoz üzerindeki etkisini belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya son 24 saat içinde inme semptomları ile başvuran ve kranial BT ve difüzyon MR görüntüleme akut iskemik inme tanısı alan 18 yaşından büyük 1023 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hasta kayıtlarından demografik bilgiler, başvuru semptomları, Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru, başvuru kan glukoz düzeyi, HbA1c düzeyi belirlendi. Stres Hiperglisemi Oranı (SHO) hesaplandı. Reperfüzyon tedavisi, tedaviden 24 saat sonra iyileşme yanıtı, intrakranial kanama varlığı ve hastane sonuçları analizlere dahil edildi. Elde edilen verilerin hastane sonlanımı üzerine etkisi istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $68,8 \pm 13,7$ yıl (18-100 yıl) idi. Hastaların %46'sı kadındı. Olguların %88,8'ine komorbid hastalıklar eşlik etmekteydi. Hastaların %15'ine reperfüzyon tedavisi uygulanmıştı. Reperfüzyon uygulanan hastaların %17'sinde intrakranial kanama görülürken, intrakranial kanamaların %80,8'i medikal olarak tedavi edilmişti. Univaryant analizlerde, ölen hastalarda başvuru glukoz ($p=0.001$) ve SHO ($p<0.001$) düzeylerinin daha yüksek olduğu izlendi. ROC analizleri, başvuru glukoz düzeyi (AUC=0,603) ve SHO'nun (AUC=0,635) mortalitede belirleyici olduğunu gösterdi. SHO hem diyabeti olanlarda (AUC=0,647) hem de olmayanlarda (AUC=0,619) mortalite için belirleyici idi. Analizlere yalnızca reperfüzyon tedavisi alanlar dahil edildiğinde, SHO ve başvuru glukoz düzeyinin mortalite veya intrakranial kanama için belirleyici olmadığı izlendi ($p>0,05$). Multivaryant analizlerde, SHO (OR=2,64), koroner arter hastalığı (OR=2,15), tek taraflı güç kaybı (OR=2,00), kadın cinsiyet (OR=1,78) ve yaşın (OR=1,02) mortalite riskini arttırdığı, GKS skorunun ise mortalite ile ters orantılı olduğu görüldü (OR=0,63).

Sonuç: Başvuru glukoz düzeyi ve SHO, akut iskemik inme hastalarında mortalitenin önemli belirleyicileridir. Başvuru glukoz düzeyinin aksine, SHO diyabet varlığından etkilenmemektedir. Bununla birlikte, SHO ve başvuru glukoz düzeyi reperfüzyon tedavilerinin sonucunu öngörmede tek başına kullanılması yararlı olmayabilir.

Anahtar kelimeler: Akut iskemik inme, Stres hiperglisemi, Prognoz, Reperfüzyon tedavisi

THE EFFECT OF BLOOD GLUCOSE LEVEL ON PROGNOSIS IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH AND WITHOUT REPERFUSION THERAPY

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the effect of stress hyperglycemia (SH) on prognosis in acute ischemic stroke patients with and without reperfusion therapy.

Material and methods: The study included 1023 patients retrospectively, older than 18 years who presented with stroke symptoms within the last 24 hours and were diagnosed with acute ischemic stroke on cranial CT and diffusion MR imaging. Demographic information, admission symptoms, Glasgow Coma Scale (GCS) score, admission blood glucose level, HbA1c level were determined from patient records. Stress Hyperglycemia Ratio (SHR) was calculated. Reperfusion treatment, recovery response 24 hours after treatment, presence of intracranial hemorrhage and hospital outcomes were included in the analyses. The effect of the obtained data on hospital outcome was statistically analyzed.

Results: The mean age of the patients was 68.8 ± 13.7 years (18-100 years). 46% of the patients were female. Comorbid diseases were detected in 88.8% of the subjects. Reperfusion therapy was administered to 15% of patients. At 24 hours, intracranial hemorrhage was observed in 17% of patients who underwent reperfusion, and 80.8% of intracranial hemorrhages were managed medically. Univariate analyses revealed that baseline glucose ($p=0.001$) and SHR ($p<0.001$) levels were higher in patients who died. ROC analyses showed that admission glucose (AUC=0.603) and SHR (AUC=0.635) were predictive of mortality. SHR was a predictor of mortality in both those with (AUC=0,647) and without diabetes (AUC=0,619). Neither admission glucose nor SHR were predictive of mortality or intracranial hemorrhage when the analyses only included those who received reperfusion therapy ($p>0,05$). In multivariate analyses, SHR (OR=2.64), coronary artery disease (OR=2.15), unilateral weakness (OR=2.00), female gender (OR=1.78) and age (OR=1.02) increased mortality, while GCS score was inversely associated with mortality (OR=0.63).

Conclusion: Admission glucose level and SHR are important predictors of mortality in acute ischemic stroke patients. Unlike admission glucose level, SHR is not affected by the presence of diabetes. However, SHO and admission glucose level alone may not be useful in predicting the outcome of reperfusion therapies.

Key words: Acute ischemic stroke, Stress hyperglycemia, Prognosis, Reperfusion therapy

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	VII
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKUT İSKEMİK İNME	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Sınıflandırma	4
2.1.3. Risk faktörleri.....	5
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Tanı.....	8
2.1.6. Tedavi.....	14
2.1.6.1. Reperfüzyon tedavisi	19
2.1.6.1.1. İntravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü	19
2.1.6.1.2. Endovasküler tedaviler	24
2.2. STRES HİPERGLİSEMİSİ.....	28
2.2.1. Akut iskemik inme hastalarının stres hiperglisemi tanımı	29
2.2.2. Epidemiyoloji	31
2.2.3. Patofizyoloji	31
2.2.4. Stres hipergliseminin zararları.....	33
2.2.5. Stres hipergliseminin faydaları.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35

3.1. Etik kurul izni	35
3.2. Hastaların toplanması	35
3.3. Çalışma protokolü	37
3.4. İstatistiksel analiz	37
4. BULGULAR	39
4.1. Tanımlayıcı özellikler	39
4.2. Gruplar arası analizler	43
4.3. ROC analizleri	54
4.4. Multivaryant analizler	62
5. TARTIŞMA.....	633
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	744
7. KAYNAKLAR.....	755

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. İskemi inme risk faktörleri	5
Tablo 2. Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)	10
Tablo 3. Glasgow Koma Skalası	11
Tablo 4. Akut iskemik inme tanısında görüntüleme yöntemlerinin özellikleri.....	13
Tablo 5. İntravenöz rekombinant TPA için endikasyonlar ve kontraendikasyonlar	20
Tablo 6. Endovasküler trombektomi endikasyon ve kontraendikasyonları	25
Tablo 7. Akut iskemik inme hastalarında stres hiperglisemi tanımları	29
Tablo 8. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	40
Tablo 9. Hastaların acil servis başvuru semptomları.....	40
Tablo 10. Hastaların başvuru vital bulguları	40
Tablo 11. Hastaların glukoz, HbA1c ve stres hiperglisemi değerleri.....	41
Tablo 12. Hastaların reperfüzyon tedavi ile ilişkili özellikleri.....	41
Tablo 13. İv trombolitik tedavi almama nedenleri	42
Tablo 14. Mekanik trombektomi yapılmama nedenleri	42
Tablo 15. Hastaların hastane sonlanımları	43
Tablo 16. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin hastane içi sonlanımına göre analizi.....	43
Tablo 17. Hastaların acil servis başvuru semptomlarının hastane içi sonlanımına göre analizi	44
Tablo 18. Hastaların vital bulgularının hastane içi sonlanımına göre analizi	44
Tablo 19. Glukoz, HbA1c ve stres hiperglisemi değerlerinin hastane içi sonlanımına göre analizi	45
Tablo 20. Olguların reperfüzyon tedavisi ile ilişkili özelliklerinin hastane içi sonlanımına göre analizi	46
Tablo 21. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayanlar arasında karşılaştırılması.....	46

Tablo 22. Acil servis başvuru semptomlarının reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında karşılaştırılması	47
Tablo 23. Vital bulgularının reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında karşılaştırılması	47
Tablo 24. Glukoz, HbA1c ve stres hiperglisemi değerlerinin reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında karşılaştırılması.....	48
Tablo 25. Hastane sonlanımının reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında karşılaştırılması	48
Tablo 26. Olguların tanımlayıcı özelliklerinin stres hiperglisemi oranına göre analizi	49
Tablo 27. Olguların acil servis başvuru semptomlarının stres hiperglisemi oranına göre analizi	49
Tablo 28. Olguların vital bulgularının stres hiperglisemi oranına göre analizi.....	50
Tablo 29. Olguların reperfüzyon tedavisi ile ilişkili özelliklerinin stres hiperglisemi oranına göre analizi	50
Tablo 30. Hastane sonlanımının stres hiperglisemi oranına göre karşılaştırılması	51
Tablo 31. Olguların tanımlayıcı özelliklerinin başvuru glukoz seviyesine göre analizi	51
Tablo 32. Olguların acil servis başvuru semptomlarının başvuru glukoz seviyesine göre analizi	52
Tablo 33. Olguların vital bulgularının başvuru glukoz seviyesine göre analizi.....	52
Tablo 34. Olguların reperfüzyon tedavisi ile ilişkili özelliklerinin başvuru glukoz seviyesine göre analizi	53
Tablo 35. Hastane sonlanımının başvuru glukoz seviyesine göre karşılaştırılması	53
Tablo 36. Tüm hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi.....	54
Tablo 37. Tüm hastalarda glukoz ve SHO'nun mortalite için tanısal performansı.....	55
Tablo 38. Reperfüzyon yapılan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi	55
Tablo 39. Reperfüzyon yapılmayan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi	56

Tablo 40. Reperfüzyon yapılmayan hastalarda glukoz ve SHO'nun mortalite için tanısal performansı.....	57
Tablo 41. Reperfüzyon yapılan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun intrakranial kanama varlığındaki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi.....	58
Tablo 42. Diyabeti olan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi	59
Tablo 43. Diyabeti olan hastalarda SHO'nun mortalite için tanısal performansı	60
Tablo 44. Diyabeti olmayan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi	60
Tablo 45. Diyabeti olmayan hastalarda glukoz ve SHO'nun mortalite için tanısal performansı.....	61
Tablo 46. Mortalite üzerinde etkisi olabilecek faktörlerin multivaryant analizleri.....	62

Şekil 1. Global inme insidansı.....	3
Şekil 2. Akut iskemik inmenin akut faz tedavi yaklaşımı	15
Şekil 3. Stres hiperglisemi patofizyolojisi.....	31
Şekil 4. Hastaların çalışmaya dahil edilmesi.....	36
Şekil 5. Hastaların yaş dağılımları.....	39
Şekil 6. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği	544
Şekil 7. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği	56
Şekil 8. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği	57
Şekil 9. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin intrakranial kanama varlığı için ROC grafiği	588
Şekil 10. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği	59
Şekil 11. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği	61

KISALTMALAR

AHA	:	Amerikan Kalp Derneği
aPTT	:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	:	Amerikan İnme Derneği
ASPECTS	:	Alberta İnme Programı Erken BT skoru
ATP	:	Adenozin trifosfat
AUC	:	Eğri altında kalan alan
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
Ca	:	Kalsiyum
DALY	:	Engelliliğe Bağlı Yaşam Yılı Kaybı
DKB	:	Diyastolik kan basıncı
GA	:	Güven aralığı
GKS	:	Glasgow Koma Skalası
GLUT	:	İnsülin sensitif glukoz transporter
GV	:	Glisemik variabilite
HPA	:	Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks
INR	:	Uluslararası normalize oran
İv	:	İntravenöz
K	:	Potasyum
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
MCA	:	Orta serebral arter
MMP	:	Matriks metaloproteinaz
MR	:	Manyetik rezonans görüntüleme

Na	:	Sodyum
NAPDH	:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NIHSS	:	Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği
NMDA	:	N-metil-D-Aspartat reseptörleri
NOAK	:	Vitamin K dışı oral antikoagülan
NOX	:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz
OR	:	Odds oranı
PT	:	Protrombin zamanı
RNA	:	Ribonükleik asit
ROS	:	Reaktif oksijen ürünleri
SH	:	Stres hiperglisemi
SHO	:	Stres hiperglisemi oranı
SKB	:	Sistolik kan basıncı
TAT	:	Transaktivatör transkripsiyon proteini
TPA	:	Doku plazminojen aktivatörü
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ

Acil tıbbi bir durum olan akut iskemik inme, inmelerin en yaygın nedenini oluşturmaktadır ve bireyleri olduğu gibi toplum dinamiklerini de etkilemektedir. Kalp hastalıklarından sonra ölümün en yaygın nedenini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin altıda birinden inme sorumlu tutulmaktadır (1). Trombotik ve embolik olaylar sonucunda bir beyin bölgesinde kan akımının kesintiye uğradığı akut iskemik inme gelişiminde başlıca sorumlu tutulan mekanizmalar içerisinde kardiyoembolizm, büyük arter aterosklerozu ve küçük damar oklüzyonu yer almaktadır (2).

Acil servisler akut iskemik inme hastalarının ilk defa değerlendirildiği ve tedavilerin planlandığı önemli bir basamaktadır. Akut iskemik inme hastalarında tedavinin ana hedefi henüz enfarktlaşmamış iskemik beyin dokusunun kurtarılmasıdır. İntravenöz doku plazminojen aktivatörü (TPA) ile yapılan trombolizis ve mekanik trombektomi ile gerçekleştirilen reperfüzyon tedavileri akut iskemik inme tedavisinde etkinliği gösterilmiş ve kullanımı onaylanmış tedavilerdir (3). Zamanında uygulandığında, tam iyileşme ve normal yaşama dönüşü kolaylaştıran reperfüzyon tedavileri ülke geneline yaygınlaşan inme merkezlerinin de yardımıyla giderek daha yaygın tercih edilmektedir (4). Yüksek rekanalizasyon ve başarılı klinik sonuçlara rağmen reperfüzyon tedavileri ile her zaman hedeflenen klinik sonuçlara ulaşılamamaktadır. İnme hastalarında olduğu gibi reperfüzyon tedavisi uygulanan hastalarda da sonuçların erken tahmini klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır (5).

Stres kaynaklı hiperglisemi (SH), kriz anında mücadele eden organlara giden metabolik substratları artırmak amacıyla fizyolojik strese karşı verilen adaptif bir immün-nörohormonal yanıtıdır (6). Genellikle akut bir hastalık durumunda kan glukoz seviyelerinin geçici yükselmesi, iyileşme dönemi sonrasında ise tekrar normal seviyelere dönmesini ifade etmektedir. Fizyolojik bir yanıt olmasının yanında SH istenmeyen veya zararlı olabilecek klinik sonuçlarla da ilişkilidir.

SH patogenezinde çok sayıda faktörün rolü olduğu anlaşılmıştır. Klinik olarak, SH'nin stres kaynaklı yoğun sitokin salınımı ve nöroendokrin bozukluklardan kaynaklandığına inanılmaktadır. Stres kaynaklı glukoz metabolizması, hipotalamik-hipofiz-adrenal aks, immün-nöroendokrin aks ve hipotalamik-hipofiz-tiroid aks aracılığıyla düzenlenmektedir (7). Akut iskemik inme olgularında SH hakkındaki kanıtlar giderek

artmaktadır. İnme sonrasında SH sıklığının %24'e ulaştığı ifade edilmiştir (8). Ancak inme hastalarında SH'nin prognoz üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Prognoz üzerindeki etkisinin bilinmesi akut iskemik inme yönetimini etkileyebilir. İskemi varlığında beyin için önemi artan glukozun yüksek seviyelerde beyin ödemi, infarkt alanının artması ve sonuç olarak motor iyileşmeyi etkilediği ifade edilmiştir (9). Hayvan çalışmalarıyla elde edilen bu sonuçları doğrulayan klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Ancak iskemik inme lokalizasyon ve şiddeti, reperfüzyon tedavi teknikleri, tedavi zamanı ve SH tanımlarının klinik çalışmalarda farklılık göstermesi bildirilen sonuçların heterojen olmasına neden olmaktadır (10-12).

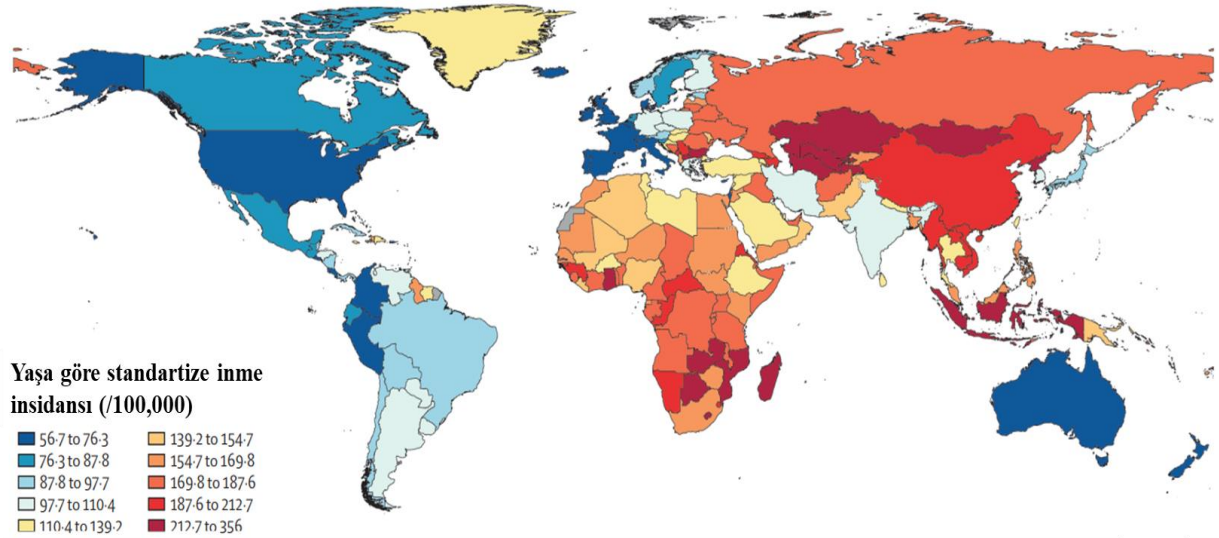
Çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında reperfüzyon uygulanan ve uygulanmayan hastalarda başvuru kan glukoz düzeyi ve SH varlığının sonuçlar ve prognoz üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT İSKEMİK İNME

2.1.1. Epidemiyoloji

Global olarak her yıl 13,7 milyon kişiyi etkileyen inme, iskemik kalp hastalıklarından sonra ölümün en yaygın ikinci nedenidir. Her yıl yaklaşık 5,5 milyon ölüme neden olmaktadır (13). 2024 yılında yayınlanan güncel global verilere göre hastalık yükünün genel bir göstergesi olan Engelliliğe Bağlı Yaşam Yılı Kaybına (DALY) en çok katkıda bulunan 4. neden olduğu ifade edilmiştir. Yeni ortaya çıkan inmelerin %65,4'ünün iskemik, %34,6'sının hemorajik tipte olduğu ifade edilmiştir. Yüksek vücut kitle indeksi, ortam sıcaklığı, kan basıncı, açlık plazma glukozu, düşük fiziksel aktivite düzeyi, ağır metal maruziyeti ve şekerle tatlandırılmış içeceklerden zengin diyet inmeye bağlı engellilikte artışla ilişkilendirilmiştir. Şekil 1'de global inme insidansı gösterilmiştir (14).



Şekil 1. Global inme insidansı

Her dört yetişkinden biri yaşamı boyunca inmeye maruz kalmaktadır, inme sonrasında sağ kalan 80 milyondan fazla birey bulunmaktadır. İnme sonrası sağ kalan hastalar ise komorbidite ve rekürens açısından yüksek riskli bir popülasyon oluşturmaktadır (15).

İskemik inme insidansı ve prevelansı yıllar içerisinde değişim göstermiştir. 2016 yılında global iskemik inme insidansı 9,5 milyondur. 2017 yılında iskemik inme nedeniyle

2,7 milyon ölüm görülmüştür. 1990-2013 yılına kıyasla iskemik inmeyle ilgili global insidans ve mortalitede azalma izlenmiştir. 1990-2005 yılları arasında iskemik inme prevalansı artarken, 2005-2013 yılları arasında tekrar azalma göstermiştir. İnme mortalitesinde izlenen gelişme sekonder önleme çalışmalarına ve inme tanısının daha erken yapılmasına atfedilmiştir (16).

Ülkemizde ise 2021 yılı verilerine göre iskemik inme insidansı 93,2-108,6/100,000 arasındadır. Türkiye'de her yıl yaklaşık 80,000'nin üzerinde yeni akut iskemik inme olgusu ortaya çıkmaktadır. Hastaların %14,1'i 50 yaş altında, %55,7'si 70 yaş altında olduğu ve %54,3'ü kadın olduğu bildirilmiştir. Günümüzde inme hastalarının sayısı bir milyona yaklaşmaktadır. 2019 yılında ülkemizde yaklaşık 30.000 hasta iskemik inme nedeniyle hayatını kaybetmiştir. İskemik inme nedeniyle ölen hastaların %1,2'si 50 yaşından, %14'ü ise 70 yaşından küçüktür. Ülkemizde 2019 yılında iskemik inme nedeniyle hayatını kaybedenlerin %55'i kadın iken, dünya genelinde iskemik inme nedeniyle hayatını kaybeden kadınların oranı yaklaşık %49'dur. 2019 yılında ülkemizde iskemik inmeyle ilgili ölüm ve sakatlık nedeniyle yarım milyon yıldan fazla DALY kaybedilmiştir (17). İnmeyle ilgili mortalite oranının ülkemizde 2002-2017 yılları arasında yaklaşık %56 artış gösterdiği bilinmektedir. İnmenin sıklığı ve yüksek mortalitesi nedeniyle ülkemizde erken tanı ve tedaviye olanak sağlayan inme üniteleri ve merkezleri oluşturulmuştur. 2021 yılı itibarıyla inme merkezleri genel nüfusun %70'ini karşılamaktadır (18).

2.1.2. Sınıflandırma

İskemi inme sıklıkla TOAST sınıflamasına göre kategorize edilmektedir. TOAST sınıflandırmasına göre beş genel iskemik inme kategorisi vardır (19):

1. Büyük damar hastalığına bağlı inmeler
2. Kardiyembolik inmeler
3. Küçük damar oklüzyonları
4. Diğer nedenlere bağlı inmeler
5. Etiyolojisi belirlenemeyen inmeler
 - o İki veya daha fazla tanımlanan neden
 - o Negatif değerlendirme
 - o Yetersiz değerlendirme

TOAST sınıflamasına rağmen, hastaların önemli bir kısmında inme nedeni belirlenememektedir. İskemik inme hastalarının yaklaşık %50'sinde büyük damar

hastalığının inmeye neden olduğu tahmin edilmektedir. Yakın zamanda bildirilen toplum temelli bir çalışmada, akut iskemik inmeli hastalarda büyük damar tıkanıklığı prevalansı %29,2 olarak bulunmuştur (20). Ek çalışmalar, büyük damar tıkanıklıklarının akut iskemik inmelerin %46'sına kadarını oluşturduğunu bildirmiştir (21).

2.1.3. Risk faktörleri

İskemik inme için tanımlanan risk faktörleri modifiye edilebilir ve edilemez olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Hipertansiyon hem iskemik hem de hemorajik inme için majör risk faktörüdür. İnmelerin %90'ından fazlasına eşlik etmektedir, iyi bir kan basıncı kontrolüyle inmelerin yaklaşık %40'ının önlenebileceği hesaplanmıştır. Bir diğer majör risk faktörü olan diyabet inme riskini 3 kat arttırmaktadır. Aynı zamanda obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi diğer inme risk faktörleriyle ilişkilidir. İskemik inme riski yüksek kolesterol seviyelerinde artış göstermektedir. Aterosklerotik hastalık için yüksek riskli bireylerde statin tedavisi inme riskini azaltmaktadır. Amerikan Endokrinoloji Topluluğu düşük riskli bireylerde LDL-kolesterol seviyesinin 130 mg/dl'nin, orta-yüksek riskli bireylerde 100 mg/dl'nin, yüksek riskli bireylerde ise 70 mg/dl'nin altında tutulmasını önermektedir (22). İskemik inme için tanımlanan risk faktörleri Tablo 1'de özetlendi (23).

Tablo 1. İskemi inme risk faktörleri

Modifiye edilemeyenler	Modifiye edilebilenler
İleri yaş Cinsiyet İrk/etnik köken Genetik/aile öyküsü	Hipertansiyon Sigara ve alkol Obezite, Bel/kalça oranı Diyet Egzersiz/Fiziksel inaktivite Hiperlipidemi Diyabet Kardiyak nedenler (atriyal fibrilasyon, yapısal kalp hastalıkları, karotid arter stenozu) Apolipoprotein B seviyesi

2.1.4. Patofizyoloji

İskemik inme, beyni besleyen arterlerin kan pıhtıları veya aterosklerotik plak olarak adlandırılan yağ birikintileri üzerinde oluşan trombüs tarafından tıkanması nedeniyle beyin dokularına kan akışının kesilmesinden sonra aniden ortaya çıkmaktadır. Etkilenen beyin

bölgesi genellikle iskemik çekirdek olarak kabul edilir. Burada, nöroprotektif ajanların etkileri ortaya çıkmadan önce hücrelerin çoğu geri dönüşümsüz ölüme uğrar. İskemik çekirdeği çevreleyen, iskemik penumbra olarak isimlendirilen bölge; genellikle terapötik müdahalelerin hedefini oluşturan kurtarılabilir hücrelerden oluşan bir alandır. Karmaşık moleküler ve hücrel mekanizmalar arasındaki etkileşim hemipleji, parapleji, dizatri ve parezi gibi bazı fenotipik belirtilerle sonuçlanır. Tıkalı arterlerden kan alan beyin bölgesine bağlı olarak başka belirtiler de ortaya çıkabilir. Diğer birçok nörodejeneratif duruma benzer şekilde, iskemik inme, etkilenen iskemik çekirdek ve çevresindeki penumbra içinde çok sayıda değişiklik ile karakterizedir. Bu makro ve mikroskobik değişiklikler genellikle beş kapsayıcı terim altında kategorize edilir: Nöroinflamasyon, Eksitotoksisite, Oksidatif stres, Apoptozis ve Otofaji. İskemik inmede hücre ölümü, bu bağımsız ancak birbirini güçlendiren patolojik olaylar dizisi arasındaki karmaşık etkileşimler nedeniyle meydana gelmektedir (24).

Kan akımının sürekliliği beynin hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. Büyük bir serebral arter tıkanıldığında, etkilenen beyin bölgesine giden kan akımı azalır. Azalan dolaşım, ATP üretimine müdahale ederek hipoksi ve iskemi nedeniyle enerji kesintisine neden olur. Sonuç olarak, nöronların plazma ve organel membranlarındaki kalsiyum ATPaz, sodyum/kalsiyum değişimi ve sodyum/potasyum ATPaz dahil olmak üzere iyon kanallarının iyonik gradyanları bozulur. Bu, nöronlara aşırı kalsiyum akışına yol açar ve kalsiyum iyonuna bağlı enzimlerin aktivasyonu sonuçta aşırı glutamatın salınmasına ve geri alınımının azalmasına neden olur. Bu olaylar dizisi, postsinaptik nöronların membranındaki N-metil-D-Aspartat reseptörlerinin (NMDA) aşırı uyarılması nedeniyle eksitotoksisiteyi oluşturur ve oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açar, bu da mitokondriyal işlevi kesintiye uğratar ve nöronların ölümüyle sonuçlanır. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ayrıca nöronal plastisitenin bozulmasına katkıda bulunarak yaşlanmayı, hafızayı ve öğrenmeyi etkiler ve bu da inme ile ilişkili bilişsel gerilemeye yol açar (25-27).

İskemik inmede önemli bir mekanizma olan oksidatif stres, özellikle çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin beyin hücrelerinde oksidan-antioksidan dengesini bozar. Düşük antioksidanlar, yüksek pro-oksidanlar (örn. demir) ve yüksek oksidatif metabolizma gibi faktörler oksidatif hasarın kötüleşmesine katkıda bulunur. Akut iskemik inme, kalsiyum homeostazını bozarak beyinde kalsiyumu serbest bırakır, ROS ve oksidatif hasara yol açan yolları aktive eder. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki bu dengesizlik,

aşırı ROS ve hidroksil radikalleri ile sonuçlanarak beyinde büyük hasara neden olur. Hücrel ROS üretimi, glukoz ve oksijen yoksunluğu nedeniyle iskemik inme sırasında daha da artarak oksidatif stresi ve beyin hasarını şiddetlendirir. İskemi sırasında süperoksit anyon üretimi öncelikle ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz ile ilişkilendirilir. İskemi sırasında ATP tükenmesi, ksantin oksidaz için substratlar olan hipoksantin ve ksantin birikimine neden olarak ROS oluşumuna yol açar. İskemik inmeden sonra enfarktüslü bölgede ksantin oksidaz ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Bir diğer önemli ROS kaynağı olan NADPH oksidaz, inme sonrasında yukarı doğru düzenlenir ve NADPH oksidaz, N-metil-D-aspartat reseptörü ta rafından aktive edilen süperoksit üretiminin birincil kaynağı olarak tanımlanır (28,29).

