

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA DİYASTOLİK GLOBAL
LONGİTUDİNAL STRAİN ORANININ İNME ÜZERİNE ETKİSİ

DR MELİŞ ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA DİYASTOLİK GLOBAL
LONGİTUDİNAL STRAİN ORANININ İNME ÜZERİNE ETKİSİ

DR MELİŞ ÖZKAN

0009-0004-7791-8423

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF DR OSMAN SERHAT TOKGÖZ

0000-0002-4919-0285

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)
tarafından 23TU18023 numaralı proje ile desteklenmiştir.

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve hoşgörüsü ile desteğini benden esirgemeyen, tezimin planlanması, sürdürülmesi ve istatistik dahil her aşamasında bana rehberlik eden, yol gösteren bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Osman Serhat TOKGÖZ'e;

Sadece bir hoca olarak değil, aynı zamanda iyi bir insan olma, iyi bir hekim olma ve her zaman işini en iyi şekilde yapma konusunda bana örnek teşkil eden, yardıma ihtiyacım olan her anda yanına koşarak gidebildiğim, mesleki becerilerimizi geliştirmemiz ve iyi birer nörolog olarak yetişmemiz için büyük emek harcayan kıymetli hocam Prof. Dr. Hasan Hüseyin KOZAK'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yoluma ışık tutan, bana her konuda destek olan ve yardımlarını esirgemeyen, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Orhan DEMİR, Prof. Dr. Muazzez Betigül YÜRÜTEN ÇORBACIOĞLU, Prof. Dr. Bülent Oğuz GENÇ, Prof. Dr. Emine GENÇ, Prof. Dr. Figen GÜNEY, Doç. Dr. Ali Ulvi UCA, Doç. Dr. Mustafa ALTAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin KIR'a;

Tez sürecimde bana her zaman güler yüzü, tecrübe ve bilgisiyle destek olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Sefa TATAR'a;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, ömürlük dostluklar kurduğumuz Dr. Büşra Yağmur Yıldırım başta olmak üzere uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma;

Nöroloji Ana Bilim Dalında görevli hemşire, sekreter, personel ve elektrofizyoloji laboratuvar teknisyenlerine;

Birlikte gülüp eğlendiğim, gerektiğinde zor zamanları omuz omuza atlattığımız sevgili dostlarım Dr. Çiğdem Deniz ve Dr. Selin Yöndem'e;

Beni yetiştirip bu günlere gelmemi sağlayan; hayatımın her döneminde ilgi, sevgi, sabır ve desteklerini hissettiğim, sıcacık-mutlu-tatlı biricik aileme;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

KONYA, 2025

Dr. Meliş ÖZKAN

ÖZET

Amaç: Akut iskemik inme ile kardiyovasküler sistem arasında çift yönlü bir etkileşim bulunmaktadır. Beyin ve kalp arasındaki bu karmaşık ilişkinin anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, miyokard fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan yeni bir ölçüm olan kardiyak diyastolik global longitudinal strain oranının, akut iskemik inme ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamız, prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Akut iskemik inme tanısı almış 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Acil servise akut iskemik inme ile başvuran hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki klinik durumları ve biyokimyasal verileri kaydedilmiştir. İnme sonrası ilk 72 saat içinde hastalara ayrıntılı ekokardiyografi yapılmış ve global longitudinal strain (GLS) ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, hastaların başvuru anındaki ve inme sonrası birinci ay Modifiye Rankin Skorları (mRS) kaydedilmiştir. Kontrol grubu, inme hastalarıyla benzer vasküler risk faktörlerine sahip; kardiyoloji polikliniğine başvuran 45 bireyden oluşturulmuştur. Kontrol grubunun demografik özellikleri, biyokimyasal verileri ile strain ölçümleri kaydedilmiştir. Veri analizinde, literatürdeki GLS normal değeri ile çalışmamızdaki değerlerin karşılaştırılması için Tek Örneklem t-testi, vaka-kontrol grupları arasındaki farkları incelemek amacıyla parametrik dağılımlar için Student t-testi, nonparametrik dağılımlar için Mann-Whitney U testi ve inmenin GLS değeri üzerine bağımsız bir prediktör olup olmadığını değerlendirmek için Linear Regresyon Analizi, GLS'nin klinik seyir üzerine etkisini araştırmak için ise Tekrarlayan Ölçümlerle Karışık ANOVA Testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş ortalaması $69,15 \pm 15,74$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $67,38 \pm 11,54$ yıl olarak tespit edilmiştir. Tek Örneklem t-testinde, GLS değerleri hem vaka grubu ($\%15,41 \pm 3,60$) hem de kontrol grubunda ($\%10,70 \pm 2,55$) literatürde normal kabul edilen GLS değerinden (GLS değeri alt sınırı= $\%18$) anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Vaka ve kontrol grubu GLS değerleri karşılaştırıldığında, vaka grubunda GLS değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Vaka ve kontrol grubu arasında ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Akut inmenin GLS artışında bağımsız öngördürücü olduğu ve yüksek GLS değerinin de mRS'ye olumlu yönde etki eden bağımsız bir öngördürücü olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda hem vaka hem de kontrol gruplarında, literatürde belirtilen normal değerlerin altında bir GLS değeri bulunmuştur. Bu durum, vasküler risk faktörlerinin GLS’de anlamlı bir düşüğe yol açtığını göstermektedir ancak vaka grubunda GLS değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, inmenin GLS değerini azaltan değil artıran bir bağımsız değişken olduğunu göstermektedir. EF’nin her iki grupta aynı olması GLS’nin inme patofizyolojisinde EF’den daha hassas bir ölçüm olduğunu ve GLS artışının penumbreyı korumayı amaçlayan kompensasyon mekanizmalarına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: iskemik inme, kardiyak fonksiyon, diyastolik global longitudinal strain değeri, penumbra, ejeksiyon fraksiyonu

ABSTRACT

Objective: There is a bidirectional interaction between acute ischemic stroke and the cardiovascular system. Understanding this complex relationship between the brain and the heart is of great importance. The aim of this study was to investigate the association of cardiac diastolic global longitudinal strain ratio, a new measure used to assess myocardial function, with acute ischemic stroke.

Method: Our study is a prospective case-control study. Eighty patients with acute ischemic stroke were included in the study. Demographic characteristics, clinical status at admission and biochemical data of patients admitted to the emergency department with acute ischemic stroke were recorded. Detailed echocardiography and global longitudinal strain (GLS) measurements were performed within the first 72 hours after stroke. In addition, Modified Rankin Scores (mRS) at admission and one month post-stroke were recorded. The control group consisted of 45 individuals admitted to the cardiology outpatient clinic with similar vascular risk factors as the stroke patients. Demographic characteristics, biochemical data and strain measurements of the control group were recorded. In data analysis, one-sample t-test was used to compare the normal value of GLS in the literature with the values in our study, Student t-test for parametric distributions, Mann-Whitney U test for nonparametric distributions, linear regression analysis to evaluate whether stroke was an independent predictor of GLS value, and repeated measures mixed ANOVA test to investigate the effect of GLS on clinical course.

Results: The mean age of the cases included in the study was $69,15 \pm 15,74$ years and the mean age of the control group was $67,38 \pm 11,54$ years. In the One Sample t-test, GLS values in both the case group ($15,41 \pm 3,60\%$) and the control group ($10,70\% \pm 2,55\%$) were significantly lower than the GLS value accepted as normal in the literature (lower limit of GLS value = 18%). When the GLS values of the case and control groups were compared, the GLS value was found to be significantly higher in the case group than in the control group ($p < 0,001$). There was no significant difference between the case and control groups in terms of ejection fraction (EF). Acute stroke was found to be an independent predictor of increased GLS and high GLS value was found to be an independent predictor that positively affected mRS.

Conclusion: In our study, a GLS value below the normal values reported in the literature was found in both case and control groups. This suggests that vascular risk factors lead to a significant decrease in GLS, but the fact that the GLS value was significantly higher in the case group compared to the control group suggests that stroke is an independent variable that increases the GLS value, not decreases it. The fact that EF was the same in both groups suggests that GLS is a more sensitive measure than EF in stroke pathophysiology and that an increase in GLS may contribute to compensatory mechanisms aiming to protect the penumbra.

Keywords: ischemic stroke, cardiac function, diastolic global longitudinal strain value, penumbra, ejection fraction

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Serebrovasküler Hastalıklar.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. İnsidans ve prevalans.....	3
2.1.4. İnme risk faktörleri.....	4
2.1.5. Serebrovasküler anatomi.....	10
2.1.6. İskemik inme patofizyolojisi ve etiyolojik sınıflandırma.....	12
2.1.7. İskemik inmede tanı yöntemleri	21
2.1.8. İskemik inmede tedavi.....	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1. Çalışma Grubu.....	50
3.2. Vaka ve Kontrol Grubunun Oluşturulması.....	52

3.3. Biyokiyasal Değerlendirme.....	52
3.3.1. Kan örneklerinin alınması.....	52
3.3.2. Serum testlerinin ölçümü.....	53
3.3.3. Hemogram testlerinin ölçümü.....	53
3.4. Kardiyak Değerlendirme.....	54
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	56
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ.....	69
7.KAYNAKLAR.....	71
8.EKLER.....	95

Ek 1: Modifiye Rankin Skalası

KISALTMALAR

ACA: Anterior serebral arter

ADC: Görünür difüzyon katsayısı

ADP: Adenozin difosfat

AF: Atrial fibrilasyon

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu

AHA: American Heart Association

ALT: Alanin aminotransferaz

ANA: Anti nükleer antikor

ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor

Aptt: Aktive parsiel tromboplastin zamanı

ARISTOTLE TRIAL: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

ASA: American Stroke Association

ASPECT: Alberta Atroke Program Early Computed Tomography

AST: Aspartat amino transferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

CAA: Serebral amiloid anjiyopati

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

c-AMP: Siklik adenozin mono fosfat

CARASİL: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CAST TRIAL: Chinese Acute Stroke Trial

CCA: Ortak karotid arter

COX: Siklo-oksijenaz

CREST TRIAL: The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial

CRP: C reaktif protein

MI: Miyokard infarktüsü

DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DAWN TRIAL: Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo

DEFUSE 3 TRIAL: Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke

dL: Desilitre

DM: Diyabetes mellitus

DSA: Dijital substraksiyon anjiyografi

ds DNA: Çift sarmallı deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECA: Eksternal karotid arter

ECST TRIAL: European Carotid Surgery Trial

EE: Enfektif endokardit

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

ENDOSTROKE TRIAL: Endovascular Stroke Treatment

ENGAGE AF TIMI TRIAL: Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study

EVA-3S TRIAL: the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis

FDA: Food and Drug Administration

FLAIR: Fluid attenuation inversion recovery

GLS: Global longitudinal strain

HbA1c: Glikolize hemoglobin

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HERMES TRIAL: Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials

HERNS: Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy, and Stroke

HMG-KoA: 3-Hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A

HT: Hipertansiyon

ICSS TRIAL: the International Carotid Stenting Study

INR: International Normalized Ratio

IST: International Stroke Trial

İCA: Internal karotid arter

İV: İntravenöz

İV rtPA: İntrevenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü

KAH: Koroner arter hastalığı

Kg: Kilogram

KY: Kalp yetmezliği

L: Litre

LV: Sol ventrikül

MCA: Orta serebral arter

MELAS: Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes

Mg: Miligram

Mm: Milimetre

MmHg: Milimetre civa

Mmol: Milimol

MR: Manyetik rezonans

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

MRP: Manyetik rezonans perfüzyon

MRS: Modifiye Rankin Skalası

MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

MVP: Mitral valv prolapsusu

NASCET TRIAL: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NIHHS: National Institutes Of Health Stroke Scale Scores

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

NOAC: Yeni oral antikoagölan

OHA: Orak hücreli anemi

OKS: Oral kontraseptif

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

PBT: Perfüzyon BT

PCA: Posterior serebral arter

PGI₂: Prostatiklin

PFO: Patent foramen ovale

PROACT-II TRIAL: Intra-Arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke

PT: Protrombin zamanı

RDW: Red cell distribution width

RE-LY TRIAL: Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy

ROCKET-AF TRIAL: Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

SPARCL TRIAL: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SPACE TRIAL: Trial of Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients

TCD: Transkraniyal doppler

TEE: Transözofagial EKO

TİA: Geçici iskemik atak

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TOF: Time-of-flight

TTE: Transtorasik EKO

TXA2: Tromboksan A2

USG: Ultrasonografi

VA: Vertebral arter

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: White blood cell

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. TOAST sınıflamasına göre kardiyembolik risk faktörleri.....	16
Tablo 2.2. Trombolitik tedavi kesin kontraendikasyonları.....	34
Tablo 4.1. Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	57
Tablo 4.2. Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri.....	58
Tablo 4.3. Vaka ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri.....	60
Tablo 4.4. GLS üzerine risk faktörlerinin etkisi (Linear Regresyon Analizi).....	61
Tablo 4.5. GLS'nin klinik üzerine etkisi (Tekrarlayan Ölçümlerde Karışık Anova Testi).....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Strain çeşitleri ve hesaplanması.....	28
Şekil 3.1. Akış şeması.....	51
Şekil 3.2. Apikal 4B görüntülerde sol ventrikül longitudinal strain hesaplanması.....	54
Şekil 3.3. Ekokardiyografide strain hızının kalbin elektriksel aktivitesiyle korelasyonu.....	55
Şekil 3.4. GLS değerinin semi-otomatik dairesel şekilde hesaplanması.....	55

1.GİRİŞ

İnme, ani başlangıçlı nörolojik semptomlar ve klinik bulgularla karakterize olan serebrovasküler bir hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, inme dünya genelinde 60 yaş ve üzerindeki bireylerde ikinci en sık görülen ölüm nedeni olup, aynı zamanda yetişkinlerde engelliliğe yol açan en önemli hastalıklardan biridir (2,3). İnme, genel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır: Kan damarlarının tıkanması sonucu gelişen iskemik inme ve kan damarlarının yırtılması sonucu gelişen hemorajik inme (4). İskemik inmeler, tüm inme vakalarının %80-85'ini oluşturmaktadır (5).

İskemik inme için belirlenmiş değiştirilebilir risk faktörleri; cinsiyet ve etnik gruptan bağımsız olarak tüm yaş gruplarında hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları, fiziksel inaktivite, abdominal obezite ve psikososyal faktörler olarak sıralanmaktadır (6).

Modern nöropatoloji ve nöroradyolojinin gelişmesiyle, iskemik inmenin etiyolojik sınıflandırması evrilmiş ve bir dizi yeni sınıflama sistemi ortaya konmuştur. Uluslararası alanda en yaygın olarak kabul gören iskemik inme sınıflandırma sistemi, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflandırma şemasıdır (7). Bu sistem; büyük arter ateroskleroza, kardiyoembolik inme, küçük damar oklüzyonu, kriptojenik inme ve diğer nedenlerden kaynaklanan inme gruplarını içerir (8). Kardiyoembolik inme, iskemik inme alt gruplarından biridir ve bu gruptaki risk faktörleri arasında atrial fibrilasyon (AF), sistolik kalp yetmezliği, yakın geçmişte geçirilen miyokard infarktüsü (MI), patent foramen ovale (PFO), aortik ark ateromu, protez kalp kapakları, enfektif endokardit ve diğer kardiyak durumlar yer almaktadır (9).

Kalp ve beyin arasında karşılıklı bir etkileşim vardır. İnme sonrasında, kalp ve beyin arasında karmaşık fizyolojik ve nörohumoral mekanizmalar tetiklenir. Bu etkileşime dair artan kanıtlar, inme sonrası kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, sistolik veya diyastolik disfonksiyon, aritmiler, elektrokardiyografik anormallikler, hemodinamik instabilite ve kalp durması gibi bir dizi komplikasyonun olumsuz sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir (10).

Akut inme hastalarının %75 kadarının hastaneye yatış sırasında kan basıncı 140/90 mmHg'nin (milimetre-civa) üzerinde olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışma, daha yüksek kan

basıncının hafif hipoperfüze, kurtarılabılır bir alan olan penumbra da serebral kan akışını iyileştiren önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir (11,12). Yapılan bir çalışmada, kan basıncını inmeden yaklaşık 3 ila 4 gün sonra düşürmenin, peri-infarkt perfüzyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (13). Serebral perfüzyonun sağlanmasında miyokardiyal fonksiyon da son derece kritik bir öneme sahiptir. Bu bağlamda, son yıllarda geliştirilen strain görüntüleme yöntemi, miyokardiyal deformasyonu objektif bir şekilde değerlendirerek serebral kan akışını önemli ölçüde etkileyen faktörleri belirlemede önemli bir araç haline gelmiştir. Bu yöntem, günümüzde sol ventrikül fonksiyonunu ölçen en hassas parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Ekokardiyografi (EKO) ile ölçülen GLS değeri, miyokard hastalıklarının, özellikle de kalp yetmezliğinin erken tanısında önemli bir araçtır (14). GLS, EF gibi geleneksel belirteçlere kıyasla kardiyak fonksiyondaki subklinik, erken değişiklikleri belirlemede daha üstündür (15). Miyokarddaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri objektif olarak değerlendiren bu invaziv olmayan yöntem, hem klinik hem de klinik öncesi araştırmalar için büyük bir değere sahiptir (16).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimize başvuran akut iskemik inme hastalarında, ekokardiyografik bir parametre olan GLS değerinin inme ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

2.1.1. Tanım

İnme, DSÖ tanımına göre; ani gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulguların ve semptomların 24 saat veya daha uzun sürmesi ya da ölümlle sonuçlanması ve bu durumu açıklayacak başka herhangi bir saptanabilen neden olmamasıdır (17).

2.1.2. Epidemiyoloji

İnme, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur (18). Dünya çapında en sık görülen ikinci ölüm nedeni olup uzun vadeli yetişkin engelliliğinin en önemli nedenidir; dolayısıyla ülkelere sağlık ve ekonomi ile ilgili büyük yükler getirmektedir (19). İskemik inme, tüm vakaların %80'ini oluşturan en yaygın inme türüdür, hemorajik inme ise vakaların %20'sini oluşturur (1).

2.1.3. İnsidans ve prevalans

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 795.000 inme meydana geldiği ve inme prevalansının yaşla birlikte artma eğilimi gösterdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (20). Ortalama her saniyede bir kişinin inme geçirdiği ve ortalama 4 dakikada bir kişinin inme nedeniyle hayatını kaybettiği araştırmalar sonucu ortaya konmuştur (21).

Dünya genelinde iskemik inme prevalansı %0,5-2,0; insidansı ise 2-1800/100.000 aralığında değişmektedir. Akdeniz ülkelerindeki insidans ise 250/100.000 olarak saptanmıştır (21). Küresel hastalık verilerine göre 2021 yılında Türkiye'de inme insidansı 127.404, inme prevalansı 1.098.126 (%1,3) olarak hesaplanmış, inme nedenli mortalite ise 49.751 olarak belirlenmiştir. Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada, akut inme vakalarının %71,2'sinin iskemik inme, %28,8'inin ise hemorajik inme şeklinde olduğu tespit edilmiştir (22).

2.1.4. İnme risk faktörleri

İNme için risk faktörleri, değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olmak üzere iki sınıfta incelenmektedir (23).

Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile öyküsü yer almaktadır. Değiştirilebilen risk faktörleri ise HT, DM, dislipidemi, AF ve diğer kardiyak risk faktörleri, sigara, alkol ve madde kullanımı, malignite, diyet ve beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), bel/kalça oranı ve obezite, hiperhomosisteinemi, oral kontraseptif (OKS) kullanımı ve migren gibi unsurlardır (23,24).

İNmede risk faktörlerinin araştırıldığı uluslararası ve çok merkezli çalışmalarda, tüm inmelerin %90'ının değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, değiştirilebilir risk faktörlerinin saptanması ve önlenmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (6,25).

Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş

İNme insidansı, yaş ile birlikte artmaktadır ve 55 yaşından sonra her on yılda bir insidans ikiye katlanır (24). Yapılan son çalışmalarda, genç popülasyonda inme insidansının giderek arttığı gözlemlenmiştir (26). İNme insidansı, gelişmiş ülkelerde 45 yaşın altındaki kişilerde %5 ila 10 arasında, gelişmekte olan ülkelerde ise %19 ila 30 arasında değişmektedir (26,27).

Cinsiyet

Kadınlarda yaşam boyu inme riski, erkeklere göre daha yüksektir (28). Genç yaşlarda kadınların inme riski erkeklerden daha yüksekken, ileri yaşlarda göreceli risk erkekler için biraz daha yüksektir (29). Genç kadınlarda daha yüksek inme riski bulunması, muhtemelen gebelik ve doğum sonrası durumlar ile birlikte, hormonal doğum kontrol yöntemlerinin kullanımı gibi hormonal risk faktörleriyle ilişkilidir (24). Erkeklerde ise 35 yaşından sonra inme riski giderek artar. Erkeklerdeki yaşa bağlı bu artışın, büyük ölçüde geleneksel risk faktörlerindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

Etnik köken

Etnik kökenler karşılaştırıldığında, 45 ila 65 yaş arasındaki siyah bireylerde inme sıklığı, beyaz bireylere göre üç kat daha fazladır (31). Genç ve orta yaşlı siyah bireylerde inme riski, ABD’de beyazlara göre 2 ila 5 kat daha yüksek bulunmuştur (32). DM ve HT gibi bazı inme risk faktörlerinin siyah ırkta daha sık görülmesi, bu popülasyonda inme insidansının daha yüksek olmasının önemli bir nedeni olarak öne sürülmektedir (31,33).

Aile öyküsü

Çeşitli çalışmalar, inmenin kısmen kalıtsal bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur, ancak mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (34). Aynı aile bireylerinin benzer risk faktörlerine maruz kalması, genetik faktörlerin etkisini saptamayı güçleştirse de monozigotik ikizlerde inme riskinin dizigotik ikizlere kıyasla 1,65 kat daha fazla olması, inmede genetik risk faktörlerinin varlığını kanıtlar niteliktedir (35).

İnmenin kalıtsallığı, yaş, cinsiyet ve inme alt tipi gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Yaşlı inme hastalarına kıyasla genç inme hastalarının birinci derece akrabalarında inme geçirme riski daha yüksektir. Ayrıca, inme geçiren kadınların ebeveynlerinde inme öyküsüne daha sık rastlanırken, erkeklerde bu oran daha düşüktür (24).

Değiştirilebilir risk faktörleri

Hipertansiyon

HT, inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Kan basıncı ile inme riski arasında güçlü, doğrudan, doğrusal ve sürekli bir ilişki mevcuttur (36). HT’si olmayan bireylerde bile, kan basıncı yüksekliği ile korele bir şekilde inme riskinin arttığı saptanmıştır (24). Kan basıncının 160/90 mmHg üzerinde olması, inme riskini yaklaşık 3 kat artırmaktadır (37). HT tedavisi, ister ilaçla ister yaşam tarzı değişiklikleriyle yapılsın, tansiyon değerlerini hedeflenen aralığa çekmek, inme riskini azaltmada en etkili stratejilerden biridir (24).

Diyabetes mellitus

DM, inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve diyabetli hastalarda inme riski 2 kat artmaktadır. Ayrıca, DM'li hastalardaki ölümlerin yaklaşık %20'sinin inmeden kaynaklandığı düşünülmektedir (38,39). Diyabetin süresiyle de artan inme riski arasında bir ilişki bulunmuştur (24). Diyabetli hastalarda, iskemik inmenin hemorajik inmeye göre daha sık ortaya çıktığı ve gelişen iskemik inmelerin sıklıkla laküner infarkt şeklinde olduğu gözlemlenmiştir (40).

Dislipidemi

Dislipidemi ile inme arasındaki ilişki karmaşıktır. Total kolesterol artışı, iskemik inme riskini artırırken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinin yükselmesi iskemik inme riskini azaltır (24). 2006 ve 2010 yıllarında yapılan bir meta-analizde, statin ile tedavi edilerek total kolesterolün düşürülmesinin inme riskini net bir şekilde azalttığı ortaya konmuştur. Ayrıca, daha önce statin tedavisi alan iskemik inme hastaları, daha iyi koruyucu etki ve daha düşük inme şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (37).

Diyet, fiziksel inaktivite ve obezite

Diyet

Diyet, hem doğrudan hem de DM, HT ve dislipidemi gibi diğer inme risk faktörlerini etkileyerek inme riskini artırabilir veya azaltabilir (24). Yapılan bir meta-analizde, meyve, sebze ve balık tüketiminin inme riskini azalttığı; pizza, tuzlu gıdalar, sakatat, kırmızı et, yumurta ve hayvansal yağlarla pişirilmiş yemeklerin ise inme riskini artırdığı saptanmıştır (6,25). Ayrıca, yüksek sodyum alımı daha yüksek kan basıncı düzeyleriyle ilişkilendirilmiş ve bu durumun inme riskini artırdığı belirlenmiştir. Diğer yandan, yapılan çalışmalarda potasyum alımının inme riskini azalttığı gösterilmiştir (24).

Fiziksel inaktivite

Fiziksel olarak aktif olmak, hem diğer inme risk faktörlerinin kontrolünde etkilidir hem de doğrudan inme riskinde azalma sağlar. Klinik olarak, yüksek kan basıncının düşürülmesini, endotel fonksiyonlarının ve lipid metabolizmasının düzenlenmesini, insülin direncinin azalmasını ve vücut ağırlığının düşmesini sağlayarak inme riskini azalttığı

kanıtlanmıştır (41–43). Orta seviyede fiziksel aktivitenin, her iki cinsiyette de inme riskini %10-30 oranında azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (42,43).

Obezite

Cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak, vücut kitle indeksindeki (VKİ) her bir birimlik artışın inme riskinde %16'lık bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. Orta yaşlı erişkinlerde obezite ile ilişkili inme riski, yaşlı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (44,45).

Atriyal fibrilasyon ve diğer kardiyak risk faktörleri

AF toplumda en sık görülen ve ciddi bir halk sağlığı yükü oluşturan kardiyak bir aritmidir. Yetişkinlerde inme için önemli bir risk faktörüdür ve inme riskini yaklaşık beş kat artırır (46). Prevalansı, yaş ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarla birlikte belirgin şekilde artmakta olup, 80 yaş ve üzeri erişkinlerde görülme sıklığı %17'ye kadar ulaşmaktadır (47,48). AF ile ilişkili inmelerin, diğer etiyolojik nedenlere bağlı gelişen inmelere göre mortalite riski yaklaşık iki kat daha fazladır. AF'ye bağlı inmeler genellikle daha şiddetli olup, AF dışı inmelere göre tekrar etme olasılıkları daha yüksektir (49,50).

Diğer kardiyak risk faktörleri incelendiğinde; mekanik kalp kapağı olan hastalarda inme riskinin %4 olduğu; oral antikoagülan tedavi ile bu riskin mekanik aort kapağı olanlarda %0,8'e, mekanik mitral kapağı olanlarda ise %1,3'e düştüğü gösterilmiştir (51). Biyoprotez kalp kapaklarının, özellikle uzun vadede, mekanik kapaklara göre daha düşük inme riski taşıdığı tespit edilmiştir (9).

Kalp yetmezliği (KY), inme için bağımsız bir diğer kardiyak risk faktörüdür. KY hastalarında inme riski, kalp yetmezliğinin şiddetine bağlıdır. Hafif ila orta şiddette KY olan hastalarda yıllık inme riski %1,5 iken, şiddetli KY olan hastalarda inme riski %4 olarak gösterilmiştir (52). KY olan inme hastalarının hastanede kalış süreleri daha uzundur ve KY olmayan hastalara göre bu hastalar 2,0-2,5 kat daha yüksek mortaliteye sahiptir (53).

Enfektif endokardit (EE), nispeten daha nadir görülen kardiyak bir inme nedeni olmakla birlikte bu hastalarda inme riski yüksektir. Yapılan araştırmalarda, yaklaşık her beş endokardit hastasından birinde inme geliştiği tespit edilmiştir (9). EE tanısı alan hastalarda, takip eden ay içinde inme riskinde 20 kat artış olduğu saptanmıştır (54).