İskemik inme patogenezinde doğuştan gelen immün hücreler ve adaptif immün hücreler gibi çeşitli immün hücreler önemli rol oynamaktadır. İskemik inmeyi takip eden beyin hasarı nekroz ve apoptozis ile sonuçlanır. ROS, kemokinler ve sitokinlerin deşarjı ile karakterize olan inflamatuvar bir reaksiyonu tetikler. Bu süreç mikrosirkülasyonda ortaya çıkar ve doğuştan gelen immün hücreler (örn. mikroglia) ve adaptif immün hücreler (örn. lenfositler) gibi çeşitli hücre tiplerini içerir ve nöronal ölüme neden olur. Nöroinflamasyon süreci, nörolojik hasarın büyüklüğüne, süresine ve seyrine bağlıdır. Mikroglia, inme başlangıcının akut fazı sırasında nöroinflamasyonda ikili bir rol oynamaktadır. MiR-203 gibi mikroRNA'ların mikrogliaları hedef alarak serebral iskemik-reperfüzyon hasarını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, mikroglia polarizasyonu serebral iskeminin şiddetlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. İnmenin akut fazı sırasındaki yoğun nöroinflamasyon, kan-beyin bariyerinin bozulması, nöronal hasar ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Nöronal ölüm, iskemik inme kaynaklı morbidite ve mortalitenin nihai belirleyicisidir. Tedavinin başarısı, nöronal ölümün ne ölçüde önlendiğine göre belirlenmektedir (30,31).

İskemik inme patogenezinde görülen apoptozis intrinsik ve/veya ekstrinsik mekanizmaları içermektedir. İntrinsik yolakta, hücreye besin ve oksijen tedarikinin azalması sonucunda oksidatif fosforilasyon yolağın ATP üretimi bozulur. Bu nedenle, anaerobik yol baskın hale gelir ve üretilen ATP hücrel faaliyetleri sürdürmek için yetersiz kalır. Bu durum iyon dengesizliği (Na^{+}/Ca^{2+} girişi ve K^{+} çıkışı) ile sonuçlanır ve kalsiyum iyonu hücre içinde birikerek eksitator amino asit nörotransmitterlerinin, özellikle de glutamatın hücre dışı boşluğa aşırı miktarda salınımına neden olur. Bu süreci daha sonra çekirdek ve sitoplazmada kalpain aktivasyonu (kalpain aracılı), mitokondriyal metabolizmadan ROS üretimi (reaktif oksijen türleri aracılı) gibi sitotoksik olaylar takip eder ve bu da hücrel membrana zarar verir. Ekstrinsik yolakta ise astrosit, mikroglia ve oligodendrisitlerden

salınan inflamatuvar faktörler etkilidir. Ekstrinsik ve intrinsik yolak caspaz-8 aktivasyonu aracılığıyla apoptozisi indüklemektedir. Apoptozise ek olarak iskemik inmede ferropitoz, fagopitoz, partanatoz, piropitoz ve nekropitoz mekanizmaları hücre ölümünü arttırmaktadır (24):

- Ferropitoz; lipid peroksit ve demir bağımlı ROS'ların birikerek oksidatif hasara ve apoptozise yol açmasıdır. İskemik inmede ferropitozun nöron ölümü ve doku hasarına katkısı gösterilmiştir (32).
- Nekropitoz; iskemi ve inflamasyon gibi uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan bir nekroz formudur (33).
- Piropitoz; programlı hücre ölümüdür. Serebral iskemide sekonder olarak inflamazomların tetiklediği caspaz-1 aktivasyonu ile karakterizedir (34).
- Partanatoz; İskemik inmede rolü gösterilen, PARP1 enzimi bağımlı hücre ölümüdür (35).
- Fagopitoz; mikroglialar tarafından nöronların tanınmasını ve sindirimini ifade eder (36).

2.1.5. Tanı

Öykü

Hasta öyküsü tanı sürecinin başlangıcını oluşturmaktadır. Akut inme öyküsü anahtar soruları ve anlamlı klinik özelliklere odaklanmaktadır. Öykü veremeyecek hastalarda hasta yakınları ve görgü tanıklarının ifadeleri önemlidir. Öyküde hastanın en son ne zaman iyi olduğu sorularak reperfüzyon tedavileri için uygun zaman aralığı sorgulanmalıdır. Karışıklıkları engellemek için semptomların başlangıç süresi tam olarak kaydedilmelidir. Tanığın olmadığı durumlarda veya wake-up inme durumlarında hastanın en son normal olduğu süre not edilmelidir. Hastanın iyi olduğu durumlar en son lavaboya gittiği veya en son yemek yediği aktiviteler gibi çeşitli fiziksel aktivite zamanlarına dayandırılabilir. Hasta öyküsündeki diğer önemli nokta ise semptomların ne kadar süre içerisinde geliştiğidir. İnme semptomları sıklıkla ani gelişmektedir, baziller arter sendromu gibi durumlarda daha yavaş gelişen semptomlar görülebilir. İnmenin ilk saatlerinde semptomlarda dalgalanmalar görülebilir. İlk düzelme sonrasında tekrar hızlı bir bozulma izlenebilir. Semptomların aşamalı bir seyir göstermesi veya yavaş gelişmesi inme haricindeki alternatif tanılara yönelmektedir. Tüm hastalarda olduğu gibi hastanın komorbid hastalıkları ve kullandığı

ilaçlar kaydedilmelidir. Vasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi tanıyı kolaylaştırabilir. Bu bilgiler hasta ve yakınlarından alınabileceği gibi hastane kayıt sistemlerinde de elde edilebilir. Hastanın karotid arter stenozu veya atriyal fibrilasyonunun olması iskemik inme tanısı desteklemektedir. Kullandığı ilaçlar inme risk faktörleri hakkında bilgi sağladığı gibi aynı zamanda iv trombolizis kontraendiksiyonları hakkında da bilgi sağlayabilir. İnmeyi taklit eden nöbet, senkop, sepsis, migren ve beyin tümörü gibi durumlar ayrıntılı bir hasta öyküsü ile elimine edilebilir. Posterior sirkülasyon inmeleri anterior sirkülasyon inmelerine kıyasla daha fazla atlanmakta veya yanlış tanı almaktadır. Baş dönmesi, vertigo, baş ağrısı gibi spesifik olmayan semptomların yaygın olması posterior sirkülasyon inmelerinin tanısı zorlaştırmaktadır. Ancak görüntüleme yöntemleri tanı sürecini oldukça kolaylaştırmaktadır (37).

Fizik muayene

Fizik muayene hava yolu, solunum, dolaşım ve vital bulguların değerlendirilmesi ile başlamaktadır. Kan basıncının kontrol altında tutulması komplikasyonların engellenmesi için önemlidir. İnmeden şüphelenilen tüm hastalar kapsamlı bir nörolojik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Ancak hasta öyküsü ve fizik muayene görüntülemeyi ve tedavi sürecini geciktirmemelidir (38). Nörolojik değerlendirmede “Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS)” oldukça kullanışlıdır. İnme şiddetine ek olarak, hastaların takibinde kullanılmaktadır ve bulguların ifadesini klinisyenler arasında homojen hale getiren önemli bir yöntemdir. 11 kategoriyi değerlendiren NIHSS ölçeği skoru 0-42 arasında değişmektedir (39). Her maddede 0 normal fonksiyonları ifade ederken, yüksek skorlar inme şiddetinin yüksekliğine işaret eder. Ölçek bilinç düzeyini, motor hareketleri, görme alanını, konuşmayı, dizartriyi, duysal fonksiyonları, ataksiyi ve ihmal varlığını değerlendirmektedir. NIHSS ölçeği Tablo 2’de gösterildi (40).

Tablo 2. Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)

1a. Bilinç seviyesi 0; alert 1; alert değil, minimal uyarıyla yanıt verir 2; alert değil, tekrarlayan uyarılara yanıt verir 3; koma	1b. Hastaya hangi ayda olduğumuzu ve yaşını sorun 0; ikisi de doğruysa 1; biri doğruysa 2; ikisi de yanlışsa
1c. Hastaya gözlerini kapamasını ve açmasını söyleyin 0; ikisini de yaptıysa 1; birini yaptıysa 2; ikisini de yapamadıysa	2. Bakış 0; normal 1; parsiyel paralizi 2; zorlu deviasyon, total paralizi
3. Görme alanı testi 0; görme alanı kaybı yok 1; parsiyel hemianopsi 2; tam hemianaopsi 3; bilateral hemianopsi	4. Fasial paralizi (dişlerini göstermesi, kaşlarını kaldırması ve gözlerini kapatması istenir) 0; normal simetrik hareketler 1; minör paralizi (nazolabiyal katlantı düzleşmiş, gülerken asimetri) 2; parsiyel paralizi (alt yüzün total veya totale yakın paralizisi) 3; bir veya iki tarafın tam paralizisi (üst ve alt yüzde fasial hareketlerin olmaması)
5. Motor fonksiyonlar (kollar) 0; normal (kolları kayma olmadan 10 sn boyunca 90 derece kaldırabiliyor) 1; kolları kaldırıyor ancak aşağı sürükleniyor 2; yer çekimine karşı koyabiliyor 3; yer çekimine karşı koyamıyor 4; hareket yok 9; test edilemiyor	5. Motor fonksiyonlar (alt ekstremiteler) 0; normal (bacakları kayma olmadan 5 sn boyunca 30 derece kaldırabiliyor) 1; kaldırıyor ancak aşağı sürükleniyor 2; yer çekimine karşı koyabiliyor 3; yer çekimine karşı koyamıyor 4; hareket yok 9; test edilemiyor
7. Alt ekstremiteler ataksisi 0; ataksi yok 1; bir ekstremitede ataksi 2; iki ekstremitede ataksi	8. Sensöryal test (pinprick testi ile kollar, bacaklar, gövde ve yüz test edilir) 0; normal 1; hafif-orta şiddetli his kaybı 2; şiddetli-total his kaybı
9. Konuşma (resimdekileri tanımlama, isimlendirme, cümle okuma) 0; afazi yok 1; hafif-orta afazi 2; şiddetli afazi 3; konuşamıyor	10; Dizartri 0; normal artikülasyon 1; hafif-orta şiddetli dizartri, anlaşılıyor 2; anlaşılmayan artikülasyon, mutizm 9; entübe hasta veya başka fiziksel engel varlığı
11. İhmal 0; normal 1; sensöryal modalitelerin birinde, bilateral stimülasyonlara karşı ihmal 2; biden fazla modalitede şiddetli ihmal	

Bilinç durumunun değerlendirilmesinde ise acil serviste kullanılan ve yaygın tercih edilen yöntem Glasgow Koma Skalasıdır. İlk defa 1974 yılında Glasgow Üniversitesi tarafından oluşturulan GKS; akut tıbbi acil ve travma hastalarında bilinç durumunu

değerlendirmektedir. Hastanın göz açma-kapama, motor ve işitsel yanıtını değerlendirmektedir. Göz hareketleri 1-4 puan, sözel yanıtlar 1-5 puan, motor hareketler 1-6 puan arasında skorlanmaktadır, total skor 3-15 arasında değişmektedir. Tablo 3'te GKS gösterildi (41).

Tablo 3. Glasgow Koma Skalası

Gözler		Skor
	Spontan açık	4
	Sözlü uyaran ile gözlerini açıyor	3
	Ağrılı uyaran ile gözlerini açıyor	2
	Gözlerini açmıyor	1
Sözel yanıt	Oryante	5
	Dezoryante, diyalog kurabiliyor	4
	Anlamsız konuşma	3
	Kelime ile ifade etmeden sesler çıkarma	2
	Sözel yanıt yok	1
Motor hareketler	Komutlarla uyumlu motor hareketler	6
	Ağrılı uyaran karşı ekstremiteyi hareket ettirme	5
	Ağrılı uyaranı lokalize edebilir, uyarandan kaçınabilir	4
	Dekortike postür, spontan anormal fleksiyon	3
	Deserebre postür, eksitator yanıt	2
	Motor yanıt yok	1

Görüntüleme

Büyük damar oklüzyonlarının gösterilmesinde ve hemorajik inmenin dışlanmasında görüntüleme yöntemleri mutlak öneme sahiptir. Akut iskemik inme tanısının doğrulanması ve reperfüzyon tedavilerine uygun hastaların seçimi için çeşitli görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır. İlk değerlendirme sıklıkla kontrastsız BT görüntüleme ile yapılmaktadır. Hemorajik inme tanısında yüksek hassasiyeti olan BT görüntülemenin oldukça hızlı yapılabilmesi bir diğer avantajıdır. İnmenin ilk saatlerinde beyin BT görüntüleme normal olabilir. BT görüntüleme akut iskemi sulkusların kaybolması, gri-beyaz madde ayrımının azalması ve geçen sürenin artmasıyla birlikte kitle etkisi ile karakterizedir. BT görüntüleme kontrast madde kullanılarak vasküler yapılar ayrıntılı bir şekilde izlenebilir (BT anjiyografi). Hiperdens damar görüntüsü akut arteriyel oklüzyona işaret etmektedir ve orta serebral arter infarktlarının %20-40'ında görülmektedir. Aynı zamanda inferior serebral arter, baziller arter ve proksimal posterior serebral artere bağlı iskemik inmelerde de bu görüntü izlenebilir. İskemik bulguların objektif olarak değerlendirilmesi ve endovasküler

tedaviler için uygun hastaların seçimi için Alberta İnme Programı Erken BT skoru (ASPECTS) skorlaması kullanılabilir. Erken iskemik değişiklikleri ölçen kantitatif bir yaklaşım olan ASPECTS topografik bir skorlama sistemidir. İki boyutlu görüntülerden klinisyenin volüm değerlendirmesi gerekli değildir. ASPECTS, iskemik inmeli hastalarda tedavi öncesi BT çalışmalarında erken iskemik değişiklikleri (semptomların başlangıcından <3 saat sonra) değerlendirmek için tekrarlanabilir bir sınıflandırma sistemine sahip bir BT taramasının güvenilirliğini ve kullanılabilirliğini göstermek için geliştirilmiştir. Amerikan Kalp Derneği tarafından ASPECTS sınıflama sisteminin hastaların endovasküler tedavilere uygunluğunda kullanılması önerilmiştir (ASPECTS \geq 6) (42). Orta serebral arter (MCA) bölgesindeki anatomik olarak tanımlanmış 4 subkortikal bölge ve kortikal bölgeyi içeren toplamda 10 bölgeyi değerlendirmektedir. Değerlendirilen 10 bölgede etkilenme olduğu görülürse total skor olan 10'dan düşünülerek total skor hesaplanır. ASPECTS skorlama sisteminde değerlendirilen anatomik bölgeler aşağıda verilmiştir (43):

- 4 subkortikal alanı değerlendirmektedir: Kaudat (C), lentiform (L), internal kapsül (IC), insülar şerit (I)
- 6 kortikal alan:
 - M1; frontal operculum
 - M2; anterior temporal lob
 - M3; posterior temptral lob
 - M4; M1 bölgesinin hemen üzeri, anterior MCA bölgesi
 - M5; M2 bölgesinin hemen üzeri, lateral MCA bölgesi
 - M6; M3 bölgesinin hemen üzeri, posterior MCA bölgesi

ASPECTS skorunun 6'dan az olması iskemik yükün fazla olduğuna işaret etmektedir. ASPECTS skoru 0-5 arasında olan hastalarda endovasküler tedaviler sonrasında olumlu sonuçlar alınmaktadır (44,45).

Erken dönemde iskeminin gösterilmesinde MR görüntüleme oldukça hassas bir yöntemdir. Ancak ulaşımın az olması, belirli implantlarla uyumlu olmaması, görüntülemenin uzun sürmesi gibi sınırlılıklara sahiptir. Görüntüleme zamanının kısaltılması için acil servisler sıklıkla difüzyon ağırlıklı görüntüleme, sıvı atenüasyon gerikazanımı veya gradyan eko gibi belirli sekanslara ulaşımı vardır. Difüzyon MR görüntüleme akut iskemik inme tanısında neredeyse %100'e ulaşan sensitivite ve spesifiteye sahiptir. BT'ye kıyasla daha iyi bir tanısal performansa sahiptir. Akut infarktlar difüzyon ağırlıklı görüntülerde yüksek kontrast vermektedir, bu nedenle infarkt volümü kolay ölçülebilmektedir. Difüzyon ağırlıklı

görüntülerde görülen anormallikler bazı reversibl özelliktedir, ancak bu durum genellikle küçük bir bölgede izlenen nadir durumlardır (40).

İskemik penumbra zamanında tedavi edilmediğinde infarkt bölgesine katılacak olan hipoperfüze alanları ifade etmektedir. İnfarkt çekirdeği ve penumbranın göreceli büyüklükleri kollateral dolaşımın gücü tarafından belirlenmektedir. İnfarkt çekirdeği ve penumbra bağımsız parametreler değildir, kollateral dolaşımla bağlantılı bağımlı değişkenler olarak düşünülmelidir. Erken infarkt alanı MR görüntülemeye tanınabilmesine rağmen, penumbra hakkında ayrıntılı bilgi sağlamamaktadır, ancak penumbranın büyük veya küçük olması prognozu etkilemektedir. BT veya MR perfüzyon görüntülemeler penumbra hakkında bilgi vermesine rağmen, penumbranın erken tedaviyle geri dönebilmesi veya düzelebilmesi dikkate alındığında, reperfüzyon tedavilerinin önceliklendirilmesi daha rasyonel bir yaklaşımdır. Tablo 4'te görüntüleme tekniklerinin özellikleri özetlenmiştir (40).

Tablo 4. Akut iskemik inme tanısında görüntüleme yöntemlerinin özellikleri

Görüntüleme	Hemoraji	Majör arter oklüzyonu	Geç dönem infarkt	Erken dönem infarkt	Penumbra
BT/BT anjiyografi	+	+	+	-	-
BT perfüzyon	-	-	-	-	+
MR/MR anjiyografi	+	+	+	+	-
MR perfüzyon	-	-	-	-	+

Ayırıcı tanı

Akut inme kliniği ile gelen hastaların %20-50'sinde sorumlu olan etkenler inme taklitçileri de denilen alternatif tanılardır. Atipik semptom ve bulgular nedeniyle inme diğer hastalıkları da taklit edebilir. Hipogliseminin neden olduğu tablo inme ile karıştırılabilir. Özellikle önemli komplikasyonlarla ilişkili reperfüzyon tedavileri öncesinde hastaların alternatif tanılar açısından değerlendirilmesi ve tanı kesinliğinin artırılması gereklidir. Ayırıcı tanıda yaygın izlenen hastalık ve durumlar aşağıda özetlenmiştir (46):

- Hipoglisemi
- Nöbet
- Senkop
- Beyin tümörü
- Primer baş ağrısı sendromları
- Toksik, metabolik, hipertansif ensefalopati
- Sepsis
- Yasa dışı ilaç veya alkol intoksikasyonu
- Benign paroksizmal vertigo
- Subdural hematom
- Geçici global amnezi
- Demans
- Demiyelinizan hastalık
- Nöropati
- Miyastenya gravis
- Bell's paralizi
- Konversiyon bozukluğu

2.1.6. Tedavi

Acil serviste iskemik inme tedavisi zamana bağlıdır, bu nedenle acil servis hekimlerinin diğer sağlık profesyonelleriyle birlikte planlı hareket etmesini gerektirmektedir. Tedavide en önemli adım muhtemel bir iskemik inmenin tanımlanması ve inme kodunun aktif edilmesidir. İnme kodu özellikle inme merkezlerinin olduğu yerde tedavinin hızlanmasını sağlamaktadır. İnme semptomlarının erken tanınmasını sağlayan inme kodu hastanın mümkün olduğunca hızlı bir şekilde inme merkezine transfer edilmesini sağlamaktadır. İnme kodu aktivasyonu için önerilen ve önerilmeyen kriterler aşağıda özetlenmiştir (47):

İnme kodu aktivasyonu için önerilen kriterler:

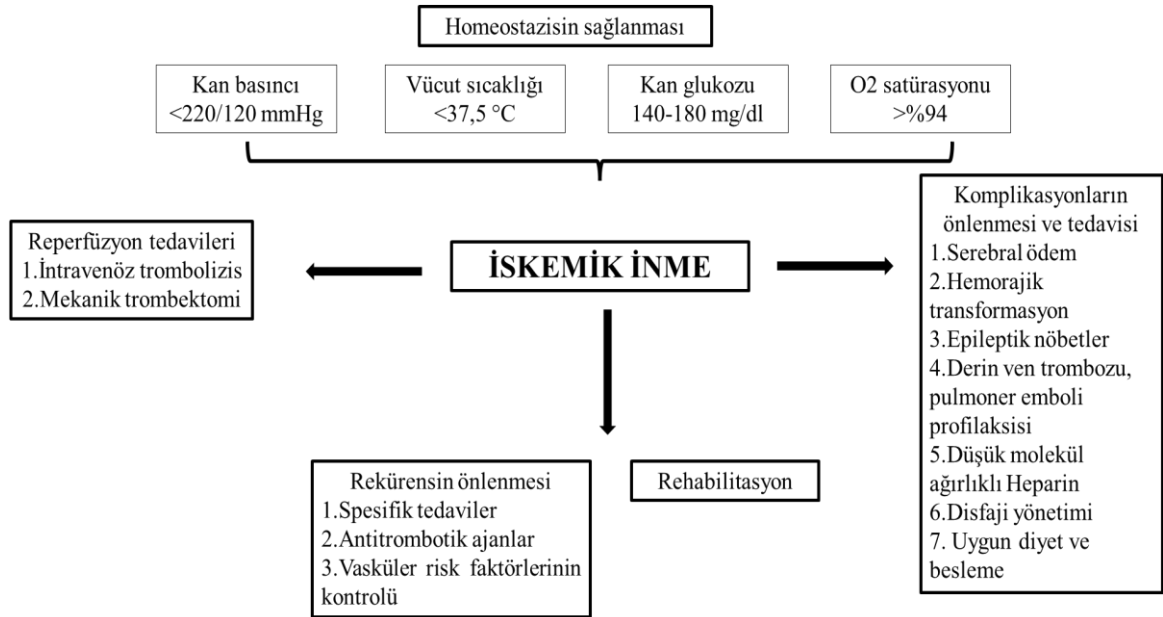
- Ani başlayan nörolojik semptomlar
 - Motor veya sensoryal defisitler (ekstremiteler veya yüzde)
 - Anlama ve konuşmada değişim
 - Tek veya çift taraflı görme kayıpları

- Yürüme ve koordinasyonda bozulma
- 24 saatten daha az süredir devam eden nörolojik defisit veya başlangıcı tam bilinmeyen ancak 24 saatten kısa olduğu düşünülen nörolojik semptomlar

İnme kodu aktivasyonu için önerilmeyen kriterler:

- 24 saatten fazla süre geçen semptomlar
- Öncesinde yüksek bağımlılık derecesi
- Öncesinde orta veya şiddetli kognitif bozukluk
- 6 aydan az yaşam beklentisi olan komorbid hastalık

Akut iskemik inme tedavisinin bir zaman penceresi vardır. Bu zaman penceresinde serebral hipoperfüzyon düzeltilebilir, reperfüzyon tedavileriyle nekroz açısından riskli olan dokular korunabilir. Antitrombotik tedaviler için 4,5 saat olan bu zaman aralığı için endovasküler mekanik trombektomi için yaklaşık 6 saatte kadardır. Tedavinin akut fazında reperfüzyon tedavilerine ek olarak, hemodinamik homeostazisin sağlanması, komplikasyonların engellenmesi veya tedavisi, tekrarlayan inmelerin önlenmesi hedeflenmektedir (Şekil 2) (47).



Şekil 2. Akut iskemik inmenin akut faz tedavi yaklaşımı

İskemik inme tıbbi bir acil durumdur. İnme bakımının bu ilk aşamasında hastane dışı tedavi ve hastane acil servisleri özellikle önemlidir. İlk önlemler yaşam desteğine yönelik olmalıdır, genel ve nörolojik muayene, hasta öyküsü alma (ve akrabalar veya tanıklar) ve

mevcut terapötik pencereyi tanımlayacak semptomların başlangıcından itibaren geçen sürelerin doğrulanması ilk değerlendirme yapılmalıdır. Hava yolu güvence altına alınmalı, bilinç bozukluğu veya zayıf sekresyon yönetimi durumlarında entübasyon ihtiyacı değerlendirilmelidir. Oksijen saturasyonu %94'ün üzerinde tutulmalıdır. Birçok vakada kalp hastalıkları (aritmiler veya akut miyokard enfarktüsü) veya vasküler hastalıklar (aort diseksiyonu gibi) gibi daha spesifik yönetim gerektirecek olası inme nedenlerinin belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle, ilk andan itibaren tedaviyi başlatabilmek için diğer tıbbi ve cerrahi uzmanlık alanlarıyla ortak hareket etmek önemlidir. Bu noktada, yeterli kan basıncı ve glisemi kontrolünün yanı sıra vücut ısısı, kalp hızı ve oksijen saturasyonunun izlenmesi ve homeostazın sağlanması önemlidir. Bu ilk adımın birincil amacı, hastanın hemodinamik stabilitesi sağlandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede reperfüzyon tedavilerine erişimi kolaylaştırmaktır (37,48,49).

Homeostazisin sağlanması

İskemik inmenin acil servis tedavisinin en önemli aşamalarından birisi kan basıncı, kan glukoz seviyesi, vücut sıcaklığı ve oksijen saturasyonunun kontrol edilmesidir. Bu yaklaşım beyni korumakta, doku hasarını engellemekte, sonuç olarak infarkt alanının minimal düzeyde tutulmasını sağlayarak daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Hiperglisemi, vücut sıcaklığı ve disfaji takibi için multidisipliner klinik bir yaklaşım ve spesifik protokollerin kullanılması taburculuk sırasındaki bağımsızlık düzeyini arttırmaktadır. Arteriyel perfüzyonun korunması için kan basıncı belirli bir aralıkta tutulmalı, ani düşüşlerden kaçınılmalıdır. “Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği” kılavuzları akut iskemik inme hastalarında iv tPA ile tedavi edileceklerde kan basıncının 185/110 mmHg'nın altında tutulmasını önermektedir. TPA ile tedavi edilmeyeceklerde ise 220/120 mmHg seviyesine kadar hipertansiyona izin verilebileceği ifade edilmiştir. Mekanik trombektomi öncesinde ise kan basıncının 185/110 mmHg'nın altında tutulması, trombektomi sırasında veya sonrasında ise 180/105 mmHg'nın altına hedeflenmesi gerektiği önerilmektedir. Ancak trombektomi yapılacak hastalarda daha düşük kan basınçları öneren kanıtlar da bulunmaktadır (50,51). Antihipertansif tedavi için kesin öneriler bulunmamaktadır, ancak ilk 24 saat içerisinde genellikle hasta oral yolu tolere edilebildiğinde uradipil, labetalol ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle tedavi edilebilmektedir. Hemorajik transformasyon riski nedeniyle iv trombolitik tedavi alacak hastalarda kan basıncı kontrolü önemlidir. Ek olarak oksijenizasyonun sağlanması için oksijen saturasyonu %94'ün üzerinde tutulmalıdır (52,53).

Vücut ısı takibinde, 37,5 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarında olası bir enfeksiyon kaynağı aranmalı, gerektiğinde antibiyotik ve antipiretik tedavi başlanmalıdır. Kan glukoz seviyesinin yakın takibi önerilmesine rağmen, hipoglisemi olmadığında intravenöz glukoz replasmanı önerilmemektedir. İskemik inmede yüksek kan glukoz seviyeleri ve diyabet hastalığı kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda glisemik değişkenlik mortalite için bağımsız bir belirleyicidir. Bu nedenle inmenin akut fazında kan glukozu yakından takip edilmeli ve 140-180 mg/dl arasında tutulmalıdır (54,55).

Sistemik komplikasyonların engellenmesi

Orta serebral arter ve serebellar arterin majör inmelerinde serebral ödem görülebilmektedir, kitle etkisi yoluyla malign infarktlara neden olmaktadır. İnmenin ilk günlerinde serebral ödem ölümcül bir komplikasyon olabilir. Mortalite oranı %80'e ulaşmaktadır. Malign hemisferik infarktlar için tek tedavi seçeneği dekompresif kraniektomidir. Randomize bir çalışmada ölüm riskinin daha düşük, fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir (56). 60 yaşın altındaki hastalarda önerilmektedir, 60 yaşın üzerinde ise belirli hastalara uygulanabilmektedir. Serebral ödem tedavisinde mannitol veya hipertonic salin gibi osmotik ajanlar kısa süreli kullanılabilir (57,58).

Hemorajik transformasyon

Hemorajik transformasyon venöz tromboz veya arteriyel tromboz ve emboli sonrasında ortaya çıkan hemorajik infarktları ifade etmektedir. Otopsi çalışmalarında arteriyel oklüzyon sonucunda meydana gelen akut iskemik inmelerin %18-42'sinde izlendiği görülmüştür. Hemorajik transformasyon radyolojik olarak tanınmakta ve "Avrupa Kooperatif Akut İnme Çalışması (ECASS)" çalışması sonuçlarına göre sınıflandırılmaktadır (59):

- Hemorajik infarkt-1; kitle etkisi yoktur, infarkt alanının kenarlarında peteşiyal kanamalar vardır.
- Hemorajik infarkt-2; kitle etkisi yoktur, infarkt alanının kenarlarında yoğun peteşiyal kanamalar vardır.
- Hemorajik infarkt-3; hafif bir kitle etkisi vardır; infarkt alanının %30'unun azında hematoma vardır.
- Hemorajik transformasyon-4; kitle etkisi belirgindir; infarkt alanının %30'unda fazlasında hematoma vardır.

Hemorajik transformasyonların çoğu asemptomatiktir. Daha çok büyük hematomlar ve parankimal hematomlar klinik olarak bulgu vermektedir ve hızlı nörolojik bozulmaya neden olabilirler. Tedavi edilmeyen hastalarda ilk 6 saat içerisinde nadirdir, genellikle ilk günlerde ortaya çıkmaktadır, çoğunluğu ilk 4 gün içerisinde görülmektedir. Trombolizis veya trombektomi uygulanan hastalarda inmeden 24 saat sonra ortaya çıkmaktadır (60). Hemorajik transformasyonun ortaya çıkması kan-beyin bariyerinin bozulmasına atfedilmektedir. Akut serebral iskemik kapiller hücrelere zarar vererek vasküler permeabiliteyi arttırmakta ve kanın beyin parankimine çıkmasına neden olmaktadır. Reperfüzyon ise oksidatif stres, protein sentezinin inhibisyonu, platelet aktivasyonu, kompleman sisteminin aktivasyonu ve lökosit infiltrasyonu gibi yolakları tetikleyerek hemorajik transformasyona neden olmaktadır. Hemorajik transformasyon tedavisinde kan basıncının kontrolü, hemodinamik stabilizasyon, glisemik kontrol, profilaktik düşük molekül ağırlıklı Heparin ve eksternal ventriküler drenaj, hematoma boşaltılması ve dekompresif kraniektomi yer almaktadır (60).

Epileptik nöbetler

İskemik inmelere sonra epileptik nöbet sıklığı %6 seviyesinde bildirilmiştir. İskemik beyin dokusundaki biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda erken dönemde görülebileceği gibi, nöral ağ yollarının değişmesi, nöronal uyarılabilirliğinin artması gibi yapısal değişikliklere bağlı geç dönemde de izlenebilir. Epileptik nöbetler hastanede kalış süresini uzatmakta, fonksiyonel bağımsızlığı arttırmaktadır. Antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmesine rağmen profilaktik tedavi önerilmemektedir (61).

Tekrarlayan inmelerin önlenmesi

İnme hastalarının %9-15'inde bir yıl içerisinde tekrarlayan inme görülmektedir. Riskin en fazla olduğu dönem ilk bir haftadır. Tekrarlayan inmelerle ilişkilendirilen risk faktörlerin bilinmesi ve kontrol altına alınması tekrarlayan inme ataklarını önleyebilir. Önlenemez veya değiştirilebilir risk faktörleri içerisinde komorbid hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obstrüktif uyku apne sendromu), tütün kullanımı ve alkol tüketimi ön sırada yer almaktadır. Tekrarlayan inmenin önlenmesi vasküler risk faktörlerinin kontrolüne ve antiplatelet tedaviye dayanmaktadır. Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği (AHA/ASA) rehberleri tekrarlayan inmenin önlenmesi için antiplatelet ajanların kullanımını önermektedir. İlaç ve Gıda İdaresi tarafından onaylanmış üç ajan bulunmaktadır: Aspirin, klopidogrel, aspirin/dipridamol. Vitamin K

antagonisti olan varfarin ise kanama riskinin fazla olmasına rağmen anti-platelet ajanları kadar faydalı bulunmadığı için tekrarlayan inmelerin önlenmesi için önerilmemektedir. Antiplatelet tedavi tekrarlayan inme riskini tek başına %22 azaltmaktadır (62).

2.1.6.1. Reperfüzyon tedavisi

Reperfüzyon tedavisinin amacı iskemik olan ancak enfarkt gelişmemiş beyin bölgesinde kan akımının tekrar sağlanmasıdır. Reperfüzyon tedavisi intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (TPA) veya endovasküler trombektomi ile gerçekleştirilmektedir. NIHSS skoru 5 ve üzerinde olan hastalar iv TPA, 6 ve üzerinde olanlar ise endovasküler trombektomi için dikkate alınmalıdır (46).

2.1.6.1.1. İntravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü

Semptom başlangıcından sonra geçen süre 4,5 saatin altın olan hastaların ana tedavisini iv TPA oluşturmaktadır. Yaygın kullanılan TPA analogları arasında Alteplaz, Retaplaz ve Tenekteplaz yer almaktadır. Akut iskemik inmede sadece alteplaz kullanım onayına sahiptir. TPA analogları fibrinin lizisini indükleyerek trombüsün çözülmesini sağlar ve tıkanmış olan damarın açılmasını sağlarlar. Yarılanma ömrü 5 dk civarında olduğu için sadece intravenöz yolla bolus olarak sonrasında infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. İlaç ve Gıda idaresi akut iskemik inme için TPA tedavisini ilk 3 saatlik terapötik aralık için onaylanmıştır. Ancak sonrasında bu süre yapılan çalışmalarla 4,5 saate uzatılmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2020 yılında TPA için kontraendikasyonlar ve endikasyonlar tanımlanmıştır (Tablo 5) (63).

Tablo 5. İntravenöz rekombinant TPA için endikasyonlar ve kontraendikasyonlar

Daima dışlama kriteri	Göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri, ama hastaların çoğu için IV tPA uygundur. IV tPA verilebilir.	Dışlama kriteri değildir. IV tPA verilebilir.
Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise	Başlangıç zamanının belirlenmemiş olması	BT'de hiperdens arter işareti
Görüntülemeye herhangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama,	Uyanma anında fark edilen inme,	Minör inme ((NIHSS <5)
BT'de demarke ve geniş hipodansite	Son 3 ay içinde kraniyal/spinal cerrahi,	Majör inme (NIHSS >22)
Sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diastolik kan basıncı >110 mmHg,	Son 3 ay içinde kraniyal/spinal travma	Hızlı düzelen hasta
Trombositopeni (<100 bin/mm ³)	Son 3 ay içinde iskemik inme,	İnsidental intrakraniyal anevrizma
INR> 1,7	Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama,	Ekstraaksiyel intrakraniyal tümör
aPTT> 40 saniye	Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama	Servikokraniyal arter diseksiyonu
	Son 3 hafta içinde majör cerrahi	İleri yaş (>80 yıl)
	Son 2 hafta içinde majör sistemik travma	Demans
	Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek arterlere ponksiyon	Epileptik nöbet
	İntrakraniyal kanama öyküsü	İnme öncesi mobilitayı engellemeyen özürüllük
	NOAK (non-vitamin K antagonisti oral anti-koagülan) kullanımı (son 48 saatte),	Hiperglisemi
	Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz	Hipoglisemi
	İleri karaciğer yetmezliği, siroz	Menstrüel kanama
	Aort diseksiyonu	Hamilelik
	İnfektif endokardit	Akut miyokard enfarktüsü (nonSTEMİ, posterior veya inferior STEMİ)
	Sistemik malignite	İntrakardiyak trombus
	İntrakraniyal intraaksiyel tümör veya kitle	Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidogrel kullanımı,
	İntrakraniyal AVM	IV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT < 40 saniye)
	Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMİ)	Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT < 40 saniye, anti-faktör Xa normal)
	Perikardit	
	Son 7 gün içinde dural ponksiyon	

IV TPA, NIHSS skorundan bağımsız olarak inme geçiren hastalarda faydalıdır, ancak engelliliğe neden olmayan inmelerde ve/veya NIHSS skoru ≤ 5 olduğunda önerilmemektedir. Bununla birlikte, “engellilik” tanımı kişiden kişiye farklılık gösterir. Değişen konuşma veya

görme kaybı nedeniyle NIHSS skoru 2 olan bir hastanın semptomları engelliliğe neden olmaktadır ve TPA ile tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, duyuşal defisitler nedeniyle NIHSS skoru 1 olan hastanın semptomları engelliliğe neden olmayabilir (51).

Trombolitik tedavinin yararı zamana bağlı olduğu için en iyi sonuçlar için hastaların olabildiğince erken tedavi edilmesi gereklidir. Benzer şekilde endovasküler trombektomi kararı intravenöz trombolitik tedaviyi geciktirmemelidir. İskemik inme hastalarında ana hedef hastanın başvurusundan TPA'ya kadar geçen sürenin 60 dk'nın altında tutulmasıdır (51). Ancak yapılan çalışmalarda hastaların %10'undan azında TPA semptom başlangıcından sonra 3 saat içerisinde uygulanabilmektedir. Kadınlar erkeklere kıyasla daha az oranda trombolitik tedavi almaktadır, ancak son yıllarda bu fark kapatılmaktadır. Çok sayıda hasta semptom başlangıcından sonra 4,5 saati geçen sürelerde acil servise başvurmaktadır, bunun en yaygın nedeni ise "112" gibi acil sağlık servislerinin aranmakta tereddüt edilmesidir (64).

Semptom başlangıcından sonra 4,5 saat içerisinde TPA'nın uygulanması kalıcı defisitleri azaltmaktadır. Sürenin 4,5 saatin üzerinde olması ise tedavi etkinliğini azaltmaktadır ve plaseboya üstünlüğü kalmamaktadır (65).

İnme öncesinde antiplatelet mono veya dula terapisi altında olan hastalar, diğer TPA koşullarını sağladığında 3 aylık mortalite oranı, semptomatik intrakranial hemoraji ve fonksiyonel sonuçlar açısından antiplatelet tedavi kullanmayanlarla benzer bulunmuştur. Bu nedenle antiplatelet tedavi kullanımında TPA uygulanmaktan kaçınılması önerilmiştir (66).

TPA uygulaması için tüm hastalara iki geniş IV hattı yerleştirmelidir. IV TPA dozu gerçek vücut ağırlığının 0,9 mg/kg'ı olarak hesaplanır ve maksimum doz 90 mg'dır. Bolus dozu toplam dozun %10'unu oluşturur ve 1 dakika içinde uygulanırken, geri kalanı 1 saat içinde infüze edilir. Ayrıca, koagülopati için düşük risk varlığında, protrombin zamanı (PT), INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombosit sayısı sonuçları alınmadan önce IV TPA başlanmalıdır. Bununla birlikte, sonuçlar önemli ölçüde anormal çıkarsa, IV TPA kesilmelidir. Bu süre zarfında, inme tetkikleri (tam kan sayımı, kapsamlı metabolik panel, troponin ve elektrokardiyogram) devam etmelidir (51).

Tenekteplaz, fibrine daha spesifik ve plazminojen aktivatör inhibitörüne dirençli olacak şekilde modifiye edilmiş ve böylece daha uzun bir yarı ömür kazandırılmış başka bir trombolitik ajandır (67). FDA tarafından miyokard enfarktüsü tedavisi için onaylanmıştır,

inme tedavisi için onaylanmamasına rağmen çok sayıda çalışmada endikasyon dışı kullanılmıştır. Bir meta-analizde iskemik inme hastalarında tenekteplaz ve alteplaz karşılaştırılmış ve etkinlik ve güvenlik açısından benzer olduğu gösterilmiştir (68). Başvuru süresi 4,5 saat-24 saat arasında olan hastalarda kullanımını değerlendiren faz III çalışması devam etmektedir (69).

İntravenöz trombolitik tedavisi sonrası izlem

İntrakranial hemorajiden kaçınmak için TPA öncesinde ve sonrasında kan basınçlarının sıkı kontrolü önemlidir. TPA öncesinde sistolik kan basıncı (SKB) <185 mmHg'nın, diastolik kan basıncı (DKB) 110 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Yeterli düzeyde kontrol edilemediğinde kan basıncını kontrol etmek için iv antihipertansifler kullanılabilir (nikardipin, labetalol, klevidipin). Kan basıncı kontrolü ile 185/110 mmHg altına inilemediğinde intrakranial hemoraji riski nedeniyle TPA uygulamasından kaçınılmalıdır. TPA uygulanan hastalarda ise ilk iki saat süresince kan basıncı 15dk'da bir, sonraki 6 saat süresince 30 dk'da bir, 24.saate kadar saatte bir kontrol edilmelidir. 24 saatte kan basıncı 140 mmHg'nın altında olmalıdır (46).

Endovasküler trombektomi yapılan olgularda kan basıncı parametreleri TPA uygulanacak hastalardan farklıdır. Trombektomi öncesinde SKB 150-180 mmHg arasında olmalıdır, reperfüzyon sonrasında ise 140 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Trombektomi veya trombolitik verilmeyen hastalarda ise ilk 24 saat içerisinde hipoperfüzyon nedeniyle tekrarlayan inmeden kaçınmak için yeterli serebral arteriyel perfüzyonunun sağlanması önemlidir. Bu hastalarda SKB 180-220 mmHg arasında korunur ve sonraki günlerde normalize edilir. Kan basıncındaki hızlı değişimlerden kaçınılır (70).

TPA sonrasında intrakranial hemoraji gelişimini değerlendirmek için hastaların yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya inme ünitesinde takip edilmesi gerekmektedir. Yeni ortaya çıkabilecek nörolojik defisitler için hastalar kontrol edilmelidir, vital bulguları takip edilmelidir. TPA sonrasında ilk 24 saat içerisinde antitrombotik ajanlar kullanılmamalıdır. Antitrombotik ajanlar kontrastsız BT görüntüleme hemorajik transformasyon izlenmediğinde tekrar başlanabilir. Kanamaların ortaya çıkışını engellemek için intraarteriyel basınç kateterleri, mesane kateterleri ve nazogastrik tüplerden mümkün olduğunda kaçınılmalıdır (51).

IV trombolitik komplikasyonları

İv trombolitiklere bağı en çok korkulan komplikasyon intrakranial hemorajidir, semptomatik intrakranial hemoraji sıklığı yaklaşık %6 bildirilmiştir. Bunun yanında, asemptomatik intrakranial hemoraji, majör sistemik hemoraji ve anjiyoödem görülebilmektedir. Bilinç durumunda ani değişim, nörolojik defisitlerin ortaya çıkması, şiddetli baş ağrısı, bulantı ve kusma intrakranial hemorajiye işaret edebilir. İntrakranial hemoraji semptomları ortaya çıktığında TPA tedavisi hemen durdurulmalı ve beyin BT ile hemoraji değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, PT, aPTT ve fibrinojen seviyesi gibi laboratuvar testleri tanıya yardımcıdır. TPA'nın etkisi kriyopresipitat, aminokaproik asit ve traneksamik asit tarafından bloke edilebilir. Serum fibrinojen seviyesini 150-20 mg/dl arasında tutmak için 10-30 dk süresince 10 ünite iv kriyopresipitat uygulanabilir, gerektiğinde tekrar edilebilir. Kan basıncı, intrakranial basınç, serebral perfüzyon basıncı ve kan glukozu yönetimi gibi destek tedaviler gerekebilmektedir. Beyin cerrahisi ve hematoloji bölümleri hasta yönetimine davet edilebilir (46).

TPA alan hastaların yaklaşık %8'inde anjiyoödem görülmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alan hastalarda risk artmaktadır. Hafif orolingual anjiyoödem daha yaygın olmasına rağmen, şiddetli olgularda hava yolu obstrüksiyonu yaşamı tehdit edebilir, endotrakeal entübasyon gerekebilir. Anjiyoödem sonrasında normal orolingual anatomi değiştiği için entübasyon zordur, nazotrakeal entübasyon veya krikotirotomi dikkate alınabilir, ancak TPA sonrasında kanama riski yüksektir. Hastanın hava yolu değerlendirilirken TPA tedavisi durdurulmalı, metilprednizolon, difenhidramin ve famotidin uygulanmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim kullanan hastalarda ilaç kesilmelidir, dirençli anjiyoödem olgularında ise ikatibant yarar sağlayabilir (51).

Köprü tedavisi

Köprü tedavisi intravenöz ve endovasküler tedavilerin kombine edildiği yaklaşımdır. Multimodal reperfüzyon tedavisi olarak da isimlendirilen bu yaklaşım her iki yaklaşımın avantajlarına sahiptir. Ancak kombine tedavilerin mortalite, intrakranial hemoraji ve fonksiyonel bağımsızlık açısından üstünlüğü hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Büyük damar oklüzyonlarında TPA'nın etkinliğinin düşük olması veya tekrar oklüzyon riskinin yüksek olması endovasküler tedavilerin önemini arttırmaktadır. Endovasküler tedaviyi geciktirmedeğinde belirli endikasyonlarda köprü tedavisinin kullanılabileceği ifade edilmiştir. İv TPA tedavisinin kısıtlılıklarını aşmak için yeni tedavi yaklaşımları

araştırılmaktadır. Özellikle 4,5 saatlik zaman aralığını uzatmayı, mikrosirkülatuvar kan akımını hızlandırmayı, rezidüel trombüsleri azaltmayı, litik etkinliği arttırmayı hedefleyen bu yaklaşımlar aşağıda özetlenmiştir (3):

- Desmoteplaz, argatroban, tenekteplaz, albumin, plazmin gibi alternatif fibrinolitik ajanların kullanılması
- GP IIb/IIIa apanositleri, antiplatelet ilaçlar, asetilsalisilik asit veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile TPA analoglarını kombine eden tedaviler
- Piterigoplatin gangliyon ve petrosal sinir stimülasyonu ve ventilatör desteği gibi minimal invazif veya invazif olmayan teknikler

2.1.6.1.2. Endovasküler tedaviler

Endovasküler tedavilerin temeli 1980'li yıllarda atılmıştır. İlk çalışmalarda intrarteriyel rekombinant pro-ürokinaz verilerek arteriyel oklüzyonlar açılmaya çalışılmıştır. Ancak randomize çalışmalarda bu yöntemin etkinliği hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yeni jenerasyon trombektomi cihazlarının geliştirilmesiyle birlikte iskemik inmenin endovasküler tedavisi trombektomiye doğru kaymıştır. Büyük intrakranial damarların oklüzyonuna bağlı ortaya çıkan inmeler daha kötü prognoza sahiptir ve fibrinolitik ajanlarla rekanalizasyon oranı düşük seyretmektedir. Mekanik trombektomi işlemi arteriyel oklüzyona neden olan trombüsün çıkarılmasını temel alan endovasküler tedavi yöntemidir. Mekanik trombektomi stent retriever'in yerleştirilmesi veya çıkarılması yöntemiyle veya trombüsün direkt aspirasyonu şeklinde uygulanmaktadır. Günümüzde yaygın tercih edilen endovasküler trombektomi için çeşitli endikasyonlar önerilmiştir. Bu endikasyonlar mutlak endikasyonlar olmayıp, özellikle endovasküler trombektomi kararında hastanın demografik bilgileri, klinik bilgileri ve görüntüleme bilgileri birlikte düşünülmektedir. Endovasküler trombektomi için önerilen endikasyonlar ve kontraendikasyonlar Tablo 6'da özetlenmiştir (47).

Tablo 6. Endovasküler trombektomi endikasyon ve kontraendikasyonları

Endikasyonlar	<p>Geniş veya orta büyüklükte arterlerin oklüzyonları nedeniyle ortaya çıkan serebral enfarkt</p> <p>Yaş ≥ 18. Çocuklarda belirli olgularda uygulanabilir</p> <p>Fonksiyonel durumun iyi olması</p> <p>Semptom başlangıcından femoral ponksiyone kadar geçen süre</p> <ul style="list-style-type: none">• Anterior sirkülasyon; Semptom başlangıcından itibaren < 6 saat veya nörogörüntüleme kurtarılabilir doku gösterilmişse en son asemptomatik görülmesinden itibaren < 24 saat.• Baziller arter: Geri dönüşü olmayan beyin sapı hasarı kanıtı yoksa < 24 saat. Semptom başlangıcından itibaren > 24 saat, seçilmiş vakalarda MT düşünülebilir <p>NIHSS≥ 6 (anterior sirkülasyon enfarktlarında) veya NIHSS≥ 10 (baziller arter oklüzyonunda) veya defisit büyük olduğu durumlarda daha düşük skorlar dikkate alınabilir</p> <p>İskemik inme tanısının BT uyumlu olması</p> <p>Arteriyel oklüzyonun MR veya BT anjiyografide görülmesi</p>
Kontra-endikasyonlar	<p>Akut beyin kanaması veya aynı bölgede hemorajik transformasyon</p> <p>Beyin ölümü</p> <p>Trombositopeni $< 50,000$ veya ciddi koagülasyon bozukluğu</p> <p>Öncesinde orta-ağır şiddetli demans veya belirgin bağımlı durum</p> <p>Kısa dönem prognozu kötü olan komorbid hastalık varlığı</p>

Hasta seçiminde başlıca üç maddenin önemi vurgulanmıştır (71):

- Belirgin akut nörolojik defisit: hastanın semptomları tedavi gerektirecek kadar şiddetli olmalıdır. NIHSS skoru 6'nın altında olan hastalar endovasküler tedaviden fayda görmeyebilir veya endovasküler tedavinin bu hastalardaki önemi gösterilememiştir.
- Tedavi edilebilir bir arteriyel oklüzyon varlığı: Uygun tüm hastalarda modern trombektomi cihazlarıyla tedavi edilebilir özellikte bir oklüzyon olduğu doğrulanmalıdır.
- Büyük olmayan bir iskemik çekirdek. Son infarkt volümü, intraarteriyel inme tedavisi sonrasında, hasta sonuçlarında belirleyici olan önemli bir belirteçtir. İnfarkt volümü 100 ml üzerinde olduğunda olumlu klinik sonuç olasılığı düşüktür, bu nedenle müdahale öncesinde geri dönüşümsüz olarak hasarlanan doku boyutunun, yani iskemik çekirdeğin bu eşiği aşmaması önemlidir. İnfarkt volümü 70 ml'nin altında olan hastalarda sonuçlar optimal düzeydedir.

Bu prensiplerden özellikle ilk ikisi yaygın kabul görmüştür. Üçüncü madde de yaygın kabul görmesine rağmen farklı tedavi merkezlerinde bu tanımlamayı yapmak için farklı metodolojiler tercih edilmektedir. Trombektomi için diğer önemli faktörler arasında başvuru süresi, hasta yaşı ve MR görüntülemeye ulaşımındır. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde iskemik çekirdeğin 70 ml'nin altında olduğu, 80 yaşından küçük hastalarda, başvuru süresi 6 saatin altında ise yarar görme olasılığı yüksektir (72).

TPA tedavisinde olduğu gibi endovasküler tedaviler de erken uygulandığında daha başarılıdır. Endovasküler tedavilere en iyi yanıt 6 saatin altındaki başvurularda alınmaktadır. Bazı olgularda kollateral dolaşıma bağlı infarkt büyüme hızının yavaş olması nedeniyle zaman aralığı daha uzun olabilir. Kollaterallerin kötü olması hızlı doku kaybına ve büyük infarkt alanlarına neden olmaktadır. Proksimal anterior sirkülasyon oklüzyonları olan hastaların önemli bir kısmında 24.saate kadar infarkt hacmi 70 ml'nin altında seyretmektedir (71).

Görüntüleme hemorajiyi dışlamak, tedavi edilebilir bir arteriyel oklüzyonu tanımlamak ve geri döndürülemez iskemik çekirdeğin boyutunu tahmin etmek için kullanılır. Yakın zamana kadar, basit kontrastsız BT görüntüleme endovasküler tedaviye geçilip geçilmeyeceğine dair kararları yönlendirmek için yeterli görülmekteydi. Son zamanlarda yapılan endovasküler çalışmalar, gelişmiş görüntülemenin değerini vurgulamıştır. Kanamayı dışlamak için nörogörüntüleme kullanmanın yanı sıra, bu çalışmalarda tedavi edilebilir oklüzyonları belirlemek için BT anjiyografi veya MR anjiyografi kullanmıştır. Çalışmaların sonuçları ışığında anjiyografik nörogörüntülemenin endovasküler tedaviler için standart olması gerektiği ifade edilmiştir. Ancak anjiyografik tekniklere ulaşımın zor olması yaygınlaşmasını engellemektedir. İskemik alanın büyüklüğünü hesaplamak için çeşitli yöntemler kullanılmasına rağmen difüzyon MR görüntüleme en hassas yöntemdir. İnme merkezlerinde mutlaka yer almaktadır. Sensitivitesi en düşük yöntem ise BT görüntülemedir, ancak yaygın olarak bulunmaktadır ve spesifitesi yüksektir. Kontrastsız BT görüntülemeye büyük bir hipodansite alanı veya ASPECTS skoru 6'dan az olması büyük bir beyin hacminin infarktına ve dolayısıyla endovasküler tedaviden fayda görmeyeceğine işaret etmektedir (73,74).

Posterior sirkülasyon infarktları iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır, ancak endovasküler tedavilerle daha nadiren tedavi edilmektedir. Anterior sirkülasyon inmelerine kıyasla tedavi süreleri daha uzundur. Posterior sirkülasyon inmeleri içerisinde

özellikle baziller arter oklüzyonlarının prognozu daha kötüdür. Posterior dolaşım oklüzyonu vakaları için hasta seçimi, anterior dolaşıma göre daha az çalışılmıştır. Genel olarak, posterior dolaşım, belirgin bir zaman bağımlılığına rağmen, iskemiye karşı daha dirençli olarak görülmektedir. Bu nedenle posterior oklüzyonlarda trombektomi daha geniş tedavi aralıklarında da faydalı olabilir. İnmenin yeri, tek başına inme hacminden daha fazla sonucu belirlemektedir, ancak BT'nin posterior fossadaki sınırlılığı, infarkt boyutunun ve yerinin yalnızca bu yöntemle doğru bir şekilde tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Kontrastlı BT görüntüleme önerilmesine rağmen, daha sık tercih edilen yöntem MR görüntülemedir (75,76).

Alert veya sedasyon altında yapılan endovasküler tedavinin sonuçları genel anestezi altında yapılanlardan üstün olduğu anlaşılmıştır. Sedasyon altında tedavi edilen hastalarda son infarkt volümü, pnömoni insidansı ve YBÜ'de kalış süresi genel anestezi altında tedavi edilen hastalardan daha kısa bulunmuştur. Bilinçli sedasyonun diğer avantajları arasında başvurudan işleme kadar geçen sürenin daha kısa olması, işlem sırasında ve sonrasında nörolojik muayene yapılabilmesi ve işlem sonrası hızlı bir iyileşme döneminin olması yer almaktadır. Bu nedenle bilinçli sedasyon, hasta tarafından tolere edildiği takdirde tercih edilen yaklaşımdır. Hastaların çoğu sedasyonu tolere edilebilmektedir. Koma durumundaki posterior dolaşım inmeleri ve ciddi orofaringeal disfonksiyonu olan büyük hemisferik inmeler genel anestezi altında tedavi edilmektedir. Klinik durum kötüleşirse hastayı hızla entübe etmek için anestezi erişimi her zaman mevcut olmalıdır (77). Sedasyondan genel anesteziye dönmenin en yaygın nedenlerinden birisi de hasta hareketleridir. Hasta hareketleri işlemin güvenliğini tehlikeye atmaktadır. Koopere olamayacak hastalarda genel anestezi iyi bir yaklaşımdır, ancak işlemin başlamasını geciktirmesi, hipotansiyon ve serebral perfüzyonun azalması gibi yan etkilere sahiptir (78).

İşlem öncesinde yapılan BT veya MR anjiyografi vasküler anatomisinin görülmesine ve servikal dolaşıma en iyi ulaşım yolunun belirlenmesine yardımcıdır. İntrakranial ulaşım için sıklıkla tercih edilen yöntem transfemoral yaklaşımdır. Hastanın aort yapısı geçişe izin vermeyecek durumdaysa radial ve brakial yaklaşım da tercih edilebilmektedir. Yaygın tercih edilen transfemoral girişe kıyasla daha nadir kullanılan girişlerde işlem zamanının uzaması, klinisyenin tecrübesinin az olması gibi nedenlerden ötürü klinik sonuçlar daha kötüdür (79,80).