Dilate kardiyomiyopati, konjenital defektler (PFO, atriyal septal defekt gibi), aortik ark ateromu ve romatizmal kapak hastalıkları da daha az sıklıkla görülen, inme riskini artıran kalp hastalıklarıdır (9). Yetişkin popülasyonda PFO oranı %20 ila 25 arasında değişmektedir. Nedeni belirlenemeyen inmelerin %40 ila 50 kadarından PFO'nun sorumlu olduğu düşünülmektedir (55). PFO, yaşlı bireylerde inme riskini iki kat artırırken, genç bireylerde yaklaşık beş kat kadar artırmaktadır (56). PFO kaynaklı inmelerin mekanizması, paradoksal emboli, PFO veya atriyal septal anevrizma üzerindeki lokal trombüsten embolizasyon, paroksizmal aritmiler veya beraberinde hiperkoagülabilité gibi nedenlerle açıklanabilmektedir (17).

Sigara, alkol ve madde kullanımı

Sigara kullanımı ile inme arasında güçlü bir ilişki olduğu bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur. Halihazırda sigara içen bireyler, ömür boyu sigara içmeyenlere veya 10 yıldan uzun süredir sigarayı bırakmış olanlara kıyasla, en az 2 ila 4 kat daha fazla inme riskiyle karşı karşıyadır (57). Ayrıca, pasif içicilik de inme için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (58). Sigaranın içeriğindeki kimyasallar, vasküler endotelial hasar ve inflamasyonu tetikleyerek ateroskleroza hızlandıran serbest radikal oluşumunu artırmaktadır. Bunun yanı sıra, sigara kullanımı fibrinojen seviyesini, platelet agregasyonunu ve hematokrit düzeyini artırırken, karboksihemoglobin seviyesini yükseltir ve HDL kolesterol düzeyini düşürür. Tüm bu faktörler, inme riskini artıran etkenlerdir. Sigara, erken dönemde aterosklerotik damarlarda trombüs oluşumuna sebep olurken, geç dönemde ateroskleroz yükünü artırarak inme riskini daha da yükseltir (57,59).

Alkol, genç inme serilerinde sıkça bildirilen ancak iyi bir şekilde dökümanté edilmemiş risk faktörlerinden biridir. Alkol tüketimi ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki karmaşıktır ve tüketilen alkol miktarı, sosyo-ekonomik durum, yaş, cinsiyet, genetik gibi birçok faktör bu ilişkide rol oynar (60). Düşük miktarda alkol tüketimi (özellikle üzümün yüksek flavonoid içeriği nedeniyle kırmızı şarap tüketimi; kadınlarda günde 1 kadeh, erkeklerde günde 1-2 kadeh), mortalite, koroner arter hastalığı (KAH), KY ve inme riskini azaltabilir (60). Hafif düzeyde alkol alımı, platelet agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltarak; HDL kolesterol, endojen doku plazminojen aktivatör düzeylerini ve insülin duyarlılığını artırarak inme riskini azaltmaktadır (59). Ancak yüksek miktarda ve uzun süreli alkol tüketimi, inme riskini artırır (60). Alkolün inme riskini artırma mekanizmaları arasında kardiyak aritmiler, kardiyak duvar hareket bozuklukları, HT

indüksiyonu, vazokonstriksiyon nedeniyle serebral kan akımında azalma ve platelet agregasyonunda artış, dolayısıyla hiperkoagülabiliteye zemin hazırlama yer alır (61).

Kokain, amfetamin, eroin, opioidler, anabolik steroidler, sempatomimetikler gibi pek çok ilaç ve madde kullanımının hem iskemik hem de hemorajik inme riskini artırdığı bilinmektedir (62). Bu ilaçlar ve maddeler, kan basıncı değişiklikleri, artmış ateroskleroz, hiper/hipokoagülabilité, kardiyak aritmiler ve MI gibi pek çok mekanizma üzerinden inme riskini artırabilmektedirler. Ayrıca, bu maddelerin kullanımı, enfektif endokardite sekonder embolizasyona da yol açabilmektedir. Bu durum, trombüslerin kalp odalarından beyne doğru embolize olmasına sebep olabilir, bu da inme riskini önemli ölçüde artıran bir faktördür (63).

Malignite

Kanser hastalarında inme, sık görülen ve hastaların prognozunu önemli ölçüde kötüleştiren bir durumdur (64). İsveç'te yapılan bir çalışmada, kanser tanısı alan hastaların ilk 6 aylık takiplerinde iskemik inme riskinin 1,6 kat arttığı belirlenmiştir (65). Kanser inmeye yol açma mekanizmaları arasında; arteriyel ve venöz emboli, bakteriyel olmayan trombotik endokardit, tümörün doğrudan etkileri, kemoterapiye bağlı toksik etkiler ve radyoterapinin yol açtığı damarsal etkiler bulunmaktadır (66). İnme görülme oranının en yüksek olduğu kanser türleri ise akciğer, pankreas, kolorektal, meme ve prostat kanserleridir (67).

Obstruktif uyku apne sendromu

OUAS, apne ve hipopne atakları ile seyreden ve uyku sırasında solunum bozukluklarına yol açan en yaygın durumlardan biridir (68). OUAS, inme için kanıtlanmış bağımsız bir risk faktörüdür ve inme riskini yaklaşık iki kat artırdığı düşünülmektedir (69). OUAS, ritim bozuklukları, HT, hematolojik bozukluklar gibi sağlık sorunlarının sıklığını artırarak ve sistemik embolizasyona zemin hazırlayarak inme riskini artırabilir (70). İnme gelişimine yol açan mekanizmalar arasında serbest oksijen radikallerinin artışı, proinflatuvar sitokinlerin salınımı, endotel disfonksiyonu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve kan basıncı yükseklikleri yer almaktadır (71).

Migren

Auralı migreni olan bireylerde, migreni olmayanlara kıyasla inme riskinin iki kat arttığı tespit edilmiştir (72–74). Ancak aurasız migren ile inme riski arasındaki ilişki henüz net olarak belirlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada, inme ile migrenin ortak bir genetik temele sahip olduğu gösterilmiştir (75). Sigara kullanımı ve migrenin birlikteliği inme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Sigara içen ve migreni olan kişilerde inme riski 10 kat artarken, OKS kullanımı ve migren birlikteliği bu riski 17 kat; sigara, OKS kullanımı ve migren birlikteliği ise inme riskini 30 kat artırmaktadır (76).

Genetik trombofili

Trombofilik bozukluklar, inme gibi kardiyovasküler olayların riskini artırabilen genetik faktörler arasında yer almaktadır. Bu bozukluklar arasında faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri, ayrıca antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) sayılabilir (77). Trombofili, özellikle belirli durumlar söz konusu olduğunda araştırılması gereken bir faktördür. Örneğin, provoke edilmemiş veya beklenmedik bölgelerde gelişen venöz tromboembolizm öyküsü, ailede venöz tromboembolizm öyküsü, 45 yaş altı emboli öyküsü ve sık tekrarlayan inme öyküsü olan hastalarda trombofili araştırılması önerilmektedir (78). Son yıllarda, trombofili testlerinin daha basit, ucuz, hızlı, güvenilir ve yaygın olarak kullanılabilir hale gelmesiyle, bu tür bozuklukların saptanma oranı artmıştır (77).

2.1.5. Serebrovasküler anatomi

Beyin, vücudun en karmaşık ve metabolik açıdan en aktif organlarından biridir. Bu organ, enerji substratlarını sağlamak, istenmeyen metabolitleri uzaklaştırmak ve homeostatik dengeyi korumak amacıyla karmaşık bir damar sistemi ile donatılmıştır (79). Beyin arteriyel sistemi, anatomik pozisyona göre anterior ve posterior serebral dolaşım olarak incelenebilir (80).

Ortak karotid arterler (CCA); boyunda, genellikle tiroid kıkırdağının üst sınırında yer alır ve posteriorda seyreden internal karotid arter (İCA), anterior ve lateral yönlerde seyreden eksternal karotid arter (ECA) dallarını verir. İCA'lar farinksin arkasından geçerek boyunda dal vermeden devam ederler ve kafatasına girdikten sonra petröz kemik içindeki karotis kanalında S şeklinde bir eğri oluştururlar. Bu bölgeye "karotis sifonu" denir ve burada

İCA'nın üç bölümü bulunur: intrapetroz bölüm, kavernöz sinüs içinde yer alan intrakavernöz bölüm ve supraklinoidal bölüm. İCA'lar, genellikle klinoidal segmentten, bazen de intrakavernöz segmentten anteriordan oftalmik arter dalını verir. İCA'lar, daha sonra dura materi delerek proksimal supraklinoid kısımlarından çıkan anterior koroidal ve posterior komünikan arterleri verir. İntrakraniyal İCA'lar, medialde seyrederek anterior serebral arter (ACA) ile lateralde seyrederek orta serebral arter (MCA) olarak sonlanır. ACA'lar medialde seyreder, longitudinal fissürün ardından korpus kallozum üzerinde posteriora doğru ilerler. Anterior komünikan arter, sağ ve sol ACA'ları birbirine bağlar, bu da ACA'lardan biri hipoplazik olduğunda veya tıkanıldığında kollateral dolaşımın sağlanmasına yardımcı olur (81). ACA infarktları oldukça nadirdir ve tüm serebral infarktlar arasındaki oranı %0,5-3 arasında değişmektedir (82). MCA'lar, lateral olarak seyrederek bazal ganglionlara ve internal kapsüle lentikülostriat arter dallarını verir. Sylvian fissüre ulaşırken, MCA'nın horizontal segmentinin en distal kısmından çıkarak superior ve inferior bölümlerine ayrılır (81). MCA, akut iskemik inmede en sık tutulan damarsal yapıdır ve tüm inmelerin yarısından fazlası bu arterden kaynaklanmaktadır (83).

Posterior dolaşım, anterior dolaşımdan çok daha küçük boyutludur, ancak beyin sapının beslenmesini sağladığı için oldukça kritiktir; çünkü beyin sapı, bilincin, hareketin ve duyuvarın yer aldığı stratejik bir yapıdır. Posterior dolaşım, anterior dolaşımdan çok daha farklıdır. Asimetrik ve hipoplazik arterlerin görülme sıklığı daha yüksektir, beslenme değişkenliği daha fazladır ve fetal dolaşım paternlerinin korunma olasılığı da artmıştır. Posterior dolaşımın proksimal kısımları farklıdır; sağ tarafta subklavyen arter, ön ve arka dolaşımı besleyen ortak bir kanal olan brakiosefalik arterden çıkar. Sol tarafta ise subklavyen arter doğrudan aortik arkten çıkar. Subklavyen arterin ilk dalı olan vertebral arterler (VA), intravertebral foramen içinde ilerleyerek altıncı veya beşinci servikal vertebranın transvers foramenlerine girene kadar yukarı doğru seyreder ve dura materden geçerek foramen magnumdan beyin içine girer. VA'ların intrakraniyal kısımları, posterior ve anterior spinal arter dalları ile posterior inferior serebellar arterleri verir. VA'lar birleşerek baziler arteri oluşturur; baziler arter, orta hatta klivus boyunca uzanır ve pontomesensefalik kavşakta terminal posterior serebral arter (PCA) dallarına ayrılmadan önce, bilateral anterior inferior serebellar arter ve superior serebellar arter dallarını verir (81). Beyin sapı infarktları tüm inmelerin %10-15'ini oluştururken (84), serebellar infarktlar ise tüm inmelerin %1-4'ünü oluşturur (85). PCA inmeleri ise tüm iskemik inmelerin %10-26'sını oluşturur (86).

Willis çemberi, anterior komünikan arter aracılığıyla her iki tarafın anterior serebral dolaşimleri arasında ve posterior komünikan arter aracılığıyla hem anterior hem de posterior serebral dolaşimler arasında bağlantı sağlar. Bu anatomik yapı, beyin arterleri arasındaki kollateral bağlantıları oluşturarak kan akışının düzenlenmesine yardımcı olur (81).

2.1.6. İskemik inme patofizyolojisi ve etiyolojisi

İskemik inme patofizyolojisi

Beyin, insan vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturmasına rağmen, metabolik ihtiyaçların yaklaşık %25'ini karşılayan son derece aktif bir organdır. Bu yüksek metabolik ihtiyaç, beynin sürekli bir oksijen ve besin maddesi akışına ihtiyaç duymasına yol açar. Beynin kan akışı, serebrovasküler otonüregülasyon adı verilen karmaşık bir homeostatik mekanizma ile düzenlenir ve bu süreç beyin dokusunun her 100 gramı başına dakikada yaklaşık 50 ml kan akışının korunmasını sağlar. Bu kan akışının bozulması, serebral işlev bozukluğu ve hasarına yol açabilir ve en yaygın şekilde serebral iskemiyi sonuçlanır. Serebral iske mi, genellikle beynin bir alanını besleyen atardamarın aniden tıkanması veya kısmi daralması sonucu ortaya çıkar. Ayrıca, ani kan basıncı düşüşleri gibi hemodinamik bozukluklar da serebral perfüzyonu azaltarak iskemiyi yol açabilir (87–89).

Serebral perfüzyonun bozulması, beynin oksijen, glukoz ve lipit gibi temel besin maddelerinin eksikliğine yol açarak beyin parankiminin nekrozuna neden olur. Bu süreç, çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla açıklanabilir. İskemik hasar, eksitotoksisite, oksidatif stres ve inflamasyon gibi mekanizmalar aracılığıyla daha da derinleşir. İskemik nöronal hasar, beyin hücrelerinde büyük miktarda glutamat salınımına neden olur. Bu glutamat, NMDA(N-Metil-D-Aspartat) reseptörlerini aşırı derecede uyarır ve hücrelere fazla miktarda kalsiyum girmesine yol açar, bu da nöronların ölümüne neden olan eksitotoksisiteyi tetikler. Reperfüzyon sonrası, hasar görmüş nöronlar ve astrositler reaktif oksijen ürünleri üretir. Bu ürünler hücre sel yapıları ve DNA'yı daha fazla hasara uğrattırırken, glutatyon gibi temel antioksidanları da tüketir. Kritik derecede hasar görmüş nöronlar ve nöron kalıntıları, inflamasyon sürecini başlatır. Oksidatif stres ve inflamasyon, kan-beyin bariyerini zayıflatarak, nötrofiller ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin serebral parankime geçişine olanak sağlar. Bu hücreler iskemik dokuda birikerek mikroglia hücrelerini aktive eder. Mikroglialar, ölü doku ve hücre sel kalıntıları temizler, ancak bu süreç aynı zamanda daha fazla inflamasyon ve hücre ölümüne yol açabilir. Bu patofizyolojik süreç, hücre ölümünü

hızlandıran ve beyin dokusunu daha fazla hasara uğratan inflamatuvar bir zincir reaksiyonu başlatır. Ancak, bu süreç, aynı zamanda iyileşme ve doku onarımı için gerekli bazı yararlı işlevleri de yerine getirir, bu nedenle iyileşme potansiyeli de taşıdığı düşünülmektedir (90).

Sonuç olarak, serebral kan akışının kesilmesi, beynin ihtiyacı olan oksijen ve glukozun kaybına yol açar; bu durum, bozulmuş ATP sentezi ve enerji eksikliği, ayrıca bozulmuş iyon homeostazı ve asit-baz dengesizliği ile sonuçlanır. Tüm bu işlev bozuklukları; beyin ödemi, nöroinflamasyon ve nöronal hücre ölümü gibi serebral nöropatolojik değişikliklere neden olur ve ciddi nörolojik bozuklukların temelini oluşturur (91).

İskemik inme tedavisinin hedefi ise rekanalizasyon sağlayarak ve reperfüzyonu iyileştirerek, çeşitli nöropatolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkan bu serebral nöronal hasarı azaltmaktır. İskemik inme tedavisinin temel hipotezi, serebral arter tıkanığında, hipoperfüze olmuş beyin dokularının kalıcı infarktüs riski altında olduğu, ancak bu dokuların kan akışının hızla geri kazanılmasıyla etkili bir şekilde kurtarılabilirliği. Bu dokular, iskemik penumbra alanlarıdır ve yaklaşık 40 yıl önce tanımlanmıştır. İskemik penumbra kavramı, iskemik inmeden sonra beyin bölgesinin bir kısmının potansiyel olarak kurtarılabilir olduğunu ve geri dönüşümlü iskeminin geri dönüşümsüz infarkta geçişinin dinamik bir süreç olduğunu vurgular. Etkili reperfüzyon sağlandığında, iyileşme kapasitesine sahip bu hipoperfüze beyin dokusunu kurtarmak ve klinik sonuçları iyileştirmek, artık tüm akut iskemik inme tedavilerinin yerleşik bir ilkesidir (92–95).

İskemik inme etiyolojisi

İskemik inme, bir veya birden fazla etiyolojinin neden olabileceği karmaşık bir hastalıktır. Tanı teknolojisindeki gelişmeler sayesinde, inme hastalarında inmenin altında yatan potansiyel nedenleri saptamak daha kolay hale gelmiştir. İskemik inme sınıflandırmasının temel hedefleri; doğru tanı koymak, hızlı tedavi sağlamak ve belirlenebilen farklı özelliklere sahip alt gruplarda gelecekteki riskleri tahmin etmektir (7). Modern nöropatoloji ve nöroradyolojinin gelişmesiyle birlikte birçok yeni etiyolojik inme sınıflandırma sistemi tanımlanmıştır. Şu anda, uluslararası alanda en yaygın kabul gören iskemik inme sınıflandırma sistemi, TOAST sınıflandırmasıdır (96). TOAST sınıflandırması beş ana alt tipten oluşmaktadır: Büyük arter ateroskleroza, kardiyoembolizm, küçük damar oklüzyonu, diğer nedenlere bağlı inmeler, ve nedeni belirlenemeyen inme (7).

Büyük arter aterosklorozu

Büyük arter aterosklorozuna bağlı inmeler, akut iskemik inmelerin %30 ila %43 arasında değişen önemli bir kısmını oluşturur (97). Ateroskleroz için risk faktörleri arasında, genel popülasyondaki gibi arteriyel HT, hiperlipidemi, DM, sigara kullanımı, obezite, alkol tüketimi ve radyasyon sayılabilir (98). TOAST sınıflandırmasına göre, lezyonun büyük arter aterosklorozuna bağlı geliştiğini söyleyebilmek için lezyon boyutunun 15 mm'den büyük olması ve semptomdan sorumlu damarda görüntüleme yöntemleriyle kanıtlanmış %50'den fazla darlık olması gerekir. Ayrıca, kardiyak embolizm kaynağının bulunmaması gerekir. Ateroskleroz, genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha az sıklıkla görülür (98–100).

Büyük arter aterosklorozuna bağlı inmeler sıklıkla servikal veya proksimal intrakraniyal arterlerin aterosklerozundan kaynaklanır (97). Bu nedenle, tanıda damarların değerlendirilmesi kritik önem taşır. Ekstrakraniyal arterlerin aterosklerozuna sekonder infarktların, düşük kan akımı veya arterden artere emboliler veya bunların kombinasyonu sonucu oluştuğu bilinmektedir. Arterden artere embolilerin bu mekanizmaya daha büyük katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Proksimal intrakraniyal vasküler hastalık da büyük arter aterosklorozu kapsamındadır. Bu vakalarda, inme patogenezi ile ilgili olarak arterden artere emboli, in situ tromboembolizm ve hemodinamik bozulma dahil olmak üzere birden fazla mekanizma öne sürülmektedir (101).

Karotis aterosklerozundan kaynaklanan anterior dolaşım infarktları en sık MCA'yı tutar (97). Bu tür infarktlar, tipik olarak anterior parietal lob, posterior frontal lob ve superior temporal lob dahil olmak üzere beynin merkezi kısımlarını içerir. Willis çemberi, önemli bir anastomoz bölgesidir ve buranın sağlam olması sayesinde ACA sulama bölgesi sıklıkla iskemiden korunur (102). Posterior dolaşımında aterosklerotik daralma için sık tutulan bölgeler arasında VA'ların ve subklavyen arterlerin proksimal orijinleri, intrakraniyal VA'ların proksimal ve distal uçları, baziler arter ve PCA'ların orijinleri yer alır (81). Vertebrobaziler sistemi etkileyen büyük damar aterosklorozu, spesifik bir dizi görüntüleme paterni oluşturabilir. Örneğin, proksimal veya orta baziler arter tıkanıklığı durumunda, genellikle ponsun yanı sıra serebellum, bilateral inferomedial temporal loblar, oksipital loblar ve posterior talamusta büyük infarktlar görülür. Distal baziler oklüzyonlar genellikle mezensefalon ve talamusu içerir; bu, büyük damar aterosklorozu olan olgularda bilateral infarktüslerin görüldüğü birkaç durumdan biridir (103).

Borderzone infarktlar eksternal, internal ve posterior borderzone infarktları olmak üzere üçe ayrılabilir. Eksternal borderzone infarktları, ACA, MCA ve PCA sulama alanları arasındaki bölgelerde meydana gelen kortikal infarktlardır. Bu infarktların nedeni ile ilgili hakim olan teori, embolik durumlar ve hipoperfüzyonun kombinasyonu olduğu yönündedir (104,105). İnternal borderzone infarktları daha çok proksimal stenozlardan veya hemodinamik bozulmadan kaynaklanır, çünkü bu bölgeleri besleyen lentikülostriat damarlar düşük perfüzyon basıncına sahiptir (106). Posterior borderzone infarktları daha az yaygındır (105–107).

Kardiyoembolizm

Kardiyak emboliden kaynaklanan inmeler, akut iskemik inmelerin %20 ila %31'ini oluşturur (84,97). Kardiyak emboliye bağlı iskemik inmeler, diğer etiyojilere bağlı inmelere oranla daha şiddetli kliniklere neden olur (50). HT ve dislipidemi gibi risk faktörlerinin tedavisi geliştikçe, kardiyak embolik inmelerin diğer inme nedenleri arasındaki oranının artması beklenmektedir (108). Kardiyoembolizmden kaynaklanan infarktlar, manyetik rezonans (MR) görüntüleme de çoğunlukla birden fazla vasküler bölgeyi içeren ve genellikle bilateral olan difüzyon kısıtlılıkları şeklinde görülür. Bu patern tanımlandığında, ek tanısal görüntüleme de dahil olmak üzere kardiyak açıdan hastaya ileri incelemelerin yapılması kritik önem taşır. Kardiyoembolik hastalığın AF, sol ventrikül trombüsü ile birlikte MI ve enfektif veya enflamatuvar endokardit gibi çeşitli nedenleri vardır (84,97). Kardiyoembolik inmelere risk faktörleri, TOAST sınıflandırmasına göre yüksek ve orta derece risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. TOAST sınıflamasına göre kardiyembolik risk faktörleri

Yüksek Dereceli Risk Faktörleri	Orta Dereceli Risk Faktörleri
Mekanik Protetik Kapak	Mitral Annulus Kalsifikasyonu
AF'li Mitral Stenoz	Mitral Stenoz
Atriyal Miksoma	Patent Foramen Ovale
Yeni Geçirilmiş MI(< 4 hafta)	Hipokinetik Sol Ventriküler Segment
Akinetik Sol Ventriküler Segment	Koroner İskemi (>4 hafta,< 6 ay)
Enfektif Endokardit	Mitral Valv Prolapsusu
İntrakardiyak Trombüs	Konjestif Kalp Yetmezliği
Dilate Kardiyomyopati	Atrial Septal Anevrizma
AF	
Hasta Sinüs Sendromu	

Klinik olarak, ileri yaş grubunda AF ve KAH en sık kardiyembolik nedenler olarak saptanırken, genç hastalarda PFO, protetik kapak, romatizmal kapak hastalığı, mitral valv prolapsusu (MVP) ve atriyal septal anevrizma gibi faktörler daha sık görülmektedir. Genç inme hastalarında kardiyembolik inme oranının %10 ile %34 arasında olduğu bildirilmiştir (32,109). Kardiyembolik inme risk faktörleri arasında yer alan KY, dünya çapında yaklaşık 26 milyon kişiyi etkilemektedir (110). Bölgesel staz, hiperkoagülabilité durumu ve muhtemelen teşhis edilmemiş AF, KY hastalarını kardiyak trombüse yatkın hale getiriyor gibi görünmektedir (111,112). Sonuç olarak, bu hastalar genel popülasyona göre en az 3 kat daha yüksek inme riskiyle karşı karşıyadır (53).

Küçük damar oklüzyonu

Küçük damar oklüzyonuna bağlı inmeler, tüm inmelerin %10 ila %23'ünü oluşturmaktadır (97). İlk kez inme ile başvuran hastaların %16-22'sinde küçük arter oklüzyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir (113). Vasküler patolojiler, vazospazm veya

kardiyoembolik nedenler dışlandığında, 20 mm'den küçük infarktların küçük arter oklüzyonları nedeniyle geliştiği söylenebilir (114). Kronik HT, DM ve diğer genetik faktörler, lipohyalinoz veya arterioskleroz nedeniyle damar duvarlarında kalınlaşma meydana getirir (115). Sonuç olarak, bu penetran arterlerdeki tıkanıklık, bu damarların beslediği bölgelerde küçük infarktüsler ile sonuçlanır (116).

Laküner infarktüslerin anatomik dağılımı genellikle globus pallidus, putamen, talamus ve kaudat nukleus gibi bazal ganglion alanları; internal kapsül ve korona radiata gibi subkortikal beyaz cevher yapıları ile ponsta yer almaktadır. Bu anatomik bölgeler, lentikülostriat arterler, anterior koroidal arter, talamoperforan arterler, baziler arterin paramedian dalları ve ACA'dan çıkan Heubner rekürren arteri tarafından beslenmektedir (117). Görüntüleme, infarktüsün nedeni olarak küçük damar hastalığını düşündürebilecek sekonder bulgular arasında kronik laküner infarktüslerin varlığı, serebral mikrokanamalar, beyaz cevher iskemik hastalığı, belirgin perivasküler boşluklar ve serebral atrofi yer alır (13).

Laküner infarktüsler küçük infarktüsler olduğu için prognozu, diğer inme türlerinden daha iyidir. Laküner infarktüslerle ilgili yapılan çok sayıda popülasyona dayalı epidemiyolojik çalışma, laküner infarktüsü olan hastaların, laküner olmayan infarktüsü olanlara göre önemli ölçüde daha iyi hayatta kalma oranı gösterdiğini kanıtlamıştır (113).

Diğer nedenlere bağlı inmeler

Klinik ve görüntüleme yöntemleriyle iskemik inme tanısı konulmuş ancak ateroskleroz, kardiyoembolizm ve küçük damar oklüzyonu özelliklerini taşımayan, inmeye neden olabilen diğer etiyolojilere sahip hastalar bu gruba dahil edilir ve bu grup, iskemik inmelerin yaklaşık %2 ila %11'ini oluşturur (97,118). Bu grup, arteriyel diseksiyonlar, vaskülopatiler, hiperkoagülabilité durumları, hematolojik bozukluklar, genetik hastalıklar ve diğer belirlenebilen inme nedenlerini temsil eder (119).

Arteriyel diseksiyonlar, 3/100.000 görülme sıklığı ile bu grupta en sık görülen etiyolojik grubu oluşturur. Genç hastalarda aterosklerozdan sonra beyni besleyen arterlerde en sık görülen damarsal patoloji arteriyel diseksiyonlardır (32,120). Diseksiyona yatkınlık yapan durumlar arasında major veya minör travmalar, Ehlers-Danlos sendromu ve fibromusküler displazi gibi genetik nedenler ve enfeksiyonlar sayılabilir (27,120). İnme, diseksiyon bölgesinde oluşan trombüsten distal emboli ya da intramural hematoma lümeni daraltmasına

sekonder gelişmektedir. VA diseksiyonları, İCA diseksiyonlarına göre daha sık görülmektedir (121). Genellikle fokal defisit ve baş ağrısı veya boyun ağrısı ile başvuran genç hastalarda görülür ve sıklıkla travma gibi olası bir tetikleyici faktör vardır (122,123). Vasküler görüntüleme, diseksiyon flebi ve diseksiyona bağlı darlık veya tıkanıklığı değerlendirmek için kritik öneme sahiptir (119).