Yeni nesil trombektomi cihazlarını yerleştirmek için geniş delikli kateterler (6 veya 7 Fr) gereklidir. Cihazın çekilmesi sırasında, distal emboli olasılığını en aza indirmek için büyük delikli kılavuz kateter aracılığıyla aspirasyon yapılmalıdır. Geniş delikli kateter ayrıca bir ara aspirasyon kateteri de barındırır. Alternatif olarak, anterior sirkülasyon oklüzyonları için balon kılavuz kateterler kullanılabilir. Kılavuz kateterin ucundaki balon, cihaz geri çekilirken anterograd akışı durdurmak için şişirilir. Kılavuz kateterin ucunda trombüs aspirasyonu gerçekleştirilebilir. Günümüzde kullanılan yeni nesil mekanik trombektomi cihazları stent retriever veya “stentriever” (stent toplayıcı) ailesindedir. Gıda ve İlaç Dairesi tarafından kullanımı onaylanmıştır. Stentriever'lar, iletici mikro tele kaynaşmış oldukları için tamamen geri çekilebilen stentlerdir. Stentriever'ların ilk nesil cihazlara göre daha yüksek rekanalizasyon verimliliğine, daha iyi klinik sonuçlara, eşdeğer veya daha iyi güvenlik profillerine sahip olduğu gösterilmiştir. Stentriever kullanılırken, mikrokateter önce trombüsün karşısına yerleştirilir ve stentriever trombüsün içinde açılır. Cihaz genişledikçe trombüsü kavrar. Bu noktada ilgili bölgeye serebral kan akışı yeniden sağlanır. Stentriever trombüsle temas ettikten kısa bir süre sonra (genellikle 5 dakika) bir kılavuz kateter içine geri çekilir. Cihaz vasküler kıvrımlar etrafında hareket ederken trombüs yakalamayı sürdürmek için geri çekme kademelidir. Pıhtı geri kazanımını teşvik etmek ve embolizasyonu en aza indirmek için geri çekme sırasında kılavuz aracılığıyla aspirasyon uygulanır (71).

2.2. STRES HİPERGLİSEMİSİ

Ani klinik bir olay sonrasında kan glukoz düzeyinin yükselmesi stres hiperglisemisi (SH) olarak isimlendirilmektedir. Akut iskemik inme hastalarında altta yatan bir diyabet hastalığı olmasa dahi SH yaygın izlenen bir fenomendir. Akut iskemik inme hastalarında SH kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Daha önce diyabet tanısı olmayan hastalarda, hastaneye kabul sırasında yüksek kan şekeri nedeniyle kısa ve uzun vadeli mortalitenin artma olasılığı, daha önce DM tanısı olan hastalara göre daha yüksektir. Hiperglisemi santral sinir sisteminde dual etki göstermektedir. Belirli bir seviyenin üzerinde olduğuanda trombozis, stres, inflamatuvar yanıt ve reperfüzyon hasarını arttırarak laktat birikimine bağlı olarak mitokondriyal disfonksiyona yol açmaktadır. Hücresel olayların sonucunda iskemik penumbra kalıcı infarkt alanına dönüşmektedir. Bu nedenle akut iskemik inme olgularında

kan glukoz kontrolü önemlidir. SH hakkında önemli miktarda veri olmasına rağmen, iskemik inme hastalarında SH'nın önemi yeterli düzeyde çalışılmamıştır (81).

2.2.1. Akut iskemik inme hastaların stres hiperglisemi tanımı

Akut iskemik inme olgularında SH başvuru kan glukozu, SH oranı (SHO) veya glukoz variabilitesi ile değerlendirilmiştir. Ancak çalışmalar arasında farklı eşik değerler kullanılmış, belirli bir glukoz parametresi hakkında fikir birliği bildirilmemiştir. Tablo 7'de bu çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 7. Akut iskemik inme hastalarında stres hiperglisemi tanımları

Referans	Stres hiperglisemi tanımı	Eşik değer
Capes ve ark (82)	Başvuru kan glukoz düzeyi	110-126 mg/dl
Stead ve ark (83)	Başvuru kan glukoz düzeyi	130 mg/dl
Osei ve ark (84)	Başvuru kan glukoz düzeyi	140 mg/dl
Snarska ve ark (85)	Başvuru kan glukoz düzeyi	113,5 mg/dl
Goyal ve ark (86)	Başvuru kan glukoz düzeyi	140 mg/dl
Fuentes ve ark (87)	Rastgele kan glukoz seviyesi <48 saat içerisinde	155 mg/dl
Yang ve ark (88)	GAP; başvuru kan glukoz düzeyi ile HbA1c ile değerlendirilen uzun dönem ortalama glukoz değeri arasındaki fark	45 mg/dl
Ngiam ve ark (89)	SHO	>0,97
Chen ve ark (90)	SHO	0,96

SHO; stres hiperglisemi oranı

İlk çalışmalarda akut iskemik inme olgularında SH tanımı 24 saat içerisindeki başvuru kan glukoz düzeyi kullanılarak tanımlanmıştır. Çalışmalar arasında başvuru kan glukoz düzeyi için bildirilen eşik değerler oldukça değişkenlik göstermektedir (Tablo 7). Başvuru kan şekerinin yüksek olmasının olası sonuçları çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Otuz iki çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, diyabeti olmayan hastalarda başvuru kan glukoz düzeyinin 126 mg/dl'nin üzerinde olmasının 30 günlük mortaliteyi arttırdığı ifade edilmiştir. Diyabet olgularında ise başvuru kan glukoz düzeyinin kısa dönem mortalite üzerinde etkili olmadığı görülmüştür (82). Stead ve ark'nın (83) prospektif dizayndaki çalışmasında diyabeti olmayan ancak başvuru kan glukoz düzeyi 130 mg/dl'nin üzerinde olanlar hastalarda 90 günlük mortalitenin 3,4 kat daha yüksek olduğu

bildirilmiştir. Bir başka çalışmada 2550 akut iskemik inme olgusunda, diyabeti olmayanlarda başvuru kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl'nin üzerinde olması ile inme sonrası enfeksiyonla korele olduğu bildirilmiştir (91). Ancak aynı sonuçlar diyabet hastalarında izlenmemiştir.

Reperfüzyon tedavileri sonrasında başvuru kan glukoz düzeyinin kanama riskiyle ilişkili olduğu hakkındaki kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmalarda başvuru kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl'nin üzerinde olmasının kanama riskini arttırdığı ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunda diyabetik hastalarda ayrı değerlendirilmemiştir (86,92). Diyabetik hastaları ayıran bir çalışmada ise başvuru kan glukoz düzeyinin reperfüzyon tedavisi sonrasında kötü prognozla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (93).

GAP değeri; başvuru kan glukoz düzeyi ile HbA1c ile hesaplanan uzun dönem ortalama glukoz seviyeleri arasındaki farklılığı ifade etmektedir. Yang ve ark'nın (88) çalışmasında GAP değeri 45 mg/dl'nin başvuru kan glukoz seviyesine kıyasla inme sonrası prognoz tahmininde daha başarılı olduğu ifade edilmiştir. Son zamanlarda daha çok kullanılan ve giderek daha yaygın tercih edilen SH göstergesi ise SHO'dur. SHO; başvuru kan glukoz düzeyi ile HbA1c ile hesaplanan uzun dönem ortalama kan glukoz düzeylerinin oranı şeklinde hesaplanmaktadır. SHO nadiren açlık kan glukozunun HbA1c seviyelerine bölünerek de hesaplanmıştır (81). 8622 hastanın dahil edildiği kapsamlı bir çalışmada hem diyabeti olan hem de olmayanlarda SHO'nun prognozla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (94). Bir başka çalışmada inme hastalarında prognoz tahmininde açlık kan glukozu, HbA1c gibi diğer parametrelerden daha başarılı olduğu belirtilmiştir (95).

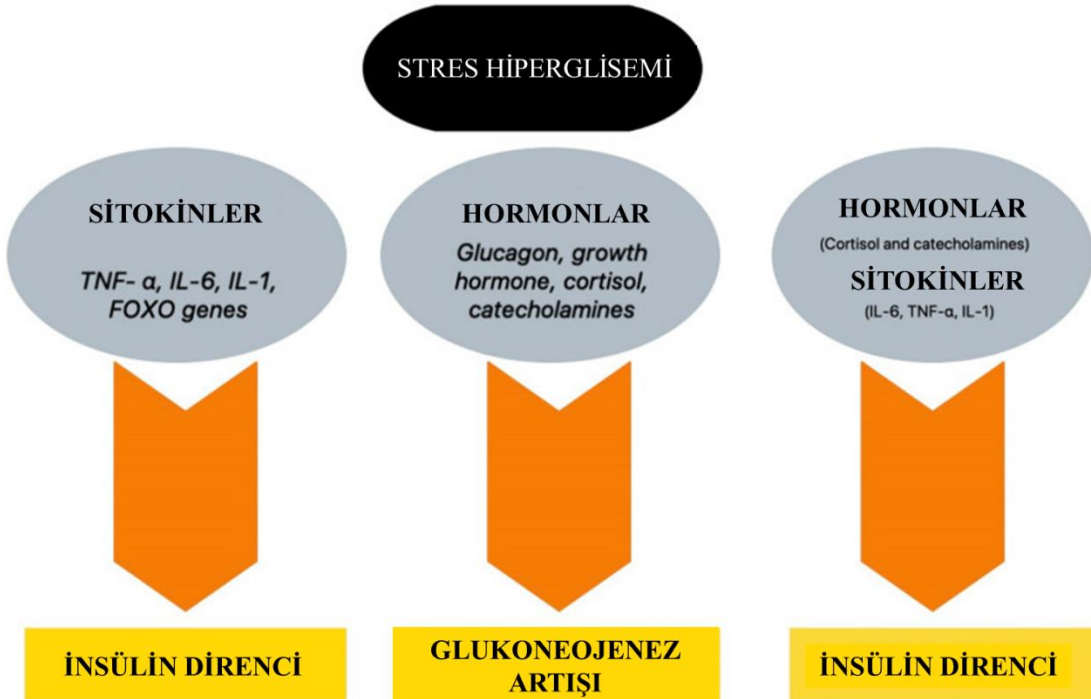
Başvuru kan glukoz düzeyi ve SHO belirli hastalık durumlarının etkisi altında kan glukoz düzeyindeki dalgalanmaları tam olarak yansıtmamaktadır. Akut hastalıkların yol açtığı hiperglisemik dalgalanmalar oksidatif stres ve endotel hasarını artırarak prognozu kötüleştirmektedir. Glisemik variabilite (GV) kan glukoz düzeyinde izlenen zaman içerisindeki dalgalanmaları yansıtmaktadır. GV'nin yükselmesi aynı zamanda hipoglisemiye işaret etmektedir. GV hesaplamasında glisemik değişimin ortalama amplitüdü veya standart deviasyon ve varyasyon katsayısı gibi yöntemler kullanılmaktadır. Diyabeti olan akut inme hastalarının yatışlarının ilk 3 gününde GV'de izlenen değişimlerin erken nörolojik kötüleşme ile yakından ilişkili olduğu ifade edilmiştir (96). Akut inme hastalarının kabulünde değerlendirilen GV'nin kardiyovasküler mortalite riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (97).

2.2.2. Epidemiyoloji

Akut iskemik inme olgularında stres hiperglisemi hakkındaki kanıtlar artış gösterdikçe epidemiyolojik bilgiler aydınlatılmaya başlanmıştır. Yakın zaman önce yapılan bir meta-analizde akut iskemik inme olgularında SH sıklığını değerlendiren 13 çalışma ve 4552 hastanın sonuçları belirtilmiştir. Meta-analizde, SH sıklığının %24 olduğu, bu oranın Kuzeyi Amerika’da %33, Avrupa’da %25, Asya’da %21 olduğu ifade edilmiştir (8). Ancak meta-analize dahil edilen çalışmalar arasında heterojenite olduğu ifade edilmiştir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda ise SH sıklığının daha yüksek (%40) olduğu bildirilmiştir (98,99).

2.2.3. Patofizyoloji

İnme sonrasında stres hipergliseminin ortaya çıkışından sorumlu olan mekanizmalar arasında glukoz seviyesini kontrol eden insular korteks, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA), sempatik adrenomedüller sistem ve hormon ve sitokinler gibi humoral faktörler yer almaktadır (Şekil 3) (100).



Şekil 3. Stres hiperglisemi patofizyolojisi

İnsular korteks sempatik ve parasempatik sistem çıkışlarını kontrol etmektedir. Akut iskemik inme sonrasında izlenen hiperglisemide insular korteksin rolü olduğu anlaşılmıştır (101-103). Hipotalamus ve beyin sapı gibi beyin bölgelerinin stres yanıtlarında ve kan glukoz düzeyinde etkisi bulunmaktadır. Locus coeruleus, nucleus tracts solitaires ve ventrolateral medulla gibi beyin sapındaki katekolamin nöronal sistemi stres tepkilerine önemli ölçüde katkıda bulunur. Ventrolateral medulladaki katekolamin nöronları SH'nin kontrol merkezleridir ve hipotalamik paraventriküler çekirdek-ventrolateral medulla yolunun hiperglisemik uyarılabilirliği de dahil olmak üzere doğrudan strese yanıt veren çoklu beyin bölgelerinden girdiler alırlar (104).

Akut iskemik inme sonrasında SH'nin ortaya çıkmasına glukoneogenez, glikojenoliz ve artmış insülin direnci önemli ölçüde katkıda bulunur. Stres sonucunda HPA aksının uyarılmasına ve dolaşımdaki kortizolün artmasına neden olur. Kortizolün yüksek kan glukoz seviyelerine ulaşmak için hayati hepatik glukoneogenez enzimlerini aktive etmek ve periferik dokularda glukoz alımını azaltmak gibi çeşitli metabolik etkileri vardır. Stres uyaranları ayrıca beyin sapı katekolaminerjik nöronları ve preganglionik sempatik nöronların medial kolonundaki omurilik efferent nöronları üzerinde birleşerek sempatik adrenomedüller sistemi aktive eder, norepinefrin ve epinefrinin kan seviyelerini artırır. Epinefrin ve norepinefrin glikojenoliz ve glukoneogenez regüle eden gen ekspresyonlarını etkilemektedir (105,104).

Glukagon glukoz metabolizmasının ana düzenleyicisidir ve kortizol ile stimüle olabilmektedir. Glukagon, katekolaminler ve kortizol glukoz metabolizmasındaki değişimlere sinerjistik etki ederek açlık plazma glukozunun hızlı bir şekilde yükselmesini sağlamaktadır. İnsülin ise kan glukoz seviyesini azaltan başlıca hormondur. Fizyolojik koşullar altında plazma insülin seviyesinin artması insülin sensitif glukoz transporter-4 (GLUT-4) aracılığıyla kas ve adipoz dokuda glukoz depolanması ile sonuçlanır. Ancak akut iskemik inme gibi sonrasında insülin aracılı glukoz alımı azalmakta, GLUT-1 ve GLUT-3 ekspresyonu artarak GLUT-4 aracılı glukoz depolanması azalmaktadır (105).

Defektif insülin sinyali ve GLUT-4 ekspresyonunun inhibe olması sonucunda, insülin aracılı glukoz alımının azalması ile karakterize akut insülin direnci ortaya çıkmaktadır. İnsülin sinyalinin azalmasına tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 1 ve 6 aracılık etmektedir (106).

2.2.4. Stres hipergliseminin zararları

Akut iskemik inme hastalarında SH çeşitli zararlarla ilişkilendirilmiştir. tPA ile rekanalizasyon yapılan hastalarda akut hipergliseminin kronik hiperglisemiye kıyasla rekanalizasyon oranlarını azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlar hipergliseminin fibrinolitik sistemi bozarak iskemik penumbra reperfüzyonu etkilediğine işaret etmektedir (107).

Hayvan modellerinde hipergliseminin serebral kan akımında azalmaya neden olduğu görülmüştür. İntraperitoneal glukoz enjeksiyonu ile oluşturulan hiperglisemi durumunda serebral kan akımında %24 azalma izlenmiştir. İntraperitoneal mannitol enjekte edildiğinde ise serebral kan akımındaki azalma miktarının %10 olduğu izlenmiştir. Bu bulgular iskemik hasar sonrasında hipergliseminin kompensatuvar kan akımını inhibe ederek beyin fonksiyonlarını bozduğuna işaret etmektedir. Hiperglisemi varlığında reaktif oksijen ürünlerinin artması ve nitrit oksit seviyelerinin azalması sonucunda perfüzyonun bozulduğu düşünülmektedir (81,108).

Oksidasyon ve antioksidasyon mekanizmaları arasındaki dengesizlik oksidatif strese neden olmaktadır. Reaktif oksijen ürünleri biyolojik sistemde başlıca mitokondrilerde ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NOX) tarafından üretilmektedir. Geçici serebral iskemi -reperfüzyon hasarı sonrasında nöronlarda reaktif oksijen ürünlerinin başlıca sorumlusu NOX'tur. Yüksek glukoz seviyesi oksidatif stres düzeyini arttırarak NOX aracılığıyla kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırmaktadır. Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması sonucunda beyin ödemi ve sonuç olarak nükleik asit, protein ve lipid peroksidasyonu sonucunda infarkt alanı artış göstermektedir (81).

Hiperglisemi iskemi-reperfüzyon hasarına ek olarak inflamasyona yol açmaktadır. Hayvan modellerinde hipergliseminin trombo-inflamatuvar yolakları tetiklediği ve orta serebral arter oklüzyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Hiperglisemik ratlarda tromboinflamatuvar kaskad orta serebral arter oklüzyonunun hemen sonrasında başlamakta, reperfüzyon süresince devam etmektedir, inflamatuvar duruma matriks metaloproteinaz-9 (MMP-9), serotonin ve transaktivatör transkripsiyon proteini (TAT) komplekslerinin artışı eşlik etmektedir. MMP-9 seviyesinin artışı kan-beyin bariyerinin bozularak, plazma proteinleri ve inflamatuvar hücrelerin sızmasına, beyin ödeme ve nörolojik durumda kötüleşmesine neden olmaktadır (109).

Enerjinin kısıtlı olduğu durumlarda laktik asit başlıca enerji kaynağı haline gelmektedir. İnme sonrasında hipergliseminin etkisiyle laktik asit birikimi görülmektedir.

Normoglisemik hayvanlara kıyasla hiperglisemi durumunda beyin dokusunda laktik asit konsantrasyonları artış göstermektedir ve iskemik penumbra bölgelerinin infarkt bölgelerine dönüşmesine neden olmaktadır (110). Laktik asit birikiminin neden olduğu laktik asidoz mitokondriyi etkileyerek ATP üretimi inhibe etmektedir. Sürecin sonunda sitotoksik hücre ölümü görülmektedir (111).

Akut iskemik inme sırasında beynin enerji kaynağı kesintiye uğrar ve presinaptik terminallerdeki hipoksi glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin serbest kalmasına neden olur. Kortikal iske mi sırasında hipergliseminin ekstraselüler glutamat seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (112). Serebral iske mi sırasında nöron ölümü için gerekli olan NMDA reseptörleri inotropik glutamat reseptörleridir. Glutamat NMDA reseptörlerini uyararak kalsiyumun hücre içine ve mitokondriye girmesini sağlar. İnme sonrası hiperglisemi ise mitokondrinin kalsiyum içeriğini arttırarak hücre apoptozisini indükler (113).

2.2.5. Stres hipergliseminin faydaları

Glukoz beyin dokusunun ana enerji kaynağıdır ve serebral kan akımı bozulduğunda değerli bir metabolik substrattır. İske mi sonrasında dolaşımın tekrar sağlandığı hayvanlarda hiperglisemi grubunda hipo veya normoglisemi gruplarına kıyasla ATP üretiminin daha fazla olduğu görülmüştür (114). Başka bir hayvan çalışmasında deneysel oluşturulan fokal serebral iske mi modelinde glukoz perfüze edilen grupta infarkt alanının salin infüze edilen gruptan daha düşük olduğu bildirilmiştir (115).

Glukoz iskemik bölgelerde kandan hücrelere doğru bir konsantrasyon gradienti ile difüze olmaktadır. Optimal veya uygun bir hiperglisemi hücre metabolizmasını desteklemektedir. 144 mg/dl'nin üzerindeki glukoz seviyelerinin laküner infarktlarda iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (116). Ancak hipergliseminin laküner olmayan inmelerde, laküner infarktlara kıyasla prognozu kötüleştirdiği ifade edilmiştir (117). Bunun muhtemel nedeninin iskemik merkezin etrafında kan akışının azaldığı iskemik penumbra olarak bilinen alanın laküner olmayan enfarktten etkilenmesi olduğu düşünülmektedir. Hiperglisemi laktat konsantrasyonunu arttırarak hücre sel asidoza neden olmakta ve prognozu kötüleştirmektedir (118). Laküner infarktlarda bu durum görülmemekte ve yükselen kan glukoz düzeyi çevre dokulara enerji sağlayarak daha iyi bir prognoza neden olmaktadır. Ancak hiperglisemi şiddetinin artması yararlı etkileri ortadan kaldırmaktadır (116).

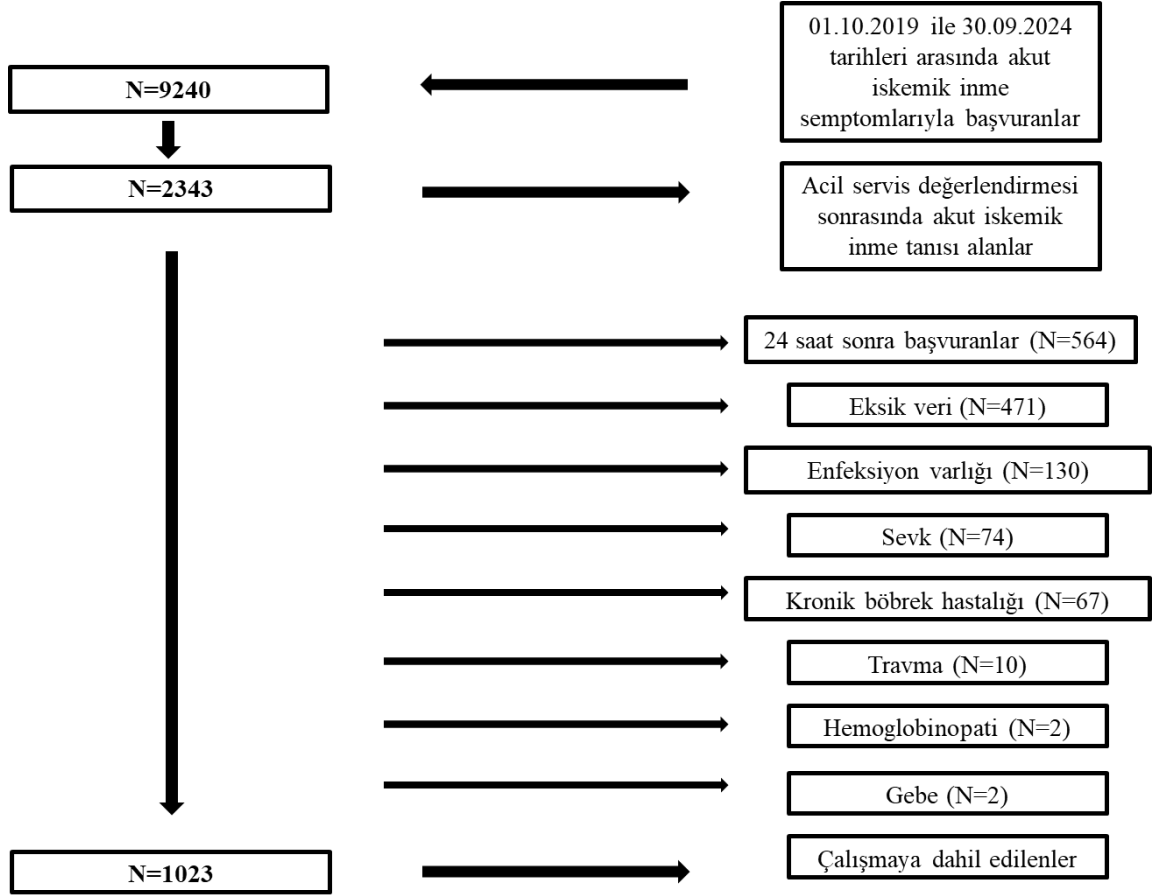
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.11.2024 tarih ve 5313 nolu onayı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Çalışmamıza 01.10.2019 ile 30.09.2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine son 24 saatte başlayan akut inme semptomları (tek taraflı güç kaybı, tek taraflı his kaybı, bilinç bozukluğu, baş dönmesi, görme bozukluğu) ile başvuran kranial BT ve difüzyon MR görüntülemeleri yapılarak akut iskemik inme tanısı koyulan hastaların hastane bilgi işletim sistemi üzerinden taranarak çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Belirtilen tarihler arasında iskemik inme semptomları ile acil servisimize başvuran 9240 tarandı. Bunlardan 2343 tanesinde akut iskemik inme tanısı konuldu. Semptomlarının başlanmasından 24 saat sonra başvuran (n=564), eksik verisi (n=471), enfeksiyonu (n=130), kronik böbrek hastalığı (n=67), travması (n=10) hemoglobinopatisi (n=2) ve gebe (n=2) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastane sonlanımı sevk olan 74 hasta prognozu bilinmediği için çalışmaya alınmadı. Çalışma 1023 hasta ile gerçekleştirildi (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların çalışmaya dahil edilmesi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- İskemik inme semptomlarının başlamasından sonra 24 saat içinde başvurması
- Kranial BT ve difüzyon MR görüntüleme ile akut iskemik inme tanısı doğrulananlar
- Başvuru kan glukoz düzeyi ve hastane sonlanım bilgisine ulaşılabilenler

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebe olmak
- Eşlik eden travma tanısının olması
- Hemoglobinopatisi olmak
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Kronik böbrek hastalığının olması (GFR<15 ml/dl/1,73m²)
- Eksik verisi olan hastalar

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyeti kaydedildi. Ek hastalıkları, geriye dönük olarak acil servis başvuru semptomları (tek taraflı güç kaybı, konuşma bozukluğu, bilinç kaybı, tek taraflı his kaybı, baş dönmesi ve görme bozukluğu) ve vital bulguları (vücut ısısı, nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı, satürasyon) kaydedildi. İlk değerlendirmede hesaplanan Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru analizlere dahil edildi. Başvuru sırasındaki kan glukoz düzeyi, HbA1c seviyesi değerlendirilerek SHO hesaplandı. SHO hesaplamasında aşağıdaki formül kullanıldı (119):

$$SHO = [\text{Başvuru kan glukoz düzeyi (mg/dL)}] / [28.7 \times \text{HbA1c (\%)} - 46.7]$$

Tedavi bilgileri arasından reperfüzyon tedavileri (intravenöz trombolitik, mekanik trombektomi) uygulanıp uygulanmadığı, uygulanmayan hastalarda ise neden uygulanmadığı not edildi. Tedavi sonrası hasta takiplerinde 24.saatteki tedavi yanıtı (tam düzelme, kısmi düzelme, düzelme yok), intrakranial kanama varlığı, kanama tipi (intraparankimal, subaraknoid, ventrikül içi), kanama tedavisi (medikal, cerrahi) kaydedildi. Hastane sonlanımı taburcu ve ölüm şeklinde belirlendi.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına kaydedilerek istatistiksel analize tabi tutuldu. Hasta verilerinin özellikle de glukoz ve SHO değerlerinin mortalite, reperfüzyon tedavisi ve tedavi sonrası intrakranial kanama ile olan ilişkisi incelendi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

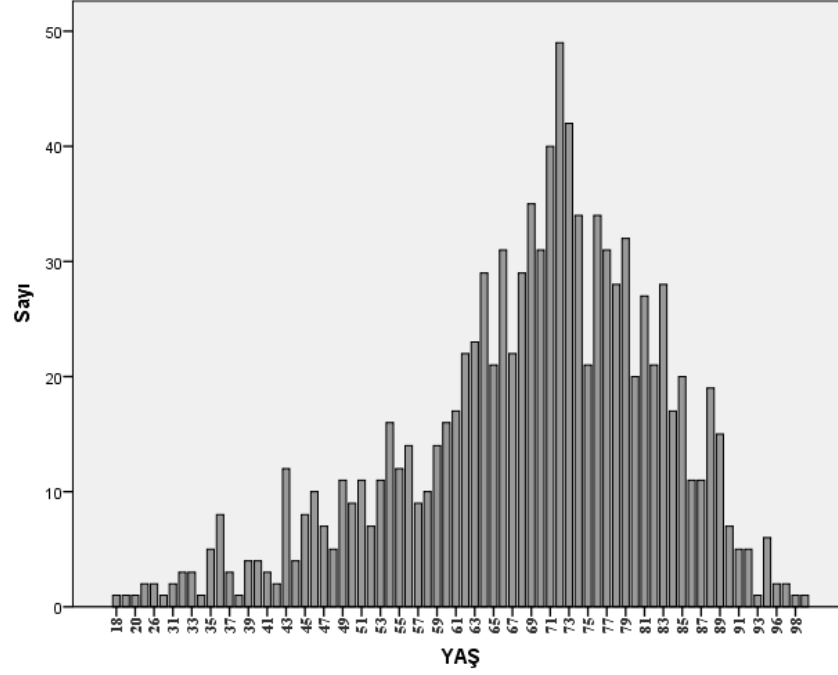
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler grup iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile karşılaştırılmıştır. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’s Exact test” tercih edilmiştir. Glukoz, HbA1c ve SHO’nun hastane sonlanımı ve intrakranial kanama için belirleyicilikleri ROC analizleri ile değerlendirildi. ROC

analizlerinde diyabeti olan ve olmayan hastalar için analizler tekrarlandı. ROC analizleri %95 güven aralığında (GA) eğri altında kalan alan (AUC) şeklinde ifade edildi ve karşılaştırıldı. ROC analizi sonrasında kan transfüzyonlarında en belirleyici eşik değerler Youden İndeksi ile tespit edildi. Sonrasında dört gözlü tablolar kullanılarak bulunan eşik değerlerin tanısal performansı analiz edildi (sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer). Univaryant analizler sonrasında, istatistiksel olarak anlamlı bulunan veya klinik açıdan önemli olduğu düşünülen parametrelerle multivaryant analizler planlandı. “Binary Logistic Regresyon” testi ile multivaryant analizler gerçekleştirildi, analizler %95 GA ve Odds oranı ile ifade edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 1023 hastanın yaş ortalaması $68,8 \pm 13,7$ idi (18-100 yaş) idi. Olguların %68,3'ü 65 yaş ve üzerindedir. Şekil 5'te yaş dağılımları gösterildi.



Şekil 5. Hastaların yaş dağılımları

Hastaların %46'sı kadın, %54'ü erkekti. Erkek/kadın oranı 1,2/1 idi. Hastaların büyük çoğunluğunda komorbid hastalık mevcut olup, en sık komorbid hastalık hipertansiyon iken (%61,8), diğer tanılar diyabetes mellitus (36,8), koroner arter hastalığı (%30,6), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%3,8), aritmi (%3,2) ve tiroid bezi hastalıkları (%1,6) gibi hastalıklardı. Hastaların %63,9'unda birden çok ek hastalık varken, %24,9'unda tek bir komorbid hastalık vardı, %11,2'sinde ise ek hastalık yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik (n=1023)	Sayı (Yüzde)
Yaş*	68,8 ± 13,7
Cinsiyet	
Kadın	471 (46,0)
Erkek	552 (54,0)
Ek hastalık	908 (88,8)
Hipertansiyon	632 (61,8)
Diyabetes mellitus	376 (36,8)
Koroner arter hastalığı	313 (30,6)
Diğer	654 (63,9)

*Ortalama ± SD

Hastaların acil servis başvuru semptomları değerlendirildi. Hastane başvurusundaki semptomlarda tek taraflı güç kaybı yaygın olmakla birlikte (%57,9), olguların %55,7'sinde birden fazla semptom izlenirken, %44,3'ünde sadece bir tane başvuru semptomu vardı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların acil servis başvuru semptomları

Semptomlar (n=1023)	Sayı (Yüzde)
Tek taraflı güç kaybı	592 (57,9)
Konuşma bozukluğu	484 (47,3)
Bilinç kaybı	236 (23,1)
Tek taraflı his kaybı	193 (18,9)
Baş dönmesi	138 (13,5)
Görme bozukluğu	64 (6,3)

*Ortalama ± SD

Hastaların başvuru vital bulguları değerlendirildi. Ortalama vücut ısısı $36,3 \pm 0,3$ °C, nabız değeri $84,1 \pm 17,8$ atım/dk, SKB seviyesi 150 ± 29 mmHg, DKB seviyesi 82 ± 16 , oksijen satürasyonu $94,9 \pm 3,8$, GKS $13,9 \pm 2,0$ idi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların başvuru vital bulguları

Vital bulgular (n=1023)	Ortalama ± SD
Vücut ısısı (°C)	$36,3 \pm 0,3$
Nabız (atım/dk)	$84,1 \pm 17,8$
SKB (mmHg)	150 ± 29
DKB (mmHg)	82 ± 16
Satürasyon (%)	$94,9 \pm 3,8$
GKS	$13,9 \pm 2,0$

SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, GKS; Glasgow Koma Skalası

Hastaların başvuru glukoz seviyesi $153,1 \pm 75,3$ mg/dl, HbA1c seviyesi $6,7 \pm 1,7$ idi. Başvuru glukoz seviyesinin ortalama glukoz seviyesine bölünmesiyle elde edilen stres hiperglisemi oranı ise ortalama $1,04 \pm 0,32$ idi (0,21-3,61 aralığında). Tablo 11’de hastaların glisemik indeksleri gösterildi.

Tablo 11. Hastaların glukoz, HbA1c ve stres hiperglisemi değerleri

Parametre (n=1023)	Ortalama \pm SD	Median (min-max)
Glukoz (mg/dl)	$153,1 \pm 75,3$	129 (51-594)
HbA1c (%)	$6,7 \pm 1,7$	6,0 (4,4-16,7)
SHO	$1,04 \pm 0,32$	0,98 (0,21-3,61)

SHO; stres hiperglisemi oranı

Tablo 12’de görüldüğü üzere olguların reperfüzyon tedavileri ve sonuçlarıyla ilişkili özellikleri değerlendirildi. Hastaların %15’ine reperfüzyon tedavisi uygulanmıştı, bunlardan %54,9’unda sadece iv trombolitik, %32,7’sine sadece mekanik trombektomi tercih edilmişti, köprü tedavisi sıklığı ise daha düşüktü. 24.saatte değerlendirilen tedavi yanıtı %11,8’inde tam, %48,4’ünde kısmi düzelme iken, %39,9’unda herhangi bir düzelme görülmedi. 24.saatte çekilen kranial BT görüntüleme olguların %17’sinde intrakranial kanama görüldü. Kanamalar sıklıkla intraparaknimal paternde izlenirken, daha düşük oranda subaraknoid ve ventrikül içi kanama şeklindeydi. İntrakranial kanamalar sıklıkla medikal olarak yönetilirken, daha düşük oranda cerrahi müdahale gerekmişti.

Tablo 12. Hastaların reperfüzyon tedavi ile ilişkili özellikleri

Özellik (n=1023)	Sayı (Yüzde)
Reperfüzyon tedavisi	153 (15,0)
İv trombolitik	84 (54,9)
Mekanik trombektomi	50 (32,7)
İv trombolitik+mekanik trombektomi	19 (12,4)
Tedavi yanıtı (n=153)	
Tam düzelme	18 (11,8)
Kısmi düzelme	74 (48,4)
Düzelme yok	61 (39,9)
İntrakranial kanama varlığı (n=153)*	26 (17,0)
Kanamaya tipi (n=26)	
İntraparaknimal	23 (88,5)
Subaraknoid+ventrikül içi	2 (7,7)
İntraparaknimal+subaraknoid	1 (3,8)
Kanamaya tedavisi (n=26)	
Medikal	21 (80,8)
Cerrahi	5 (19,2)

*24.saatte kranial BT görüntüleme ile değerlendirildi

İv trombolitik uygulanmayan hastalarda (%85) olası kontraendikasyonlar değerlendirildi. En yaygın nedenler arasında başvuru süresinin 4,5 saatin üzerinde olması (%65), minör inme (%11,2) ve wake-up inme (%6,8) yer almaktaydı. Reperfüzyon uygulanmayan hastalardaki diğer nedenler Tablo 13’de özetlendi.

Tablo 13. İv trombolitik tedavi almama nedenleri

Neden (n=920)	Sayı (Yüzde)
Başvuru süresi>4,5 saat	598 (65,0)
Minör inme	103 (11,2)
Wake-up inme	63 (6,8)
Onam vermeyenler	27 (2,9)
48 saat içinde NOAK kullanım öyküsü	24 (2,6)
Hızlı düzelme	20 (2,2)
INR>1,7	18 (2,0)
3 ay içerisinde iskemik inme	15 (1,6)
3 hafta içinde majör cerrahi öyküsü	13 (1,5)
İntrakranial hemoraji öyküsü	9 (1,0)
İleri yaş	9 (1,0)
Trombolitik ilaç olmaması	6 (0,7)
Trombositopeni	5 (0,5)
Majör inme	4 (0,4)
BT’de geniş hipodansite	4 (0,4)
İntrakranial kitle varlığı	1 (0,1)
BT’de hiperdens arter işareti	1 (0,1)

NOAK; Vitamin K dışı oral antikoagülan, BT; bilgisayarlı tomografi, INR; uluslararası normalize oran

Tablo 14’te görüldüğü üzere mekanik trombektominin neden yapılmadığı değerlendirildi. Olguların %93,3’üne (n=954) mekanik trombektomi uygulanmamıştı. Mekanik trombektomi uygulanmayan hastalarda en yaygın nedenler distal damar tıkanıklığı (%96,5), ASPECTS<6 (%2,0) ve NIHSS<6 (%1,5) idi.

Tablo 14. Mekanik trombektomi yapılmama nedenleri

Neden (n=954)	Sayı (Yüzde)
Distal damar tıkanıklığı	921 (96,5)
ASPECTS<6	19 (2,0)
NIHSS<6	14 (1,5)

ASPECTS; Alberta İnme Programı Erken BT Skoru, NIHSS; Ulusal Sağlı İnme Ölçeği

Tablo 15'te görüldüğü üzere olguların hastane sonlanımları %91,6'sında taburcu, %8,4'ünde ölüm şeklindeydi.

Tablo 15. Hastaların hastane sonlanımları

Hastane içi sonlanım (n=1023)	Sayı (Yüzde)
Taburcu	937 (91,6)
Ölüm	86 (8,4)

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Hastane sonlanımı

Tablo 16'da görüldüğü üzere olgular hastane sonlanımlarına (taburcu ve ölüm) karşılaştırıldı. Kaybedilen olguların daha yaşlı ($p<0,001$) olduğu izlendi. Kaybedilen olgular arasında kadın cinsiyet oranı daha fazla idi ($p=0,002$). Kaybedilen hastalarda ek hastalık ($p=0,043$) ve koroner arter hastalığı ($p<0,001$) daha yaygındı.

Tablo 16. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin hastane içi sonlanımına göre analizi

	Taburcu (n=937)	Ölüm (n=86)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Yaş*	68,3 ± 13,7	73,8 ± 12,5	<0,001 ⁺
Cinsiyet			0,002 ⁺⁺
Kadın	418 (44,6)	53 (61,6)	
Erkek	519 (55,4)	33 (38,4)	
Ek hastalık	826 (88,2)	82 (95,3)	0,043 ⁺⁺
Hipertansiyon	571 (60,9)	61 (70,9)	0,068 ⁺⁺
Diyabetes mellitus	342 (36,5)	34 (39,5)	0,576 ⁺⁺
Koroner arter hastalığı	271 (28,9)	42 (48,8)	<0,001 ⁺⁺

*Ortalama ± SS

⁺Student t testi, ⁺⁺Ki-kare testi

Hastane içi sonlanıma göre olguların acil servis başvuru semptomları analiz edildi. Sağ kalanlarda tek taraflı his kaybı ($p<0,001$) ve görme bozukluğu ($p=0,012$) daha yaygın izlenirken, kaybedilenlerde tek taraflı güç kaybı ($p=0,01$) ve bilinç kaybı ($p<0,001$) daha yaygın izlenmişti (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların acil servis başvuru semptomlarının hastane içi sonlanımına göre analizi

	Taburcu (n=937)	Ölüm (n=86)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Tek taraflı güç kaybı	527 (56,2)	65 (75,6)	0,001
Konuşma bozukluğu	437 (46,6)	47 (54,7)	0,154
Bilinç kaybı	186 (19,9)	50 (58,1)	<0,001
Tek taraflı his kaybı	193 (20,6)	0	<0,001
Baş dönmesi	132 (14,1)	6 (7,0)	0,065
Görme bozukluğu	64 (6,8)	0	0,012

*Tüm analizlerde Ki-kare testi kullanıldı

Tablo 18’de görüldüğü üzere hastane sonlanımına göre olguların vital bulguları analiz edildi. Kaybedilen olgularda, sağ kalanlara kıyasla nabız ($p=0,018$) ortalaması daha yüksek, oksijen saturasyonu ($p=0,004$) ve GKS ($p<0,001$) daha düşüktü.

Tablo 18. Hastaların vital bulgularının hastane içi sonlanımına göre analizi

	Taburcu (n=937)	Ölüm (n=86)	p değeri
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	
Vücut ısısı ($^{\circ}$ C)	36,3 \pm 0,3	36,3 \pm 0,3	0,277
Nabız (atım/dk)	83,6 \pm 17,3	89,4 \pm 21,7	0,018
SKB (mmHg)	150 \pm 29	148 \pm 33	0,476
DKB (mmHg)	82,8 \pm 16,0	81,7 \pm 20,6	0,626
Saturasyon (%)	95,0 \pm 3,4	92,8 \pm 6,9	0,004
GKS	14,1 \pm 1,6	10,9 \pm 2,9	<0,001

SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, GKS; Glasgow Koma Skalası

*Tüm analizlerde Student t testi kullanıldı

Kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında glukoz, HbA1c ve SHO seviyeleri karşılaştırıldı. Kaybedilen olguların median glukoz seviyesi 149 mg/dl, HbA1c seviyesi %6,1, SHO seviyesi ise 1,14 idi. Taburcu edilen hastalarda ise median glukoz seviyesi 128 mg/dl, HbA1c seviyesi %6,0, SHO seviyesi ise 0,96 idi. Kaybedilen olguların glukoz ($p=0,001$) ve SHO ($p<0,001$) seviyeleri taburcu edilenlerden daha yüksekti (Tablo 19).

Tablo 19. Glukoz, HbA1c ve stres hiperglisemi değerlerinin hastane içi sonlanımına göre analizi

	Taburcu (n=937)	Ölüm (n=86)	p değeri
	Med (min-max)	Med (min-max)	
Glukoz (mg/dl)	128 (51-581)	149 (73-594)	0,001
HbA1c (%)	6,0 (4,4-16,7)	6,1 (4,9-13,8)	0,867
SHO	0,96 (0,21-3,61)	1,14 (0,55-3,61)	<0,001

SHO; stres hiperglisemi oranı

*Tüm analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı

Hastaların reperfüzyon tedavisi ve ilişkili özellikleri hastane içi sonlanıma göre karşılaştırıldı. Kaybedilen olguların %41,9'una reperfüzyon tedavileri uygulanırken, taburcu edilenlerin %12,5'ine uygulanmıştı. Kaybedilenler arasında reperfüzyon tedavisi uygulananların oranı taburcu edilen hastalardan daha yüksekti ($p<0,001$). Kaybedilen olgularda 24.saat tedavi yanıtı daha kötü ($p<0,001$), 24. saatte çekilen BT görüntülemeye intrakranial kanama varlığı daha yaygındı ($p<0,001$). Kaybedilen olgularda intrakranial kanama nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen hastaların oranı taburcu edilen hastalardan daha fazla ($p=0,042$) idi (Tablo 20).

Tablo 20. Olguların reperfüzyon tedavisi ile ilişkili özelliklerinin hastane içi sonlanımına göre analizi

	Taburcu (n=937)	Ölüm (n=86)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Reperfüzyon tedavisi	117 (12,5)	36 (41,9)	<0,001⁺
İv trombolitik	75 (64,1)	9 (25,0)	
Mekanik trombektomi	29 (24,8)	21 (58,3)	
İv trombolitik+mekanik trombektomi	13 (11,1)	6 (16,7)	
Tedavi yanıtı (n=153)			<0,001⁺
Tam düzelme	18 (15,4)	0	
Kısmi düzelme	66 (56,4)	8 (22,2)	
Düzelme yok	33 (28,2)	28 (77,8)	
İntrakranial kanama varlığı (n=153)*	12 (10,3)	14 (38,9)	<0,001⁺
Kanama tipi (n=26)			0,234⁺
İntraparankimal	11 (91,7)	12 (85,7)	
Subaraknoid+ventrikül içi	1 (8,3)	0	
İntraparankimal+subaraknoid	0	2 (14,3)	
Kanama tedavisi (n=26)			0,042⁺⁺
Medikal	12 (100,0)	9 (64,3)	
Cerrahi	0	5 (35,7)	

⁺Ki-kare testi, ⁺⁺Fisher Exact test

*24.saatte kranial BT ile değerlendirildi

Reperfüzyon tedavisi

Tablo 21’de görüldüğü gibi reperfüzyon uygulanan ve uygulanmayan olguların tanımlayıcı özellikleri karşılaştırıldı. Ancak yaş, cinsiyet ve ek hastalık açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 21. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayanlar arasında karşılaştırılması

	Reperfüzyon (-) (n=870)	Reperfüzyon (+) (n=153)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Yaş*	68,9 ± 13,6	68,0 ± 14,2	0,468 ⁺
Cinsiyet			0,249 ⁺⁺
Kadın	394 (45,3)	77 (50,3)	
Erkek	476 (54,7)	76 (49,7)	
Ek hastalık	778 (89,4)	130 (85,0)	0,107 ⁺⁺
Hipertansiyon	536 (61,6)	96 (62,7)	0,790 ⁺⁺
Diyabetes mellitus	324 (37,2)	52 (34,0)	0,441 ⁺⁺
Koronar arter hastalığı	256 (29,4)	57 (37,3)	0,053 ⁺⁺

*Ortalama ± SS

⁺Student t testi, ⁺⁺Ki-kare testi

Reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastaların acil servis başvuru semptomlarının sıklığı analiz edildi. Reperfüzyon tedavisi uygulanan hastalar arasında tek taraflı güç kaybı ($p<0,001$), konuşma bozukluğu ($p=0,017$), bilinç kaybı ($p<0,001$) reperfüzyon tedavisi uygulanmayanlardan daha yaygın, tek taraflı his kaybı ($p<0,001$), baş dönmesi ($p=0,006$) ve görme bozukluğu ($p=0,002$) ise daha nadirdi (Tablo 22).

Tablo 22. Acil servis başvuru semptomlarının reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında karşılaştırılması

	Reperfüzyon (-) (n=870)	Reperfüzyon (+) (n=153)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Tek taraflı güç kaybı	464 (53,3)	128 (83,7)	<0,001
Konuşma bozukluğu	398 (45,7)	86 (56,2)	0,017
Bilinç kaybı	164 (18,9)	72 (47,1)	<0,001
Tek taraflı his kaybı	182 (20,9)	11 (7,2)	<0,001
Baş dönmesi	128 (14,7)	10 (6,5)	0,006
Görme bozukluğu	63 (7,2)	1 (0,7)	0,002

*Tüm analizlerde Ki-kare testi kullanıldı

Reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında vital bulgular karşılaştırıldı. Reperfüzyon tedavisi uygulananların, uygulanmayanlara kıyasla satürasyon değeri ($p=0,018$) ve GKS skoru ($p<0,001$) anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 23).

Tablo 23. Vital bulgularının reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında karşılaştırılması

	Reperfüzyon (-) (n=870)	Reperfüzyon (+) (n=153)	p değeri
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	
Vücut ısısı ($^{\circ}$ C)	36,3 \pm 0,3	36,3 \pm 0,2	0,438
Nabız (atım/dk)	83,8 \pm 17,4	85,7 \pm 19,7	0,215
SKB (mmHg)	149 \pm 29	152 \pm 30	0,287
DKB (mmHg)	82,7 \pm 16,2	82,8 \pm 17,9	0,967
Satürasyon (%)	95,0 \pm 3,6	94,2 \pm 4,9	0,018
GKS	14,2 \pm 1,6	11,8 \pm 2,7	<0,001

*Tüm analizlerde Student t testi kullanıldı

Reperfüzyon tedavisi uygulananların median glukoz değeri 135 mg/dl, HbA1c %5,9, SHO ise 1,07 idi. Reperfüzyon uygulanmayanlarda ise bu değerler sırasıyla 128 mg/dl, %6,1 ve 0,96 idi. Reperfüzyon uygulanan olguların HbA1c (p=0,004) seviyesi reperfüzyon uygulanmayanlardan daha düşük, SHO seviyesi (p<0,001) ise daha yüksekti (Tablo 24).

Tablo 24. Glukoz, HbA1c ve stres hiperglisemi değerlerinin reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında karşılaştırılması

	Reperfüzyon (-) (n=870)	Reperfüzyon (+) (n=153)	p değeri
	Med (min-max)	Med (min-max)	
Glukoz (mg/dl)	128 (51-594)	135 (81-581)	0,173
HbA1c (%)	6,1 (4,4-16,7)	5,9 (4,5-13,0)	0,004
SHO	0,96 (0,21-3,61)	1,07 (0,55-3,61)	<0,001

SHO; stres hiperglisemi oranı

*Tüm analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı

Reperfüzyon uygulan hastaların %23,5'i kaybedilirken, uygulanmayanların %5,7'si kaybedilmişti. Reperfüzyon uygulanan hastaların mortalite oranı daha (p<0,001) yüksekti (Tablo 25).

Tablo 25. Hastane sonlanımının reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında karşılaştırılması

	Reperfüzyon (-) (n=870)	Reperfüzyon (+) (n=153)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Taburcu	820 (94,3)	117 (76,5)	<0,001
Ölüm	50 (5,7)	36 (23,5)	

*Ki-kare testi

Stres hiperglisemi oranı

ROC analizlerinde mortalite analizlerinde SHO için bulunan eşik değere (1,08) göre hastalar iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. SHO yüksek olan grupta kadın cinsiyet (p=0,013) ve diyabet hastalığı (p=0,001) SHO düşük olan gruptan daha yaygındı (Tablo 26).

Tablo 26. Olguların tanımlayıcı özelliklerinin stres hiperglisemi oranına göre analizi

	SHO>1,08 (n=380)	SHO≤1,08 (n=643)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Yaş*	68,9 ± 12,4	68,7 ± 14,4	0,747 ⁺
Cinsiyet			0,013⁺⁺
Kadın	194 (51,1)	277 (43,1)	
Erkek	186 (48,9)	366 (56,9)	
Ek hastalık	342 (90,0)	566 (88,0)	0,334 ⁺⁺
Hipertansiyon	248 (65,3)	384 (59,7)	0,078 ⁺⁺
Diyabetes mellitus	164 (43,2)	212 (33,0)	0,001⁺⁺
Koroner arter hastalığı	116 (30,5)	197 (30,6)	0,970 ⁺⁺

*Ortalama ± SS, SHO; stres hiperglisemi oranı

⁺Student t testi, ⁺⁺Ki-kare testi

Olguların acil servis başvuru semptomları SHO'ya göre analiz edildi. SHO yüksek olanlarda, düşük olanlara kıyasla bilinç kaybı (p=0,012) ve baş dönmesi (p=0,042) daha yaygın, tek taraflı his kaybı (p=0,002) daha nadirdi (Tablo 27).

Tablo 27. Olguların acil servis başvuru semptomlarının stres hiperglisemi oranına göre analizi

	SHO>1,08 (n=380)	SHO≤1,08 (n=643)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Tek taraflı güç kaybı	218 (57,4)	374 (58,2)	0,803
Konuşma bozukluğu	183 (48,2)	301 (46,8)	0,677
Bilinç kaybı	104 (27,4)	132 (20,5)	0,012
Tek taraflı his kaybı	53 (13,9)	140 (21,8)	0,002
Baş dönmesi	62 (16,3)	76 (11,8)	0,042
Görme bozukluğu	21 (5,5)	43 (6,7)	0,459

SHO; stres hiperglisemi oranı

⁺Tüm analizlerde Ki-kare testi kullanıldı

SHO'ya göre olguların vital bulguları analiz edildi. SHO yüksek olanların ortalama nabız (p<0,001), SKB (p=0,003) ve DKB seviyesi (p=0,026) daha yüksek, satürasyon (p=0,033) ve GKS skoru (p<0,001) daha düşüktü (Tablo 28).

Tablo 28. Olguların vital bulgularının stres hiperglisemi oranına göre analizi

	SHO>1,08 (n=380)	SHO≤1,08 (n=643)	p değeri
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Vücut ısısı (°C)	36,3 ± 0,3	36,3 ± 0,3	0,158
Nabız (atım/dk)	86,7 ± 18,7	82,5 ± 17,0	<0,001
SKB (mmHg)	153 ± 30	148 ± 29	0,003
DKB (mmHg)	84,3 ± 17,8	81,8 ± 15,5	0,026
Satürasyon (%)	94,5 ± 4,2	95,1 ± 3,6	0,033
GKS	13,5 ± 2,3	14,1 ± 1,7	<0,001

SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, GKS; Glasgow Koma Skalası, SHO; stres hiperglisemi oranı

*Tüm analizlerde Student t testi kullanıldı

SHO'ya göre olguların reperfüzyon tedavisi ve ilişkili özellikleri analiz edildi. SHO yüksek olanlarda reperfüzyon tedavisi uygulananların (p=0,001) ve 24.saatte çekilen BT görüntülemelerde intrakranial kanama olanların (p=0,029) oranı daha yüksekti (Tablo 29).

Tablo 29. Olguların reperfüzyon tedavisi ile ilişkili özelliklerinin stres hiperglisemi oranına göre analizi

	SHO>1,08 (n=380)	SHO≤1,08 (n=643)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Reperfüzyon tedavisi	76 (20,0)	77 (12,0)	0,001⁺
İv trombolitik	35 (46,1)	49 (63,6)	
Mekanik trombektomi	29 (38,2)	21 (27,3)	
İv trombolitik+mekanik trombektomi	12 (15,8)	7 (9,1)	
Tedavi yanıtı (n=153)			0,060 ⁺
Tam düzelme	6 (7,9)	12 (15,6)	
Kısmi düzelme	33 (43,4)	41 (53,2)	
Düzelme yok	37 (48,7)	24 (31,2)	
İntrakranial kanama varlığı (n=153)	18 (23,7)	8 (10,4)	0,029⁺
Kanama tipi (n=26)			0,242 ⁺
İntraparankimal	17 (94,4)	6 (75,0)	
Subaraknoid+ventrikül içi	0	1 (12,5)	
İntraparankimal+subaraknoid	1 (5,6)	1 (12,5)	
Kanama tedavisi (n=26)			0,628 ⁺⁺
Medikal	15 (83,3)	6 (75,0)	
Cerrahi	3 (16,7)	2 (25,0)	

SHO; stres hiperglisemi oranı

⁺Ki-kare testi, ⁺⁺Fisher Exact test

*24.saatte kranial BT ile değerlendirildi

SHO'ya göre olguların hastane sonlanımları analiz edildi. SHO yüksek olanlarda mortalite oranı %13,9, düşük olanlarda %5,1 idi. SHO yüksek olanların mortalitesi düşük olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 30).

Tablo 30. Hastane sonlanımının stres hiperglisemi oranına göre karşılaştırılması

	SHO>1,08 (n=380)	SHO≤1,08 (n=643)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Taburcu	327 (86,1)	610 (94,9)	<0,001
Ölüm	53 (13,9)	33 (5,1)	

SHO; stres hiperglisemi oranı
*Ki-kare testi

Başvuru glukoz düzeyi

Mortaliteye yönelik yapılan ROC analizlerinde başvuru glukoz seviyeleri için (>145 mg/dl) bulunan eşik değere göre hastalar iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Analizlere diyabeti olanlar dahil edilmedi. Başvuru glukoz seviyesi gruplarına göre yaş, cinsiyet ve ek hastalık varlığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 31).

Tablo 31. Olguların tanımlayıcı özelliklerinin başvuru glukoz seviyesine göre analizi

	Glukoz>145 (n=138)	Glukoz≤145 (n=509)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Yaş*	69,0 ± 13,8	67,7 ± 16,1	0,391 ⁺
Cinsiyet			0,081 ⁺⁺
Kadın	67 (48,6)	205 (40,3)	
Erkek	71 (51,4)	304 (59,7)	
Ek hastalık	112 (81,2)	420 (82,5)	0,712 ⁺⁺
Hipertansiyon	70 (50,7)	253 (49,7)	0,832 ⁺⁺
Koroner arter hastalığı	29 (21,0)	129 (25,3)	0,294 ⁺⁺

*Ortalama ± SS

⁺Student t testi, ⁺⁺Ki-kare testi

Olguların acil servis başvuru semptomları başvuru glukoz seviyesi gruplarına göre analiz edildi. Başvuru glukoz seviyesi yüksek olan grupta bilinç kaybı sıklığı ($p<0,001$) daha fazla, tek taraflı his kaybı sıklığının ($p=0,008$) daha az olduğu görüldü (Tablo 32).