Diseksiyonlardan sonra belirlenebilen diğer inme nedenleri arasında en sık bildirilenler, AFAS ve vaskülitlerdir. AFAS, antikorlar aracılığıyla arteriyel veya venöz trombozlara neden olabilen iyi tanımlanmış bir inme nedenidir (124). AFAS, bağımsız olarak görülebildiği gibi, sistemik lupus eritematoz (SLE) seyrinde de gözlemlenebilir (125). Kollajen vasküler bir hastalık olan SLE, küçük damar vaskülopatisine yol açarak nonspesifik infarktüs paternleri oluşturur. Çoğu zaman infarktüs, vaskülitten ziyade kalp kapak hastalığı (Libman-Sacks endokarditi), hiperkoagülabilité, HT ve steroid tedavisine bağlı ateroskleroz ve venöz tromboz gibi hastalığa ait sekonder nedenlerden kaynaklanır (126).

Vaskülopati yaparak inmeye sebep olan diğer hastalıklar arasında santral sinir sisteminin primer anjiiti, granülomatozis polianjitis, poliarteritis nodosa ve sarkoidoz da sayılabilir. Bu hastalıklar, özellikle distal damarları tutarak derin doku tutulumu olmadan kortikal infarktüslere neden olur ve bu infarktüslerin hemorajik özellik göstermesi olasıdır (127).

Sjögren sendromu, kollajen vasküler hastalıklar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ensefaliti ve radyasyon vaskülopatilerine bağlı infarktlar derin gri yapılar, beyaz madde ve subkortikal bölgelerde görülebilir. Bu lezyonlar genellikle daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve hızlı ilerleme gösterir (127).

Baziler menenjit ve tüberküloz; arteriyel spazm ve proksimal damarlarda vazokonstriksiyona neden olarak infarktüse yol açabilir, arka dolaşım tutulabilir ve perforan damarların tutulmasıyla bazal gangliyon ve talamik infarktlara da yol açabilir (128). Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae ve Staphylococcus aureus kaynaklı akut septik menenjitlerin de vazospazma yol açarak infarkta neden olduğu bildirilmiştir (129,130).

Neoplazma sekonder vasküler invazyonun sonucu olarak da vaskülopati meydana gelebilir. İnfarkta neden olan neoplazm genellikle lenfomadır ve bunlar arasında en yaygın

sebebi non-Hodgkin lenfomadır. İnfarktlar, korpus kallozum ve periventriküler beyaz cevheri içerebilir (116,131). Neoplastik vaskülopatinin daha az yaygın nedenleri arasında multipl miyelom, T-hücreli lösemi ve hairy cell lösemi yer alır (119).

Yapılan meta-analizler, protein C, protein S, antitrombin III eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve MTHFR (Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz) gen mutasyonları gibi herediter trombofili nedenlerinin, özellikle genç bireylerde iskemik inmelede de içeren arteriyel olaylarla ılımlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Koagülopatiler ya da hematolojik bozuklukların, genç popülasyondaki iskemik inmelerin %4-17'sinden, tüm iskemik inmelerin ise %1'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (132,133).

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), Notch3 gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan, erişkin yaşta başlayan, migren, subkortikal infarktlar, duygudurum bozuklukları ve ilerleyici kognitif bozukluklarla karakterize genetik bir hastalıktır. Bu hastalık, serebral mikrovasküler yapılarda ilerleyici duvar kalınlaşması, fibrozis ve damar lümeninde daralma ile sonuçlanır, bu da kronik infarktlara yol açar (134–136). MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes), mitokondrial DNA'da mutasyon sonucu gelişen; 40 yaş öncesi inme, ensefalopati, nöbet ve demans ile karakterize bir hastalıktır. Kanda laktik asidoz, MR görüntülemesinde ise tipik olarak oksipital lobun tutulduğu ve herhangi bir damar alanına uymayan infarktlara neden olur (137).

Moyamoya hastalığı, intrakraniyal İCA ve proksimal dallarının ilerleyici darlığı veya tıkanması ve ardından anormal şekilde gelişen kollateral damarlarla karakterize, aterosklerotik olmayan bir serebrovasküler yapısal anormalliktir. Moyamoya terimi (Japonca'da 'duman pufu' anlamına gelir), stenotik damarlara bitişik olarak gelişen anormal vasküler kollaterallerin serebral anjiyografideki görünümünü ifade eder. İskemik ve/veya hemorajik inmeler, nöbetler ve bilişsel bozukluklar, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülebilir (138). Moyamoya ile ilişkili iskemik inme, genellikle çocuklar ve genç erişkinler arasında görülürken, hemorajik inme daha çok yaşlı hastalarda görülür (139).

Orak hücreli anemi (OHA) de inmeye neden olabilmektedir. OHA'lı hastalarda genel inme prevalansının %3,75 olduğu, homozigot olgularda ise bu oranın %11'e çıktığı ve sessiz infarktların da dahil edilmesiyle bu oranların daha da arttığı belirtilmiştir (140). OHA, viskozite artışı ve mikrosirkülasyonda tıkaçlar oluşmasına yol açar. OHA olgularında inmenin

patofizyolojisinin, İCA supraklinoid segmenti ile ACA ve MCA proksimalini tutan büyük damar vaskülitine sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu tür vaskülopatik lezyonlar, OHA ve inmeli hastaların %80'inin anjiyografilerinde gözlemlenmiştir (141,142).

Nedeni belirlenemeyen inmeler

Vasküler görüntüleme, hematolojik ve genetik incelemelerde sağlanan tüm gelişmelere rağmen, birçok genç inme çalışmasında hala nedeni bilinmeyen inmeler en sık etiyolojik grubu oluşturmaktadır (32). İnme vakalarının yaklaşık %25'inde etiyoloji bilinmemektedir; bu, klinik açıdan önemli bir noktadır çünkü ikincil önleme stratejilerinin etkinliği genellikle altta yatan nedenin doğru ve zamanında tanımlanmasına bağlıdır (143). Hastalar, birden fazla inme nedeni tespit edildiğinde veya hiçbir inme nedeni bulunamadığında bu kategoriye dahil edilir. Geleneksel kardiyak görüntüleme, kardiyak çalışma veya vasküler görüntüleme ile gözden kaçabilecek nedenler, kriptojenik inmenin potansiyel sebepleri olarak değerlendirilmelidir. Bu tür nedenler arasında çeşitli kanserler, PFO, aortik ark ateroskleroza, paroksizmal AF veya karotis arterlerin stenoz oluşturmayan ateroskleroza yer alır (144,145).

İnme etiyolojisinin saptanamamasının nedeni, hastaların yetersiz tetkik edilmesi ve tetkik zamanlamasının doğru olmaması olabilir. Özellikle hastaların tetkik zamanlaması çok önemlidir. Geçici ya da çabuk iyileşebilen bazı nedenler, örneğin enfeksiyonlar, vazospazm, kardiyoembolizme yol açan AF atakları ve diseksiyon; erken dönemde tetkik edilmediklerinde saptanamayabilir. AFAS için antifosfolipid antikorları ve trombositopeni için platelet sayısı gibi fluktuasyon gösterebilen bazı biyolojik testlerin tekrarlanması gerekebilir (146).

Nedeni belirlenemeyen inmelerin 10 yıllık nüks riskinin %30 kadar yüksek olduğu tahmin edildiğinden, potansiyel inme nedenlerine yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Tanısal çalışmalar, hedeflenen tedavilerden muhtemelen fayda görecektir hastaları belirlemeyi amaçlamalı ve hasta faktörleri ile klinik özelliklere odaklanmalıdır (147).

2.1.7. Akut iskemik inmede tanı yöntemleri

Görüntüleme

İnme, ölümler ve uzun süreli sakatlıkların önemli bir nedenidir. Yapılan çalışmalarda uygun tedavi verilmediğinde her geçen dakikada 1,8 milyon nöronun öldüğü gösterilerek 'zaman beyindir' sözünün gerçekliği kanıtlanmıştır (148). Bu nedenle, inme sonrası erken tanı ve tedavi için beyin ve damar görüntüleme mutlaka yapılmalıdır. Bu sayede, iskemik inme hemorajik inmeden ve inme taklitçisi diğer durumlardan ayırt edilir ve inmenin tipi ile çoğunlukla nedeni belirlenir (149). Nörogörüntüleme sayesinde hızlı tedavi gerektirecek iskemik durumlar tespit edilerek hipoperfüze bölge belirlenir, tedavi planı yapılır, komplikasyonlar değerlendirilir ve prognoz tahmini yapılabilir (148).

Bilgisayarlı tomografi (BT):

Kontrastsız kraniyal BT, akut inmenin acil değerlendirilmesinde ilk basamak tanı testidir. Klinisyenlerin serebral iskeminin erken belirtilerini değerlendirmesi ve BT'yi yorumlaması, endovasküler tedavinin veya MR görüntülemenin yapılabileceği merkezlere uygun yönlendirmelerin yapılabilmesi açısından kritik öneme sahiptir (150). BT, parankimal kanamayı kesin olarak dışlar (151). Ayrıca iskemik inme ile benzer kliniğe neden olabilen subdural hematoma, vasküler malformasyon ve venöz oklüzyon gibi patolojiler de BT ile kolaylıkla dışlanabilmektedir (152).

BT, 24 saat ulaşılabilir olması, genel durumu kötü olup monitör ve mekanik ventilatör cihazına bağlı hastalarda uygulanabilmesi, hızlı görüntü elde edilmesi, metalik implant gibi kontrendikasyonların sınırlama oluşturmaması ve hızlı yorumlanabilir olması nedeniyle öncelikli olarak tercih edilir (153). BT, erken iskemik değişiklikler için MR'dan daha az duyarlıdır ancak MR ile benzer derecede spesifiktir. Orta ila şiddetli inmesi olan hastaların üçte ikisinde ilk birkaç saat içinde BT'de iskemik değişiklikler gözle görülürken, hafif inmesi olan hastaların %50'sinden fazlasında, özellikle inmenin ilk birkaç saati içinde BT'de görünür iskemik lezyon bulunmamaktadır (149).

Hipoperfüzyon nedeniyle beyin parankiminde inmeden sonraki ilk saatlerde sitotoksik ödem gelişir ve ödem arttıkça BT'de gri-beyaz cevher sınırı belirsizleşir, hipodansite artar ve bazal ganglion ile insular korteksi seçmek zorlaşır. BT'deki diğer akut iskemi bulguları sulkal silinme, kitle etkisi, insular kurdele işareti ve hiperdens MCA olarak sayılabilir (152).

BT'deki erken iskemik değişikliklerin objektif olarak hesaplanabilmesi için ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT) skoru geliştirilmiştir. Bu skor, MCA sulama alanındaki anatomik bölgeleri 10 puanlık bir sisteme göre ayırmıştır (154). Puanlama sistemine göre ilk kesitte kaudat, lentiform nükleus, insular korteks, anterior, lateral ve posterior MCA korteksi olmak üzere 7 bölge; ikinci kesitte ise anterior, lateral ve posterior MCA korteksi olmak üzere 3 bölge değerlendirilir (123,155). Erken iskemik değişiklik gösteren her ASPECT bölgesi için toplam 10 olan puan 1 azaltılır. Böylece, 0 puan, hesaplama dahil edilen 10 bölgenin tamamında infarkt olduğunu gösterir. Bu skora sistemi, İV rtPA tedavisinin ve endovasküler tedavinin prognozunu tahmin etmesi bakımından oldukça ilgi gören bir skora sistemi. Daha yüksek ASPECT skoruna sahip hastalarda endovasküler tedavinin daha fazla fayda sağladığını öne süren birçok çalışma bulunmaktadır (154).

BT anjiyografi (BTA), BT'de kanama olmayan hastalarda iskemiye neden olan vasküler yapıları değerlendirmek için yapılmalıdır (156). BTA, akut, subakut ve kronik inmeli hastalarda intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapıların hızlı ve noninvaziv bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve vasküler darlık ve tıkanıklıklar hakkında önemli bilgi sunar (151). Ayrıca BTA, vaskülit, diseksiyonu, anevrizmaları veya anevrizma dışı vasküler patolojileri göstermede etkili bir tetkiktir. İyonize radyasyona ek olarak kontrast madde gerektirmesi ve buna bağlı kontrast nefropatisine neden olabilmesi en önemli dezavantajdır (156). BTA, intrakraniyal stenoz ve oklüzyonları tespit etmede, DSA (dijital substraksiyon anjiyografi) ile karşılaştırıldığında %97-%100 oranında duyarlılığa ve %98-%100 oranında özgüllüğe sahiptir. BTA'nın, tipik olarak distal vasküler lezyonlar için MRA'dan biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir (153).

Perfüzyon bilgisayarlı tomografi (PBT), serebrovasküler olay sonrası etkilenen ve korunan serebral parankimi göstermede etkili bir yöntemdir. PBT, etkilenen ve kurtarılabilir parankimi gösterebilse de hareket artefaktlarından çok etkilenmesi ve düşük sinyal-gürültü oranları nedeniyle kullanılabilirliği halen tartışmalıdır (157-159).

Manyetik rezonans görüntüleme

MR görüntüleme, akut inme kliniği ile başvuran hastalarda, BT'den sonuç alınmazsa özellikle önemlidir (151). Akut iskemik inmede konvansiyonel MR sekansları yetersiz kalmaktadır. MR, kalp pili olan hastalarda ve metal implantı olanlarda, kloströfobik ve

morbid obez hastalarda kullanılamamaktadır; ayrıca pahalı, uzun süren, ulaşılması nispeten daha zor, hareket artefaktlarına duyarlı bir tetkiktir (151,156).

İnmenin ilk 6 saatinde konvansiyonel MR sekanslarında bulgu olmayabilir. Bu durumda ileri MR görüntüleme sekanslarını kullanmak gerekir (156). Bu nedenle MR’da difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) ve fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sekansları infarkt değerlendirmede kullanılan temel görüntüleme yöntemleridir (160). İlk 6 saatte iskemik serebral dokuda sitotoksik ödem vardır. Bu durum MR görüntülerine difüzyon kısıtlanması olarak yansır. Bu DAG serilerinde hiperintens ve ADC haritasında hipointens olarak görüntülenir. FLAIR ise, sitotoksik ödemi gösteremeyeceğinden bu evrede bulgu olmayabilir (156). Akut infarkt için en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemi DAG’dır; akut iskemik lezyonları görüntülemeye kontrastsız BT veya diğer MR sekanslarından çok daha iyidir. DAG, iskeminin en erken saatlerinden itibaren infarkt bölgelerini tespit etmede yüksek sensitivite (%88-100) ve spesifiteye (%95-100) sahiptir (151).

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), intrakranial ve ekstrakranial damarların incelendiği bir görüntüleme yöntemidir; tıkanıklık ve darlıklar dışında, inme benzeri klinik yaratabilecek anevrizma, arteriovenöz malformasyon ve vaskülitler gibi patolojiler de bu tetkik ile gösterilebilir. Vasküler yapıları göstermede en sık kullanılan MR teknikleri özet olarak şöyledir: time-of-flight (TOF) MRA, faz kontrast MRA ve kontrastlı MRA’dır (161). Kontrastlı MRA görüntülemesinin doğruluk oranı, kontrastsız MRA görüntülemelerine göre daha yüksektir ve DSA’ya kıyasla spesifite ve sensitivitesi sırasıyla %86-97 ve %62-91’dir (151). MRA’nın DSA’ya üstünlüğü olarak non-invaziv olması ve diğer sekansları sayesinde parankimi inceleme olanağı vermesi sayılabilir. Ancak, özellikle cerrahi veya girişimsel işlemler tedavide gündeme gelecekse, BTA ve DSA incelemeleri çoğunlukla gerekmektedir (161).

MR perfüzyon (MRP), iskemiden etkilenen ve kurtarılabilecek alanın belirlenmesinde yeni bir yöntem olarak kullanılan önemli bir tetkiktir. Yapılan çalışmalarda penumbranın MRP ve DAG uyumsuzluğu kullanılarak belirlenebildiği gösterilmiştir (162,163). DAG’da difüzyon kısıtlılığı gösteren alanın MRP’de normal görüntülenmesi, buranın kurtarılabilir penumbra bölgesi olduğunu gösterir; aksine MRP’de DAG’a göre daha fazla alanın etkilenmesi, bu alanda infarkt riskinin arttığını gösterir (164).

Doppler ultrasonografi (USG):

Doppler USG, karotis arter stenozunun değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Asemptomatik popülasyonda karotis arter değerlendirilmesi için rutin olarak USG kullanılması önerilmez, ancak retinal ve serebral iskemiye bağlı semptom ve bulguları olup, fizik muayenede karotis arter üfürümü olan hastalarda USG yapılması önerilmektedir (165,166).

Karotis ve vertebral arter sisteminin karmaşık sayılabilecek anatomik yapısından dolayı, Doppler USG ile darlıkların değerlendirilmesi mükemmel bir görüntü kalitesi, yeterli teknik bilgi ve deneyim gerektirmektedir. Bu değerlendirmede altın standart arteriyografi olmasına karşın, Doppler USG tekniğinin arteriyografiye üstünlüğü invaziv olmaması, hemodinamik bilgi verebilmesi ve karotis duvar özelliklerinin değerlendirilebilmesidir. Böylece plak karakteri değerlendirilerek yüksek riskli plaklar saptanabilir (167,168). Ayrıca Doppler USG, diğer modalitelere göre daha ucuz, kolay tolere edilebilen ve gerektiğinde durumu ciddi olan hastaları yataklarında incelemek amacıyla cihazın taşınabildiği bir tanı yöntemidir (169). Ancak en önemli sınırlaması kullanıcıya bağlı olmasıdır (170).

Transkraniyal Doppler (TCD) USG, hem intrakraniyal hem de ekstrakraniyal arter hastalığının tespitinde kullanılabilir. TCD, karotid arter stenozunun intrakraniyal dolaşımı üzerindeki hemodinamik etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır ve intrakraniyal dolaşımdaki akış hızının, İCA stenozunun ciddiyetine bağlı olarak sıklıkla azaldığı tespit edilmiştir (171). TCD USG, karotid arter stenozu olan hastalarda mikroembolik sinyallerin varlığını değerlendirmek için de kullanılabilir. Embolik sinyaller, bağımsız olarak inme riskini, akut inme sırasında nüksü, semptomatik karotis lezyonunu ve karotis endarterektomi işlemi sonrası durumu öngörebilir. Embolik sinyallerin büyük arter hastalığı olan hastalarda daha sık olduğu, kardiyembolik inmede daha az sıklıkta olduğu ve laküner inmeli hastalarda ise minimal düzeyde olduğu veya hiç olmadığı bulunmuştur (172).

Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA):

Kateter anjiyografi, karotid arter darlıklarının değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (169). DSA, cerrahi girişimden sağlanan klinik fayda ile spesifik olarak korelasyon gösteren tek tanı yöntemidir. Diğer avantajları; ekstrakraniyal ve intrakraniyal karotid arteriyel sisteminin tek seansta incelenmesine olanak sağlaması, karotid

sifon darlığı veya kollateral dolaşım gibi cerrahi tedavi stratejilerini belirlemeye yönelik bilgiler vermesidir. Ayrıca, kateter anjiyografi ile plak düzensizlikleri, cerrahi risk ve hastanın prognozu açısından önemli olabilecek mural trombüs ya da ülserasyonlar saptanabilir ve damar duvarının yüzey anatomisi hakkında bilgi edinilebilir (173).

Nörolojik komplikasyon oranı çok düşük olsa da, sonuçta DSA invaziv bir görüntüleme yöntemidir ve basit bir laboratuvar testi değildir. İnvaziv bir tetkik olması, nefrotoksik kontrast madde verilmesi, iyonizan radyasyon içermesi, pahalı olması gibi çeşitli dezavantajları vardır. Bu nedenle, karotid arterlerinin incelenmesinde daha ucuz, invaziv olmayan ya da minimum düzeyde invaziv olan görüntüleme teknikleri ilk aşamada tercih edilebilir. Ancak, MRA ve BTA ile damar görüntülemesi optimal yapılamayan hastalarda hala en iyi tercihtir (169).

Kardiyak değerlendirmeler

Kardiyoembolik inmenin tekrarlama ve mortalite oranı oldukça yüksektir, bu nedenle inme ile başvuran tüm hastalarda potansiyel bir kardiyak emboli kaynağı göz önünde bulundurularak detaylı bir araştırma yapılmalıdır (174). Kardiyak etiyojisi araştırmak için hastalara yapılan başlıca tetkikler elektrokardiyogram (EKG), 24 ve 72 saatlik kardiyak holter monitörizasyonu, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözofageyal ekokardiyografi (TEE) olarak sıralanabilir (175).

AF veya yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsünü dışlamak için 12 derivasyonlu bazal bir EKG mutlaka çekilmelidir (176). İnmenin en sık kardiyak nedenlerinden biri AF'dir. Her iskemik inme hastasında AF ve diğer potansiyel ciddi kardiyak aritmiler açısından 24 saatlik kardiyak holter monitorizasyonu yapılmalıdır ve kaynağı bulunamayan etiyojiler için daha uzun süreli holter monitorizasyonu düşünülmelidir. Paroksizmal atriyal fibrilasyon atağının saptanma olasılığı, ritim holter süresi uzatıldıkça artar (175).

AF dışındaki diğer kardiyak etiyojilerin tespit edilmesinde temel yöntem ekokardiyografidir ve tüm iskemik inmeli hastalarda TTE temel test olmalıdır (177). TTE, kalbin yapısını ve fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan noninvaziv ve herhangi bir riski olmayan bir görüntüleme yöntemi olup kardiyoembolik inme değerlendirmesi için yapılmalıdır (178). Özellikle anamnez ve klinik özellikleri değerlendirilerek enfektif

endokardit, kapak patolojisi, intrakardiyak trombüs, konjestif KY ve PFO gibi kardiyak patolojilerden şüphelenildiğinde mutlaka yapılmalıdır (175). TEE, TTE'den daha büyük prosedürel riskler içermekle birlikte; aortik ark, sol atriyal apendiks, aort kapağı ve atriyal septumun değerlendirilmesinde daha üstün olduğu gösterilmiştir (179). TTE'nin neredeyse hiçbir riski yoktur, ancak TEE %0,18 oranında kardiyak, pulmoner riskler ve kanama ile ilgili komplikasyonlarla ilişkilidir (180). Sol atriumda yer alan bir trombüs, kardiyoembolik inmelerin en önemli nedenlerinden biridir ve genellikle AF ile ilişkilidir (181). TTE ile sol atriyal trombüsler görüntülenebilir, ancak TTE'nin duyarlılığı düşüktür. TEE ise sol atriyum ile özofagus komşuluğu nedeniyle %99'a yaklaşan duyarlılık ve özgüllük ile sol atriyal trombüsünü saptamak için altın standart tekniktir (182).

MI ve dilate kardiyomyopati, çoğunlukla bölgesel veya global miyokard fonksiyon bozukluğu ile staza neden olarak sol ventriküler trombüs oluşumuna yol açar. TTE, mükemmel duyarlılık (%95) ve özgüllük (%85-90) ile sol ventrikül trombüsünün saptanmasında tercih edilen ve en yaygın kullanılan tekniktir (183). Endokardit embolik olaylara sıklıkla neden olur (184). Marantik endokardit ve neoplastik hastalıklarda görülen enfektif olmayan vejetasyonlar da yüksek emboli riski taşır (185,186). EKO, hem açıklanamayan embolisi olan hastalarda endokarditin teşhisinde, hem de bilinen endokarditi olan hastalarda emboli riskinin tahmin edilmesinde faydalıdır. Öncelikle TTE yapılmalıdır, boyutu 2-3 mm'den küçük olan vejetasyonlar TTE ile gözden kaçabilir. Şüpheli TTE vakalarında ve apseden şüphelenildiğinde TEE zorunludur (187). Primer kalp tümörleri nadirdir ve yine nadiren serebrovasküler olaydan sorumludur (188,189). Metastazlar, primer kalp tümörlerinden çok daha yaygındır, ancak bunların da kardiyak emboli kaynağı olmaları nadirdir (190). Genellikle görüntüleme TTE yeterlidir, ancak küçük veya sağ kalbi tutan tümörler tanı için TEE gerektirebilir (174). PFO, otopsi çalışmalarında yaklaşık %20-30 oranında saptanır (191). Kriptojenik inme geçiren genç hastalarda PFO prevalansının önemli ölçüde daha yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (192). TEE, yüksek tanısal doğruluğu nedeniyle tanı için altın standarttır ve kanın PFO üzerinden geçişi sıklıkla renkli akış Doppler ile görüntülenebilir (174).

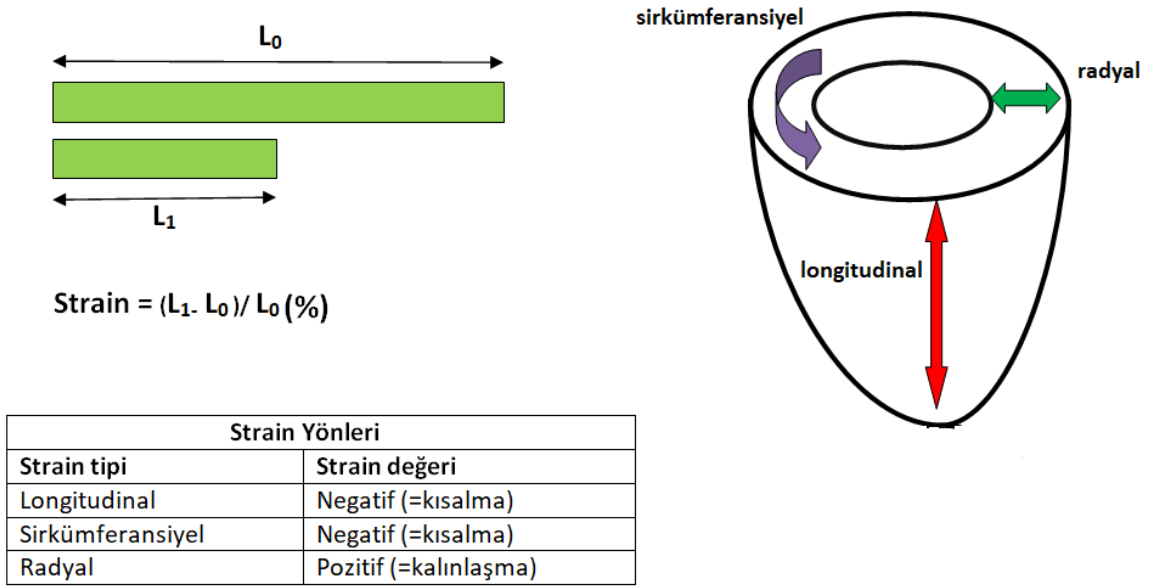
KY, iskemik inme ve sistemik emboli için bilinen önemli bir risk faktörüdür (193). İki büyük çalışmada, EF ile inme arasında ters orantı olduğu saptanmıştır; EF azaldıkça inme riskinin arttığı gösterilmiştir. EF %29-35 arasında yıllık inme riski %0,8 iken, EF ≤%29 ise yıllık inme riski %1,7'ye çıkmaktadır (194). KY olan hastaların değerlendirilmesinde nispeten

yeni bir ekokardiyografik teknik olan doku doppler USG ile değerlendirilen strain oranı ölçümü, önemli bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır (195).