Tablo 32. Olguların acil servis başvuru semptomlarının başvuru glukoz seviyesine göre analizi

	Glukoz>145 (n=138)	Glukoz≤145 (n=509)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Tek taraflı güç kaybı	71 (51,4)	297 (58,3)	0,147
Konuşma bozukluğu	68 (49,3)	234 (46,0)	0,490
Bilinç kaybı	51 (37,0)	113 (22,2)	<0,001
Tek taraflı his kaybı	15 (10,9)	106 (20,8)	0,008
Baş dönmesi	25 (18,1)	62 (12,2)	0,070
Görme bozukluğu	9 (6,5)	36 (7,1)	0,821

*Tüm analizlerde Ki-kare testi kullanıldı

Başvuru glukoz seviyesi grupları arasında olguların vital bulguları analiz edildi. Başvuru glukoz seviyesi yüksek olanların ortalama nabız ($p=0,001$) seviyesi daha yüksek, satürasyon ($p=0,034$) ve GKS skoru ($p=0,004$) ise daha düşüktü (Tablo 33).

Tablo 33. Olguların vital bulgularının başvuru glukoz seviyesine göre analizi

	Glukoz>145 (n=138)	Glukoz≤145 (n=509)	p değeri
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Vücut ısısı ($^{\circ}$ C)	36,3 ± 0,3	36,3 ± 0,3	0,676
Nabız (atım/dk)	89,1 ± 21,5	82,6 ± 16,7	0,001
SKB (mmHg)	151 ± 29	146 ± 28	0,103
DKB (mmHg)	84,2 ± 17,4	82,3 ± 15,8	0,217
Satürasyon (%)	94,1 ± 5,5	95,2 ± 3,3	0,034
GKS	13,2 ± 2,8	14,0 ± 1,8	0,004

SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, GKS; Glasgow Koma Skalası

*Tüm analizlerde Student t testi kullanıldı

Başvuru glukoz seviyesine göre olguların reperfüzyon tedavisi ve ilişkili özellikleri analiz edildi. Başvuru glukoz seviyesi yüksek olanlarda reperfüzyon tedavisi uygulananların ($p=0,049$) oranı daha yüksekti (Tablo 34).

Tablo 34. Olguların reperfüzyon tedavisi ile ilişkili özelliklerinin başvuru glukoz seviyesine göre analizi

	Glukoz>145 (n=138)	Glukoz≤145 (n=509)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Reperfüzyon tedavisi	29 (21,0)	72 (14,1)	0,049⁺
İv trombolitik	15 (51,7)	47 (65,3)	
Mekanik trombektomi	8 (27,6)	9 (26,4)	
İv trombolitik+mekanik trombektomi	6 (20,7)	6 (8,3)	
Tedavi yanıtı			0,598 ⁺
Tam düzelme	3 (10,3)	8 (11,1)	
Kısmi düzelme	12 (41,4)	37 (51,4)	
Düzelme yok	14 (48,3)	27 (37,5)	
İntrakranial kanama varlığı)*	5 (17,2)	9 (12,5)	0,536 ⁺⁺
Kanama tipi			0,505 ⁺
İntraparankimal	5 (100,0)	7 (77,8)	
Subaraknoid+ventrikül içi	0	2 (22,2)	
Kanama tedavisi			0,725 ⁺⁺
Medikal	4 (80,0)	7 (77,8)	
Cerrahi	1 (20,0)	2 (22,2)	

⁺Ki-kare testi, ⁺⁺Fisher Exact test

*24.saatte kranial BT ile değerlendirildi

Başvuru glukoz seviyesine göre olguların hastane sonlanımları analiz edildi. Başvuru glukoz seviyesi yüksek olanların mortalite oranı %18,8, düşük olanların ise %5,1 idi. Başvuru glukoz seviyesi yüksek olanların mortalitesi düşük olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001) (Tablo 35).

Tablo 35. Hastane sonlanımının başvuru glukoz seviyesine göre karşılaştırılması

	Glukoz>145 (n=138)	Glukoz≤145 (n=509)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Taburcu	112 (81,2)	483 (94,9)	<0,001
Ölüm	26 (18,8)	26 (5,1)	

⁺Ki-kare testi

4.3. ROC ANALİZLERİ

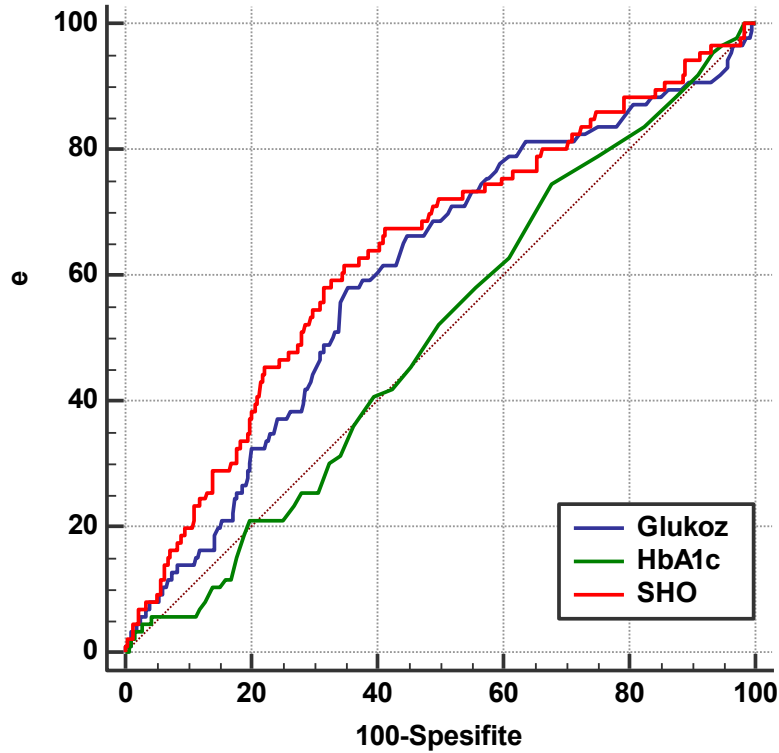
SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin mortalitedeki belirleyiciliği ROC analizleriyle değerlendirildi. SHO (AUC=0,635, $p<0,001$) ve glukoz (AUC=0,603, $p=0,001$) seviyelerinin mortalitede belirleyici olduğu görüldü (Tablo 36).

Tablo 36. Tüm hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi

Tüm hastalar (n=1023)	AUC	%95 GA	p değeri
Glukoz (mg/dl)	0,603	0,573-0,633	0,001
HbA1c (%)	0,505	0,474-0,537	0,860
SHO	0,635	0,605-0,665	<0,001

AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı, SHO; stres hiperglisemi oranı

Şekil 6'da SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC eğrisi gösterildi.



Şekil 6. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği

(Tüm hastalar dahil edilmiştir)

ROC analizi sonrasında SHO ve glukoz seviyelerinin mortalite için tanısal performansları değerlendirildi. SHO'nun (>1,08) mortalite için %61,6 sensitivite, %65,2 spesifite, glukoz seviyesinin (>145 mg/dl) %58,1 sensitivite, %64,5 spesifiteye sahip olduğu izlendi (Tablo 37).

Tablo 37. Tüm hastalarda glukoz ve SHO'nun mortalite için tanısal performansı

Tüm hastalar (n=1023)	Eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Glukoz (mg/dl)	>145	58,1	64,5	13,1	94,4
SHO	>1,08	61,6	65,2	14,0	94,9

SHO; stres hiperglisemi oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değeri

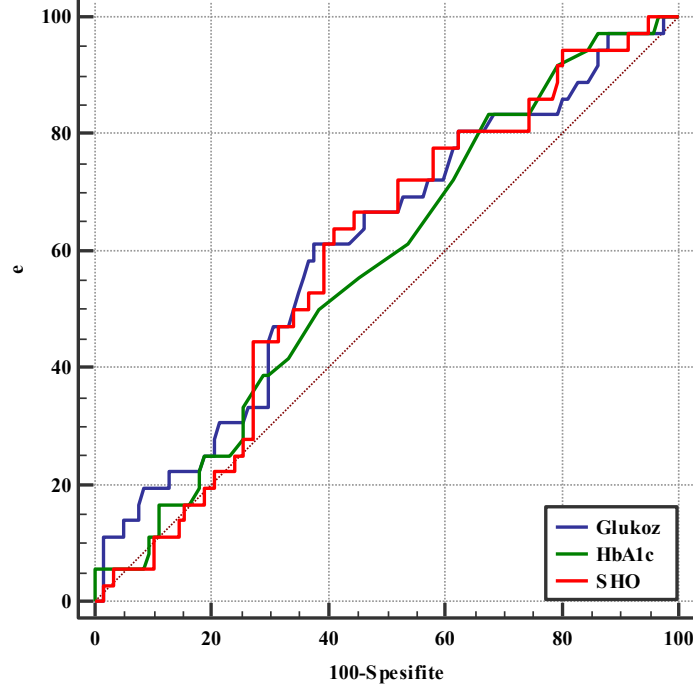
ROC analizleri reperfüzyon yapılan ve yapılmayan hastalar ayrı ayrı olarak tekrar gerçekleştirildi. Sadece reperfüzyon yapılan hastalar dahil edildiğinde SHO, glukoz ve HbA1c'nin mortalite için tek başına belirleyici olmadığı izlendi (Tablo 38).

Tablo 38. Reperfüzyon yapılan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi

Reperfüzyon yapılanlar (n=153)	AUC	%95 GA	p değeri
Glukoz (mg/dl)	0,604	0,522-0,682	0,053
HbA1c (%)	0,575	0,493-0,654	0,151
SHO	0,591	0,509-0,670	0,076

AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı, SHO; stres hiperglisemi oranı

Şekil 7'de reperfüzyon yapılan hastalarda SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin mortalite için ROC eğrileri gösterildi.



Şekil 7. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği

(Reperfüzyon yapılan hatsalar dahil edilmiştir)

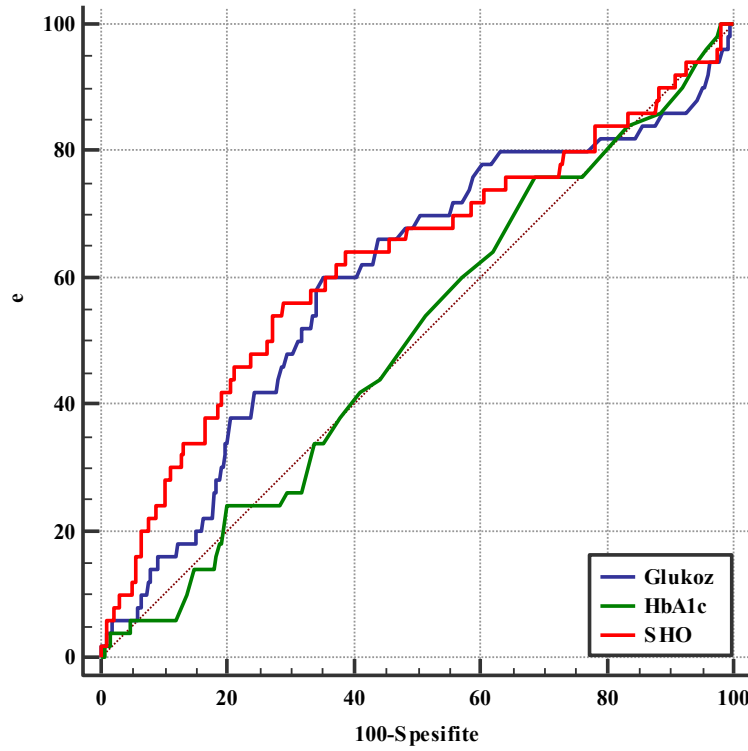
Reperfüzyon yapılmayan hastalarda SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin mortalite için belirleyiciliği ROC analiziyle değerlendirildi. SHO (AUC=0,625, p=0,007) ve glukoz (AUC=0,596, p=0,031) seviyelerinin mortalitede belirleyici olduğu görüldü (Tablo 39).

Tablo 39. Reperfüzyon yapılmayan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi

Reperfüzyon yapılmayanlar (n=870)	AUC	%95 GA	p değeri
Glukoz (mg/dl)	0,596	0,563-0,629	0,031
HbA1c (%)	0,502	0,496-0,536	0,952
SHO	0,625	0,592-0,657	0,007

AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı, SHO; stres hiperglisemi oranı

Şekil 8’de SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin mortalite için ROC eğrileri gösterildi.



Şekil 8. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği

(Reperfüzyon yapılmayan hastalar dahil edilmiştir)

Reperfüzyon yapılmayan olgularda SHO ve glukoz seviyelerinin mortalite için tanısal performansı değerlendirildi. SHO'nun (>1,13) mortalitede %56 sensitivite, %71,1 spesifite ile belirleyici olduğu görüldü (Tablo 40).

Tablo 40. Reperfüzyon yapılmayan hastalarda glukoz ve SHO'nun mortalite için tanısal performansı

Reperfüzyon yapılmayanlar (n=870)	Eşik değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Glukoz (mg/dl)	>145	60,0	64,6	9,4	96,4
SHO	>1,13	56,0	71,1	10,6	96,4

SHO; stres hiperglisemi oranı, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

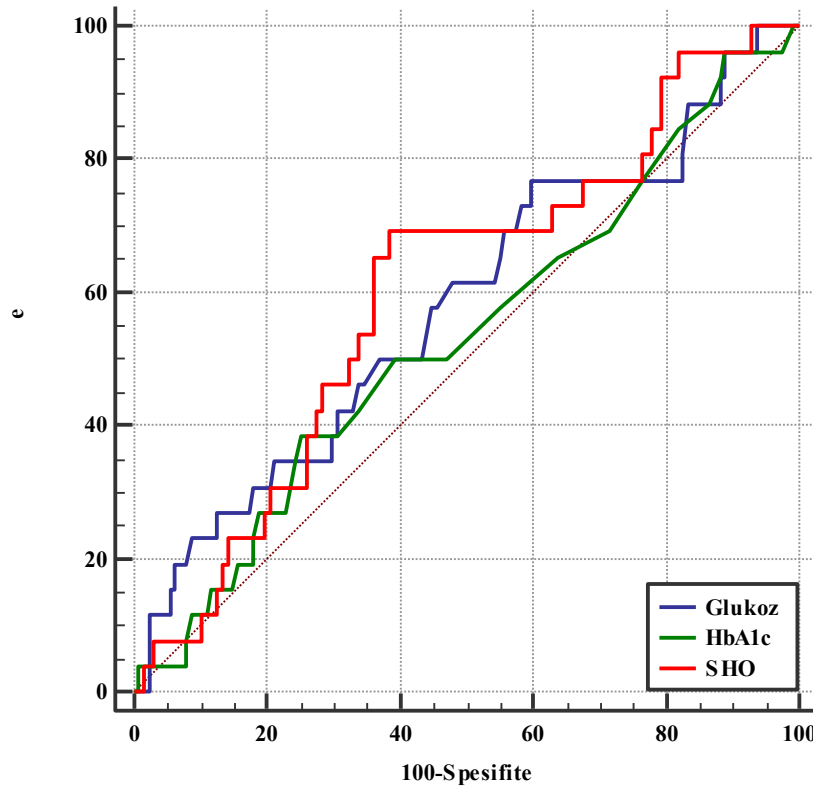
Reperfüzyon yapılan hastalarda SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin intrakranial kanama (24.saatte değerlendirilen) tahminindeki rolü ROC analizleriyle değerlendirildi. Ancak SHO, glukoz ve HbA1c'nin 24.saat kanama varlığında tek başına belirleyici olmadığı izlendi (Tablo 41).

Tablo 41. Reperfüzyon yapılan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun intrakranial kanama varlığındaki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi

Reperfüzyon yapılanlar (n=153)	AUC	%95 GA	p değeri
Glukoz (mg/dl)	0,580	0,498-0,660	0,215
HbA1c (%)	0,534	0,452-0,615	0,597
SHO	0,602	0,520-0,680	0,092

AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı, SHO; stres hiperglisemi oranı

Şekil 9'da SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin 24.saat kanama varlığını tahminini gösteren ROC eğrileri verilmiştir.



Şekil 9. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin intrakranial kanama varlığı için ROC grafiği

(Reperfüzyon yapılan hastalar dahil edilmiştir)

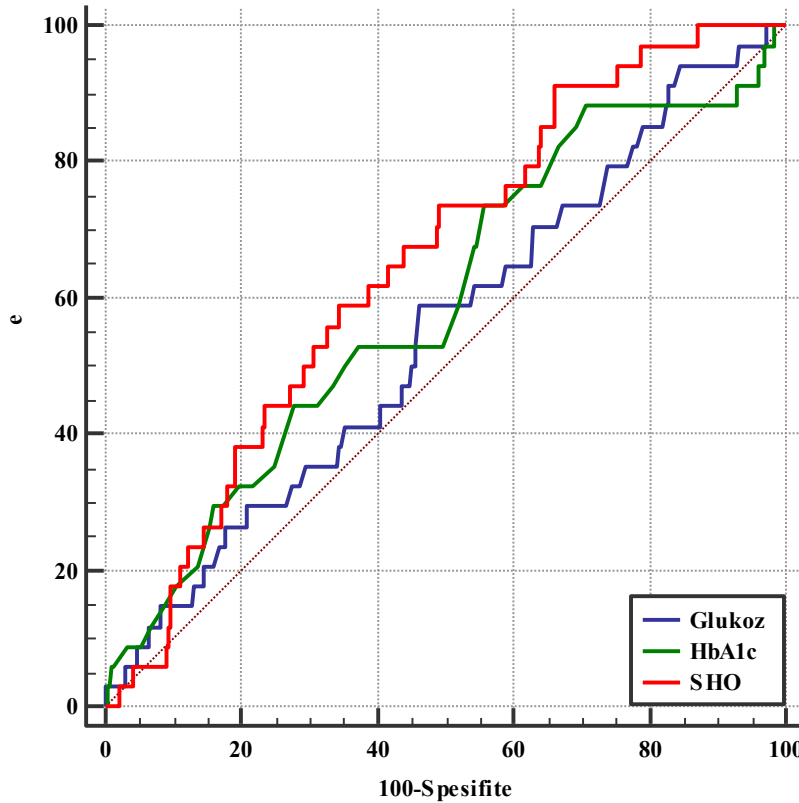
Diyabeti olan hastalarda SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin mortalitedeki belirleyiciliği ROC analizleriyle değerlendirildi. ROC analizlerinde sadece SHO seviyelerinin (AUC=0,647, p=0,001) mortalitede belirleyici olduğu görüldü (Tablo 42).

Tablo 42. Diyabeti olan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi

Diyabeti olanlar (n=376)	AUC	%95 GA	p değeri
Glukoz (mg/dl)	0,546	0,494-0,597	0,379
HbA1c (%)	0,590	0,539-0,640	0,088
SHO	0,647	0,596-0,695	0,001

AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı, SHO; stres hiperglisemi oranı

Şekil 10'da diyabeti olanlarda SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin mortalite için ROC eğrileri gösterildi.



Şekil 10. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği

(Diyabeti olanlar dahil edilmiştir)

Diyabeti olan hastalarda SHO'nun (>0,88) mortalite için %91,1 sensitivite, %33,9 spesifite gösterdiği izlendi (Tablo 43).

Tablo 43. Diyabeti olan hastalarda SHO'nun mortalite için tanısal performansı

Diyabeti (n=376)	olanlar	Eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
SHO		>0,88	91,1	33,9	12,1	97,5

SHO; stres hiperglisemi oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değeri

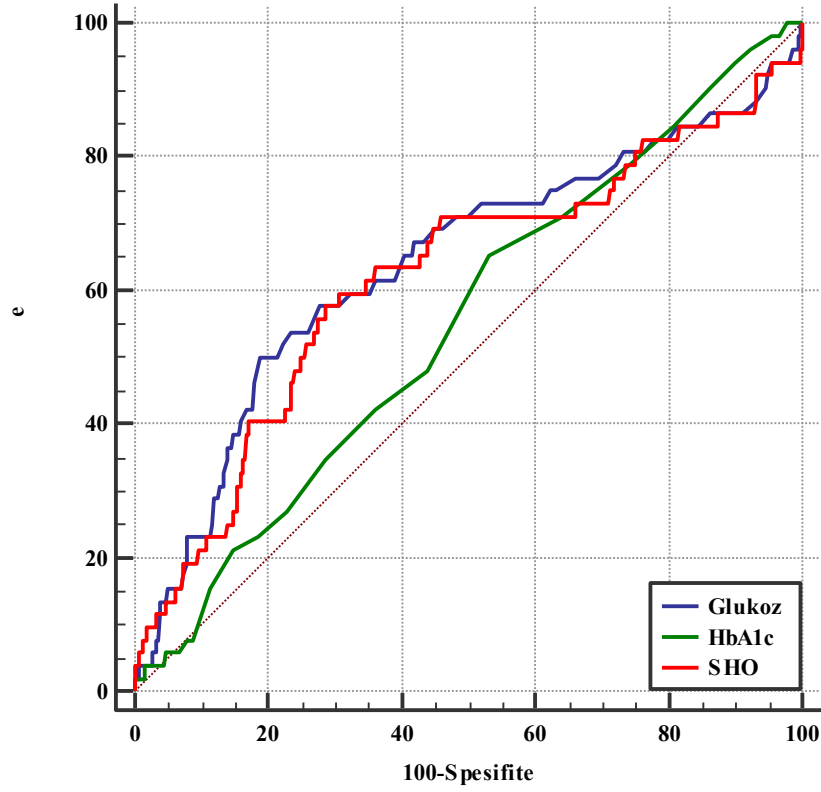
Diyabeti olmayan hastalarda ise SHO (AUC=0,619, p=0,010) ve glukoz (AUC=0,638, p=0,002) seviyelerinin mortalite belirleyici olduğu görüldü (Tablo 44).

Tablo 44. Diyabeti olmayan hastalarda glukoz, HbA1c ve SHO'nun mortalitedeki belirleyiciliğini gösteren ROC analizi

Diyabeti (n=647)	olmayanlar	AUC	%95 GA	p değeri
Glukoz (mg/dl)		0,638	0,600-0,675	0,002
HbA1c (%)		0,551	0,512-0,590	0,213
SHO		0,619	0,581-0,657	0,010

AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı, SHO; stres hiperglisemi oranı

Şekil 11'de diyabeti olmayan hastalarda SHO, glukoz ve HbA1c seviyelerinin mortalite için ROC eğrileri gösterildi.



Şekil 11. Glukoz, HbA1c ve SHO değerlerinin mortalite için ROC grafiği

(Diyabeti olmayanlar dahil edilmiştir)

Diyabeti olmayanlarda SHO seviyelerinin (>1,10) mortalite için %57,6 sensitivite, %71,4 spesifite, glukoz seviyelerinin (>145 mg/dl) %50 sensitivite, %81,1 spesifite gösterdiği izlendi (Tablo 45).

Tablo 45. Diyabeti olmayan hastalarda glukoz ve SHO'nun mortalite için tanısal performansı

Diyabeti olmayanlar (n=647)	Eşik değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Glukoz (mg/dl)	>145	50,0	81,1	18,8	94,9
SHO	>1,10	57,6	71,4	15,0	95,1

SHO; stres hiperglisemi oranı, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

4.4. MULTİVARYANT ANALİZLER

Mortalite üzerinde etkisi olabilecek faktörler regresyon analizlerinde değerlendirildi. Oluşturulan regresyon modeline univaryant analizlerde mortalite ile ilişkilendirilen veya klinik olarak anlamlı olabilecek faktörler dahil edildi. Bağımsız değişkenlerin klinik ve istatistiksel olarak birbiriyle ilişkili olmaması nedeniyle ek hastalık varlığı (koroner arter hastalığı dahil edildi), tek taraflı his kaybı (tek taraflı güç kaybı dahil edildi), bilinç kaybı (GKS dahil edildi) modele dahil edilmedi. “Multicollinearity” değerlendirmesi sonrasında glukoz ile SHO arasında yüksek korelasyon görüldüğü için analizlerde SHO kullanıldı. Analizlerde “enter” yöntemi kullanılarak “Binary Lojistik Regresyon” analizi ile gerçekleştirildi.

Regresyon analizinde; sırasıyla SHO (OR=2,64, %95 GA 1,39-4,99, p=0,003), koroner arter hastalığı (OR=2,15, %95 GA 1,27-3,65, p=0,004), tek taraflı güç kaybı (OR=2,00, %95 GA 1,11-3,63, p=0,021), kadın cinsiyet (OR=1,78, %95 GA 1,04-3,06, p=0,034) ve yaşın (OR=1,02, %95 GA 1,00-1,04, p=0,036) mortaliteyi arttırdığı, GKS skorunun yüksek olmasının ise mortaliteyi azalttığı (OR=0,63, %95 GA 0,57-0,69, p<0,001) görüldü. SHO’nun “1” birim artması mortalite riskini 2,64 kat arttırmaktaydı (Tablo 46).

Tablo 46. Mortalite üzerinde etkisi olabilecek faktörlerin multivaryant analizleri

	B	p değeri	OR	%95 GA	
				Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,024	0,036	1,024	1,001	1,047
Cinsiyet (kadın)	0,582	0,034	1,789	1,046	3,060
Koroner arter hastalığı	0,770	0,004	2,159	1,274	3,657
Tek taraflı güç kaybı	0,698	0,021	2,009	1,110	3,638
Nabız	0,005	0,463	1,005	0,992	1,018
Satürasyon	-0,049	0,089	0,952	0,899	1,008
GKS	-0,461	<0,001	0,631	0,574	0,693
SHO	0,971	0,003	2,640	1,395	4,996

B; regresyon kat sayısı, OR; Odds oranı, GA; güven aralığı, GKS; Glasgow Koma Skalası, SHO; stres hiperglisemi oranı

5. TARTIŞMA

SH, akut beyin hasarı olan hastalarda sonuçları kötüleşmesine neden olan olumsuz metabolik reaksiyonları, vasküler endotel disfonksiyonu ve immün-inflamatuvar yanıtları tetiklemektedir. Stres durumuna verilen metabolik bir yanıt olan SH akut iskemik inme prognozunuyla ilişkilendirilmiş ve prognoz tahmininde kullanılabileceği düşünülmüştür. İnme hastalarında prognozun değerlendirilmesi inme hastalarının acil serviste veya inme merkezlerinde yönetim kalitesi hakkında bilgi sağlayabilir. Glukoz seviyelerindeki varyasyon nedeniyle, inme prognozunda, özellikle de reperfüzyon tedavi sonuçlarının belirlenmesinde SH'nin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamızda reperfüzyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan akut iskemik inme hastalarının sonuçlarında başvuru glukoz seviyesi, HbA1c ve SHO ile belirlenen SH'nin etkisi değerlendirildi.

Akut iskemik inme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Çalışmamızda bu doğrultuda hastaların ortalama yaşlarının 6-7. dekadlar arasında olduğu görüldü. 55 yaşından sonra inme riskinin her 10 yılda bir iki kat arttığı ve hastaların dörtte üçünün 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (120). Çalışmamızda bu oran %68,3 idi. Yaşla birlikte serebral mikro ve makrosirkülasyonda birlikte endotel disfonksiyonun aracılık ettiği yapısal ve fonksiyonel değişimler ortaya çıkmakta ve nöro-inflamasyon, mikrovasküler hasar ve serebral otonöregülasyonun bozulması sonucunda inme riski artış göstermektedir (120). İleri yaşta artan komorbid hastalıklar inme riskinin daha fazla artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda hastaların önemli bir kısmına hipertansiyon (%61,8), diyabetes mellitus (%36,8) ve koroner arter hastalığı (%30,6) eşlik etmekteydi. Hipertansiyon inme için en yaygın değiştirilebilir risk faktörünü oluşturmaktadır. Kan basıncının kontrolü inme riskinde belirgin azalma sağlamaktadır (121). Ek olarak, inme hastalarında kan basıncı prognozla yakından ilişkilidir. SKB değerleri 150 mmHg üzerinde olan hastalarda kan basıncındaki her 10 mmHg artış mortalite riskini yaklaşık %4 arttırmaktadır (122). Ayrıca yüksek kan basıncı ve serebral ödem, serebral enfarktüsün hemorajik transformasyonu ile ilişkili bulunmuştur (123). Diğer taraftan serebral perfüzyonun sağlanması için kan basıncının düşmesi zararlı etkilere sahiptir (121).

Diyabet inme gibi kardiyovasküler komplikasyon riskini artırmaktadır. Diyabeti olmayanlara kıyasla diyabetiklerde inme riski 1,5-2 kat daha yüksektir. Diyabet süresi arttıkça risk artışı devam etmektedir (124). Koçak ve ark'nın çalışmasında bulgularımıza

benzer şekilde akut iskemik inme olgularının yaklaşık %37,5'ine diyabetin eşlik ettiği bildirilmiştir (125). Diyabet varlığında iyileşme gecikmekte, tekrarlayan inme riski artmaktadır (126). Diyabet ve inme ilişkisinde büyük arter ateroskleroza, serebral küçük damar hastalığı ve kardiyak embolizmin aracılık ettiği düşünülmektedir. Diyabet ve diğer vasküler risk faktörlerinin kontrolü ve tedavisi inme prognozunu düzelttiği gibi, tekrarlayan inme riskini de azaltmaktadır (124).

Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birine koroner arter hastalığı eşlik etmekteydi. Koroner arter hastalığı ve inme patofizyolojisi ortak mekanizmalar içermektedir (127). Ayrıca akut koroner sendrom sonrasında inme riskinde belirgin artış yaşanmaktadır (128). Hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı gibi inme ilişkili hastalıkların farkında olunması, aynı zamanda hızlı tedavinin önemli olduğu inme hastalarının acil serviste erken tanınmasını ve tedavi edilmesini kolaylaştıracaktır.

İnme her iki cinsiyeti de etkilemesine rağmen cinsiyetler arasında farklı özelliklerin izlendiği belirtilmiştir. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,2/1 olmasına rağmen, kadınlarda mortalite oranının daha yüksek olduğu görüldü. Cinsiyet dağılımları açısından bulgularımıza benzer sonuçlar bildiren çalışmalar olduğu gibi, akut iskemik inmenin kadınların daha yaygın olduğunu bildiren sonuçlar da bulunmaktadır. Erkek /kadın cinsiyet oranını Horch ve ark (129) 1,5/1, Ma ve ark (130) 1,5/1 bildirirken, Chen ve ark (131) 0,9/1 bildirmiştir. Çalışmalar arasında izlenen bu farklılıkta örneklem büyüklüğünün sınırlılığı ve dahil edilen hastaların özellikleri (sadece reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların dahil edilmesi vb) etkili olmuş olabilir. Bununla birlikte, çok sayıda çalışmada kadınlarda inme mortalitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (132-134).

Çalışmamızda olguların %15'ine reperfüzyon tedavisi uygulanmıştı. Reperfüzyon tedavileri içerisinde sıklıkla tek başına iv trombolitik tedavi uygulanırken (%54,9), mekanik trombektomi (%32,7) ve köprü tedavisi (%12,4) daha nadir tercih edilmişti. Daha komplike olması ve daha sıkı endikasyon kriterleri nedeniyle mekanik trombektomi daha nadir tercih edilmiş olabilir. Saber ve ark'nın (135) 2020 yılındaki çalışmasında reperfüzyon tedavisi uygulanan akut iskemik inme olguları içerisinde %90,3'ünün iv trombolitik tedavi aldığı, %7,3'ünün mekanik trombektomi, %2,4'ünün köprü tedavisi aldığı ifade edilmiştir. Mekanik trombektomi oranlarının azlığı invazif bir işlem olması, uygulanan merkez sayısının az olması, komplikasyon riskinin yüksek olması ve endikasyon kriterlerinin sıkı olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Trombolitik tedaviler için başvuru süresi oldukça önemlidir. Çalışmamızda iv trombolitik tedavi almayan olguların %65'inin başvuru süresinin 4,5 saat üzerinde olduğu görüldü. İnme tedavilerinin gelişmesine rağmen zaman aralığı reperfüzyon tedavileri için hala önemli bir sınırlılıktır (136). Acil servise 4,5-9 saat arasında başvuran hastalarda reperfüzyon tedavilerinin olumlu sonuçları bildirilmesine rağmen, rutin uygulamada henüz kendine yer bulamamıştır (137). Zaman penceresinin darlığı hastaların erken başvurmalarını ve erken tanınmasını gerekli kılmaktadır. Zaman sınırının aşılması için hastaların bilgilendirilmesi amacıyla akut iskemik inme ile ilgili kamu spotlarının hazırlanması başvuru sürelerini kısaltabilir. Erken tanı ve tedavi oranlarının iyileştirilmesi için inmeden şüphelenilen hastaların sevk zincirleri kısaltılabilir veya hızlandırılabilir. Teletıp ve mobil teknolojideki gelişmeler, özellikle uzak veya yetersiz hizmet alan bölgelerde iskemik inmenin erken teşhisine yardımcıdır (138). Bu teknolojik yenilikler, inme hastaları için zamanında değerlendirme ve müdahaleyi kolaylaştırmış ve nihayetinde sonuçları iyileştirmektedir. "Telestroke" programları, inme uzmanlarını uzak yerlerdeki sağlık hizmeti sağlayıcılarına bağlanması için video konferans ve gerçek zamanlı iletişim sağlayabilir. Bu, iskemik inmenin hızlı bir şekilde değerlendirilmesini ve erken teşhisini sağlayarak hastaların iv trombolitik veya mekanik trombektomi gibi tedavileri zamanında almasına yardımcı olmaktadır (139). Acil servise başvuran hastalarda ise inme tanısına ve ayırıcı tanısına yönelik tetkik ve görüntülemelerin hızlı planlanması önemlidir. İşbirliğine dayalı sistemlerdeki gelişmeler, sağlık hizmeti sağlayıcıları, inme uzmanları ve acil müdahale ekipleri arasındaki iletişim ve koordinasyonu artırarak iskemik inmenin erken tedavisini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu sistemler, inme durumunda koordinasyon ve hızlı müdahale sağlamak için hastaneler, acil tıbbi hizmetler ve inme merkezleri arasında bağlantı kurmaktadır (140). İşbirliğine dayalı inme merkezleri hastaların prognozunda belirgin iyileşme sağlamaktadır (141).

Trombolitik tedavi verilmeyen hastalarda gecikmiş başvuru sürelerine ek olarak minör inme ve "wake-up" inmenin yaygın nedenler olduğu izlendi. İv trombolitik tedavi endikasyonlarını tanımlayan rehberlerde belirgin iyileşme olmaması ve trombolitik tedavilerin olası yan etkileri dikkate alınarak minör inmelerde trombolitik tedaviler önerilmemiştir. Bizim merkezimizde de bu doğrultuda minör inmelerde iv trombolitik tedavi uygulanmamaktadır. Ancak minör inmelerde hastaların önemli bir kısmı tam olarak iyileşmemektedir. Lan ve ark'nın (142) yaptığı meta-analizde minör inme olgularında trombolizis tedavisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilmiş ve

intrakranial hemoraji riskini arttırmasına rağmen reperfüzyon tedavilerinin 3.aydaki fonksiyonel durum açısından olumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir.

Wake-up inmeler hastaların sağlam uyudukları ancak inme semptomları ile uyandığı inmeleri tanımlamaktadır. Wake-up inmelerde süre aralığı tam olarak belirlenemediği için reperfüzyon tedavilerinden uzak durulmaktadır. Çalışmamızda iv trombolitik verilmeyen hastaların yaklaşık %7'sinde wake-up inme olduğu dikkat çekmekteydi. Wake-up inmeler tüm inmelerin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. İskemik inme için çeşitli risk faktörleri, sabahın erken saatlerinde inme riskinin artmasına yol açan sirkadiyen bir varyasyon sergilemektedir. Kardiyovasküler fonksiyonlardaki sirkadiyen ritim, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde bulunan merkezi biyolojik saat tarafından düzenlenmektedir. Özellikle, kan basıncının sirkadiyen değişkenliğinin ve eşzamanlı sabah hiperkoagülabilitesinin, sabah saatlerindeki akut iskemik inme riskindeki bu artışta belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (143,144).

Serebral arter oklüzyon süresinin uzaması infarkt alanının artışına neden olmaktadır. Ancak insanlarda serebral arter infarktlarının progresyonu kompleks bir süreçtir ve beyin görüntüleme çalışmaları bu hastaların 4,5 saatin üzerinde reperfüzyon tedavilerinden fayda göreceğini ifade etmektedir. Ancak bu hastalarda görüntüleme ile kurtarılabilir beyin dokusunun gösterilmesi gereklidir (145). Bu nedenle ileri görüntüleme teknikleri kullanıldığında, reperfüzyon tedavilerinin başarı oranı arttırılabilir.

Büyük damar oklüzyonlarında mekanik trombektominin medikal tedaviye kıyasla üstün olduğu güncel tedavi rehberlerinde belirtilmektedir (146). Bir meta-analizde mekanik trombektominin iv trombolizise kıyasla mortalite ve intrakranial kanama sıklığı açısından benzer bulunurken, fonksiyonel açıdan daha iyi sonuçlar verdiği ifade edilmiştir (147). Çalışmamızda reperfüzyon yapılan olguların %32,7'sinde mekanik trombektomi tercih edilmişti. Reperfüzyon yapılmayan olgularda ise en yaygın neden distal damar oklüzyonlarıydı. Ek olarak inme şiddeti hafif olan (NIHSS 0-5) olgularda da mekanik trombektomi tercih edilmemişti. Mekanik trombektomi işlemleri büyük damar oklüzyonlarında uygulanabilen tedavilerdir. Endovasküler tedavi önerileri NIHSS>5 olan hastalardan elde edildiği için hafif şiddetli inme olgularında mekanik trombektominin etkinliği tam olarak bilinmemektedir. NIHSS 0-5 olan inmelerde mekanik trombektominin medikal tedaviden farklı olmadığını, ancak kanama riskini arttırdığı çalışmalar olduğu gibi (148,149), güncel bir çalışmada NIHSS 0-5 olan ve NIHSS>5 olan hastalar arasında

mekanik trombektomi başarı oranı ve güvenlik açısından benzer sonuçlar bildirilmiştir (150). Minör inmelerde endovasküler tedavi önerilerinin tedavi rehberlerine girebilmesi için daha fazla kanıta dayalı veri gerekmektedir.

Çalışmamızda reperfüzyon tedavisi uygulanan olguların %12,4'üne hem iv trombolitik hem de mekanik trombektomi birlikte uygulanmıştı. Endovasküler tedavilerden önce trombolitik tedavi uygulanması pıhtının ayrılmasını kolaylaştırmakta, kollateral dolaşımı desteklemekte, endovasküler cihazların erişemediği distal trombüsleri parçalayarak mekanik trombektomiye kolaylaştırmaktadır (151). “Amerikan İnme Derneği” tarafından mekanik trombektomi öncesinde iv trombolizis önerilmektedir (152). Ancak bu öneriler sıklıkla başvuru süresi 4,5 saatin altında olan hastalardan elde edilen veriler ışığında yapılmıştır.

Reperfüzyon tedavilerinde izlenen gelişmelere rağmen başarı oranları istenen seviyeye ulaşamamıştır. Çalışmamızda 24.saat sonunda değerlendirildiğinde, olguların yaklaşık %40'ında düzelme görülmemiştir, ancak %11,8'inde tam düzelme, %48,4'ünde kısmi düzelme izlenmiştir. Reperfüzyon tedavilerinin yanıtı sıklıkla inme merkezlerinde 3. veya 7. günde bakılan fonksiyonel ölçeklerle değerlendirilmektedir. Bazı çalışmalarda NIHSS ölçeğinde %40'dan fazla iyileşme dikkate alınırken, bazı çalışmalarda NIHSS skorunda 10 puanlık artış dramatik iyileşme lehine yorumlanmaktadır (153). Bu nedenle çalışmalar arasında bildirilen başarı oranları farklılık göstermektedir. Çalışmamız acil serviste gerçekleştirildiği için reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların erken dönem sonuçları değerlendirildi. Aoki ve ark'nın (154) çalışmasında iv TPA ile tedavi edilen hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 7.günde dramatik iyileşme oranının reperfüzyon tedavi grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%46 & %18). Rocha ve ark (153) ise reperfüzyon tedavisi sonrasında 24.saatteki dramatik iyileşme oranının %23 olduğunu belirtmiştir. Reperfüzyon tedavilerinde başarı oranının bir diğer göstergesi rekanalizasyondur. Ancak rekanalizasyon her zaman fonksiyonel iyileşme veya tam düzelmeye ilişkili değildir. Hastaların çalışmamızda olduğu gibi fiziksel performanslarının değerlendirilmesi iyileşme seviyesinin gösterilmesi açısından daha kullanışlı bilgiler sağlayabilir (153).

Reperfüzyon tedavileri intrakranial kanama riskinde artışla ilişkilidir. Çalışmamızda olguların %17'sinde izlenen bu komplikasyon çoğu olguda (%80,8) medikal tedavilerle yönetilmişti. Ek olarak, reperfüzyon yapılan olguların %23,5'nin kaybedildiği görüldü.

Bulgularımıza benzer sonuçlar daha önce bildirilmiştir. Yetiş ve ark'nın (155) 2024 yılındaki çalışmasında iv trombolitik tedavi yapılan olgularda intrakranial kanama sıklığı %23,1 bildirilmiştir. Ayrıca reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların %30,8'inin kaybedildiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda semptomatik kanamadan ziyade görüntüleme bulgularında izlenen intrakranial kanama varlığı dikkate alınmıştır. Semptomatik kanama sıklığını değerlendiren çalışmalarda daha düşük oranlar (<%10) bildirilmiştir (156).

Çalışmamızda acil servise kabul edilen akut iskemik inme hastalarında, glukoz ve SHO seviyelerinin kaybedilenlerde daha yüksek olduğu görüldü. Multivaryant analizlerde SHO'nun "1" birim artmasının mortaliteyi 2,6 kat arttırdığı görüldü. Bulgularımız SH'nin akut iskemik inme olgularının prognozunda belirleyici olduğuna işaret etmekteydi. SH ve akut iskemik inme prognozu hakkında daha önce sınırlı sayıda çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir. Zhang ve ark'nın (157) 2024 yılında yaptığı çalışmada akut iskemik inme nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen 2029 hasta SHO seviyesine göre üç gruba ayrılmıştır (yüksek, orta, düşük). Düşük SHO grubunda hastane içi mortalite %9,5, orta SHO grubunda %13,3, yüksek SHO grubunda %22,9 ifade edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, ROC analizlerine göre SHO iki gruba ayrıldığında ($SHO > 1,08$, $SHO \leq 1,08$), yüksek SHO grubundaki hastalarda hastane içi mortalite oranının (%13,9) düşük SHO grubundan (%5,1) daha yüksek olduğu izlendi. Ancak çalışmamıza YBÜ'ye değil acil servise kabul edilen hastalar dahil edilmişti. Çalışmamızda bulunan mortalite oranları bu nedenle daha düşük izlenmiş olabilir. YBÜ'ye kabul edilen hastalarda stres yanıtının daha fazla olması sonuçları etkileyebileceği gibi, mortalite tahmini için daha ileri bir zaman noktasını da işaret etmektedir. Tziomalos ve ark'nın (158) akut iskemik inme tanısıyla hospitalize edilen 790 hastada SH'nin hastane içi kaybedilen olgularda daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada açlık kan glukoz düzeyinin 126 mg/dl'nin üzerinde olması SH şeklinde tanımlanmıştır. Multivaryant analizlerde ise SH varlığının mortalite riskini 5,5 kat arttırdığı ifade edilmiştir. Ancak bu ilişkinin sadece diyabeti olmayan hastalarda geçerli olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise diyabeti olmayan hastalarda başvuru glukoz düzeyi 145 mg/dl'nin üzerinde olması mortalite ile ilişkili ve tüm hastalarda SHO'nun "1" birim artması mortaliteyi riskini 2,6 kat arttırdığı görüldü. Bizim çalışmamızda diyabet tanısı olmayan hastaları özgeçmişlerinde diyabetes mellitus olup olmadığına göre belirlenmesi, bu çalışmada SH'nin kategorik bir veri olarak dikkate alınması ve SH tanımının açlık kan glukozuna göre kararlaştırılması mortalite için çalışmamıza kıyasla daha yüksek oranların elde edilmesine yol açmış olabilir. Çalışmamızda açlık glukoz seviyesinden ziyade

SHO'nun kullanılması SH'nin daha doğru tanımlanmasında ve diyabetik olmayanlarda olduğu gibi diyabeti olanlarda da SHO'nun önemli bir prognostik gösterge olarak bulunmasına katkı sağladığını düşünmekteyiz. Ek olarak, açlık plazma glukozunun SH'den ziyade DM tanısında önemli olması, bildirilen bulguların diyabeti olmayanlarla sınırlı olmasına neden olduğu söylenebilir. Zhang ve ark'nın (159) yakın zaman önce yaptığı çok merkezli çalışmada ise ikinci ve üçüncü basamak hastanelerdeki 71333 inme hastasında SHO'nun hastane içi mortalite tahmininde glisemik gap'ten daha başarılı olduğu bildirilmiştir. İskemik inme haricindeki hastalıklarda da SHO'nun diğer glisemik parametrelerden daha iyi bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir. Mondal ve ark'nın (160) 2022 yılında yaptığı çalışmada orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında SHO'nun başvuru plazma glukoz düzeyine kıyasla hastane içi mortalite için daha iyi bir belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Di Luzio ve ark'nın (161) çalışmasında akut tıbbi hastalıklar nedeniyle dahiliye veya geriatri kliniğine yatırılan olgularda SHO'nun hastane içi mortalite, yeni ortaya çıkan enfeksiyon ve komplikasyonların tahmin edilmesinde başvuru glukoz seviyesinden daha başarılı olduğu belirtilmiştir.

Diyabet varlığında SH'nin gösterilmesi için özellikle SHO haricindeki diğer glukoz parametreleri tercih edildiğinde bildiren sonuçlar etkilenebilmektedir. Çalışmamızda diyabet varlığına göre analizler tekrarlandığında hem diyabeti olanlarda hem de olmayanlarda SHO'nun mortalite için önemli bir belirleyici olduğu görüldü. Ancak diyabeti olmayanlarda başvuru kan glukoz seviyelerinin hastane içi mortalite ile ilişkiliyken, diyabeti olanların prognozuyla ilişkili değildi. Bulgularımız SHO'nun altta yatan diyabet varlığından bağımsız olarak prognoz tahmininde veya yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılabileceğine işaret etmektedir. SHO'nun diyabet varlığından bağımsız olarak kullanılabileceği daha önce ifade edilmiştir. Zhang ve ark'nın (157) çalışmasında da SHO'nun akut iskemik inme olgularında hem diyabeti olanlarda hem de olmayanlarda 30 ve 90 günlük mortalite için belirleyici olduğu, bu nedenle SHO'nun diyabetten bağımsız olarak risk sınıflamasında kullanılabileceği ve hasta yönetimini şekillendirebileceği bildirilmiştir.

Akut iskemik inme olgularının önemli bir kısmında SH görülmektedir. Kan glukoz seviyelerindeki dalgalanmaya mitokondride SH nedeniyle reaktif oksijen ürünlerinin daha fazla üretilmesi ve vasküler endotel hücrelerinin apoptozisine neden olması aracılık etmektedir (162,163). Endotel hücrelerinin apoptozisi ise serebral perfüzyonu bozarak iskemik beyin hasarını arttırmaktadır. Kritik hastalıklar, insülini antagonize ederek glukoz seviyelerini yükselten kortizol ve katekolaminler gibi karşıt düzenleyici hormonların

üretimini artmasını tetiklemektedir (164). Aynı zamanda, sistemik inflamasyon durumunda TNF- α ve IL-6 gibi sitokinleri salgılanarak insülin sinyalinin bozular ve böylece hiperglisemi şiddetlenir (165). İnsülin direnci de kritik hastalıklar sırasında artış göstermektedir (166).

Reperfüzyon tedavilerinin keşfi inme tedavisinin seyrini değiştirmiştir. Hastaların desteksiz bir şekilde taburculuk olasılığını arttıran reperfüzyon tedavilerinin sonuçlarının tahmin edilmesi için demografik veriler, klinik skala ve ölçekler, görüntüleme bulguları gibi çok sayıda yöntemin etkinliği denenmiştir (135,167,168). Çalışmamızda reperfüzyon tedavisi uygulanan hastalarda SHO'nun daha yüksek seviyede olduğu izlendi. Reperfüzyon tedavisi yapılmayan olgularda SHO mortalitede belirleyici bulunurken, reperfüzyon tedavisi uygulanan olgularda mortalitede tek başına belirleyici olmadığı görüldü. Bulgularımız reperfüzyon tedavilerinin sonuçlarının tahmin edilmesinde SHO'nun tek başına kullanılmayacağına işaret etmekteydi. Reperfüzyon tedavisi yapılan olgularda SHO'nun prognoz üzerindeki etkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Shen ve ark'nın (169) 2022 yılındaki çalışmasında intravenöz trombolizis ile tedavi edilen 341 inme olgusu 3.aydaki fonksiyonel durumlarına göre (Modifiye Rankin Skalası ≥ 3) iyi ve kötü şekli ayrıldığında, bulgularımıza benzer şekilde SHO'nun kötü fonksiyonel sonuçlarda belirleyici olmadığı ifade edilmiştir. Ancak açlık plazma glukozu (mmol/L)/(HbA1c) veya açlık glukozu (mmol/L)/([1,59 \times HbA1c]-2,59) formülleriyle hesaplandığında SH'nin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. SHO hesaplama yöntemlerinin SH ile prognoz ilişkisinde etkili olduğu söylenebilir. Farklı SHO formüllerinin kısıtlı olduğu yönleri bildirilmesine rağmen, çalışmamızda kullanılan yöntemin inme haricindeki hastalıklarda da kullanıldığı ve prognoz tahmininde kullanışlı olduğu ifade edilmiştir (170,171). Lee ve ark'nın (170) çalışmasında kritik hastalarda SHO'nun hastane içi mortalitede, Roberts ve ark'nın (171) çalışmasında hospitalize hastalarda SHO'nun kritik hastalık ve YBÜ kabulünde belirleyici olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, reperfüzyon tedavisi uygulanan inme hastalarında SHO parametrelerinin prognoz üzerinde etkisi olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Zedde ve ark'nın (172) 2024 yılındaki çalışmasında intravenöz trombolizis yapılan 155 akut iskemik inme hastasında 3.aydaki fonksiyonel durumlarında göre (Modifiye Rankin Skalası ≥ 3) iyi ve kötü klinik sonuç şeklinde ikiye ayrılmıştır. Çalışmada SH'nin kötü sonuçlarda önemli bir belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda prognoz hastane sonlanımına göre değerlendirilmesi farklı sonuçlar elde etmemize neden olmuş olabilir. Chen ve ark'nın (90) çalışmasında ise mekanik trombektomi yapılan 160 hastanın 3.aydaki durumları Modifiye Rankin Skalası'na göre

değerlendirilmiştir. Fonksiyonel sonuçları kötü olan hastalarda SHO'nun daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise sadece reperfüzyon tedavisi alan hastalar değerlendirildiğinde SHO prognoz ile ilişkilendirilememiştir. Prognoz için hastane sonlanımı, SHO için başvuru glukoz düzeyi ve HbA1c seviyelerini ve reperfüzyon tedavilerini birlikte değerlendirmemiz nedeniyle çalışmamızda farklı sonuçlara ulaşılmış olabilir.

Reperfüzyon tedavilerinde intrakranial hemoraji mortalitenin önemli bir nedenidir. Kanama riskinin en aza indirilmesi için riskli hastalara iv trombolizis uygulanmamaktadır, ancak semptomatik kanama sıklığında hala istenen azalmalar sağlanamamıştır. Kanama riski yüksek hastaların reperfüzyon tedavisi öncesinde belirlenmesi veya tahmin edilmesi, kanama sıklığını azaltarak fonksiyonel sonuçları geliştirecektir (173). İntrakranial kanama riski yüksek hastaların önceden belirlenmesi için ileri yaş, tedavi süresinde gecikme ve inme şiddeti gibi demografik ve klinik faktörler daha önce kullanılmıştır. Çalışmamızda ise SH'nin reperfüzyon tedavileri sonrasında kanama varlığındaki belirleyiciliği analiz edildi, ancak kanama ile ilişkilendirilemedi. Sınırlı sayıda çalışmada inme hastalarında SH'nin intrakranial kanama ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Merlino ve ark'nın (174) çalışmasında büyük damar oklüzyonu nedeniyle mekanik trombektomi yapılan olgularda SH'nin 3.aydaki semptomatik intrakranial hemorajide belirleyici olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 24.saatteki tüm intrakranial hemorajilerin dikkate almamız nedeniyle sonuçlarımız farklılık göstermiş olabilir. Semptomatik hemoraji daha şiddetli kanamayı ifade ederken, daha düşük oranda görülmektedir. Li ve ark'nın (175) çalışmasında ise trombektomi yapılan olgularda başvuru glukoz düzeyinin semptomatik intrakranial hemorajide belirleyici olmadığı ifade edilmiştir. Bu bulgular ışığında SH'nin reperfüzyon tedavileri sonrasında intrakranial kanamanın gösterilmesinde veya tahmin edilmesinde tek başına kullanılmasının doğru olmadığı söylenebilir. SH ve intrakranial hemoraji tanım ve sürelerinin standartize edildiği çalışmalarla bu ilişki daha kapsamlı bir şekilde aydınlatılabilir.

Çalışmamızda SH haricinde yaş, kadın cinsiyet, koroner arter hastalığı, düşük GKS ve tek taraflı güç kaybının mortaliteyle ilişkili olduğu görüldü. Bu bulgular önceki çalışmalar tarafından daha önce bildirilmiştir. İnme epidemiyolojisini değerlendiren çalışmalarda cinsiyetlere göre farklılaşan sonuçlar elde edilmektedir. Kadınların inmeden daha çok etkilendiği, inme mortalitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Tziomalos ve ark'nın (158) çalışmasında yaşın akut iskemik inme olgularında sağ kalım açısından önemli bir faktör olduğu ifade edilmiştir. İnme sonrasında erkeklere kıyasla kadınların yaşam kalitesi

daha kötü olduğu, depresyon gibi prognozu etkileyen komorbiditelerin daha yaygın olduğu ifade edilmiştir. Kadın cinsiyette inme mortalitesinin daha yüksek olması inme risk faktörlerinin (erken menopoz, hormonal faktörler vb) kadınları daha çok etkilemesine, inmeyi taklit eden hastalıkların kadınlarda daha yaygın olması nedeniyle inme tanısının gecikmesine ve tedaviye ulaşım imkanlarının kısıtlılığına atfedilmektedir. Biyolojik farklılıklara ek olarak, cinsiyetin ekonomik güç ve sağlık kaynaklarına ulaşım açısından da farklılığa neden olduğu bilinmektedir. Özellikle gelişmemiş ülkelerde kadınlarda reperfüzyon tedavileri gibi modern tedavilere ulaşımın zorluğu prognozu olumsuz etkileyebilir (176-178)

Acil serviste hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayan GKS aynı zamanda inme şiddetiyle ilişkilidir. Düşük skorlar inme şiddetinin yüksekliğine işaret etmektedir. NIHSS gibi daha komplike yöntemler morbidite ve nörolojik sonuçlar için daha spesifik bilgiler sağlamasına rağmen, GKS oldukça pratik bir yöntemdir (179). Çalışmamızda da bu doğrultuda düşük GKS skorunun mortalitede önemli bir belirleyici olduğu görüldü. Ranasinghe ve ark'nın (180) çalışmasında başvuru GKS skorunun hastane sonlanımında önemli bir belirleyici olduğu ifade edilmiştir.

Tedavi aralığının oldukça dar olması nedeniyle inme hastalarının acil servisteki fizik muayenesi inme tanısı ve tedavisi için oldukça önemlidir. Fizik muayene bulguları aynı zamanda hasta sonuçları hakkında da bilgi sağlamaktadır (181). Çalışmamızda GKS'ye ek olarak, tek taraflı güç kaybının da hastane sonlanımıyla ilişkili olduğu görüldü. Multivaryant analizlerde, tek taraflı güç kaybının mortalite riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı izlendi. Analizlerimizde değerlendirilen diğer fizik muayene bulgularının daha hafif olguları (tek taraflı his kaybı, konuşma bozukluğu, baş dönmesi) yansıttığı söylenebilir. Tek taraflı güç kaybının inme şiddetiyle ilişkili olması bu bulgunun aynı zamanda prognoz üzerinde de belirleyici olmasına neden olduğu düşünülebilir. Ancak reperfüzyon tedavileri sonrasında motor defisitlerin tamamen ortadan kalkabildiği dikkate alındığında, fizik muayene bulgularının prognoz tahmininde tek başına kullanılması yanlış sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir.