Global longitudinal strain oranı

Klinik pratikte, EF, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan parametredir. Ancak EF'nin, çeşitli teknik ve hemodinamik faktörlere bağlı olarak bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Genellikle LV EF değeri, okuyucunun deneyiminden etkilenir; bu nedenle sonuçlar oldukça değişken olabilir. EF ölçümü yalnızca genel LV fonksiyonunu yansıtır ve sonuç olarak, hiperkinetik bir segment, hipokinetik bir segmenti telafi ederek yanlış bir normal EF değeri ortaya çıkarabilir. EF'yi değerlendirmek için üç boyutlu EKO veya kardiyak MR görüntüleme gibi tetkikler kullanılarak teknik sınırlamaların üstesinden gelinebilse de, EF her halükarda yüke bağlı bir parametre olarak kalır. Ayrıca, kardiyak mekanikler karmaşık bir süreçtir ve EF yalnızca bu süreci kabaca tanımlayabilir. Tüm bu nedenlerden ötürü, son 15 yılda, geometrik varsayımlar olmaksızın bölgesel ve global miyokardiyal fonksiyonu objektif olarak ölçmek, yüklenme koşullarının etkisini teknik olarak sınırlamak ve miyokardiyal mekaniği daha ayrıntılı incelemek amacıyla strain görüntüleme tekniği geliştirilmiştir (196).

Strain, bir segmentin uzunluğundaki herhangi bir değişikliğin, başlangıç uzunluğuna göre bilgi veren ve yüzde olarak ifade edilen bir parametredir. Üç boyutlu bir kas dokusu olan miyokard; longitudinal, sirkumferansiyel ve radyal olmak üzere üç strain ölçümü ile değerlendirilir. Strain analizi, miyokardiyal deformasyonu yansıtır ve atım hacmiyle korelasyon gösterir. Longitudinal strain, mitral kapak kasıldığında miyokardın tabandan tepeye doğru hareketi ile meydana gelir ve negatif bir değer olarak ifade edilir. Radyal strain, LV duvarının göreceli kalınlaşmasını yansıtır ve pozitif bir değer olarak, sirkumferansiyel strain ise miyokardiyal dokunun tabandan tepeye doğru saat yönünün tersine hareketini temsil eder ve negatif bir değer olarak ifade edilir (197). Yani, miyokardiyal dokunun uzaması ve kalınlaşması pozitif strain değerleriyle temsil edilirken, negatif değerler kısalmayı veya incelmeyi temsil eder. Klinik pratikte en sık kullanılan parametre longitudinal strain'dir (198). Çünkü longitudinal miyokardiyal lifler, baskın olarak subendokardiyumda yer alır ve hemodinamik aşırı yüklenmeyle ilişkili iskemi, hipoksi ve daha yüksek duvar stresine karşı daha hassastır; bu nedenle, deformasyonla ölçülen longitudinal işlev, sirkumferansiyel veya radyal deformasyondan daha erken etkilenebilir (199).



Şekil 2.1. Strain çeşitleri ve hesaplanması

Başlangıçta strain görüntüleme, doku Doppler uygulamaları ile elde ediliyordu. Ancak son yıllarda, benek izleme ekokardiyografisi (STE) popülerlik kazanmış ve artık tercih edilen teknik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem, iki boyutlu ekokardiyografi teknolojisine dayanmaktadır; dolayısıyla, ultrason ışını ile incelenen miyokardiyal duvar arasında paralel hizalama ihtiyacını ortadan kaldırarak nispeten açıdan bağımsızdır. Uzun yıllar boyunca görüntüde istenmeyen bir özellik olarak kabul edilen benekler, günümüzde kardiyak fonksiyonunun tekrarlanabilir, doğru ve basit bir şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesine olanak tanıyan miyokardiyal doğal belirteçler olarak kullanılmaya başlanmıştır. STE, iki boyutlu bu "beneklerin" B-mod gri tonlamalı takibine dayanır. Benekler, rutin olarak ultrasonik ışınlar ile miyokardın etkileşimiyle oluşan küçük noktalardır ve miyokardiyal segmenti tanımlayan, bir parmak izi gibi izlenmesi kolay piksel gruplarıdır. Orijinal uzunluk ve referans noktası olarak son diyastolik boyutlar kullanılarak, bu benekler kardiyak döngüde hareket ederken izlenebilir. Bu hareketin yönü, hızı ve mesafesi, dolayısıyla deformasyon miktarı (yani strain) belirlenebilir (196).

GLS, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun sağlam ve hassas bir belirteçidir ve ventrikülün longitudinal kışalmasını yansıtır. Giderek artan sayıda kanıt, GLS'nin EF gibi geleneksel belirteçlere kıyasla, kardiyak fonksiyondaki subklinik, erken değişiklikleri belirlemede üstün olduğunu göstermektedir. GLS, kardiyovasküler hastalığın subklinik

fazında erken tanı koymadaki gücüyle, LV EF'nin ötesinde risk tahmini sağlar. Bunun iyi bir örneği olarak, GLS hipertansif, diyabetik ve onkolojik hastalarda KY riskini belirlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca hızla artan bir literatür, GLS'nin KY'nin tüm evrelerinde prognostik değerlendirme, tanı, tedavi rehberliği ve takip alanlarında daha iyi bilgi sağladığını göstermektedir. GLS, KAH ve kapak hastalıkları gibi durumlarda da prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle GLS, yalnızca bir araştırma aracı değil, aynı zamanda klinik uygulamalarda da değerlendirilmesi gereken bir ölçümdür (15).

GLS referans değerleri

GLS'nin referans aralıkları hakkında birçok çalışma yayımlanmıştır. Çoğu strain referans aralığı, meta-analizler veya çok merkezli çalışmalardan elde edilmiştir; ancak bu çalışmalarda tespit edilen değerler, başlangıçta öngörülenlerden daha geniş bir aralıkta yer almaktadır. Bu durumun nedeni hastane bazında sınırlı katılımcı sayısı, operatörler arasındaki ölçüm farklılıkları, ekokardiyografik görüntü kayıtlarındaki çeşitlilik ve satıcılar arasında farklı ultrason tarayıcıları kullanılması gibi faktörlerdir (15,200).

Sistol sırasında, LV uzunluğu kısalır ve bu durumda GLS negatif bir değer alır. Ancak, GLS'nin negatif yapısı, gerinim artışlarını veya azalmalarını tanımlarken kafa karışıklığına yol açabilir. 2015 yılında, bu karışıklığı önlemek amacıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği/Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (ASE/EACVI) Görev Gücü ve ASE/EACVI Kılavuzları, strain değişiklikleriyle ilgili tüm referansların mutlak değerini dikkate almayı önermiştir (15).

LV GLS'nin normal alt sınırı, NORRE (Ekokardiyografi için Normal Referans Aralıkları) çalışmasında %17,2 olarak belirlenmişken, Nyberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu oran %15,7 olarak bulunmuştur. Kopenhag Şehir Kalp Çalışması (CCHS) verileri ise %15,8'lik bir alt sınır göstermektedir. 2010 yılında Norveç'te gerçekleştirilen HUNT çalışmasında, 1.266 sağlıklı bireyden oluşan bir popülasyonda ortalama GLS değeri $18,4 \pm 5,9$ olarak saptanmış, 2.396 denekle yapılan bir meta-analizde ise normal GLS değerleri %19,2 ile %22,7 arasında bulunmuştur. Ayrıca, 24 çalışmadan elde edilen 2.597 denekle yapılan bir diğer çalışmada ise normal GLS değerleri %15,9 ile %22,1 arasında değişmiştir (198,200).

Klinik açıdan önemli olan kesme değeri, normalin alt sınırındadır. Ancak, yukarıda bahsedilen heterojenlik nedeniyle, anormal GLS için net bir kesme değeri belirlemek zordur. Bununla birlikte, son beş yılda yapılan büyük çok merkezli çalışmalardan elde edilen verilere göre; $GLS \geq \%18$ normal, $\%16-18$ sınırdan anormal ve $\leq \%16$ anormal olarak sınıflandırılmaktadır (15,201).

GLS değerini etkileyen faktörler

GLS'yi etkileyen hasta kaynaklı faktörler arasında yaş ve cinsiyet, GLS varyasyonunun iyi bilinen kaynaklarıdır. GLS, yaşlı gruplarda (özellikle 60 yaş ve üzeri) genç gruplara göre daha düşük olma eğilimindedir. 60 yaş üzerindeki bireylerde GLS değerleri, genç gruptaki değerlere göre %1'den fazla düşük saptanmıştır. Yaşlanma sürecinin miyokardiyal torsiyonu azaltarak yaşlı popülasyonda daha düşük GLS değeriyle sonuçlanabileceği, yapılan üç boyutlu EKO çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Cinsiyet farklarına gelince, yapılan çalışmalar kadınların erkeklerden %1'den fazla daha yüksek GLS değerlerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu farkın olası bir açıklaması, kadınlarda erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha küçük LV boyutlarının bulunmasıdır. Daha küçük LV boyutu, gerinim hesaplaması için daha küçük başlangıç uzunluğu ve daha yüksek GLS değeri ile sonuçlanır. Bu nedenle, yaş ve cinsiyet her zaman hem araştırma hem de klinik ortamlarda dikkate alınmalıdır (15).

DM'nin, GLS değerleri üzerinde belirgin azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum, diyabetin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki zararlı etkileri ve sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarında meydana gelen bozulmayı yansıtmaktadır (202). HT, GLS değeri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip bir diğer yaygın durumdur. Yüksek kan basıncı, sol ventrikül kasılma fonksiyonunda azalma ile ilişkilidir ve bu da GLS ölçümlerine yansımaktadır. HT'nin, kardiyak miyositlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak GLS'yi düşürdüğü öne sürülmektedir (203). Kardiyovasküler hastalıkların önemli risk faktörleri arasında yer alan hiperlipidemi ve obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu grupta da sağlıklı bireylere göre GLS değerlerinde anlamlı düşmeler olduğu saptanmıştır. Bu durum yüksek lipid seviyelerinin sol ventrikülün sistolik fonksiyonunu bozarak GLS üzerinde azalma yönünde bir etki yarattığını düşündürmektedir (204). GLS değerini olumsuz etkileyen bir diğer durum da KAH'dır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ile KAH olan grubun karşılaştırılması sonucu, GLS değerleri KAH olan grupta anlamlı olarak düşük

saptanmıştır (205). Kronik böbrek hastalığı olan hastaların böbrek fonksiyonunun kötüleşme derecesinden bağımsız olarak daha düşük GLS değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (206). Egzersizin GLS değeri ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kardiyovasküler risk faktörlerinin aksine egzersizin GLS değeri üzerine pozitif etkisi olduğu ve GLS'yi önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (207).

Görüntü kalitesini etkileyen faktörler arasında ise yüksek BMI, amfizem, meme rekonstrüksiyonu ve mastektomi gibi durumlar yer alır ve bu durumlar GLS değerinin doğruluğunu etkileyebilir. Görüntü kalitesinin yüksek olması, GLS'nin tekrarlanabilirliğini artırır. Sınırdaki görüntü kalitesine sahip olan görüntülerde dahi, GLS'nin EF'den daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Deneyim, GLS değerlerini etkileyen bir diğer önemli bileşendir. Satıcı farkları, GLS ile ilgili bir diğer sorun olarak öne çıkmaktadır. Özellikle kardiyolojik gibi seri takip gerektiren hastalar için tek bir satıcı ürününün kullanılması önemlidir (15).

Serolojik ve genetik inceleme

Tam kan sayımı, kan şekeri, üre ve kreatinin düzeyleri, elektrolitler, International Normalized Ratio (INR), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri, lipid paneli, tiroit fonksiyon testleri, sedimentasyon hızı, C reaktif protein (CRP), ve tam idrar tahlili, tüm inme hastalarında serolojik olarak mutlaka çalışılmalıdır. Genç inme hastalarında gebelik testi, HIV ve sifiliz de değerlendirilmelidir. Ayrıca, OHA gibi anemilerin saptanması açısından periferik yayma testi de araştırmalar arasında yer almalıdır (208).

Antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı, protein S, protein C, aktive protein C direnci, antitrombin III, fibrinojen, D-dimer, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve hiperhomosisteinemi gibi testler; tromboz öyküsü bulunan ya da inme etiyojisi belirlenemeyen hastalarda yapılmalıdır (209–211). Genetik olarak tanımlanabilen inmeye neden olan sendromlardan bazıları şunlardır: servikal arter diseksiyonuna yatkınlık yaratan Marfan Sendromu ve Ehlers-Danlos Sendromu, ailevi Moyamoya hastalığı, Fabry hastalığı, pseudoksantoma elastikum, homosistinüri, Menkes hastalığı, CADASIL, CARASIL (Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), HERNs (Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy,

and Stroke), orak hücre hastalığı, ve MELAS. Bu genetik sendromlar, özellikle etiyojisi belirlenememiş inme hastalarında araştırılmalıdır (209).

Genç inme hastalarında, ayrıca anti-nükleer antikor (ANA), antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA), anti çift sarmallı deoksiribonükleik asit (dsDNA), kompleman düzeyleri, kriyoglobulin düzeyleri, romatoid faktör ve immünofiksasyon elektroforez gibi serolojik incelemeler ile madde kullanımından şüphelenilen olgularda toksikolojik testlerin yapılması, etiyojiiyi aydınlatmada yardımcı olabilir (210).

2.1.8. İskemik inmede tedavi

Akut tedavi

Akut iskemik inme tanısı alan hastanın yönetimindeki temel amaç, vital bulguların stabilize edilmesi, nörolojik hasarın durdurularak geri döndürülmesi mümkünse düzeltilmesi, inme sürecinde ortaya çıkabilecek komplikasyonların değerlendirilip bu komplikasyonlarla mücadele edilmesi ve hastanın rehabilitasyonuna erken başlanarak aile üyelerinin duruma adapte edilmesidir (211). Akut iskemik inme tedavisi, rekanalizasyon, erken sekonder profilaksi, nöroproteksiyon ve inme sırasında veya sonrasında gelişebilecek komplikasyonların tedavisi olarak özetlenebilir (212).

Rekanalizasyon

Akut iskemik inmede rekanalizasyon için uygulanan tedavi seçenekleri, İV trombolitik ajanlar, intraarteriyel trombolitik ajanlar ve intraarteriyel mekanik trombektomidir (212).

a. İV trombolitik tedavi

Bu tedavinin amacı, İV fibrinolitik ajanlar kullanılarak serebral damarlarda oklüzyona yol açan pıhtının eritilmesi ve böylece rekanalizasyon ve reperfüzyonun sağlanmasıdır (212). Akut iskemik inmede, trombüsteki fibrini parçalamaya yönelik olarak, rekombinant yöntemle üretilen alteplaz kullanılmaktadır. tPA, plazminojeni plazmine dönüştürerek, plazminin fibrinolitik özelliği sayesinde trombusü parçalayarak etki gösterir (209,213). Alteplaz, şu ana kadar akut iskemik inmenin tedavisinde medikal olarak kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış tek fibrinolitik ajandır. Ürokinaz ve streptokinaz gibi diğer ajanların sistemik kullanımı da denenmiş, ancak kanama komplikasyonları nedeniyle trombolitik tedavide kullanılamamıştır.

Tenekteplaz, daha yeni bir molekül olup, İV bolus şeklinde kullanımı akut iskemik inme tedavisinde iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (213).

Akut iskemik inmenin reperfüzyon tedavisinde en önemli faktör, tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlatılmasıdır. İV trombolitik tedavi, iskemik inmenin ilk 4,5 saati içinde başlandığında etkili ve güvenlidir; ayrıca tedavi ne kadar erken başlatılırsa, sonuçlar o kadar olumlu olur. Yapılan çalışmalarda, ilk 90 dakikalık süreç içinde tedavi edilen 4,5 hastadan birinin günlük yaşamına dönerken, 90-180 dakika arasında tedavi edilen 9 hastadan biri, 180-270 dakika arasında tedavi edilen 14 hastadan yalnızca birinin düzelmiş olduğu gösterilmiştir (214). İV tPA tedavisindeki 15 dakikalık gecikmenin, bağımsız olarak yürüme oranında %4, taburcu olabilme oranında ise %3 azalmaya neden olduğu, ayrıca taburcu olmadan önce ölüm oranlarının %4, semptomatik hemorajik transformasyon oranlarının ise %4 arttığı gösterilmiştir (215).

Akut iskemik inme hastalarında tPA tedavi için kontraendike durumu yoksa İV tPA tedavisi başlatılır. tPA'nın total dozu 0,9 mg/kg olup, hesaplanan dozun %10'u bir dakika içinde bolus olarak, geri kalan kısmı ise bir saatte İV infüzyon şeklinde verilir. Maksimum uygulama dozu 90 mg'dır. Trombolitik tedavi alan hastalar, inme ünitesinde yoğun bakım koşullarında takip edilmelidir. Nörolojik değerlendirme ve kan basıncı kontrolü, alteplaz infüzyonu sırasında ve sonrasında 2 saat boyunca her 15 dakikada bir, ardından 6 saat boyunca 30 dakikada bir, sonrasında ise 24 saat boyunca her saatte bir yapılmalıdır. Takip sırasında baş ağrısı, bulantı-kusma, ani tansiyon yüksekliği veya nörolojik muayenede kötüleşme gibi belirtiler gelişirse ve infüzyon devam ediyorsa, tedavi sonlandırılır ve BT çekilerek kanama varlığı araştırılır. Ayrıca, tam kan, PT (INR), aPTT, fibrinojen seviyesi ve kan grubu çalışılmalıdır (216).

İV tPA kullanımından 24 saat sonra tekrar nörogörüntüleme yapılır. Görüntüleme sonuçlarına ve hastanın klinik durumuna göre inmenin sekonder korumasına yönelik tedavi planlaması başlatılır. tPA kullanımını takip eden ilk 24 saat içinde herhangi bir antiplatelet ya da antikoagülan tedavi uygulanmaz; ayrıca kateterizasyon işlemleri de 24 saat sonrasına ertelenmelidir (209). İV tPA tedavisi alan akut inme hastalarında en korkulan komplikasyon intrakraniyal kanamadır. NINDS tarafından yapılan bir çalışmada, tPA kullanılan akut inme hastalarında semptomatik intrakraniyal kanama görülme oranı %6,4; klinik kötüleşmeye yol açan intrakraniyal kanama oranı ise yaklaşık %2 olarak saptanmıştır (217). tPA tedavisi sonrası BT çekilerek intrakraniyal kanama saptanan hastalarda, fibrinolitik aktiviteyi tersine

çeviren medikal tedavi prosedürü başlatılır ve hasta, hematoloji ve cerrahi tedavi seçenekleri açısından değerlendirilir (209,216).

NINDS çalışmasında, İV tPA tedavisi alan ve almayan inme hastalarının 3. aydaki fonksiyonel sonuçları değerlendirilmiş ve trombolitik tedavi alan hastaların %39'u mRS≤1 puan alırken, bu oran plasebo grubunda %26 olarak belirlenmiştir. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, trombolitik tedaviden elde edilen faydanın, artmış intraserebral kanama oranına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmaktadır (217).

Tablo 2.2. Trombolitik Tedavi Kesin Kontraendikasyonları

Tedaviye semptom başlangıcından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise
Görüntüleme herhangî bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama
BT'de sınırları belirginleşmiş ve geniş hipodansite
Sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diastolik kan basıncı >110 mmHg
Trombositopeni <100 bin/mm ³
INR >1,7
aPTT >40 saniye

b. İntraarteriyel trombolitik tedavi

İntraarteriyel trombolitik tedavi, İV tPA tedavisinin sınırlı terapötik aralığı ve özellikle proksimal arterleri ilgilendiren damarlardaki düşük rekanalizasyon oranları nedeniyle alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bu tedavi seçeneğinde, lokal olarak düşük dozda tPA kullanılır, bu da sistemik kanama riskini azaltır. İntraarteriyel İV tPA yönteminin avantajları arasında, damarı oklüde eden pıhtının boyutunun doğrudan gözlemlenebilmesi, işlem sırasında rekanalizasyonun veya erken reoklüzyonun olup olmadığının takip edilebilmesi ve bu sayede kullanılan ilaç dozu ve tekniğin ayarlanabilir olması yer alır. Literatürde bu yöntemle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, İV tPA tedavisi için

kontrendikasyonları olan veya ana serebral arter oklüzyonu bulunan ve tPA tedavisinden fayda görmesi beklenmeyen hastalarda tercih edilmelidir.

Bu tedavi ile ilgili yapılan en önemli çalışma PROACT-II'dir. Bu çalışmada, semptom başlangıcından sonraki ilk 6 saatte MCA oklüzyonu ile başvuran hastalarda, intraarteriyel pro-ürokinaz ve heparin uygulaması plasebo ile karşılaştırılmıştır. Üçüncü ayda yapılan nörolojik değerlendirmede, plasebo grubundaki hastaların %17'sinde tama yakın düzelme gözlemlenirken, intraarteriyel ürokinaz tedavisi verilen hastalarda bu oran %26'ya yükselmiştir. Ancak, semptomatik kanama oranı plasebo grubunda %2, intraarteriyel tedavi grubunda ise %10 olarak saptanmıştır. Günümüzde lokal trombolitik tedavi onaylanmış bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte, yapılan çalışmalar, bu yöntemin seçilmiş vakalarda uygulanabileceğini göstermektedir (212).

c. Endovasküler tedavi

Endovasküler tedavi için dört ana yöntem bulunmaktadır. İlk yöntem, pıhtının mikrokater, balon anjiyoplasti, lazer veya ultrasonik dalgalar ile damar içinde parçalanmasıdır. İkinci yöntem, mekanik trombolizdir ve bu yöntemde tromboaspirasyon ile pıhtı uzaklaştırılır. Üçüncü yöntem ise akut stentleme ile, tıkanıklığa yol açan trombüs damar ile stent arasına sıkıştırılarak rekanalizasyon sağlanır. Dördüncü ve klinik pratikte en sık yapılan endovasküler yöntem ise endovasküler mekanik trombektomi olup, burada oklüzyona yol açan trombüs, cihazlar eşliğinde dışarı alınır (212).

Mekanik trombektomi, büyük damar oklüzyonlarında uygulanan bir endovasküler tedavi yöntemidir (218). Büyük damar oklüzyonuna bağlı inmelerde, beyin dokusunun büyük kısmında beslenme bozukluğu oluşur, bu da inmeye bağlı kalıcı fonksiyonel kısıtlılık ve ilk 3 ayda mortalite oranının diğer akut inme tiplerine göre daha yüksek olmasına yol açar (219,220). Mekanik trombektomi tedavisi uygulanabilecek hastalar, akut iskemik inme tanısı ile 6 saat içinde başvuran, BTA-MRA ya da DSA ile büyük damar oklüzyonu saptanan, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale Scores) ≥ 6 , ASPECTS ≥ 6 olan, BT veya MR görüntüleme ile intrakraniyal kanama dışlanan, 18 yaşından büyük hastalardır (221). DAWN ve DEFUSE 3 çalışmaları, 6 saatten sonraki büyük damar oklüzyonu ile başvuran hastalarda, görüntüleme temelli kriterlerle bu sürenin 24 saate kadar uzatılabileceğini göstermiştir (222,223).

ASPECTS skoru, inme hastalarında kontrastsız beyin BT'sinde iskemik değişiklikleri basit ve güvenilir bir şekilde ortaya koymak amacıyla geliştirilmiş ve bu sayede hastaların revaskülarizasyon tedavisinden ne kadar yarar göreceği öngörülebilmiştir (155). HERMES meta-analizinde, ASPECTS ≥ 6 olan hastalarda mekanik trombektomi sonrası 90. günde daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (222). Çok merkezli bir başka çalışmada, ASPECTS ≤ 5 olan ve başarılı rekanalizasyon sağlanan akut inmeli hastalarda, malign infarktüs sonucu oluşan ödemin anlamlı bir şekilde azaldığı ve klinik sonuçlarda belirgin bir düzelme olduğu gözlemlenmiştir (224). Başka bir meta-analizde, ASPECTS 0-6 arasında olan hastalarda başarılı rekanalizasyonun, 3. aydaki fonksiyonel kısıtlılığı belirgin şekilde azalttığı ve semptomatik intrakraniyal kanamayı arttırmadığı saptanmıştır (225). Bu çalışmalar sonucunda, ASPECTS 4-6 ve ASPECTS ≤ 3 olan seçilmiş vakaların mekanik trombektomi tedavisinden yarar görebileceği sonucuna varılmıştır (226).

Vertebrobaziler sistem oklüzyonlarının endovasküler tedavisine ilişkin AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) kılavuzunda, ilk 6 saat içerisinde mekanik trombektomi tedavisinin yararının kesin olmadığı, ancak seçilmiş hastalarda uygulanabileceği belirtilmektedir (216). ENDOSTROKE adlı çalışmada, baziller arter inmelerinde en önemli faktörün başlangıçtaki inmenin şiddeti ve hastanın kollateral durumu olduğu gösterilmiştir (227).

Akut iskemik inme tedavisinde gündemde olan bir diğer yaklaşım ise, İV tedavi yönteminin hızı ile endovasküler yöntemin rekanalizasyon başarısını birleştirerek hastalara önce İV tPA tedavisi verip hemen ardından endovasküler tedavi uygulanmasıdır. Yapılan çalışmalarda, toplam İV tPA dozu 0,6 mg/kg olarak hesaplanmakta, %10-15'i bolus olarak verilmekte ve geri kalan doz ise 30-45 dakikada infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Bu süreçte hasta anjiyografi odasına alınarak endovasküler tedavi yapılmaktadır. İlk 2 saat içinde hastaların yaklaşık %60'ında rekanalizasyon sağlandığı ve sadece İV tPA tedavisi verilen hastalarla kıyaslandığında kanama riskinde anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir (212).

Mekanik trombektomiye bağlı komplikasyon oranı yaklaşık %15 civarındadır (228). En sık görülen komplikasyon, semptomatik intrakranial kanamadır ve bunlar arasında en yaygın olanı subaraknoid kanamadır. Randomize kontrollü çalışmalarda arteriyel perforasyon oranı %0,6 ile %4,9 arasında bildirilmiştir. Bir diğer komplikasyon damar irritasyonuna bağlı vazospazmdir ve vazospazm gelişme sıklığı çalışmalarda %3,9 ile %23 arasında değişmektedir (221). Vazospazm genellikle asemptomatik olup kendiliğinden düzelme

eğilimindedir, ancak düzelmeyen vazospazmlarda reoklüzyonu engellemek amacıyla nimodipin kullanılabilir. Diğer bir komplikasyon, arteriyel diseksiyondur ve bu, mikrokateter ya da tel manipülasyonlarına sekonder gelişebilir. Erken tanı, diseksiyonun genişlemesini engellemek için oldukça önemlidir. Eğer akımı engelliyorsa, balon ya da stent anjioplasti ile tedavi edilebilir (92). Geri toplanabilir stentin kontrolsüz bir şekilde ayrılması, intrakraniyal kanama ve mortalite riskini belirgin şekilde artırmaktadır (229). Yeni geliştirilen cihazlar ve yaklaşımlar ile endovasküler tedavi uygulanan akut iskemik inme hastalarında fonksiyonel klinik sonuçlar daha iyiye gitmekte, komplikasyon ve mortalite oranları ise giderek azalmaktadır (221).

Erken sekonder profilaksi

Erken sekonder profilaksinin amacı, embolinin tekrarlamasını engellemek, stabil olmayan intra-arteriyel trombozun neden olduğu inmelerin ilerlemesini sınırlandırmak ve kısmi stenozlarda lümen açıklığının devamını sağlamaktır. Bu amaçlarla kullanılan ajanlar antikoagülanlar ve antiagreganlardır. Ancak, İV trombolitik tedavi alan hastalarda bu ajanların ilk 24 saat içinde kullanılması kontraendikedir (212).