İnme semptomları aynı zamanda hastaların başvuru hızlarını etkilemektedir. Fasiyal paralizi gibi semptomlar varlığında hastalar daha erken başvurma eğilimindeyken, hipoestezi, yürüme zorluğu veya görme bozukluğu gibi durumlarda hastalar beklemeyi seçerek daha geç başvurmaktadır. Ancak hastaların acil servise başvuru süreleri sonuçları

etkilemektedir (182). Geç başvurular reperfüzyon tedavileri için uygun zaman aralığının kaçırılmasına neden olabilir. Bu nedenle hastaların inme semptomları hakkında bilgilendirilmesi, acil servis hekimlerinin inme semptomlarına karşı farkındalığının yüksek olması hasta sonuçlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızın belirli kısıtlılıkları vardı. Her şeyden önce tek merkezli bir çalışmaydı. Örneklem büyüklüğü geniş olmasına rağmen, reperfüzyon tedavisi uygulanan hastalar dikkate alındığı analizlerde hasta sayısı görece daha azdı. Retrospektif dizayndaki çalışmamız bu çalışma dizaynının tüm sınırlılıklarını taşımaktaydı. Çalışmamızda hastane sonlanımı değerlendirilmiş olup modifiye rankin skalası(mRS) kullanılmadığı için uzun dönem fonksiyonel sonuçlarla SHO arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut iskemik inme hastalarının önemli bir kısmında SH izlenmekte ve SH'nin hastaların prognozu üzerinde olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda geniş bir örneklem büyüklüğünde, akut iskemik inme olgularında SHO'nun "1" birim artması mortalite riskini 2,6 kat arttırdığı görüldü. SHO'ya ek olarak, yaş, kadın cinsiyet, koroner arter hastalığı, tek taraflı güç kaybı ve GKS skorunun mortalite için bağımsız belirleyiciler olduğu görüldü. ROC analizlerinde SHO'nun hem diyabeti olanlarda hem de olmayanlarda mortalite için anlamlı bir belirleyici olması, SHO'nun altta yatan diyabet varlığından bağımsız olarak prognoz tahmininde kullanılabileceğine işaret etmekteydi. Tedaviye göre hastalar ayrıldığında, reperfüzyon tedavisi yapılmayanlarda SHO prognoz ile ilişkili bulunurken, reperfüzyon tedavisi yapılanlarda SHO mortaliteyi öngörmek için yeterli performans göstermemekteydi. Benzer şekilde, reperfüzyon tedavisi yapılan olgularda intrakranial kanama varlığı ile SHO arasında güçlü bir ilişki ortaya konamadı.

Acil serviste hastaların prognoz tahmini hastaların yönetimi üzerinde olumlu katkı sağlamaktadır. Erken dönemde prognoz tahmini sağlayacak parametrelerin tanımlanması önemlidir. Acil servis yönetimi içerisinde değerlendirilebilen SH akut iskemik inme hastalarında risk sınıflamasına yardımcı olabilmektedir. Reperfüzyon tedavisi ve komplikasyonları hakkında mutlak belirleyici olmamasına rağmen, diyabet varlığından bağımsız olarak akut iskemik inme olgularında SHO ile değerlendirilen SH mortalite riski yüksek hastaların belirlenmesi sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):93-621.
2. Lui F, Hui C, Khan Suheb MZ, et al. Ischemic Stroke. [Updated 2025 Feb 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/AD:17.05.2025>.
3. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol*. 2018;18(1):8.
4. Hagberg G, Ihle-Hansen H, Abzhandadze T, et al. Association of reperfusion therapy in acute ischemic stroke on PROMs after one year; a registry-based case-control study. *J Neurol Sci*. 2025;473:123517.
5. Deguchi I, Osada T, Nakagami T, Kohyama S, Takahashi S. A Study of Factors Affecting Functional Outcomes in Patients With Successful Recanalization by Mechanical Thrombectomy. *Cureus*. 2024;16(2):54085.
6. Mifsud S, Schembri EL, Gruppetta M. Stress-induced hyperglycaemia. *Br J Hosp Med*. 2018;79(11):634-9.
7. MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble JM, et al. Stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes in 2124 patients hospitalized with pneumonia. *Am J Med*. 2012;125(10):17-23.
8. Zhang H, Yue K, Jiang Z, et al. Incidence of Stress-Induced Hyperglycemia in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2023;13(4):556.
9. Won SJ, Zhang Y, Butler NJ, et al. Stress hyperglycemia exacerbates inflammatory brain injury after stroke. *bioRxiv*. 2024;.05.14.594195.
10. Gao J, Chen X, Huang Q, et al. Stress Hyperglycemia Is Associated with Unfavorable Outcomes After Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Brain Sci*. 2025;15(4):360.

11. Sun Y, Guo Y, Ji Y, et al. New stress-induced hyperglycaemia markers predict prognosis in patients after mechanical thrombectomy. *BMC Neurol.* 2023;23(1):132.
12. Zhang J, Dong D, Zeng Y, et al. The association between stress hyperglycemia and unfavorable outcomes in patients with anterior circulation stroke after mechanical thrombectomy. *Front Aging Neurosci.* 2023;14:1071377.
13. World Stroke Organization. WSO global stroke fact sheet. WSO https://www.world-stroke.org/images/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet_final.pdf (2019).
14. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973-1003.
15. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2429-37.
16. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):70.
17. Toğcuoğlu MA. Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. *Turk J Neurol* 2022;28:200-11.
18. Topcuoglu MA, Ozdemir AO. Acute stroke management in Turkey: Current situation and future projection. *Eur Stroke J.* 2023;8(1):16-20.
19. Rathburn CM, Mun KT, Sharma LK, Saver JL. TOAST stroke subtype classification in clinical practice: implications for the Get With The Guidelines-Stroke nationwide registry. *Front Neurol.* 2024;15:1375547.
20. Duloquin G, Graber M, Garnier L, et al. Incidence of Acute Ischemic Stroke With Visible Arterial Occlusion: A Population-Based Study (Dijon Stroke Registry). *Stroke.* 2020;51(7):2122-30.
21. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery.* 2019;85(1):4-8.
22. Sabih A, Tadi P, Kumar A. Stroke Prevention. [Updated 2023 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. AD: 01.05.2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470234/>.

23. Boehme AK, Ezenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95.
24. Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, Ammani ML. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules.* 2024;14(3):305.
25. van Putten MJAM, Fahlke C, Kafitz KW, Hofmeijer J, Rose CR. Dysregulation of Astrocyte Ion Homeostasis and Its Relevance for Stroke-Induced Brain Damage. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5679.
26. Rose CR, Ziemens D, Verkhratsky A. On the special role of NCX in astrocytes: Translating Na⁺-transients into intracellular Ca²⁺ signals. *Cell Calcium.* 2020;86:102154.
27. Shen Z, Xiang M, Chen C, et al. Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomed Pharmacother.* 2022;151:113125.
28. Chavda V, Chaurasia B, Garg K, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in stroke and cancer. *Brain Disord.* 2022;5:100029.
29. Cheng Z, Wang L, Qu M, et al. Mesenchymal stem cells attenuate blood-brain barrier leakage after cerebral ischemia in mice. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):135.
30. Shaheryar ZA, Khan MA, Adnan CS, et al. Neuroinflammatory Triangle Presenting Novel Pharmacological Targets for Ischemic Brain Injury. *Front Immunol.* 2021;12:748663.
31. Lian L, Zhang Y, Liu L, et al. Neuroinflammation in Ischemic Stroke: Focus on MicroRNA-mediated Polarization of Microglia. *Front Mol Neurosci.* 2021;13:612439.
32. Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):49.
33. Naito MG, Xu D, Amin P, et al. Sequential activation of necroptosis and apoptosis cooperates to mediate vascular and neural pathology in stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(9):4959-70.
34. Ye X, Song G, Huang S, et al. Caspase-1: A Promising Target for Preserving Blood-Brain Barrier Integrity in Acute Stroke. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:856372.

35. Prokhorova EA, Egorshina AY, Zhivotovsky B, Kopeina GS. The DNA-damage response and nuclear events as regulators of nonapoptotic forms of cell death. *Oncogene*. 2020;39(1):1-16.
36. Butler CA, Popescu AS, Kitchener EJA, et al. Microglial phagocytosis of neurons in neurodegeneration, and its regulation. *J Neurochem*. 2021;158(3):621-39.
37. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020;20(4):304-16.
38. Waqas M, Vakharia K, Munich SA, et al. Initial Emergency Room Triage of Acute Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2019;85(1):38-46.
39. Farooque U, Lohano AK, Kumar A, et al. Validity of National Institutes of Health Stroke Scale for Severity of Stroke to Predict Mortality Among Patients Presenting With Symptoms of Stroke. *Cureus*. 2020;12(9):10255.
40. González RG, Schwamm LH. Imaging acute ischemic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:293-315.
41. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. 2023 Jun 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. AD: 29.04.2025. PMID: 30020670.
42. Pop NO, Tit DM, Diaconu CC, et al. The Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS): A predictor of mortality in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1371.
43. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Front Neurol*. 2017 ;7:245.
44. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet North Am Ed*. 2016;387(10029):1723- 31.
45. Sun CH, Connelly K, Nogueira RG, et al. ASPECTS decay during inter-facility transfer predicts patient outcomes in endovascular reperfusion for ischemic stroke: a unique assessment of dynamic physiologic change over time. *J NeuroIntervent Surg*. 2015;7(1):2.
46. Hasan TF, Hasan H, Kelley RE. Overview of Acute Ischemic Stroke Evaluation and Management. *Biomedicines*. 2021;9(10):1486.

47. Rigual R, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Management of acute ischemic stroke. *Med Clin*. 2023;161(11):485-92.
48. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol*. 2022;85(5):349-66.
49. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1654-63.
50. De Georgia M, Bowen T, Duncan KR, Chebl AB. Blood pressure management in ischemic stroke patients undergoing mechanical thrombectomy. *Neurol Res Pract*. 2023;5(1):12.
51. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: . A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):344-418.
52. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021;6:53.
53. Malhotra K, Ahmed N, Filippatou A, et al. Association of elevated blood pressure levels with outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke*. 2019; 21:78-90.
54. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, Thomas B, Turc G, Díez-Tejedor E. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *Eur Stroke J*. 2018;3:5.
55. Fuentes B, Sanz-Cuesta BE, Gutiérrez-Fernández M, et al. Glycemia in Acute Stroke II study: a call to improve post-stroke hyperglycemia management in clinical practice. *Eur J Neurol*. 2017;24:1091–8.
56. Reinink H, Jüttler E, Hacke W, et al. Surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction: a systematic review and individual patient meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2021;78:208–16.

57. van der Worp HB, Hofmeijer J, Jüttler E, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on the management of space-occupying brain infarction. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):XC-CX.
58. Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling. *Stroke*. 2014;45:1222–38.
59. Marcell László J, Hortobágyi T. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Vasc Dis Therap*. 2017;2:1–25.
60. Hong JM, Kim DS, Kim M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Front Neurol*. 2021;12:703258.
61. Šmigelskytė A, Rimkuvienė G, Žukaitė D, Repečkaitė G, Jurkevičienė G. The Association of Epileptic Seizures after Acute Ischemic Stroke with Cerebral Cortical Involvement and Electroencephalographic Changes. *Medicina*. 2024;60(5):768.
62. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):436-40.
63. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Akut iskemik inme tanı ve tedavi rehberi. 2020 .
64. Tong D, Reeves MJ, Hernandez AF, et al. Times from symptom onset to hospital arrival in the Get with the Guidelines--Stroke Program 2002 to 2009: temporal trends and implications. *Stroke*. 2012;43(7):1912-7.
65. Dewar B, Shamy M. tPA for Acute Ischemic Stroke and Its Controversies: A Review. *Neurohospitalist*. 2020;10(1):5-10.
66. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients on Dual Antiplatelets. *Ann Neurol*. 2018;84(1):89-97.
67. Powers WJ. Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med*. 2020;383:252–60.
68. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(4):440-50.
69. Albers GW, Campbell BC, Lansberg MG, et al. A Phase III, prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of thrombolysis in imaging-eligible, late-window

patients to assess the efficacy and safety of tenecteplase (TIMELESS). Rationale and design. *Int J Stroke*. 2023;18(2):237-41.

70. Anadani M, Arthur AS, Tsivgoulis G, et al. Blood Pressure Goals and Clinical Outcomes after Successful Endovascular Therapy: A Multicenter Study. *Ann Neurol*. 2020;87(6):830-9.

71. Leslie-Mazwi T, Rabinov J, Hirsch JA. Endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:1293-302.

72. Leslie-Mazwi TM, Hirsch JA, Falcone GJ, et al. Endovascular Stroke Treatment Outcomes After Patient Selection Based on Magnetic Resonance Imaging and Clinical Criteria. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):43-9.

73. Nael K, Sakai Y, Khatri P, Prestigiacomo CJ, Puig J, Vagal A. Imaging-based Selection for Endovascular Treatment in Stroke. *Radiographics*. 2019;39(6):1696-713.

74. van der Zijden T, Mondelaers A, Yperzeele L, Voormolen M, Parizel PM. Current concepts in imaging and endovascular treatment of acute ischemic stroke: implications for the clinician. *Insights Imaging*. 2019;10(1):64.

75. Pirson FAV, Boodt N, Brouwer J, et al. Endovascular Treatment for Posterior Circulation Stroke in Routine Clinical Practice: . Results of the Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands Registry. *Stroke*. 2022;53(3):758-68.

76. Rätty S, Nguyen TN, Nagel S, Puetz V, Alemseged F, Abdalkader M, Schonewille WJ, Strbian D. What Is the Evidence for Endovascular Thrombectomy in Posterior Circulation Stroke? *Semin Neurol*. 2023;43(3):345-55.

77. Stolp J, Coutinho JM, Immink RV, Preckel B. Anesthetic considerations for endovascular treatment in stroke therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2022;35(4):472-8.

78. Viderman D, Bilotta F, Badenes R, Abdildin Y. Anesthetic management of endovascular neurosurgical procedures in acute ischemic stroke patients: A systematic review of meta-analyses. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2023;70(10):580-92.

79. Yan Y, Hu K, Alcock S, et al. Access to Endovascular Thrombectomy for Stroke in Rural Versus Urban Regions. *Can J Neurol Sci*. 2022;49(1):70-5.

80. Collette SL, van de Ven EA, Luijckx GR, et al. Alternative Arterial Access Routes for Endovascular Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Study from the MR CLEAN Registry. *J Clin Med*. 2023;12(9):3257.
81. Yao M, Hao Y, Wang T, et al. A review of stress-induced hyperglycaemia in the context of acute ischaemic stroke: Definition, underlying mechanisms, and the status of insulin therapy. *Front Neurol*. 2023;14:1149671.
82. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426–32.
83. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, et al. Hyperglycemia as an independent predictor of worse outcome in non-diabetic patients presenting with acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2009; 10:181–6.
84. Osei E, Den Hertog HM, Berkhemer OA, et al. Admission glucose and effect of intra-arterial treatment in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017; 48:1299–305.
85. Snarska KK, Bachórzewska-Gajewska H, Kapica-Topczewska K, et al. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Med Sci*. 2017; 13:100–8.
86. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10:112–7.
87. Fuentes B, Castillo J, San José B, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: The glycemia in acute stroke (glias) study. *Stroke*. 2009; 40:562–8.
88. Yang CJ, Liao WI, Wang JC, et al. Usefulness of glycated hemoglobin a1c-based adjusted glycemic variables in diabetic patients presenting with acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2017; 35:1240–6.
89. Ngiam JN, Cheong CWS, Leow AST, et al. Stress hyperglycaemia is associated with poor functional outcomes in patients with acute ischaemic stroke after intravenous thrombolysis. *QJM*. 2022; 115:7– 11.

90. Chen X, Liu Z, Miao J, et al. High Stress Hyperglycemia Ratio Predicts Poor Outcome after Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(6):1668-73.
91. Zonneveld TP, Nederkoorn PJ, Westendorp WF, et al. Hyperglycemia predicts poststroke infections in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2017; 88:1415–21.
92. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke.* 2015; 10:1087–92.
93. Fang HJ, Pan YS, Wang YJ, et al. Prognostic value of admission hyperglycemia on outcomes of thrombolysis in ischemic stroke patients with or without diabetes. *Chin Med J.* 2020; 133:2244–6.
94. Li J, Quan K, Wang Y, et al. Effect of stress hyperglycemia on neurological deficit and mortality in the acute ischemic stroke people with and without diabetes. *Front Neurol.* 2020; 11:576895.
95. Mi D, Li Z, Gu H, et al. Stress hyperglycemia is associated with in-hospital mortality in patients with diabetes and acute ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2022; 28:372–81.
96. Hui J, Zhang J, Mao X, et al. The initial glycemc variability is associated with early neurological deterioration in diabetic patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2018; 39:1571–7.
97. Yoon JE, Sunwoo JS, Kim JS, et al. Poststroke glycemc variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2017; 31:390–4.
98. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, et al. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad. Emerg. Med. Off. J. Soc. Acad. Emerg. Med.* 2006;13:174–80.
99. Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2002;59:67–71.
100. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, et al. Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. *Cureus.* 2022;14(7):26714.

101. Allport LE, Butcher KS, Baird TA, et al. Insular cortical ischemia is independently associated with acute stress hyperglycemia. *Stroke*. 2004; 35:1886–91.
102. Moreton FC, McCormick M, Muir KW. Insular cortex hypoperfusion and acute phase blood glucose after stroke: a ct perfusion study. *Stroke*. 2007; 38:407– 10.
103. Pettersen JA, Pexman JH, Barber PA, et al. Insular cortical ischaemia does not independently predict acute hypertension or hyperglycaemia within 3 h of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:885– 7.
104. Zhao Z, Wang L, Gao W, et al. A central catecholaminergic circuit controls blood glucose levels during stress. *Neuron*. 2017; 95:138–52.
105. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009; 373:1798–807.
106. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the glut4 and c/ebp genes in 3t3-11 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem*. 1991; 266:21839– 45.
107. Ribo M, Molina C, Montaner J, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tpa-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005; 36:1705–9.
108. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: Is there a hyperglycemia-induced imbalance of nox and nos? *Int J Mol Sci*. 2019; 20:3775.
109. Hawkins BT, Lundeen TF, Norwood KM, et al. Increased blood-brain barrier permeability and altered tight junctions in experimental diabetes in the rat: contribution of hyperglycaemia andmatrixmetalloproteinases. *Diabetologia*. 2007; 50:202–11.
110. Fountouki A, Tegos T, Ztriva E, et al. Hyperglycemic Patterns in Acute Stroke Patients. *Cureus*. 2024;16(6):62039.
111. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*. 1999; 79:1431–568.
112. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, et al. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke*. 2000; 31:183–92.
113. Luetjens CM, Bui NT, Sengpiel B, et al. Delayed mitochondrial dysfunction in excitotoxic neuron death: cytochrome c release and a secondary increase in superoxide production. *J Neurosci*. 2000; 20:5715–23.

114. Nukui S, Akiyama H, Soga K, et al. Risk of Hyperglycemia and Hypoglycemia in Patients with Acute Ischemic Stroke Based on Continuous Glucose Monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104346.
115. Kraft SA, Larson CP Jr, Shuer LM, et al. Effect of hyperglycemia on neuronal changes in a rabbit model of focal cerebral ischemia. *Stroke.* 1990; 21:447–50.
116. Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, et al. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain.* 2007; 130:1626–30.
117. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast) investigators. *Neurology.* 1999; 52:280–4.
118. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol.* 2002; 52:20–8.
119. Tian Y, Wang R, Zhang M, et al. Stress-induced Hyperglycemia Ratio as an Independent Risk Factor of In-hospital Mortality in Nonresuscitation Intensive Care Units: A Retrospective Study. *Clin Ther.* 2023;45(1):31-9 .
120. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging.* 2019;11(9):2542-4.
121. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol.* 2016;12(2):137-46.
122. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke.* 2002;33:1315–20.
123. Mazya M, Egidio JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke.* 2012;43:1524–31.
124. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *J Stroke.* 2023;25(1):26-38.

125. Kocak S, Ertekin B, Girisgin AS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. *Turk J Emerg Med.* 2016;17(2):56-60.
126. Akhtar N, Kamran S, Singh R, et al. The Impact of Diabetes on Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):619-26.
127. Fisher M, Folland E. Acute ischemic coronary artery disease and ischemic stroke: similarities and differences. *Am J Ther.* 2008;15(2):137-49.
128. Yaghi S, Pilot M, Song C, et al. Ischemic Stroke Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):002590.
129. Horsch AD, Dankbaar JW, Niesten JM, et al. Predictors of reperfusion in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(6):1056-62.
130. Ma G, Yu Z, Jia B, et al. Time to Endovascular Reperfusion and Outcome in Acute Ischemic Stroke : A Nationwide Prospective Registry in China. *Clin Neuroradiol.* 2022;32(4):997-1009.
131. Chen Y, Tozer DJ, Liu W, Peake EJ, Markus HS. Prediction of response to thrombolysis in acute stroke using neural network analysis of CT perfusion imaging. *Eur Stroke J.* 2023;8(3):629-37.
132. Yu AYX, Austin PC, Rashid M, et al. Sex Differences in Intensity of Care and Outcomes After Acute Ischemic Stroke Across the Age Continuum. *Neurology.* 2023;100(2):163-71.
133. Silva GS, Lima FO, Camargo EC, et al. Gender differences in outcomes after ischemic stroke: role of ischemic lesion volume and intracranial large-artery occlusion. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(5):470-5.
134. Uchida K, Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Morimoto T. Sex Differences in Management and Outcomes of Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion. *Stroke.* 2019;50(7):1915-8.
135. Saber H, Khatibi K, Szeder V, et al. Reperfusion Therapy Frequency and Outcomes in Mild Ischemic Stroke in the United States. *Stroke.* 2020;51(11):3241-9.

136. Fan S, Yang L, Ji X. Reperfusion therapy for acute ischemic stroke: Where we are and where to go. *J Transl Int Med.* 2025;13(1):1-3.
137. Mansour M. Reperfusion Therapies in Acute Ischemic Stroke Beyond the Conventional Time Window: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(9):45864.
138. Kandimalla J, Vellipuram AR, Rodriguez G, et al. Role of telemedicine in prehospital stroke care. *Current Cardiology Reports.* 2021;6(23):71–2.
139. Zhang D, Shi L, Ido MS, et al. Impact of participation in a telestroke network on clinical outcomes: evidence from the Georgia Coverdell Acute Stroke Registry . *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2019;1(12):005147.
140. Gu HQ, Rao ZZ, Yang X, et al. Use of emergency medical services and timely treatment among ischemic stroke: findings from the China stroke center alliance . *Stroke.* 2019;4(50):1013–6.
141. Shen YC, Kim AS, Hsia RY. Treatments and Patient Outcomes Following Stroke Center Expansion. *JAMA Netw Open.* 2024;7(11):2444683.
142. Lan L, Rong X, Li X, et al. Reperfusion therapy for minor stroke: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2019;9(10):01398.
143. Peter-Derex L, Derex L. Wake-up stroke: From pathophysiology to management. *Sleep Med Rev.* 2019;48:101212.
144. Caruso P, Naccarato M, Furlanis G, et al. Wake-up stroke and CT perfusion: effectiveness and safety of reperfusion therapy. *Neurol Sci.* 2018;39(10):1705-12.
145. Campbell BCV, Ma H, Parsons MW, et al. Association of Reperfusion After Thrombolysis With Clinical Outcome Across the 4.5- to 9-Hours and Wake-up Stroke Time Window: A Meta-Analysis of the EXTEND and EPITHET Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2021;78(2):236-40.
146. Jadhav AP, Desai SM, Jovin TG. Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Current Guidelines and Beyond. *Neurology.* 2021;97(20):126-36.
147. Elgendy IY, Kumbhani DJ, Mahmoud A, Bhatt DL, Bavry AA. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(22):2498-505.

148. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, et al. Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? *Stroke* 2018;49:2398–405.
149. Goyal N, Tsivgoulis G, Malhotra K, et al. Medical management vs mechanical thrombectomy for mild strokes: an international multicenter study and systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77:16–24.
150. Hohenstatt S, Vollherbst DF, Miralbés S, et al. Effectiveness and Safety of Mechanical Thrombectomy in Mild Stroke due to Large-Vessel Occlusion: Insights from the ASSIST Registry. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2025;46(6):1130-6.
151. Ravandi F, Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush A, Azedi F, et al. Heart Failure Status among Acute Ischemic Stroke Patients: A Hospital-Based Study. *Neurol Res Int.* 2022;2022(1):7348505.
152. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. *Stroke.* 2015;46:3020–35.
153. Rocha J, Pinho J, Varanda S, et al. Dramatic recovery after IV thrombolysis in anterior circulation ischemic stroke: predictive factors and prognosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;125:19-23.
154. Aoki J, Sakamoto Y, Kimura K. Intravenous Thrombolysis Increases the Rate of Dramatic Recovery in Patients with Acute Stroke with an Unknown Onset Time and Negative FLAIR MRI. *J Neuroimaging.* 2016;26(4):414-9.
155. Yetiş A, Şahin BE, Köysüren A, Duran S, Çelikkilen A. Outcomes of Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Ahi Evran Med J.* 2024;8(2):151-6.
156. Goh S, Tan NHW, Tan CH, et al. Evaluating the safety and efficacy of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients with a history of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;53(2):485-4.
157. Zhang Y, Yin X, Liu T, Ji W, Wang G. Association between the stress hyperglycemia ratio and mortality in patients with acute ischemic stroke. *Sci Rep.* 2024;14(1):20962.
158. Tziomalos K, Dimitriou P, Bouziana SD, et al. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism.* 2017;67:99-105.

159. Zhang J, Zhang Q, Gu H, Zhou Q, Li Z, Zhao X. Comparison of stress hyperglycemia ratio and glycemic gap on acute ICH in-hospital outcomes. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(6):1492-501.
160. Mondal S, DasGupta R, Lodh M, et al. Stress hyperglycemia ratio, rather than admission blood glucose, predicts in-hospital mortality and adverse outcomes in moderate-to severe COVID-19 patients, irrespective of pre-existing glycemic status. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Aug;190:109974.
161. Di Luzio R, Dusi R, Barbanti FA, et al. Prognostic Value of Stress Hyperglycemia in Patients Admitted to Medical/Geriatric Departments for Acute Medical Illness. *Diabetes Ther.* 2022;13(1):145–59.
162. Nair SS, Sylaja PN, Sreedharan SE, Sarma S. Maintenance of Normoglycemia May Improve Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017;20(2):122-6.
163. MacDougall NJ, Muir KW. Hyperglycaemia and infarct size in animal models of middle cerebral artery occlusion: systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(3):807-18.
164. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1108-18.
165. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):813-23.
166. Gunst J, Verbruggen SC. Insulin resistance in critical illness: consequences for nutrition therapy and glucose management. *Curr Opin Crit Care.* 2023;29(4):286-92.
167. Wang Q, Yin J, Xu L, et al. Development and validation of outcome prediction model for reperfusion therapy in acute ischemic stroke using nomogram and machine learning. *Neurol Sci.* 2024;45(7):3255-66.
168. Rajeswaran P, Huasen BB, Stanwell P, et al. Prevalence and outcomes of mild stroke patients undergoing reperfusion therapy: A meta-analysis and SAFE recommendations for optimal management. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2025;17:11795735251314881.
169. Shen CL, Xia NG, Wang H, Zhang WL. Association of Stress Hyperglycemia Ratio With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-thrombolysis. *Front Neurol.* 2022;12:785428.

170. Lee TF, Drake SM, Roberts GW, et al. Relative hyperglycemia is an independent determinant of in-hospital mortality in patients with critical illness. *Crit Care Med.* 2020; 48: 115–22.
171. Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N, et al. Relative hyperglycemia, a marker of critical illness: introducing the stress hyperglycemia ratio. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:4490–7.
172. Zedde M, Lattanzi S, Pilotto A, et al. Premorbid frailty, stress hyperglycemia ratio, and functional outcome in patients with acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2024;15:1463814.
173. Maïer B, Desilles JP, Mazighi M. Intracranial Hemorrhage After Reperfusion Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients. *Front Neurol.* 2020;11:599908.
174. Merlino G, Pez S, Gigli GL, et al. Stress Hyperglycemia in Patients With Acute Ischemic Stroke Due to Large Vessel Occlusion Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Front Neurol.* 2021;12:725002.
175. Li F, Ren Y, Cui X, et al. Postoperative hyperglycemia predicts symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment in patients with acute anterior circulation large artery occlusion. *J Neurol Sci.* 2020;409:116588.
176. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYX, et al. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res.* 2022;130(4):512-28.
177. Liu H, Jin A, Pan Y, et al. Trends of Sex Differences and Associated Factors in Stroke Outcomes Among Patients With Acute Ischemic Stroke: 2007 to 2018. *Neurology.* 2024;102(1):207818.
178. Thomas Q, Crespy V, Duloquin G, et al. Stroke in women: When gender matters. *Rev Neurol.* 2021;177(8):881-9.
179. Padwale V, Chivate C, Kirnake V, et al. Comparative Prognostic Value of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the Glasgow Coma Scale (GCS) in Supratentorial and Infratentorial Stroke Patients in Western India. *Cureus.* 2024;16(7):65778.
180. Ranasinghe VS, Pathirage M, Gawarammana IB. Predictors of in-hospital mortality in stroke patients. *PLOS Glob Public Health.* 2023;3(2):0001278.

181. Garcia-Cazares R, Merlos-Benitez M, Marquez-Romero JM. Role of the physical examination in the determination of etiology of ischemic stroke. *Neurol India*. 2020;68(2):282-7.

182. Alegiani AC, Albrecht S, Rahn AC, et al. Reasons for delayed admission after stroke: results of a qualitative and quantitative survey. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:739-47.