İlk inme sırasında fatal seyir oranı %22 iken, tekrarlayıcı inmede bu oran %41'e çıkar. Tekrarlayan inmeler genellikle daha fazla sakatlık bırakır ve mali yükü artırır. Bu nedenle, inmenin tekrarlamasını önlemeye yönelik tüm tedbirler, akut dönemde başlamalıdır (230). İskemik inme ile başvuran hastalarda, akut dönemde inme etyolojisi henüz bilinmediğinden, antiagregan veya antikoagülan tedavi başlanıp başlanmaması konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu ilaçlar birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Büyük bir çalışmada, akut iskemik inmeli hastalara değişik dozlarda subkutan heparin ve aspirin ayrı ayrı ve birlikte uygulanmıştır. Heparin tedavisinin ilk 14 gününde ölüm oranı, heparin verilmeyenlere göre daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, 6 aylık sonuçlarda anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Heparin tedavisiyle, ilk 14 gün boyunca inme tekrarı daha az olmakla birlikte, hemorajik inme riski artmıştır. Aspirin tedavisinin ilk 14 gününde ölüm ve bağımlılık oranlarının daha düşük olduğu, ayrıca 6 aylık sonuçlarda bu eğilimin devam ettiği gösterilmiştir. Aspirin tedavisiyle ilk 14 gün içinde inme tekrarı daha az olmuş ve hemorajik inme riskinde anlamlı bir artış gözlemlenmemiştir (231). Başka çalışmalarda, antikoagülan tedavi ile iskemik inme tekrarının ve semptomatik pulmoner emboli riskinin azaldığı, ancak semptomatik intrakraniyal hemorajinin ve ekstrakraniyal kanama riskinin arttığı saptanmıştır (232). Akut dönem antiagregan tedavi çalışmaları ağırlıklı olarak

aspirin ile yapılmıştır. CAST çalışması, bu konuda yapılan en geniş kapsamlı randomize çalışmadır. Bu çalışmada, ilk 48 saat içinde iskemik inme geçiren 20.000 hastaya 4 hafta süreyle, günde 160 mg aspirin veya plasebo verilmiştir. Aspirin tedavisi ile inme tekrarı anlamlı derecede azalmış, ancak kanama riskinde hafif bir artış ve ölüm ile bağımlılık oranlarında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (233).

Şu anda, en kuvvetli öneri, minör inme ve geçici iskemik atak (TIA) hastalarında, ikili antiagregan tedavinin ilk 24 saat içinde başlanarak 10-21 gün süreyle birlikte verilmesi, ardından tekli antiagregan tedaviye geçilmesidir. Majör inme durumunda ise, ikili antiagregan tedavi intrakraniyal kanama riskini artırdığı için önerilmemektedir (234).

Antikoagülanlarla ilgili yapılan çalışmalarda, heparinin yararları tartışmalıdır ve kullanımında bazı riskler bulunmaktadır. Ancak literatürde güçlü olmasa da bazı çalışmalar, ekstrakranial arteriyel diseksiyonlar ve serebral dural sinus trombozlarında İV heparinin genellikle kullanıldığını göstermektedir. Ayrıca, akut MI, sol ventrikülde trombus, AF gibi kardiyembolik riski yüksek hastalar ile stabil olmayan büyük arter stenooklüzif lezyonlarında da İV heparin tedavisinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu tedavilerde mutlaka yarar-zarar dengesi hesaplanmalı, aPTT düzeyi yakından takip edilerek doz kiloya göre ayarlanmalıdır. Hemorajik transformasyon riskinin yüksek olduğu geniş infarkt alanına sahip hastalar ve kitle etkisi olan ya da geniş serebellar infarktlar gibi hemorajik transformasyonun ölümcül komplikasyonlara yol açabileceği hastalarda ise heparin tedavisinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (212).

Nöroprotektif tedavi

Beyni rekanalizasyon öncesinde, rekanalizasyon sırasında ve sonrasında hipoksinin verebileceği hasardan korumak, müdahale için terapötik zaman penceresini uzatmak ve fonksiyonel sonucu iyileştirmek amacıyla akut iskemik inmede nöroproteksiyon büyük önem taşır (235). İskemik inmede kullanılacak spesifik bir nöroprotektif ajan henüz mevcut olmasa da, akut dönemde kan basıncı, vücut sıcaklığı, oksijenizasyon ve glukoz düzeylerinin yönetimi nöroproteksiyonla doğrudan ilişkilidir ve bu faktörler akut inme hastalarında çok dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir (212).

Kan basıncı yönetimi, inme tedavisinde kritik bir rol oynamaktadır; çünkü kan basıncı, vasküler fonksiyon ve organ perfüzyonunun en önemli düzenleyicilerindendir (11). Klinik

çalışmalarda, iskemik inme sonrası ilk 24 saat içinde ortalama kan basıncındaki her %10'luk düşüş, kötü prognoz ile 1,89 kat artışla ilişkilendirilmiştir. İV tPA tedavisi için uygun hastalarda, tedavi öncesi kan basıncının 185/110 mmHg'nin altına düşürülmesi ve tedaviden sonraki ilk 24 saat içinde 180/105 mmHg altında tutulması gerekmektedir. Ayrıca, mekanik trombektomi işlemi öncesinde kan basıncı 185/100 mmHg'nin altında, işlem sonrası 24 saat boyunca ise 180/105 mmHg altında tutulmalıdır (236,237). AHA kılavuzlarına göre, İV tPA veya mekanik trombektomi için uygun olmayan hastalarda, özellikle iskemik penumbrası bulunan hastalarda kan basıncının 220/120 mmHg'yi aşmadığı sürece kan basıncının düşürülmemesi gerektiği belirtilmektedir. AHA'ya göre, başlangıçtaki kan basıncında %15'lik bir azalma hedeflenebilir (11).

Akut iskemik inmeli hastalarda hipotansiyon mevcutsa, etiyolojisi hızla araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Hipotansiyon ve hipovolemiden kaçınılmalıdır. Hipovolemiyi düzeltirken ödem oluşumunu artırma riski nedeniyle hipotonik solüsyonlardan kaçınılmalıdır (238).

Hiperglisemi, akut iskemik inmelerde sık görülen ve prognozu olumsuz etkileyen bir durumdur. Hiperglisemi, penumbral dokudaki sağ kalımı azaltır ve reperfüzyon sonrası kan-beyin bariyerinde yıkıma neden olarak hemorajik transformasyon riskini artırabilir. Bu nedenle, akut iskemik inmeli hastaların mutlaka normoglisemik tutulması gerekmektedir. Çalışmalar, kan glukoz düzeyinin 100-150 mg/dL arasında tutulmasını ve 200 mg/dL'yi geçen değerlere müdahale edilmesini önermektedir. Ayrıca, iskemik inmeli hastalarda hipogliseminin engellenmesi ve varsa tedavi edilmesi gerekmektedir (212).

Yeterli doku oksijenizasyonu, akut iskemik inmedeki en önemli amaçlardan birisidir. Tüm hastalarda hava yolu açıklığı sağlanmalı; bilinç bulanıklığı, hipoventilasyon ve aspirasyon gibi nedenlerle satürasyon düşüklüğü olan veya hava yolunu koruyamayan hastalarda gerekirse entübasyon kararı verilmelidir. Hava yolunun korunması, kafa içi basınç artışına neden olabilecek hiperkapninin engellenmesi açısından da önemlidir. Hiperbarik oksijen tedavisinin bazı çalışmalarda etkisiz, bazılarında ise zararlı olduğu gösterilmiştir. Solunum yetmezliği olan ve ventilatörden ayrılamayan kritik durumdaki akut inmeli hastalar için uzun süreli trakeostomi seçeneği gündeme gelebilir (212,239).

Hipertermi, akut iskemik inme hastalarında prognozu olumsuz etkiler. İlk 6 saat içinde vücut sıcaklığındaki her 1 derece yükselme, iyi fonksiyonel sonuç şansını 2,2 kat azaltır. İnme

hastalarında, gerekirse antipiretik ajanlar kullanılarak normotermi sağlanmalıdır. Preklinik çalışmalar, hipoterminin fokal serebral iskemiyi olumlu etkileyebileceğini göstermiştir (212).

Uzun dönem tedavi

DSÖ, her yıl yaklaşık 5,7 milyon kişinin inme nedeniyle hayatını kaybettiğini ve 45-65 yaşları arasında iskemik inme nedeniyle ölümlerin %8-12'sinin ilk 30 gün içinde gerçekleştiğini bildirmektedir. Bu nedenle, iskemik inme hastalarının hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, etiyolojilerinin belirlenmesi ve sekonder korumaya yönelik tedaviye zaman kaybetmeden başlanması büyük önem taşır. Bu tedavi, antiagregan tedavi, antikoagülan tedavi, endovasküler ve cerrahi tedavi ile çeşitli risk faktörlerine yönelik medikal tedavileri içermektedir (212).

a. Antiagregan tedavi

Antiagregan ajanlar, iskemik inme etiyolojisinde kardiyembolik neden saptanmayan hastalarda endikedir. Bu ajanların, akut dönemde ve uzun vadede iskemik inmenin tekrarlama riskini ve ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir (232). Dünya çapında en çok kullanılan antiagregan ilaçlar arasında aspirin, klopidogrel ve dipiridamol yer alır (216).

Aspirin, iskemik inmenin akut fazında ve sekonder önlenmesinde tek başına veya diğer antitrombosit ajanlarla kombinasyon halinde kullanılan, üzerinde en çok çalışılan antiagregan ajandır (240). Aspirin genellikle iyi tolere edilir ve ucuzdur. Aspirin etkisini, prokoagülan tromboksan A2'nin (TXA2) sentezini ve trombosit agregasyonunu azaltan siklo-oksijenazı (COX) geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek gösterir. Birçok çalışma, iskemik inmenin akut fazında aspirinin etkinliğini göstermiştir (232). 40.000 hastayı kapsayan bir meta-analiz olan IST ve CAST çalışmalarında, toplam 2 ila 4 hafta boyunca aspirin (160-300 mg) ile plasebo veya ilaçsız tedavi karşılaştırıldı. İnmeden sonraki 48 saat içinde aspirin verilmesinin, erken tekrarlayan inme ve ölüm riskinde önemli bir azalma sağladığı ve bu zaman dilimi içinde intrakranial kanama veya hemorajik transformasyon riskinde önemli bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir (233). Bu çalışmalar, tekrarlayan inme riskinin en yüksek olduğu zaman aralığı da dahil olmak üzere, akut durumlarda aspirin kullanımını destekleyen ana kanıtları sunmaktadır (241). Başka çalışmalarda da yaş ve cinsiyet fark etmeksizin, aspirinin sekonder koruyucu olarak alınmasının net fayda gösterdiği, günlük 75 ila 150 mg

aspirin dozunun, daha yüksek dozlardaki kanama riski olmaksızın uzun vadede eşdeğer fayda sağladığı saptanmıştır (242,243).

Antiagreganların tümünün, inme tekrarının önlenmesine yönelik yüksek düzeyde kanıtları vardır. Ancak, antiplatelet ajanlara dirençli olup bu ilaçları kullanmasına rağmen inme geçiren, olumsuz yan etkiler yaşayan veya alerjik reaksiyon gelişen bir hasta popülasyonu mevcuttur (244). Bu tür durumlarla karşılaşan hastalar için alternatif antiagregan ajanlar kullanılabilir. Ancak hangi antiagregan tedaviye geçileceği konusunda sınırlı çalışma bulunduğu için karar vermek zor olabilir (245).

Aspirin tedavisi başarısızlığı, klinik olarak TİA, inme ve MI gibi tekrarlayan vasküler olaylarla tanımlanabileceği gibi, biyokimyasal olarak da yüksek TXA2 seviyeleri ve hızlı trombosit tıkaç oluşumu ile ölçülebilir (246). Aspirine yanıtın heterojenliği, zayıf ilaç uyumu, zayıf emilim, ilaç etkileşimleri, yetersiz dozlama ve COX polimorfizmleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Ayrıca, inflamasyon dönemlerinde COX-2 ekspresyonunun olası upregülasyonu ve alternatif trombosit aktivasyon yolları da bu yanıtı etkileyebilir (246,247). Aspirin tedavisi başarısızlığının en yaygın nedeni zayıf bağlanmadır (248).

Klopidogrel, ikinci kuşak bir tiyepiridin antiplatelet ajanıdır ve hepatik sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir. Aktif metaboliti, trombositlerin yüzeyindeki P2Y12 sınıfı adenosin difosfat (ADP) reseptörlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek trombosit agregasyonunu azaltır. Klopidogrel metabolizmasında yer alan enzimlerdeki genetik polimorfizmler, klopidogrel verilen yanıtın bireyler arasında farklılık göstermesine neden olur (249). Klopidogrel, aspirin kullanamayan hastalarda inmenin akut dönemi ve sekonder korunmasında kullanılan lisanslı bir antiagregan tedavidir. Akut tedavi olarak 300 veya 600 mg klopidogrel yüklemesi, uzun vadede ise günlük 75 mg tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir (250–252). Orta ila şiddetli inmeli hastalarda başvurudan sonraki 6 saat içinde uygulanan 300 mg'lık klopidogrel yükleme dozunun güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (252).

Hafif iskemik inme veya yüksek riskli TİA hastalarında inmenin önlenmesi için ikili antitrombosit tedavi, yakın tarihli bir AHA/ASA meta-analizine göre, indeks olaydan hemen sonra başlatılan kısa süreli ikili antiagregan tedavisinin (90 güne kadar) tekrarlayan inme riskini azalttığını göstermiştir. Bu tedavi sırasında majör kanamada anlamlı bir artış

saptanmamıştır. Ancak, uzun süreli ikili antiagregan tedavisi, tekrarlayan inme riskinde azalma sağlamadığı gibi majör kanama riskini artırdığı gösterilmiştir (253).

Dipiridamol, cAMP-fosfodiesterazı inhibe ederek, adenosinin trombositler tarafından geri alımını ve parçalanmasını bloke eder ve PGI2 (prostasiklin) biyosentezini artırır. Dipiridamolün aspirinle kombinasyonu, iskemik inmenin sekonder önlenmesinde iyi bir seçenek olmakla birlikte, ilaca bağlı kanama ve baş ağrısı gibi yan etkileri nedeniyle sık kullanılmamaktadır (254).

Üçlü antiplatelet tedavisinin rolü de araştırılmıştır; bir çalışmada aspirin, klopidogrel ve dipiridamol birlikte verilen hastalar, sadece klopidogrel verilen hastalar ve aspirin ile dipiridamolün birlikte verildiği hastalar karşılaştırılmıştır. Üçlü antiplatelet tedavi alan hastaların, önemli ölçüde daha yüksek kanama riski taşıdığı ve inme nüksünde orantılı bir azalma göstermediği bulunmuştur (255).

Prasugrel, üçüncü nesil bir tiyepiridindir ve trombosit P2Y12 reseptörünü geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin aktivasyonunu önleyen bir antitrombosit ilaçtır (256). Ancak, iskemik inme veya TIA öyküsü olan bireylerde klopidogrel veya aspirin yerine prasugrel kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (254).

Ticagrelor, güçlü antiplatelet aktivitesini, trombosit adenosin difosfat P2Y12 reseptörüne geri dönüşümlü olarak bağlanarak ve onu inhibe ederek gösterir. Akut koroner sendromlu hastaların tedavisinde iyi bilinen bu ajanın antitrombotik etkileri olsa da, bradikardi ve nefes darlığı gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılması önerilmektedir (249,257). Ticagrelor, CYP2C19 aracılı aktiviteye sahip değildir, bu nedenle klopidogrelle dirençli popülasyonlarda faydalı olabilir. Ancak bu alanda yeterli çalışma bulunmamaktadır (254).

Tiklopidin, klopidogrel gibi tiyepiridin türevi bir ön ilaçtır. Aktif metaboliti, P2Y12 reseptörü üzerindeki etkileri ile trombosit agregasyonunu seçici ve geri döndürülemez şekilde inhibe eder (258). Tiklopidin, iskemik inmenin önlenmesinde etkili bir ilaçtır. Bununla birlikte, potansiyel olarak nötropeni, döküntü, diyare gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (254,259).

Kardiyoembolik olmayan inme ve TIA durumlarında, kılavuzlar aspirinin tek başına veya dipiridamol ya da klopidogrel ile kombinasyon halinde kullanılmasını önermektedir (260). Ancak, klinik çalışmalarda hiçbir antiplatelet ajanın tekrarlayan serebrovasküler olayları %100 oranında önlemede etkili olmadığı görülmüştür. Bu durum antiplatelet direncinden kaynaklanıyor olabilir (244,254).

Bir hastanın birinci basamak antiplatelet tedavisine rağmen inme geçirmesi durumunda, araştırılması gereken bazı olasılıklar vardır. İlk olarak, hastanın antiplatelet tedavisine bağlı kaldığı teyit edilmelidir (248). İkincisi, hastanın kullandığı diğer ilaçların, örneğin omeprazolün, klopidogrel metabolizmasını olumsuz yönde etkileyip etkilemediği incelenmelidir. Üçüncüsü, antiplatelet tedavisinin başarısızlığı, kardiyoembolik etiyojilerin araştırılmasına yönlendirebilir, çünkü bu etiyojiler antikoagülan tedaviye yanıt verebilir. Son olarak, antitrombosit tedavisini değiştirmek yerine statin dozunu artırmak veya kan basıncını ve/veya kan şekeri kontrolünü iyileştirmek gibi sekonder koruma seçenekleri optimize edilebilir (248,261).

b. Antikoagülan tedavi

İskemik inmelerin yaklaşık %20'si kardiyoembolik nedenlerden kaynaklanmaktadır. Valvüler olmayan AF, bu inmelerin ana nedenlerinden biridir. Diğer kardiyoembolik mekanizmalar arasında, sol atriyal veya ventriküler trombus, anterior/apikal akinezi veya diskinezi ile birlikte akut MI, mekanik sol ventriküler destek cihazı kullanımı, sol ventrikül EF değerinin %35'ten az olması ve romatizmal mitral kapak hastalığı, mekanik protez kalp kapakçıkları yer almaktadır (262). Kardiyoembolik olduğu kanıtlanmış inme olgularında, başka bir kontrendikasyon bulunmadığı sürece antikoagülan tedavi uygulanması konusunda genel bir fikir birliği vardır (212). Kardiyak kökenli inmelerin %1-10'u, ilk 1-2 hafta içinde tekrarlamaktadır. Bu nedenle, inme sonrası tetkik ve tedavi planının olabildiğince erken dönemde yapılması önerilmektedir (262,263).

En yaygın kardiyoembolik inme risk faktörü olan AF tedavisinde, oral antikoagülan tedavi kullanılarak, bu hastalarda meydana gelebilecek inmelerin %70'e kadarının önlenebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, etiyojinin doğru bir şekilde saptanıp erken tedaviye başlanması son derece önemlidir (264). AF tanısı konduktan sonra, hastanın inme riski, tedavi seçimi ve tedavinin kanama riski mutlaka değerlendirilmelidir. En sık kullanılan tromboemboli risk skorlaması CHA2DS2-VASc'tır. Bu skor, konjestif kalp yetersizliği/sol

ventriküler disfonksiyon, HT, ≥ 75 yaş, DM, inme/TİA, damar hastalığı, 65-74 yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden oluşur ve birçok kohortta validasyonu yapılmıştır (265).

Tedavi kararı verilirken, antikoagülasyon tedavisinin komplikasyonu olan intrakraniyal kanamayı da içeren majör kanama riski mutlaka değerlendirilmelidir. Güncel kılavuzların tamamı, kanama riskini değerlendirmek için HAS-BLED skorunu önermektedir. Bu skor, HT, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu, inme, kanama öyküsü veya eğilimi, INR değişkenliği, yaşlılık ve eş zamanlı ilaç/alkol kullanımı gibi faktörleri içerir (266). HAS-BLED skoru 3 ve üzerinde olan hastalar, düzeltilebilir kanama risk faktörlerini değiştirmek amacıyla sürekli değerlendirilmelidir (267).

Etiyolojide AF saptanan hastalar, CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED skorlamaları ile değerlendirildikten sonra antikoagülasyon tedavisine karar verilmişse, önerilen temel tedavi uygun dozda warfarin kullanımınıdır. Kronik AF'li hastalarla yapılan bir meta-analizde, warfarin gibi K vitamini antagonistlerinin iskemik inme riskini, aspirin ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Hedef INR düzeyi 2-3 arasında tutulduğunda warfarin tedavisi, AF'ye bağlı inmeyi %64 oranında azaltır (264,268). K vitamini antagonistleri, intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon yollarını etkileyerek; faktör 2, 7, 9, 10, protein C ve protein S inhibisyonu yaparak antikoagülan etkisini gösterir (175).

2008 yılından itibaren K vitamini antagonistleri dışında, oral antikoagülan ilaçlar mevcuttur. K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanlar (NOAC), doğrudan trombin inhibitörleri (dabigatran) veya faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apixaban ve edoxaban) olarak sınıflandırılır (269). AF'li hastalarda NOAC'ları warfarin ile karşılaştıran yeni çalışmalar yapılmıştır. ARISTOTLE çalışması, apixaban ile warfarini, RE-LY çalışması, dabigatran ile warfarini, ROCKET-AF çalışması, rivaroksaban ile warfarini ve ENGAGE AF-TIMI çalışması ise edoksaban ile warfarini karşılaştırmıştır. Bu çalışmalarda, NOAC'ların iskemik inme riski açısından warfarine benzer performans gösterdiği; hemorajik inme riskini ise önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Bu durum, genel inme riskinde ve mortalitede net bir azalmaya yol açmaktadır (270–273). NOAC'lar, non-valvüler AF için kullanımı onaylanmış ajanlardır. Rivaroksaban günde tek doz 20 mg, apixaban günde iki doz 5 mg, edoksaban günde tek doz 60 mg, dabigatran ise günde iki doz 110 veya 150 mg şeklinde uygulanmaktadır (274).

Warfarin ile karşılaştırıldığında, bu yeni oral antikoagülanlar terapötik etkinin laboratuvarında sık sık izlenmesine gerek olmadan sabit bir dozun avantajlarını sunar. Başlangıçta bu ilaçların major kanama vakalarında kullanılacak antidotları yoktu, ancak dabigatran için idarucizumab, faktör Xa inhibitörleri için ise antikoagülan etkilerini geri döndüren andexanet onaylanmıştır (275,276). NOAC'lar, K vitamini antagonistlerinden daha pahalı olmakla birlikte, laboratuvar izleme maliyetleri ve inme ile kanama sonrası maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda, bu yeni ajanlar hem primer hem de sekonder inme önlemede makul düzeyde maliyet etkin olarak değerlendirilmiştir (277,278).

c.Risk faktörlerine yönelik medikal tedaviler:

Hipertansiyon

HT, inme risk faktörleri arasında en yaygın ve en önemli olanıdır (279,280). Epidemiyolojik çalışmalar, kan basıncının 110/75 mmHg'nin üzerine çıkmasının hem koroner hastalık hem de inme insidansını giderek artırdığını göstermektedir (280,281).

Antihipertansif tedavi ile iskemik inme sonuçlarının daha iyi olduğu, yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (282). Diyastolik kan basıncındaki ortalama 5-6 mmHg'lik bir düşüşün, inme oranını %35 ila %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (279). Kronik HT, hem ekstrakraniyal hem de intrakraniyal trombotik büyük arter hastalığı ve küçük arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Tersine, HT öyküsünün olmaması, intraserebral kanama ve küçük arter hastalığı olasılığını azaltır (209). Primer ve sekonder inme profilaksisinde antihipertansif tedavi için hangi ajanın kullanıldığı önemli değildir; asıl amaç, tansiyonun hedeflenen değerlerde seyretmesidir. Bunun için diüretik ya da diüretik-ACE inhibitörü kombinasyonları, güçlü kanıtlarla desteklenen seçeneklerdir (283,284). İnme riskini azaltmak için yaşam tarzı değişiklikleri ile farmakolojik tedavi birleştirilerek kan basıncı değerinin 140/90 mmHg'nin altına çekilmesi hedeflenmelidir (285).

Diyabetes mellitus

Diyabet ve prediyabetli kişiler, inme için risk altındadır; bu hastalarda inme, sağlıklı bireylere göre iki kat daha sık görülmektedir (39,286). Olumsuz inme sonuçlarını öngören en iyi disglisemi ölçüsünün ne olduğu ise bilinmemektedir (287).

Açlık kan şekeri ile karşılaştırıldığında, HbA1c testi son 120 gün içindeki gliseminin ortalama ölçümünü sağlayarak, stres hiperglisemisinin bir sonucu olarak yanlış tanı potansiyelini azaltma avantajına sahiptir (288). Önceki çalışmalar, HbA1c'nin inme riskini tahmin etmede başarılı olduğunu göstermiş olup, inme ile başvuran tüm hastalarda açlık kan şekeri ile birlikte rutin HbA1c taraması yapılması önerilmektedir (287). Amerikan Diyabet Derneği, diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarını önlemek amacıyla HbA1c hedeflerinin %7'nin altında olmasını, yaşlılarda veya zayıflarda ise HbA1c hedefinin %8'e serbestleştirilmesini önermektedir. Prediyabetin varlığı, yoğun yaşam tarzı müdahalesini gerektirirken, örneğin metformin ile hedefe yönelik tıbbi farmakolojik tedavi, belirli kişiler için optimal seçenek olabilir (289,290).

Hiperlipidemi

Büyük epidemiyolojik çalışmalar, artan kolesterol düzeyleri ile inme mortalitesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. HMG-CoA (3-Hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A) redüktaz inhibitörleri veya statinlerin kolesterolü düşürmedeki rolü, çeşitli gözlemsel ve klinik çalışmalarda ortaya konmuştur. Primer inme önleme çalışmalarında, statinler inme riskinde %11 ila %40 arasında değişen azalmalarla ilişkilendirilmiştir. KAH, periferik arter hastalığı veya diyabeti olan 20.536 kişiyi kapsayan, simvastatin tedavisini değerlendiren randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada, simvastatin tedavisinin 5 yıllık inme riskinde %25'lik bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Daha agresif tedavi, riskte daha fazla azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, lipid tedavisi ve inme ile ilgili meta-analizler, LDL kolesterolde her 1 mmol/L'lik azalma ile iskemik inmede yaklaşık %20 rölatif risk azalması olduğunu göstermektedir (291–293).

SPARCL çalışması, inme hastalarında statinlerin rolüne ilişkin en doğrudan kanıtı sağlamaktadır. İnme veya TİA geçiren ve başlangıç LDL'si 100-190 mg/dL olan hastalar, inmelerinden 1-6 ay sonra başlamak üzere 80 mg atorvastatine karşı plaseboya randomize edilmiştir. Atorvastatin, 5 yıllık medyan takip süresi boyunca tekrarlayan inme riskinde yaklaşık %2 mutlak azalma ve %16 rölatif risk azalması ile ilişkilendirilmiştir (294). Statinler, alt tipe bakılmaksızın tüm iskemik inme hastalarında inme riskini azaltmaktadır (291). Statinlerin LDL seviyelerini düşürme üzerindeki primer etkisinin ötesinde, endotel fonksiyonunu iyileştirebileceklerine ve inflamasyonu azaltabileceklerine dair kanıtlar bulunmaktadır (24).

Sigara

Sigara içen bireylerin sigarayı bırakması, inme risklerinin 5 yıl içinde sigara içmeyenlere benzer seviyelere düşmesini sağlar (295). Amerikan Kamu Sağlığı Klinik Uygulama Kılavuzu, tıbbi olarak kontrendike olmadıkça, sigarayı bırakmak isteyenlere nikotin replasman ürünleri, bupropion ve vareniklinin rutin kullanımını önermektedir. Ayrıca, sigara içen bireylerin hekim tarafından taranması, danışmanlık yapılması ve daha fazla davranış desteğine yönlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (296). Faydalarının tedavi risklerinden çok daha ağır basması muhtemel olsa da, FDA (Food and Drug Administration), plaseboya kıyasla vareniklin ile tedavi edilen hastalarda inme dahil olmak üzere kardiyovasküler olay riskinin arttığını öne süren üç sistematik incelemeye dayanarak, vareniklin kullanan hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesini tavsiye etmiştir (297).

d.Cerrahi ve endovasküler tedavi:

Ekstrakraniyal karotid arterin aterosklerotik stenozu, tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (298). Karotid endarterektomisi, semptomatik ve asemptomatik karotis stenozu olan hastalarda inme riskini azaltmada etkili olan, karotid arter duvarının içindeki endotelyum ve aterosklerotik plağın çıkarılarak yapıldığı cerrahi bir prosedürdür. Ancak son zamanlarda, karotid artere stent yerleştirilmesi giderek artan bir alternatif tedavi stratejisi olarak gündeme gelmiştir (299–301).

İnme riski, karotis darlığının ciddiyetine bağlıdır. NASCET çalışmasına göre, %75 ila %94 arasındaki darlık, semptomatik hastalarda %27, asemptomatik hastalarda ise %18,5 oranında inme riskiyle ilişkilidir (302). Semptomatik karotis stenozu, önceki altı ay içinde meydana gelen ve hemodinamik olarak anlamlı, yani %50 ve üzeri İCA stenozu ile bağlantılı bir nörolojik iskemik epizodu ile ilgilidir. Semptomlar genellikle ani başlayan duyu veya motor bozukluk, disfazi veya retinal arter etkilendiğinde monoküler görme kaybıdır (303). Semptomatik karotis stenozu için altın standart tedavi, karotis endarterektomisidir. Ameliyatın ana hedefi, kararsız plaktan kaynaklanan tekrarlayan inme riskini en aza indirmektir. Semptomatik hastalarda endarterektominin faydasını gösteren birçok dönüm noktası niteliğinde çalışma bulunmaktadır (304). Endarterektomi ile birlikte tıbbi tedavi uygulanan semptomatik hastaların tekrarlayan inme riski %9-15 arasında bulunurken, yalnızca tıbbi tedavi alan hastalarda bu risk %25 olarak saptanmıştır (304–306). Karotid arter darlığı %49'un altında olan semptomatik hastalarda ise karotis endarterektomisinin hiçbir fayda

sağlamadığı gösterilmiştir. Semptomatik bir İCA plağından kaynaklanan en yüksek tekrarlayan inme riski, ilk olaydan sonraki ilk iki hafta içinde meydana gelir ve bu risk altı hafta boyunca yüksek kalır. Bu nedenle, endarterektominin zamanlaması son derece kritiktir (304). Bu dönem, semptomatik plağın en unstabil olduğu ve yeniden emboli riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Bu sebeple, endarterektomi tedavisi planlanıyorsa, ideal olarak ilk nörolojik olaydan sonraki iki hafta içinde yapılmalıdır. Bu öneri, NASCET ve ECST gibi iki büyük çalışmaya dayanmaktadır (300,306).

Semptomatik hastalarda karotis endarterektomisi için öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- Endarterektomi, %70-99 oranında darlığı olan hastalara önerilir. Perioperatif komplikasyon oranı %6'nın altında olmalıdır.
- Endarterektomi, %50-69 darlığı olan bazı hastalarda endike olabilir; özellikle yakın tarihli hemisferik semptomları olan erkek hastalar daha fazla fayda sağlar. Bu hastalarda perioperatif komplikasyon oranı %3'ün altında olmalıdır.
- Girişim, son iskemik olaydan sonra olabildiğince erken yapılmalı; ideal olarak, ilk olaydan sonraki iki hafta içinde gerçekleştirilmelidir.
- Cerrahi, %50'den az darlığı olan hastalarda önerilmez.
- Tüm hastalar, cerrahi öncesi ve sonrasında antiagregan tedavi altında olmalıdır.

Endarterektominin en korkulan komplikasyonu perioperatif inmedir. Perioperatif inmelerin çoğu iskemiktir ve operasyon bölgesinden distale giden emboliler nedeniyle ortaya çıkar. Diğer komplikasyonlar arasında, özellikle ileri derecede darlığı olan hastalarda, hiperperfüzyona bağlı olarak hipertansif ensefalopati benzeri baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular ve nöbetler görülebilir. %20'ye varan oranlarda ciddi olmayan kraniyal ve periferik sinir hasarları gelişebilir. Cerrahiye bağlı ölüm oranı; inme, MI veya pulmoner emboliye bağlı olup, %1-2 civarındadır (212).

Asemptomatik karotis stenozu, önceki altı ay içinde herhangi bir nörolojik iskemi atağına neden olmayan ve hemodinamik olarak anlamlı stenoz bulunan durumu ifade eder. Çoğu durumda, asemptomatik hastalık, karotis üfürümünün oskültasyonu sonrasında, aksiyel görüntüleme ile tesadüfi bir bulgu olarak ya da karşı taraftaki semptomatik hastalığı değerlendiren karotis dubleks ultrasonografi ile tespit edilir (303). Asemptomatik karotis

stenozunun tedavisinde ana prensip, en iyi medikal tedavinin başlatılmasıdır. Bu, antiplatelet tedavi, statin tedavisi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin modifikasyonunu içerir. Asemptomatik hastalık için tercih edilen antitrombosit tedavi, düşük maliyeti, iyi tolere edilebilirliği ve diğer tedavilerle karşılaştırıldığında eşdeğer etkinliği nedeniyle genellikle aspirin monoterapisidir (250,307). Sigarayı bırakma, kan basıncı kontrolü, dislipidemi tedavisi ve diyabet taraması ile ardından kan şekeri kontrolünün optimizasyonu gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi de önemlidir (303).

Asemptomatik karotis stenozunda cerrahinin rolü, vasküler cerrahi camiasında hâlâ tartışmalıdır. Asemptomatik hastalık için cerrahiye destekleyen bazı dönüm noktası niteliğindeki çalışmalar bulunsa da, bu çalışmalarda kullanılan veriler 20 yıl öncesine aittir (300,304). O zamandan beri, özellikle HT, dislipidemi ve DM tedavisindeki önemli gelişmeler göz önüne alındığında, medikal tedavinin etkinliği belirgin şekilde artmıştır (308). Bu nedenle, asemptomatik ciddi karotid arter darlığı (%60-99) olan hastalarda, inme riski yüksek olmayanlar dışında karotis cerrahisi önerilmemektedir. Asemptomatik hastaların çoğu için medikal tedavi en uygun yaklaşım olup, yüksek inme riski taşıyan (%80'in üzerinde darlığı olan erkekler ve yaşam beklentisi 5 yılın üzerinde olanlar) hastalar, komplikasyon oranı %3'ün altında olan uygun merkezlerde cerrahi tedaviden fayda görebilirler (212).

Karotis stentlemesi, İCA lümenine kapalı bir stentin endovasküler olarak yerleştirilmesi işlemidir. Endarterektomi ile karşılaştırıldığında, önemli ölçüde artmış perioperatif inme oranlarına sahip olduğundan, bu tedavi yöntemi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (299,309). SPACE, EVA-3S, ICSS ve CREST çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde, periprosedüral inme ve ölüm riskinin karotis stentleme grubunda, endarterektomiye göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu riskler göz önünde bulundurulduğunda, ileri darlığı olan semptomatik hastalarda rutin olarak stentlemeyi savunmak güçtür. Orta derecede (%50-69) darlığı olan ve endarterektomiden sınırlı fayda sağladığı bilinen hastalarda da stentlemenin medikal tedaviden daha iyi olduğu söylenemez (212). Karotis endarterektomisinin kontrendike olduğu durumlarda, örneğin genel anestezi riski taşıyan hastalar veya o bölgeye yönelik önceki cerrahi girişimler ya da radyoterapi nedeniyle cerrahi tedavi yapılamayan hastalarda, stentlemenin faydası olabilir (310).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

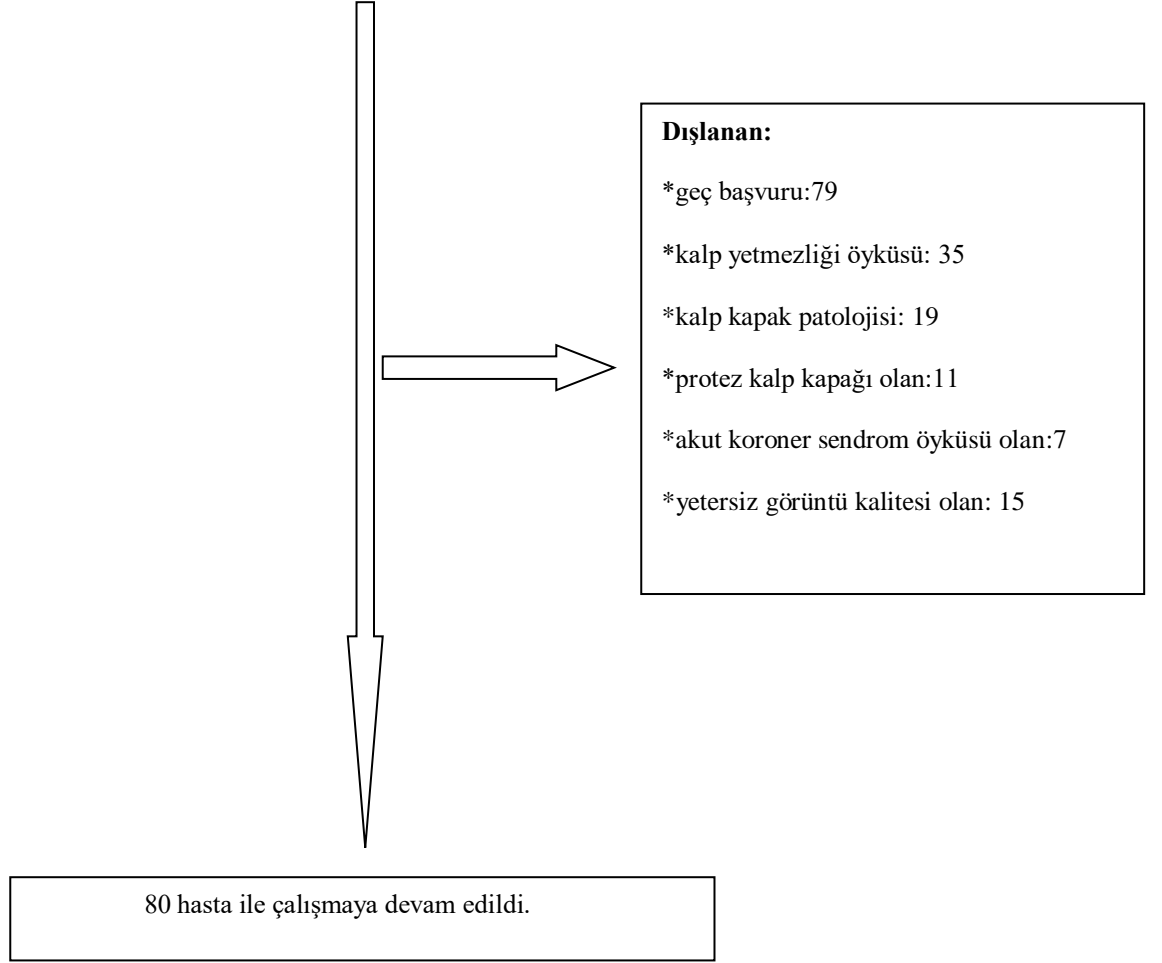
3.1.Çalışma Grubu

Prospektif olarak yürütülen bu vaka-kontrol çalışmasına, Şubat – Kasım 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne ani gelişen fokal veya global serebral fonksiyon kaybı ile başvuran ve değerlendirmeler sonucunda akut iskemik inme tanısı almış, 18 yaşından büyük ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 80 hasta dahil edildi. Kontrol grubu, kardiyojoloji polikliniğine başvuran, 18 yaş ve üzeri, inme hastalarına benzer vasküler risk faktörlerine sahip ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 45 bireyden oluşturuldu.

Dışlama Kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- Çalışma için onam alınamayan hastalar
- Başvurudan sonraki ilk 72 saatte EKO yapılamayacak hastalar
- Klinik olarak takibi yapılamayacak hastalar
- Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar
- Kalp kapak replasmanı öyküsü olan hastalar
- Son bir ayda akut koroner sendrom öyküsü olan hastalar
- EKO'da yetersiz görüntü kalitesi olan hastalar (yüksek VKİ, amfizem, mastektomi, meme rekonstrüksiyonu vb.)

Şubat-Kasım 2024 tarihleri arasında 246 akut iskemik inme hastası tespit edildi.



Şekil 3.1. Akış Şeması

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07 Temmuz 2023 tarih ve 2023/4413 sayılı kararına etik açıdan uygun bulunarak ve Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP Komisyonu tarafından onaylanarak 23TU18023 numaralı proje kapsamında yönetmeliklere uygun bir şekilde gerçekleştirildi. Çalışma sürecinde hastalara, çalışma ile ilgili sözel bilgi verildi ve bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

3.2. Vaka ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda akut iskemik inme ile hastanemize kabul edilen olgulardan oluşan vaka grubunun genel tıbbi öyküleri alınarak nörolojik muayeneleri yapıldı. Olguların yaş, cinsiyet, VKİ, başvuru muayene bulguları, sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçları, inme başlangıcındaki ve birinci aydaki mRS skorları kaydedildi.

Hem vaka hem kontrol grubundaki bireylerin özgeçmişinde; inme risk faktörleri olan DM, HT, AF, KAH, KY, hiperlipidemi, inme, TİA, kronik böbrek hastalığı öyküleri, sigara ve alkol kullanımı, antiagregan/antikoagülan, insülin veya oral antidiyabetik ilaç, antihipertansif ve kolesterol düşürücü ilaç kullanımları kaydedildi.

Vaka grubunda olguların kraniyal MR ve BT görüntülemeleri incelenerek, kanama varlığı ekarte edilip iskemi varlığı ve evresi, tutulan damar alanları kaydedildi. MRA, BTA veya DSA ile yapılan anjiyografik değerlendirmeler ayrıntılı olarak incelenip stenoz, oklüzyon veya diseksiyon saptanan olguların darlık yüzdesi ve lokalizasyonu kaydedildi. Elde edilen bulgular ışığında olgular etiyolojik tiplerine göre TOAST kriterlerine göre sınıflandırıldı. Hastalara uygulanan tedaviler (inme sonrası akut dönem tedavilerinden İV tPA, mekanik trombektomi, intraarteriyel trombolitik tedavi, endovasküler tedavi ve medikal tedavi) kaydedildi.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal olarak, hemoglobin, hematokrit, red cell distribution width (RDW), beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet sayısı, glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, albumin, tiroit uyarıcı hormon (TSH), HbA1c, LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol sonuçları incelenerek; hastane laboratuvarı tarafından belirlenen referans değerlerin dışında saptanan sonuçlar anormal olarak kaydedildi.

3.3.1. Kan örneklerinin alınması

Çalışmada, venöz kan örnekleri pıhtı aktivatörü içeren jelli tüpler, sodyum sitrat içeren tüpler ve K2EDTA içeren tüpler kullanılarak alındı. Pıhtı aktivatörü içeren jelli tüplere alınan kan örnekleri, Nüve NF 1200 (Nüve, Ankara, Türkiye) marka santrifüj cihazında oda

sıcaklığında, 1.000 g hızda ve 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Sodyum sitrat içeren tüplere alınan kan örnekleri de aynı cihazda, oda sıcaklığında, 1.000 g hızda ve 10 dakika süreyle santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldı. K2EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinde ise herhangi bir ön işleme tabi tutulmadan doğrudan hemogram testleri gerçekleştirildi.

3.3.2. Serum testlerinin ölçümü

Serum örneklerinde CRP, üre, kreatinin, kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri, spektrofotometri yöntemiyle Roche Cobas c702 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak ölçüldü. Ayrıca, serum örneklerinde ALT ve AST aktiviteleri de aynı yöntemle, Roche Cobas c702 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak belirlendi. TSH düzeyleri de spektrofotometri yöntemiyle aynı cihaz ve malzemelerle ölçüldü.

3.3.3. Hemogram testlerinin ölçümü

Tam kan sayımı örneklerinde eritrosit, lökosit ve trombosit ile ilişkili parametreler, impedans, optik ve immunfloresan yöntemleriyle Sysmex XN-1000 hematoloji otoanalizöründe (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) ve Sysmex (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak ölçüldü.

3.4. Kardiyak Değerlendirme

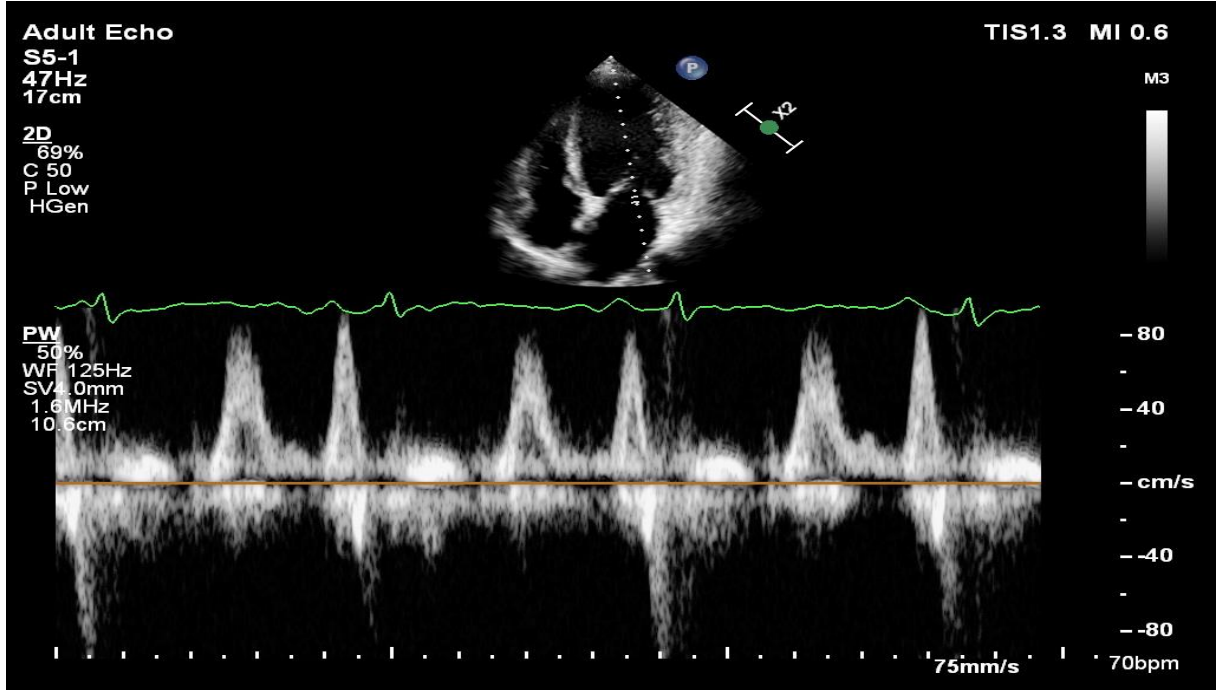
Kardiyak inceleme amacıyla yapılan EKG, 24 veya 72 saatlik ritm holter monitörizasyonu, TTE veya TEE tetkikleri de incelenip kaydedildi.

Çalışmaya katılan vaka ve kontrol grubundaki tüm bireylere, sol lateral dekübit pozisyonda iken Philips Epiq 7C ultrason sistemi (Bothell, WA) ve 5-1 MHz transdüser kullanılarak TTE yapıldı. Ekokardiyografi ölçümleri arasında operatörler arası değişkenliği en aza indirmek amacıyla tüm ölçümler, deneyimli ve aynı kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. LV EF, modifiye Simpson biplan yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kılavuzunda belirtilen standart teknik ve görüntülere uygun şekilde alındı. Her hastaya elektrokardiyografik monitorizasyon yapıldı. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal 4 boşluk (AP4B), apikal 2 boşluk (AP2B) ve apikal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Görüntülerin tümü 60 fps (frame per second)'den büyük olacak şekilde ve en az 5 kalp siklusu olacak şekilde alındı. Sol ventrikülün tüm duvarlarının GLS değerleri hesaplandı.



Şekil 3.2. Apikal 4B görüntülerde sol ventrikül longitudinal strain hesaplanması



Şekil 3.3. Ekokardiyografide strain hızının kalbin elektriksel aktivitesiyle korelasyonu



Şekil 3.4. GLS değerinin semi-otomatik dairesel şekilde hesaplanması

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada veri girişi ve istatistiksel analiz, SPSS for Windows version 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu, histogram ve olasılık grafikleri ile Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak değerlendirildi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma ve medyan kullanıldı; kategorik verilerin özetlenmesinde ise frekans dağılımları ve yüzdeler tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Vaka ve kontrol grubunun GLS değerlerinin literatürde belirtilen değerlerle karşılaştırılması için Tek Örneklem t-testi yapıldı. Vaka ve kontrol gruplarında normal dağılım gösteren verilerdeki farkların analizinde bağımsız Student's t-testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi uygulandı. İnmenin GLS üzerine bağımsız bir prediktör olup olmadığını değerlendirmek amacıyla Linear Regresyon Analizi yapıldı. GLS'nin klinik skorlar (mRS) üzerine etkisini incelemek için homojenteyi sağlayan veriler ile Tekrarlayan Ölçümlerle Karışık Anlamlılık Testi (Repeated Measures Mixed ANOVA) kullanıldı.

İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya Şubat-Kasım 2024 tarihleri arasında nöroloji kliniğine başvuran ve dışlama kriterlerini sağlamayan 80 vaka ile kardiyoloji polikliniğine başvuran ve dışlama kriterlerini sağlamayan 45 kontrol grubu dahil edildi. Çalışmamızın istatistiksel güç değeri 0,84 olarak bulundu (G*Power 3.1.9.7 yazılımı, www.gpower.hhu.de).

Vaka grubunun yaş ortalaması $69,15 \pm 15,74$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $67,38 \pm 11,54$ yıl idi. Vaka grubunun %46,2'si (n=37) kadın, %53,8'i (n=43) erkek; kontrol grubunun ise %37,8'i (n=17) kadın, %62,2'si (n=28) erkekti (Tablo 4.1).

Vaka ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve ek hastalıklar gibi demografik ve klinik özellikler açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Ancak başvuru anındaki arteriyel sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı, vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Öte yandan, VKİ kontrol grubunda, hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Özellik	Vaka grubu (n=80) Ortalama±SD	Kontrol grubu (n=45) Ortalama±SD	χ^2/t	p
Cinsiyet (kadın)	37 (%46,2)	17 (%37,8)	0,359	0,452
Yaş (yıl)	69,15±15,74	67,38±11,54	1,082	0,281
VKİ (kg/m ²)	24,98±3,54	28,02±5,04	-3,947	<0,001
SKB(mmHg)	156,15±26,46	123,56±9,33	7,976	<0,001
DKB(mmHg)	83,93±12,94	74,22±6,56	4,694	<0,001
DM	26 (%32,5)	21 (%46,7)	0,117	0,128
HT	46 (%57,5)	34 (%75,6)	0,044	0,053
KAH	30 (%37,5)	17 (%37,8)	0,975	1,000
HPL	15 (%18,8)	15 (%33,3)	0,067	0,082
KBH	6 (%7,5)	8 (%17,8)	0,080	0,137
AF	6 (%7,5)	4 (%8,9)	0,784	0,746
SVO	20 (%25,0)	5 (%11,1)	0,062	0,068

χ^2 : ki kare, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, HPL: hiperlipidemi, KBH: kronik böbrek hastalığı, AF: atrial fibrilasyon, SVO: serebrovasküler olay

Laboratuvar parametrelerinde, vaka grubunda sodyum ($p=0,018$) ve ALT ($p=0,002$) düzeyleri daha düşük, potasyum düzeyi ($p=0,004$) ise anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ancak, bu parametrelerdeki farklar birbirine oldukça yakın olup, klinik açıdan anlamı yoktur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri

	Vaka grubu (n=80)	Kontrol grubu (n=45)	T	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD		
Hemoglobin (g/dl)	13,16±1,97	13,44±2,17	-0,734	0,464
Hematokrit	40,21±5,27	41,06±6,18	-0,821	0,413
RDW	14,26±2,05	14,31±1,73	-0,134	0,894
WBC	8,50±2,38	9,11±4,18	-1,039	0,301
Lenfosit	1,97±0,86	2,25±1,08	-1,583	0,116
Nötrofil	5,74±2,05	6,05±4,21	-0,561	0,576
NLR	3,66±3,04	7,13±17,64	-1,715	0,089
Platelet	271±99,04	248,16±78,12	1,331	0,186
Glukoz	143,38±71,63	170,95±88,65	-1,894	0,061
Sodyum	137,94±3,14	139,34±3,04	-2,404	0,018
Potasyum	4,50±0,47	4,21±0,56	2,927	0,004
Kalsiyum	9,10±0,46	9,25±0,65	-1,428	0,156
Üre	43,57±21,07	40,79±22,55	0,686	0,494
Kreatin	1,08±0,57	1,22±1,13	-0,901	0,370
ALT	16,11±19,21	35,83±48,70	-3,122	0,002

AST	24,21±27,52	33,27±65,61	-1,027	0,307
CRP	13,39±27,22	23,90±46,80	-1,546	0,125
Albumin	40,61±4,35	40,48±5,18	0,135	0,893
TSH	2,23±4,29	1,65±1,04	0,752	0,454
T4	1,23±0,27	1,29±0,31	-0,871	0,386
Hba1c	7,28±6,49	8,29±3,01	-0,806	0,422
LDL	105,32±32,81	97,01±33,39	1,278	0,204
HDL	42,59±10,89	40,68±11,38	0,890	0,375
Total kolesterol	175,37±38,67	221,13±273,11	-1,475	0,143

NLR: nötrofil lenfosit oranı

Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri

GLS değeri hesaplamalar sonucu negatif değerler ile ifade edilmektedir. Ancak ASE/EACVI kılavuzları, strain değişikliklerinin değerlendirilmesinde referansların tutarlılığını sağlamak ve yanlış anlamaları önlemek amacıyla mutlak değerlerin kullanılmasını önermektedir (15). Bu doğrultuda, çalışmamızda da GLS değerleri, mutlak değerleriyle sunulmuştur.

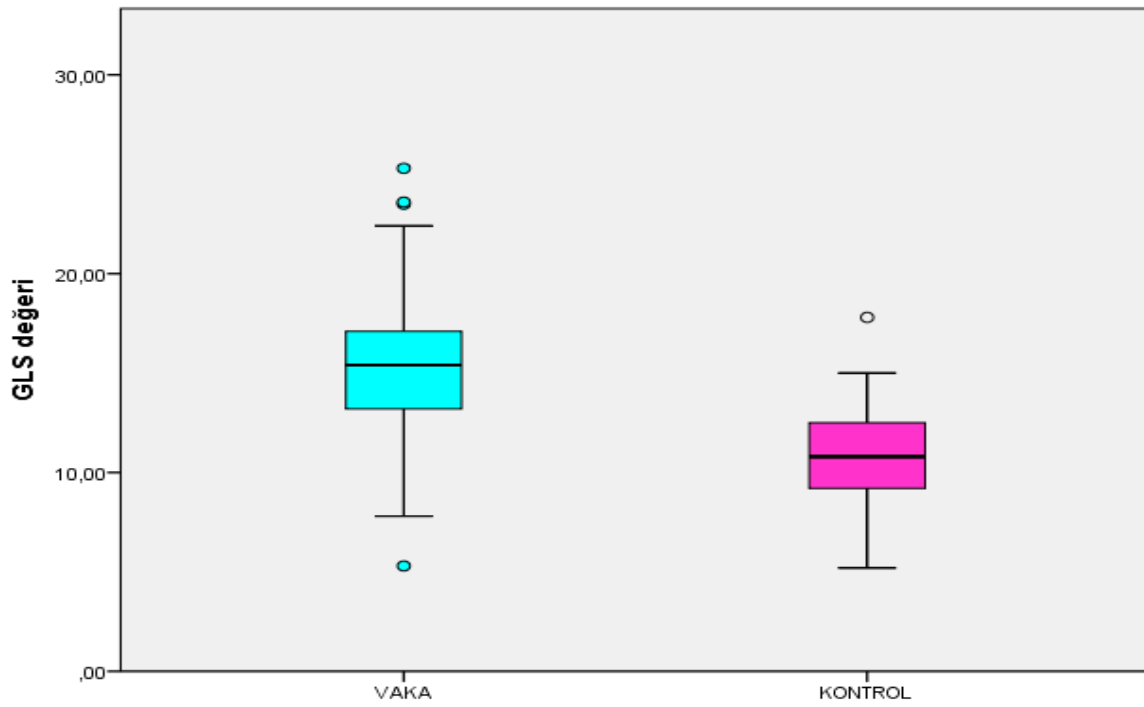
GLS değerleri hem vaka grubu (%15,41±3,60) hem de kontrol grubunda (%10,70±2,55) literatürde normal kabul edilen GLS alt değerinden (GLS değeri alt sınırı=%18) anlamlı derecede düşük saptanmıştır (sırasıyla t=6,207, p<0,001; t=19,178, p<0,001).

Vaka ve kontrol grubu ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında, vaka grubunda GLS değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0,001). Buna karşılık, vaka ve kontrol grubu arasında EF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05)(Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Vaka ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri

	Vaka grubu (n=80)	Kontrol grubu (n=45)	T	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD		
GLS (%)	15,41±3,60	10,70±2,55	-7,698	<0,001
EF (%)	56,99±6,45	58,78±2,98	-1,612	0,110

GLS: global longitudinal strain, EF: ejeksiyon fraksiyonu



Grafik 1: GLS değerinin vaka ve kontrol grubundaki dağılımı

Çalışmada, yaş, VKİ ve inmenin GLS üzerinde anlamlı etkiler oluşturduğu tespit edildi. İnmenin GLS üzerine artış yönünde ($p < 0,001$), VKİ ($p = 0,004$) ve yaş ($p = 0,007$) değerlerinin ise azalma yönünde etkili olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.4).

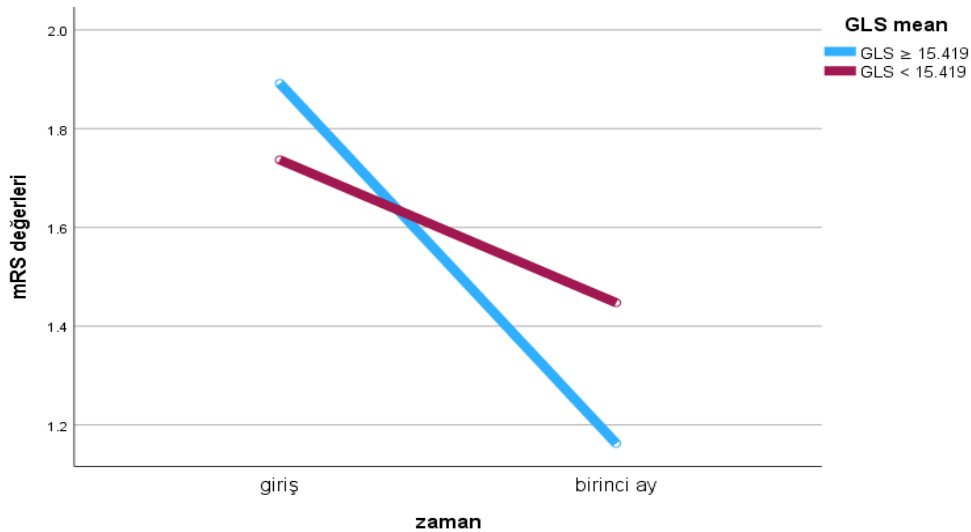
Tablo 4.4. GLS üzerine risk faktörlerinin etkisi (linear regresyon analizi)

Değişken	Katsayı	Standart hata	t	p	Güven aralığı
Cinsiyet (kadın/erkek)	-0,914	0,599	-1,526	0,130	-2,102-0,273
Yaş	-0,064	0,023	-2,751	0,007	-0,111-(-0,018)
VKİ	-0,212	0,072	-2,921	0,004	-0,355-(-0,068)
DM (yok/var)	-0,424	0,629	-0,673	0,502	-1,671-0,823
HT (yok/var)	-0,533	0,657	-0,812	0,419	-1,835-0,769
HPL (yok/var)	0,618	0,740	0,834	0,406	-0,849-2,084
KAH (yok/var)	0,026	0,643	0,04	0,968	-1,249-1,300
KBH (yok/var)	0,725	0,959	0,756	0,451	-1,175-2,626
İnme grubu (vaka/kontrol)	-4,145	0,658	-6,298	<0,001	-5,449-(-2,841)

GLS'nin inme kliniği üzerine etkisini araştırmak amacıyla, ortalama (mean) GLS değerine göre iki grup oluşturuldu: $GLS \geq 15,419$ ve $GLS < 15,419$. GLS grupları arasında giriş ve birinci ay mRS değerleri karşılaştırıldığında, Kolmogorov-Smirnov testi ile sırasıyla ($z=0,520$, $p=0,949$ ve $z=0,539$, $p=0,934$) normal dağılım gösterdiği tespit edildi. Ayrıca, Box's M testi ($5,509$, $p=0,148$), Levene's Test ($p>0,05$) ile homojenite sağlandı ve Tekrarlayan Ölçümlerle Karışık Anlamlılık Testi (Repeated Measures Mixed ANOVA) uygulandı. Wilks' Lambda ($p=0,047$) ve partial eta squared ($0,053$) sonuçları ile GLS'nin mRS üzerine zayıf-orta derecede anlamlı etkili olduğu görüldü ve GLS değeri daha yüksek olan hastalarda klinik düzelmenin daha belirgin olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. GLS'nin klinik üzerine etkisi (Tekrarlayan Ölçümlerde Karışık Anova Testi)

Varyans Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler Ortalaması	F	p	Etki Büyüklüğü
Zaman	9,737	1	9,737	21,832	<0,001	0,23
Zaman * GLS ortalama	1,817	1	1,817	4,074	0,047	0,053
Hata	32,557	73	0,446			



Grafik 2: Başlangıç ve zamanla GLS değerlerine bağlı mRS değişimi

5.TARTIŞMA

İnme, dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta olup, aynı zamanda uzun vadeli engelliliğin de en önde gelen sebeplerinden biridir (9). Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20'sinin kardiyak emboliden kaynaklandığı ve bunun başlıca etkeninin AF olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, akut miyokard infarktüsü, ventriküler trombus, yapısal kalp defektleri, kardiyak tümörler ve kalp kapak hastalıkları da kardiyembolik inmenin diğer önemli nedenleri arasında yer alır (311). Bu çeşitlilik, inmenin kardiyovasküler sistemle olan yakın ve karmaşık etkileşimini gözler önüne sermektedir.

Kalp ile beyin arasında bulunan fizyolojik ve nörohumoral bağlantılar, oldukça karmaşık bir etkileşim ağına dayanır. İnme sonrası, beyinle bağlantılı kardiyovasküler disfonksiyonlar, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, sistolik ve diyastolik disfonksiyonlar, aritmiler, EKG değişiklikleri, AF gibi kardiyak ritim bozuklukları, hemodinamik instabilite gibi bir dizi klinik durumu içermektedir (10). Bu kardiyovasküler bozuklukların genellikle serebral iskemiden sonraki ilk 72 saat içinde zirveye ulaştığına ilişkin çeşitli bulgular mevcuttur (312). Tüm bu bulgular, inme sonrası dönemde kalp ve beyin arasındaki etkileşimin ne denli kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmamızda da, kardiyak ölçümler inme sonrası ilk 72 saat içinde gerçekleştirilmiştir.

Akut inme sonrası hastaların yaklaşık %75'inin hastaneye yatış sırasında kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olduğu rapor edilmiştir. Bu tansiyon yüksekliği, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, artmış kortizol seviyeleri, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, akut hastaneye yatışla ilişkili ağrı ve stres, baroreseptör disfonksiyonu ve bazı hastalarda artmış intrakraniyal basınç gibi bir dizi faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir (313). Çalışmamızda HT öyküsü açısından vaka ve kontrol grubu arasında fark bulunmazken; inme sonrası ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, vaka grubunda kan basıncı değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.1). Akut inme sonrası gözlemlenen bu tür hemodinamik değişiklikler, kalbin kompensasyon mekanizmalarının bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Literatürde, inme sonrası ilk 24-72 saat arasındaki kan basıncı yönetiminin, beyin perfüzyonunu artırmak ve penumbra bölgesinin korunmasını sağlamak için hayati olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle ilk 3-4 gün boyunca kan basıncının aşırı derecede düşürülmemesi gerektiği belirtilmektedir. Bu dönemde kan basıncının düşürülmesi, penumbra bölgesinin oksijen ve besin maddeleri ile yeterince beslenmesini engelleyebilir, bu

da daha geniş bir beyin hasarına yol açabilir. Akut inme sonrası dönemde serebral perfüzyonun sağlanması son derece önemli olup, kalbin sistolik fonksiyonu, serebral perfüzyonun temin edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Günümüzde, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde genellikle LV EF kullanılmaktadır. Ancak, bozulmuş LV EF genellikle daha ileri evrelerde ve geri döndürülemez miyokardiyal bozukluklara işaret eder. Son yıllarda, 2 boyutlu ekokardiyografi ile elde edilen GLS ölçümü ise miyokardiyal fonksiyonun değerlendirilmesinde LV EF'ye kıyasla daha hassas bir alternatif olarak klinik pratikte yerini almaya başlamıştır (314). GLS, LV EF'de belirgin bir bozulma olmadan miyokardiyal fonksiyonlardaki subklinik bozulmaları tespit edebilme yeteneğine sahip olup, erken kardiyak disfonksiyonların belirlenmesinde LV EF'den çok daha hassas bir parametre olarak öne çıkmaktadır (315,316). Çalışmamızda, vaka ve kontrol gruplarında EF ve GLS değerleri ölçülmüştür; bu gruplar arasında EF değeri açısından anlamlı bir fark saptanmazken, GLS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermesi, inme patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamak açısından önemlidir. Bu bulgu, GLS'nin kardiyak kompensasyon mekanizmalarındaki rolünü ve fonksiyonunu daha iyi kavrayabilmek için bir temel oluşturmaktadır.

Literatür incelendiğinde, GLS ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamış olup, GLS ile vasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu risk faktörlerinin GLS üzerindeki etkilerini bilmek, çalışmada bağımlı ve bağımsız değişkenlerin izlenebilmesi açısından önemlidir.

GLS'nin yaşa ve cinsiyete göre referans değerlerinin araştırıldığı, bilinen hastalığı olmayan 1266 erkek ve kadının dahil olduğu geniş popülasyon tabanlı bir çalışmada; kadınlarda GLS değeri %17,4±4,6; erkeklerde ise %15,9±4,6 olarak bulunmuştur. Kadınlarda GLS değeri tutarlı bir şekilde daha yüksek ve her iki cinsiyette de yaşla birlikte GLS değerlerinde güçlü bir azalma gözlemlenmiştir (317). Çalışmamızda, cinsiyetin GLS üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı, ancak yaşın GLS üzerinde azalma yönünde bir etkiye yol açtığı tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Yapılan diğer çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubu ile normotansif diyabetli hastalar karşılaştırılmış ve diyabeti olan grupta GLS değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (202,318,319). Pararajasingam ve arkadaşları ise DM'ye bağlı mikrovasküler komplikasyonlar ve GLS arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda GLS %16,4±2,5; bir mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda GLS %16,0±2,5; iki veya daha fazla mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda

ise GLS %14,9±2,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, mikrovasküler komplikasyon yükü arttıkça GLS'nin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (320). Çalışmamızda DM'nin GLS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.4).

Genç sporcular, genç hipertansiyonlu hastalar ve sağlıklı kontrollerin GLS değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hipertansiyonlu hastalarda GLS değeri (%17,5±2,8) kürekçilere (%22,2±2,7) ve kontrollere (%21,1±2,0) göre daha düşük bulunmuştur (203). Fung ve arkadaşları da HT'li hastalarda GLS değerlerinin azaldığını gösteren bir çalışmaya imza atmışlardır (199). Çalışmamızda, HT öyküsünün GLS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (Tablo 4.4).

Hiperlipidemisi olan obez hastalar, hiperlipidemisi olmayan obez hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, korunmuş LV EF'li obez grupta sağlıklı kontrollere göre daha düşük GLS değerlerinin saptandığı ve hiperlipidemisi olan obez hastalarda GLS'nin, hiperlipidemisi olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (204). Radwan ve Hussein'in yaptığı bir çalışmada, koroner arter hastalığı şiddetini tahmin etmede GLS'nin önemi araştırılmıştır. Bu çalışmada, GLS'nin ciddi KAH'ı tespit etmedeki duyarlılığı %93,1, özgüllüğü %81,8 ve doğruluğu ise %90 olarak bulunmuştur. Ayrıca, GLS ve EF arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu ve KAH yükünün artmasıyla GLS'de kademeli olarak anlamlı bir azalma gözlemlendiği saptanmıştır (205). Çalışmamızda koroner arter hastalığı ve hiperlipidemisinin GLS üzerinde anlamlı etkisi olmadığı, ancak VKİ'nin GLS üzerinde azalma yönünde bir etki yaptığı saptanmıştır (Tablo 4.4).

Ravera ve arkadaşları, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyonunun kötüleşme derecesinden bağımsız olarak anormal GLS değerlerine rastlandığını ve bu değerlerin erken ve subklinik LV sistolik fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (206). Başka bir çalışmada da orta şiddette kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, serbest dolaşımdaki üremik toksin konsantrasyonları ile kötüleşen GLS arasında bağımsız bir ilişki bulmuşlardır (321). Çalışmamızda, kronik böbrek hastalığının GLS üzerindeki etkisinin anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (Tablo 4.4).

Tatar ve arkadaşları, KY olan hastalarda GLS değerinin mortalite, rehospitalizasyon ve yatış süreleriyle ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, KY hastalarında GLS değerinin, prognozu ve mortaliteyi göstermede diğer doku doppler parametrelerine göre daha üstün olduğu saptanmıştır (322). Sengelov ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise GLS'nin

korunmuş EF'li kalp yetmezlikli hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin etmedeki güçlü prognostik rolü gösterilmiştir (323).

Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde yapılan bir çalışmada, egzersizin LV GLS değeri üzerindeki etkisi incelenmiş ve egzersizin GLS'yi önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Bu bulgu, egzersiz rejimlerinin etkinliğini değerlendirmek için GLS'nin kullanılabileceğini düşündürmektedir (207). Benzer şekilde 111 basketbol oyuncusu ile yapılan diğer bir çalışmada ortalama GLS'nin egzersize yanıt olarak $17,6 \pm 1,8$ 'den $19,2 \pm 2,6$ 'ya arttığı gösterilmiştir (324). Çalışmamızda, vaka grubunda GLS değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek çıkması, stres altındaki beynin ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla kalbin egzersiz gibi ancak farklı bir mekanizma ile kompanzasyon geliştirdiğini düşündürmektedir (Tablo 4.3).

Literatürdeki bu çalışmalar incelendiğinde; yaş, cinsiyet, DM, HT, KAH, hiperlipidemi, ve kronik böbrek hastalığı gibi vasküler risk faktörlerinin GLS üzerinde doğrudan azaltıcı bir etkisi olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, vasküler risk faktörleri bakımından benzer özellikler gösteren bireylerden oluşturulan vaka ve kontrol grupları arasında, vasküler risk faktörleri büyük ölçüde homojen bir dağılım sergilediği saptanmıştır (Tablo 4.1). Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilen kontrol grubunda, vasküler risk faktörlerinin etkisi nedeniyle GLS değeri belirgin şekilde düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, vaka grubunda GLS değeri, benzer vasküler risk faktörlerine bağlı olarak normalin altında olsa da, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Tablo 4.3). Bu bulgu, inme geçiren bireylerde kardiyak fonksiyonların, beyinle olan etkileşimlerin bir sonucu olarak farklı bir adaptasyon sürecine girdiğini ve bu süreçlerin GLS ile belirgin bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, akut iskemik inme sonrasında, kalbin kompanzasyon mekanizmalarının devreye girmesiyle, EF değerinde anlamlı bir değişiklik olmaksızın; GLS değerlerinde anlamlı artışlar olduğunu göstermiştir (Tablo 4.3). Bu bulgular, akut iskemik inme sürecinde, beyin perfüzyonunu desteklemek amacıyla kalbin, kardiyak fonksiyonunu optimize etmek için akut dönemdeki tansiyon yüksekliğine benzer şekilde adaptasyon mekanizmaları geliştirdiğini ortaya koymaktadır. EF'de anlamlı fark olmaksızın GLS'de anlamlı yükseklik olması; GLS'nin, EF'ye kıyasla, kardiyak fonksiyondaki değişiklikleri daha hassas bir şekilde yansıttığı göstermektedir. Bu da, GLS'nin, inme sonrası kalp ve beyin arasındaki etkileşimi değerlendirmek için EF'den daha duyarlı ve güçlü bir

kardiyak değerlendirme aracı olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, GLS'nin, beyin perfüzyonunu iyileştirme amacıyla kalbin adaptasyonunu daha doğru bir şekilde izleyebilmesi, bu parametrenin klinik kullanım potansiyelini artırmaktadır.

Çalışmamızda, GLS değeri ile zaman içindeki mRS değerlerinin değişimi değerlendirilmiştir. Bu sayede, inmenin GLS değeri üzerindeki etkilerinin yanı sıra, GLS'ye bağlı olarak zaman içinde hastaların klinik durumlarındaki değişiklikler de incelenmiştir. Bulgularımız, inme sonrası GLS değerinden bağımsız olarak hastaların klinik durumlarında zamanla anlamlı bir düzelme yaşandığını göstermiştir. Ancak GLS için ortalama bir değer (%15,419) alınarak yapılan değerlendirmede, ortalamadan daha yüksek GLS değerine sahip olan inme hastalarının klinik iyileşmelerinin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu bulgu GLS değerinin inme hastalarının fonksiyonel iyileşmeleri üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (Tablo 4.5).

Kontrol grubunun, vasküler risk faktörleri benzer olan kardiyoloji hastalarından seçilmesi, çalışmamız için bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ancak, kontrol grubunun risk faktörü bulunmayan sağlıklı bireylerden seçilmesi durumunda, tek grup örneklem analizinde belirtildiği üzere vaka grubunda (%15,4) GLS normalden (%18) düşük olarak gözlemlenecek ve tartışma, GLS'nin inme hastalarında normalden düşük olduğu üzerine odaklanacaktı. Bununla birlikte, inme hastalarının hemen hemen tamamında GLS'yi düşüren vasküler risk faktörlerinin mevcut olması nedeniyle, kontrol grubu bu risk faktörlerini taşıyan kardiyoloji hastalarından seçilmiştir. Bu yaklaşım sayesinde, akut inme döneminde GLS'nin azalmak yerine artan bir seyir gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, GLS'nin kardiyak fonksiyonları değerlendirmede, inme sonrası beyin perfüzyonunu korumak amacıyla gelişen kardiyak adaptasyonların belirlenmesinde potansiyel bir gösterge olduğu anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, GLS'nin, inme sonrası erken dönemde meydana gelen hemodinamik değişiklikleri ve kalp ile beyin arasındaki etkileşimi daha hassas bir şekilde yansıttığı söylenebilir. Bu bulgular, gelecekte GLS'nin klinik uygulamalarda inme geçiren hastaların kardiyak izleminde ve tedavi süreçlerinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, inme ve GLS arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmek için daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak uzun dönemli çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, gelecekteki araştırmalarda, inme sonrası GLS değişikliklerinin prognostik değeri, kardiyak fonksiyonların iyileştirilmesine yönelik tedavi stratejilerinin oluşturulmasında önemli bir rol oynayabilir. Bu

alandaki daha ileri düzeydeki çalışmalarda, GLS'nin tedavi süreçlerine entegrasyonu ve kardiyak izlemdeki rolü daha ayrıntılı bir Şekilde ele alınmalıdır.

SONUÇ

Bu çalışma, akut iskemik inme sonrasında sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde GLS parametresinin, özellikle beyin perfüzyon süreçlerini anlamada önemli bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde kardiyak değerlendirmelerde daha çok LV EF kullanıldığı gözlemlenirken, bu çalışma, GLS'nin inme sonrası penumbra perfüzyonunu sağlamak için gerçekleşen hemodinamik kompensasyon sırasında, kardiyak fonksiyonları değerlendirmede EF'den daha duyarlı bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Vaka grubu ile benzer vasküler risk faktörlerine sahip kontrol grubu karşılaştırıldığında, vaka grubundaki GLS değerlerinin literatürdeki mevcut verilere kıyasla normale göre daha düşük olduğu, ancak kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, EF değerleri açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu durum akut iskemik inme sonrası, serebral oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak amacıyla gelişen adaptasyon süreçleri ve kardiyak hemodinamik yanıtları değerlendirirken sadece EF'nin yeterli bir parametre olmayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, GLS'nin, inme sonrası beyin perfüzyonunu değerlendirme ve kardiyovasküler yanıtları gözleme açısından daha hassas bir parametre olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, GLS'nin klinik uygulamalar açısından potansiyelini artırmakta ve inme sonrası kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde daha etkili bir araç olabileceğini göstermektedir.

Gelecekte yapılacak araştırmalar, özellikle daha geniş örneklem gruplarıyla yapılan uzun dönemli çalışmalarla, GLS'nin prognostik değerini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmelidir. İnme sonrası GLS değişikliklerinin, kardiyak fonksiyonları iyileştirmeye yönelik tedavi stratejilerinin oluşturulmasında önemli bir rehber olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, GLS'nin klinik pratikte daha geniş çapta uygulanabilmesi için, bu parametrenin tedavi süreçlerine entegrasyonu ve kardiyak izlemdeki rolü detaylı bir şekilde incelenmelidir.

Bu alanda gelecekteki araştırmalar, GLS'nin sadece kardiyovasküler hastalıkların tanısında değil, aynı zamanda serebrovasküler hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasında

ve tedavi süreçlerinin yönetilmesinde de potansiyel bir değerlendirme yöntemi olarak rol oynamasına olanak sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maier B. [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins*. Eylül 2018;63(828):24-7.
2. Namaganda P, Nakibuuka J, Kaddumukasa M, Katabira E. Stroke in young adults, stroke types and risk factors: a case control study. *BMC Neurol*. 06 Eylül 2022;22(1):335.
3. Young MJ, Regenhardt RW, Leslie-Mazwi TM, Stein MA. Disabling stroke in persons already with a disability. *Neurology*. 18 Şubat 2020;94(7):306-10.
4. Lee EC, Ha TW, Lee DH, Hong DY, Park SW, Lee JY, vd. Utility of Exosomes in Ischemic and Hemorrhagic Stroke Diagnosis and Treatment. *IJMS*. 28 Temmuz 2022;23(15):8367.
5. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. Nisan 2009;8(4):355-69.
6. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, vd. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 10 Temmuz 2010;376(9735):112-23.
7. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. Haziran 2012;18(6):452-6.
8. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:437-50.
9. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 03 Şubat 2017;120(3):514-26.
10. Fan X, Cao J, Li M, Zhang D, El-Battrawy I, Chen G, vd. Stroke Related Brain–Heart Crosstalk: Pathophysiology, Clinical Implications, and Underlying Mechanisms. *Advanced Science*. 02 Şubat 2024;11(14):2307698.
11. Gąsecki D, Kwarciany M, Kowalczyk K, Narkiewicz K, Karaszewski B. Blood Pressure Management in Acute Ischemic Stroke. *Curr Hypertens Rep*. 10 Aralık 2020;23(1):3.
12. Vitt JR, Trillanes M, Hemphill JC. Management of Blood Pressure During and After Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 21 Şubat 2019;10:138.
13. Wardlaw JM. More Reasons Not to Lower High Blood Pressure Early After Ischemic Stroke. *JAMA Network Open*. 30 Ağustos 2024;7(8):e2430781.
14. Myhre PL, Hung CL, Frost MJ, Jiang Z, Ouwerkerk W, Teramoto K, vd. External validation of a deep learning algorithm for automated echocardiographic strain measurements. *Eur Heart J Digit Health*. Ocak 2024;5(1):60-8.
15. Negishi T, Negishi K. How to standardize measurement of global longitudinal strain. *J Med Ultrason* (2001). Ocak 2022;49(1):45-52.

16. Daal MRR, Strijkers GJ, Hautemann DJ, Nederveen AJ, Wüst RCI, Coolen BF. Longitudinal CMR assessment of cardiac global longitudinal strain and hemodynamic forces in a mouse model of heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging*. Kasım 2022;38(11):2385-94.
17. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, vd. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Temmuz 2013;44(7):2064-89.
18. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, vd. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
19. Pu L, Wang L, Zhang R, Zhao T, Jiang Y, Han L. Projected Global Trends in Ischemic Stroke Incidence, Deaths and Disability-Adjusted Life Years From 2020 to 2030. *Stroke*. Mayıs 2023;54(5):1330-9.
20. Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic Stroke. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 21 Nisan 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>
21. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, vd. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. *Circulation*. 07 Mart 2017;135(10):e146-603.
22. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. MAJOR RISK FACTORS FOR CEREBROVASCULAR DISEASE IN TURKEY: TURKISH-MULTI-CENTRIC STROKE TRIAL RESULTS. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2000;6(2):31-5.
23. Fırat O, Karakuş M, Arsava E, Topçuoğlu MA, Demirkıran K. İskemik İnmelerde Risk Faktörlerinin Yönetiminde Kılavuz Karşılaştırması. *STED / Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* [Internet]. 28 Haziran 2021 [a.yer 23 Nisan 2024]; Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.17942/sted.890125>
24. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 03 Şubat 2017;120(3):472-95.
25. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, vd. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 20 Ağustos 2016;388(10046):761-75.
26. Marini C, Russo T, Felzani G. Incidence of stroke in young adults: a review. *Stroke Res Treat*. 19 Aralık 2010;2011:535672.
27. Metso AJ, Metso TM, Putaala J, Tatlisumak T. Stroke in young adults: every saga has a beginning. *Eur J Neurol*. Kasım 2010;17(11):1317.
28. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, vd. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64

Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202.

29. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, vd. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. Nisan 2005;36(4):809-14.
30. Potter TBH, Tannous J, Vahidy FS. A Contemporary Review of Epidemiology, Risk Factors, Etiology, and Outcomes of Premature Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. Aralık 2022;24(12):939-48.
31. Glasser SP, Judd S, Basile J, Lackland D, Halanych J, Cushman M, vd. Prehypertension, racial prevalence and its association with risk factors: Analysis of the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Hypertens*. Şubat 2011;24(2):194-9.
32. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:157-64.
33. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MSV, Rundek T, Wright CB, vd. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 15 Mart 2005;111(10):1327-31.
34. Touzé E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. Ocak 2008;39(1):16-23.
35. Flossmann E, Schulz UGR, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke*. Ocak 2004;35(1):212-27.
36. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, vd. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 21 Mayıs 2003;289(19):2560-72.
37. Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother*. Şubat 2012;12(2):199-208.
38. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, vd. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 20 Aralık 2018;379(25):2429-37.
39. Sui X, Lavie CJ, Hooker SP, Lee DC, Colabianchi N, Lee CD, vd. A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men. *Mayo Clin Proc*. Kasım 2011;86(11):1042-9.
40. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes*. 15 Haziran 2017;8(6):235-48.
41. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schröck H, vd. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol*. Kasım 2003;54(5):582-90.

42. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, vd. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* Ağustos 2007;39(8):1423-34.
43. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke.* Ekim 2003;34(10):2475-81.
44. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke.* Ocak 2013;44(1):278-86.
45. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke - Myth or reality? A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(3):e0171334.
46. Choi SE, Sagris D, Hill A, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Atrial fibrillation and stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Ocak 2023;21(1):35-56.
47. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, vd. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* Nisan 2014;67(4):259-69.
48. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, Maglia G, vd. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol.* 01 Mart 2013;111(5):705-11.
49. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* Ekim 1996;27(10):1765-9.
50. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, vd. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* Ekim 1996;27(10):1760-4.
51. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* Şubat 1994;89(2):635-41.
52. Schumacher K, Kornej J, Shantsila E, Lip GYH. Heart Failure and Stroke. *Curr Heart Fail Rep.* Ekim 2018;15(5):287-96.
53. Witt BJ, Brown RD, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, vd. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J.* Temmuz 2006;152(1):102-9.
54. Merkler AE, Chu SY, Lerario MP, Navi BB, Kamel H. Temporal relationship between infective endocarditis and stroke. *Neurology.* 11 Ağustos 2015;85(6):512-6.
55. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, Patel NK, Agarwal N, vd. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 06 Mart 2018;71(9):1035-43.
56. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke.* Temmuz 2009;40(7):2349-55.

57. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Temmuz 2010;8(7):917-32.
58. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LA. Secondhand Smoke Exposure and Stroke: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Prev Med.* Aralık 2015;49(6):e89-97.
59. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics.* Temmuz 2011;8(3):319-29.
60. Akıncı Y, Özer F, Urgan ÖD, Uludüz D, Göksan B. A Case of Ischemic Cerebellar Stroke with Alcoholic Cardiomyopathy. *tnd.* 15 Eylül 2017;23(3):150-2.
61. Gorelick PB. Alcohol and stroke. *Stroke.* 1987;18(1):268-71.
62. Brust JCM. Neurological aspects of substance abuse. Butterworth-Heinemann; 2004.
63. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol.* Kasım 2000;7(6):595-606.
64. Kneihsl M, Enzinger C, Wunsch G, Khalil M, Culea V, Urbanic-Purkart T, vd. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. *J Neurol.* Ocak 2016;263(1):150-6.
65. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer.* Ağustos 2012;48(12):1875-83.
66. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and Cancer- A Complicated Relationship. *J Neurol Transl Neurosci.* 2014;2(1):1039.
67. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, vd. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol.* Mart 2019;54(3):779-96.
68. Tekgol Uzuner G, Uzuner N. Obstructive sleep apnea syndrome and ischemic stroke. *Türk Beyin Damar Hast Derg.* 2013;19(3):76-83.
69. Li M, Hou WS, Zhang XW, Tang ZY. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol.* 15 Mart 2014;172(2):466-9.
70. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 01 Eylül 2012;5(5):720-8.
71. Dinç Y, Demir AB. Evaluation of Ischemic Stroke and Risk Factors of Atrial Fibrillation in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *tnd.* 31 Aralık 2021;27(4):383-9.
72. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 08 Ocak 2005;330(7482):63.

73. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, vd. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. Eylül 2007;38(9):2438-45.
74. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 27 Ekim 2009;339:b3914.
75. Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, Anttila V, Vander Heiden J, Traylor M, vd. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: A genome-wide analysis of common variants. *Neurology*. 26 Mayıs 2015;84(21):2132-45.
76. Bousser MG. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke*. Kasım 2004;35(11 Suppl 1):2652-6.
77. Ng KWP, Loh PK, Sharma VK. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. *Stroke Res Treat*. 08 Şubat 2011;2011:670138.
78. Inherited thrombophilia: memorandum from a joint WHO/International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(3):177-89.
79. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci*. Eylül 2021;24(9):1198-209.
80. Chandra A, Li WA, Stone CR, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circ*. 2017;3(2):45-56.
81. NOBEL Kitabevi [İnternet]. [a.yer 02 Mayıs 2024]. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. Erişim adresi: <https://www.nobelkitabevi.com.tr/noroloji/16437-caplan-s-stroke-a-clinical-approach-9781107087293.html>
82. Kazui S, Sawada T, Naritomi H, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Angiographic evaluation of brain infarction limited to the anterior cerebral artery territory. *Stroke*. Nisan 1993;24(4):549-53.
83. Nogles TE, Galuska MA. Middle Cerebral Artery Stroke. İçinde: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 02 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556132/>
84. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. Eylül 1988;19(9):1083-92.
85. Kase CS, Norrving B, Levine SR, Babikian VL, Chodosh EH, Wolf PA, vd. Cerebellar infarction. Clinical and anatomic observations in 66 cases. *Stroke*. Ocak 1993;24(1):76-83.
86. Benke T, Dazinger F, Pechlaner R, Willeit K, Clausen J, Knoflach M. Lesion topography of posterior cerebral artery infarcts. *J Neurol Sci*. 15 Eylül 2021;428:117585.
87. DeSai C, Hays Shapshak A. Cerebral Ischemia. İçinde: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 12 Kasım 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560510/>

88. Formisano L, Guida N, Mascolo L, Serani A, Laudati G, Pizzorusso V, vd. Transcriptional and epigenetic regulation of *ncx1* and *ncx3* in the brain. *Cell Calcium*. Mayıs 2020;87:102194.
89. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest*. Eylül 2000;106(6):723-31.
90. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, vd. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. Ocak 2021;31(1):12-39.
91. Qin C, Yang S, Chu YH, Zhang H, Pang XW, Chen L, vd. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 06 Temmuz 2022;7(1):215.
92. Davis M, Deveikis J, Harrigan M. Clinical Presentation, Imaging, and Management of Complications due to Neurointerventional Procedures. *Semin Intervent Radiol*. 28 Mayıs 2015;32(02):098-107.
93. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol*. Eylül 1983;14(3):294-301.
94. Yang SH, Liu R. Four Decades of Ischemic Penumbra and Its Implication for Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. Aralık 2021;12(6):937-45.
95. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med*. Şubat 2022;49(2):15.
96. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, vd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. Ocak 1993;24(1):35-41.
97. Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH, Ko Y, vd. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 11 Ağustos 2014;3(4):e001119.
98. Özdemir AÖ. Genç Stroklu Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Neur*. 2004;2(1):31-40.
99. Kwon SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand*. Ocak 2000;101(1):19-24.
100. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Cámara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol*. 2007;57(4):212-8.
101. Derdeyn CP. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. *Neuroimaging Clin N Am*. Ağustos 2007;17(3):303-11, vii-viii.

102. Yousem DM, Zimmerman RD, Grossman RI, Nadgir R. *Neuroradiology: The Requisites E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2010. 638 s.
103. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol*. Kasım 2011;10(11):1002-14.
104. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol*. Kasım 1998;55(11):1475-82.
105. Mangla R, Kolar B, Almast J, Ekholm SE. Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics. *Radiographics*. 2011;31(5):1201-14.
106. Yong SW, Bang OY, Lee PH, Li WY. Internal and cortical border-zone infarction: clinical and diffusion-weighted imaging features. *Stroke*. Mart 2006;37(3):841-6.
107. Belden JR, Caplan LR, Pessin MS, Kwan E. Mechanisms and clinical features of posterior border-zone infarcts. *Neurology*. 12 Ekim 1999;53(6):1312-8.
108. Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD. Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. *Stroke*. Kasım 2014;45(11):3208-13.
109. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Lisi F, vd. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol*. Şubat 2006;13(2):146-52.
110. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, vd. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 01 Nisan 2014;63(12):1123-33.
111. Gottdiener JS, Gay JA, VanVoorhees L, DiBianco R, Fletcher RD. Frequency and embolic potential of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy: assessment by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 01 Aralık 1983;52(10):1281-5.
112. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. Nisan 1999;33(5):1424-6.
113. Venkataraman P, Tadi P, Lui F. Lacunar Syndromes. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 04 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534206/>
114. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. Kasım 2005;58(5):688-97.
115. Chou KH, Lee PL, Peng LN, Lee WJ, Wang PN, Chen LK, vd. Classification differentiates clinical and neuroanatomic features of cerebral small vessel disease. *Brain Commun*. 2021;3(2):fcab107.
116. Yamamoto Y, Liao YC, Lee YC, Ihara M, Choi JC. Update on the Epidemiology, Pathogenesis, and Biomarkers of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J Clin Neurol*. Ocak 2023;19(1):12-27.

117. Feekes JA, Hsu SW, Chaloupka JC, Cassell MD. Tertiary microvascular territories define lacunar infarcts in the basal ganglia. *Ann Neurol*. Temmuz 2005;58(1):18-30.
118. Arboix A, García-Eroles L, Sellarés N, Raga A, Oliveres M, Massons J. Infarction in the territory of the anterior cerebral artery: clinical study of 51 patients. *BMC Neurol*. 09 Temmuz 2009;9:30.
119. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. Kasım 2019;57(6):1093-108.
120. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. Temmuz 2009;8(7):668-78.
121. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, vd. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke*. Eylül 1997;28(9):1702-9.
122. Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, Studer A, Nedeltchev K, Baumgartner RW. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke*. Şubat 2004;35(2):482-5.
123. Lucas C, Moulin T, Deplanque D, Tatu L, Chavot D. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke*. Aralık 1998;29(12):2646-8.
124. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis*. Ekim 2005;20(2):105-12.
125. Ferro D, Quintarelli C, Rasura M, Antonini G, Violi F. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke*. Mart 1993;24(3):368-70.
126. Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, Chen P. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics*. 2004;24(4):1069-86.
127. Abdel Razek AAK, Alvarez H, Bagg S, Refaat S, Castillo M. Imaging spectrum of CNS vasculitis. *Radiographics*. 2014;34(4):873-94.
128. Tai MLS, Viswanathan S, Rahmat K, Nor HM, Kadir KAA, Goh KJ, vd. Cerebral infarction pattern in tuberculous meningitis. *Sci Rep*. 13 Aralık 2016;6:38802.
129. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. Mayıs 2003;126(Pt 5):1015-25.
130. Katchanov J, Heuschmann PU, Endres M, Weber JR. Cerebral infarction in bacterial meningitis: predictive factors and outcome. *J Neurol*. Mayıs 2010;257(5):716-20.
131. Song DK, Boulis NM, McKeever PE, Quint DJ. Angiotropic large cell lymphoma with imaging characteristics of CNS vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. Şubat 2002;23(2):239-42.
132. Bogousslavsky J, Caplan LR. Uncommon Causes of Stroke. Cambridge University Press; 2001. 418 s.

133. Nazlıel B. Gençlerde İnme. In: Balkan S, editor. Serebrovasküler Hastalıklar. 3rd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. p. 375–85.
134. Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(2):85-93.
135. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, vd. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology.* 25 Eylül 2001;57(6):1066-70.
136. Monteiro C, Barros J, Taipa R, Pereira-Monteiro J. Sporadic hemiplegic migraine with normal imaging as the initial manifestation of CADASIL. *Cephalalgia.* Şubat 2012;32(3):255-7.
137. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol.* Ocak 1994;9(1):4-13.
138. Shang S, Zhou D, Ya J, Li S, Yang Q, Ding Y, vd. Progress in moyamoya disease. *Neurosurg Rev.* Nisan 2020;43(2):371-82.
139. Yamamoto FI. Ischemic stroke in young adults: an overview of etiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr.* Haziran 2012;70(6):462-6.
140. Webb J, Kwiatkowski JL. Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* Haziran 2013;6(3):301-16.
141. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol.* Nisan 2001;58(4):565-8.
142. Gerald B, Sebes JI, Langston JW. Cerebral infarction secondary to sickle cell disease: arteriographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* Haziran 1980;134(6):1209-12.
143. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, vd. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* Nisan 2018;49(4):814-9.
144. Gupta A, Gialdini G, Lerario MP, Baradaran H, Giambone A, Navi BB, vd. Magnetic resonance angiography detection of abnormal carotid artery plaque in patients with cryptogenic stroke. *J Am Heart Assoc.* 15 Haziran 2015;4(6):e002012.
145. Gupta A, Powers WJ. Nonstenotic carotid plaques: Stroke causation or guilt by association? *Neurology.* 16 Ağustos 2016;87(7):650-1.
146. Akinci DY. GENÇ İSKEMİK İNME HASTALARINDA İNME LOKALİZASYONU ile İNME ETİYOLOJİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.
147. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, vd. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* Eylül 2015;14(9):903-13.

148. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2014;72(5-6):309-16.
149. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507.
150. Demirtaş E, Oztoprak I. The Quantitative Evaluation of the Density of the Segmental Branches of the MCA in Acute Ischemic Stroke Patients. *Rambam Maimonides Med J.* 14 Ekim 2020;11(4):e0030.
151. Dora B, Önal MZ, Arsava EM, Yılmaz Ö, Kutluk K, Uzuner N. Diagnostic Procedures: Guidelines Of Turkish Society Of Cerebrovascular Diseases – 2015. *Türk Beyin Damar Hast Derg.* 2015;21(2):74-9.
152. Kloska SP, Nabavi DG, Gaus C, Nam EM, Klotz E, Ringelstein EB, vd. Acute stroke assessment with CT: do we need multimodal evaluation? *Radiology.* Ekim 2004;233(1):79-86.
153. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello J, Derdeyn C, Hetts SW, vd. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(11):E117-127.
154. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Front Neurol.* 2016;7:245.
155. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score.* *Lancet.* 13 Mayıs 2000;355(9216):1670-4.
156. Ataturk Universitesi Tip Fakultesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, Sade R, Ogul H, Ataturk Universitesi Tip Fakultesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye. *Serebrovaskuler Olay. Trd Sem.* 18 Mayıs 2020;4(2):198-210.
157. Dani KA, Thomas RGR, Chappell FM, Shuler K, MacLeod MJ, Muir KW, vd. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: Definitions and thresholds. *Annals of Neurology.* Eylül 2011;70(3):384-401.
158. Fahmi F, Marquering HA, Streekstra GJ, Beenen LFM, Velthuis BK, VanBavel E, vd. Differences in CT Perfusion Summary Maps for Patients with Acute Ischemic Stroke Generated by 2 Software Packages. *American Journal of Neuroradiology.* 01 Aralık 2012;33(11):2074-80.
159. González RG. Low signal, high noise and large uncertainty make CT perfusion unsuitable for acute ischemic stroke patient selection for endovascular therapy. *Journal of NeuroInterventional Surgery.* 01 Temmuz 2012;4(4):242-5.

160. DeLaPaz RL, Wippold FJ, Cornelius RS, Amin-Hanjani S, Angtuaco EJ, Broderick DF, vd. ACR Appropriateness Criteria® on Cerebrovascular Disease. *Journal of the American College of Radiology*. 01 Ağustos 2011;8(8):532-8.
161. Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, Karaali K. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve MR Anjiyografi Teknikleri. *Trd Sem*. 13 Eylül 2021;227-41.
162. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, vd. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): Evidence of Safety and Efficacy 3 to 9 Hours After Stroke Onset. *Stroke*. Mayıs 2006;37(5):1227-31.
163. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, vd. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 01 Ekim 2012;11(10):860-7.
164. Butcher KS, Parsons M, MacGregor L, Barber PA, Chalk J, Bladin C, vd. Refining the Perfusion–Diffusion Mismatch Hypothesis. *Stroke*. Haziran 2005;36(6):1153-9.
165. Kuhn FP, Krämer G, Günther R, Thelen M. [B-scan sonography of the carotid artery. Technique, results and indications (author’s transl)]. *Rofo*. Ekim 1981;135(4):407-11.
166. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 18 Aralık 2007;147(12):860-70.
167. Beletsky VY, Kelley RE, Fowler M, Phifer T. Ultrasound densitometric analysis of carotid plaque composition. Pathoanatomic correlation. *Stroke*. Aralık 1996;27(12):2173-7.
168. Yurdakul S. Doppler ultrasound imaging of the carotid and vertebral arteries. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 01 Eylül 2011;39(6):508-17.
169. Öztürk Turan Ç, Uysal E. Karotid arter darlığında 3D-TOF MR ve kontrastlı MR Anjiyografi ile DSA bulgularının karşılaştırılması. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 10 Eylül 2018;1(2):43-9.
170. Mughal MM, Khan MK, DeMarco JK, Majid A, Shamoun F, Abela GS. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Ekim 2011;9(10):1315-30.
171. Anzola GP, Gasparotti R, Magoni M, Prandini F. Transcranial Doppler sonography and magnetic resonance angiography in the assessment of collateral hemispheric flow in patients with carotid artery disease. *Stroke*. Şubat 1995;26(2):214-7.
172. Kaposzta Z, Young E, Bath PM, Markus HS. Clinical application of asymptomatic embolic signal detection in acute stroke: a prospective study. *Stroke*. Eylül 1999;30(9):1814-8.
173. Wolpert SM, Caplan LR. Current role of cerebral angiography in the diagnosis of cerebrovascular diseases. *AJR Am J Roentgenol*. Temmuz 1992;159(1):191-7.

174. Nakanishi K, Homma S. Role of echocardiography in patients with stroke. *J Cardiol.* Ağustos 2016;68(2):91-9.
175. Sahibi TH. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1152.
176. Giruparajah M, Bosch J, Vanassche T, Mattina K, Connolly SJ, Pater C, vd. Global survey of the diagnostic evaluation and management of cryptogenic ischemic stroke. *Int J Stroke.* Ekim 2015;10(7):1031-6.
177. Koyuncu F, Cander B, Girisgin S, Dur A, Kocak S, Gül M. The Role and Significance of Cardiac and Carotid Pathologies in Ischemic Stroke Etiology. *JAEM.* 01 Eylül 2011;10(3):114-8.
178. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, vd. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 01 Mart 2011;57(9):1126-66.
179. Harloff A, Handke M, Reinhard M, Geibel A, Hetzel A. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke.* Mart 2006;37(3):859-64.
180. Kapral MK, Silver FL. Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ.* 19 Ekim 1999;161(8):989-96.
181. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke : concepts and controversies. *Stroke.* Mart 2001;32(3):803-8.
182. Santiago D, Warshofsky M, Li Mandri G, Di Tullio M, Coromilas J, Reiffel J, vd. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* Temmuz 1994;24(1):159-64.
183. Jugdutt BI, Sivaram CA. Prospective two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombus and embolism after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 01 Mart 1989;13(3):554-64.
184. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, vd. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* Mayıs 2007;28(9):1155-61.

185. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of transesophageal echocardiography for nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolism in cancer patients with cerebral ischemia. *Am J Cardiol.* 15 Mart 2006;97(6):894-8.
186. Reisner SA, Brenner B, Haim N, Edoute Y, Markiewicz W. Echocardiography in nonbacterial thrombotic endocarditis: from autopsy to clinical entity. *J Am Soc Echocardiogr.* Eylül 2000;13(9):876-81.
187. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart.* Ocak 2006;92(1):124-30.
188. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med.* 14 Aralık 1995;333(24):1610-7.
189. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG, vd. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation.* 05 Haziran 2001;103(22):2687-93.
190. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* Nisan 2005;6(4):219-28.
191. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* Ocak 1984;59(1):17-20.
192. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 15 Eylül 1992;117(6):461-5.
193. Schäfer A, Flierl U, Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* Ocak 2022;111(1):1-13.
194. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke.* Haziran 1991;22(6):727-33.
195. Karakurt C, Çelik S, Selimoğlu A, Varol I, Karabiber H, Yoloğlu S. Strain and strain rate echocardiography in children with Wilson's disease. *Cardiovasc J Afr.* 23 Ekim 2016;27(5):307-14.
196. Salvo GD, Pergola V, Fadel B, Bulbul ZA, Caso P. Strain Echocardiography and Myocardial Mechanics: From Basics to Clinical Applications. *J Cardiovasc Echogr.* 2015;25(1):1-8.
197. Purwowiyoto SL, Halomoan R. Highlighting the role of global longitudinal strain assessment in valvular heart disease. *Egypt Heart J.* 31 Mayıs 2022;74(1):46.
198. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* Şubat 2013;26(2):185-91.
199. Fung MJ, Thomas L, Leung DY. Left ventricular function and contractile reserve in patients with hypertension. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 01 Kasım 2018;19(11):1253-9.

200. Nyberg J, Jakobsen EO, Østvik A, Holte E, Stølen S, Lovstakken L, vd. Echocardiographic Reference Ranges of Global Longitudinal Strain for All Cardiac Chambers Using Guideline-Directed Dedicated Views. *JACC Cardiovasc Imaging*. Aralık 2023;16(12):1516-31.
201. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel)*. 03 Şubat 2023;15(3):986.
202. Enomoto M, Ishizu T, Seo Y, Yamamoto M, Suzuki H, Shimano H, vd. Subendocardial Systolic Dysfunction in Asymptomatic Normotensive Diabetic Patients. *Circulation Journal*. 24 Temmuz 2015;79(8):1749-55.
203. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, vd. Differences of Myocardial Systolic Deformation and Correlates of Diastolic Function in Competitive Rowers and Young Hypertensives: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 01 Kasım 2010;23(11):1190-8.
204. Li G an, Huang J, Wang J, Fan L. Association between the triglyceride-glucose index and subclinical left ventricular systolic dysfunction in obese patients. *Cardiovascular Diabetology*. 07 Mayıs 2024;23:161.
205. Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. *Egypt Heart J*. Haziran 2017;69(2):95-101.
206. Ravera M, Rosa GM, Fontanive P, Bussalino E, Dorighi U, Picciotto D, vd. Impaired Left Ventricular Global Longitudinal Strain among Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients. *Cardiorenal Med*. 2019;9(1):61-8.
207. Murray J, Bennett H, Bezak E, Perry R, Boyle T. The effect of exercise on left ventricular global longitudinal strain. *Eur J Appl Physiol*. Haziran 2022;122(6):1397-408.
208. Şahan M, Satar S, Koç AF, Sebe A. İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. *aktd*. 01 Haziran 2010;19(2):85-140.
209. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Noroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, Özel T. İskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme. *Trd Sem*. 13 Eylül 2021;189-203.
210. Basić-Kes V, Zavoreo I, Demarin V. Etiology and diagnostic work-up in young stroke patients. *Periodicum Biologorum*. 01 Eylül 2012;114:355-9.
211. ekitap [İnternet]. [a.yer 11 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm>
212. Nöroloji Temel Kitabı [İnternet]. [a.yer 11 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://www.guneskitabevi.com/urun/noroloji-temel-kitabi>

213. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, vd. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. Ekim 2017;16(10):781-8.
214. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, vd. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 15 Mayıs 2010;375(9727):1695-703.
215. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, vd. Time to Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 19 Haziran 2013;309(23):2480.
216. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, vd. 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* [Internet]. Aralık 2019 [a.yer 11 Mayıs 2024];50(12). Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
217. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 14 Aralık 1995;333(24):1581-8.
218. Lakomkin N, Dhamoon M, Carroll K, Singh IP, Tuhim S, Lee J, vd. Prevalence of large vessel occlusion in patients presenting with acute ischemic stroke: a 10-year systematic review of the literature. *J NeuroIntervent Surg*. Mart 2019;11(3):241-5.
219. Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic Strokes Due to Large-Vessel Occlusions Contribute Disproportionately to Stroke-Related Dependence and Death: A Review. *Front Neurol*. 30 Kasım 2017;8:651.
220. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, vd. Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA. *Stroke*. Aralık 2009;40(12):3834-40.
221. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Cam ve Sakura Şehir Hastanesi, Girişimsel Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye, Guzelbey T, Kilickesmez O, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Cam ve Sakura Şehir Hastanesi, Girişimsel Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye. Akut İskemik İnmede Girişimsel Tedavi Yöntemleri. *Trd Sem*. 13 Eylül 2021;271-98.
222. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, vd. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 22 Şubat 2018;378(8):708-18.
223. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, vd. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 04 Ocak 2018;378(1):11-21.
224. Broocks G, Hanning U, Flottmann F, Schönfeld M, Faizy TD, Sporns P, vd. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain*. 01 Mayıs 2019;142(5):1399-407.

225. Cagnazzo F, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre PH, Gascou G, Riquelme C, vd. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and ASPECTS ≤ 6 : a meta-analysis. *J NeuroIntervent Surg*. Nisan 2020;12(4):350-5.
226. Sporns PB, Fiehler J, Ospel J, Safouris A, Hanning U, Fischer U, vd. Expanding indications for endovascular thrombectomy-how to leave no patient behind. *Ther Adv Neurol Disord*. Ocak 2021;14:175628642199890.
227. Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Bohner G, Haring H, Trenkler J, vd. Mechanical recanalization in basilar artery occlusion: The ENDOSTROKE study. *Annals of Neurology*. Mart 2015;77(3):415-24.
228. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *International Journal of Stroke*. Haziran 2018;13(4):348-61.
229. Yub Lee S, Won Youn S, Kyun Kim H, Rok Do Y. Inadvertent Detachment of a Retrievable Intracranial Stent: Review of Manufacturer and User Facility Device Experience. *Neuroradiol J*. Nisan 2015;28(2):172-6.
230. İnce B. Dual antiplatelet therapy in ischemic stroke. *Türk Beyin Damar Hast Derg*. 2019;25(2):86-93.
231. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet*. Mayıs 1997;349(9065):1569-81.
232. Sandercock PAG, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 Mart 2015;2015(3):CD000024.
233. Chen ZM. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet*. Haziran 1997;349(9066):1641-9.
234. Kamisli O, Gonullu S, Kamisli S, Kaplan Y, Ozcan C. The evaluation of serum uric acid levels in the ischemic stroke subtypes. *Türk Beyin Damar Hast Derg*. 2013;19(1):7-10.
235. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. Ocak 2021;335:113518.
236. Ahmed N, Audebert H, Turc G, Cordonnier C, Christensen H, Sacco S, vd. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J*. Aralık 2019;4(4):307-17.
237. HEALTH & SCIENCE 2022-II - Google Books [İnternet]. [a.yer 05 Mayıs 2024].
Erişim adresi:
https://www.google.com.tr/books/edition/HEALTH_SCIENCE_2022_II/xMGAEAAAQBAJ?hl=tr&gbpv=1&dq=Serebrovask%C3%BCler+Hastal%C4%B1klar+3rd+ed+Ankara+G%C3%BCne%C5%9F+T%C4%B1p+Kitabevleri&pg=PA35&printsec=frontcover
238. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. Kasım 2020;48(11):1654-63.

239. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, vd. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. Şubat 2014;42(2):387-96.
240. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 Ağustos 2020;8(8):CD009716.
241. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CDA, vd. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. Haziran 2003;34(6):1457-63.
242. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 12 Ocak 2002;324(7329):71-86.
243. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. Mart 2019;50(3):773-8.
244. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Rev Neurother*. Şubat 2011;11(2):251-63.
245. Malloy RJ, Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL. Evaluation of antiplatelet agents for secondary prevention of stroke using mixed treatment comparison meta-analysis. *Clin Ther*. Ekim 2013;35(10):1490-1500.e7.
246. Martin CP, Talbert RL. Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods. *Pharmacotherapy*. Temmuz 2005;25(7):942-53.
247. Shahid F, Chahal C a. A, Akhtar MJ. Aspirin treatment failure: is this a real phenomenon? A review of the aetiology and how to treat it. *JRSM Short Rep*. Nisan 2013;4(4):30.
248. Schwartz KA, Schwartz DE, Barber K, Reeves M, De Franco AC. Non-compliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. *J Transl Med*. 29 Ağustos 2008;6:46.
249. Zhang YJ, Li MP, Tang J, Chen XP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 14 Mart 2017;14(3):301.
250. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, vd. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 24 Temmuz 2004;364(9431):331-7.
251. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, vd. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 19 Temmuz 2018;379(3):215-25.

252. Shaban A, Monlezun DJ, Rincon N, Tiu J, Valmoria M, Martin-Schild S. Safety and Efficacy of Acute Clopidogrel Load in Patients with Moderate and Severe Ischemic Strokes. *Stroke Res Treat*. 2016;2016:8915764.
253. Brown DL, Levine DA, Albright K, Kapral MK, Leung LY, Reeves MJ, vd. Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. Temmuz 2021;52(7):e468-79.
254. Kamarova M, Baig S, Patel H, Monks K, Wasay M, Ali A, vd. Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother*. Ekim 2022;56(10):1159-73.
255. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA, vd. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 03 Mart 2018;391(10123):850-9.
256. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation*. 27 Temmuz 2010;122(4):394-403.
257. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, vd. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 07 Mayıs 2015;372(19):1791-800.
258. Flores-Runk P, Raasch RH. Ticlopidine and antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother*. Eylül 1993;27(9):1090-8.
259. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, vd. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. Eylül 2013;94(3):317-23.
260. Greving JP, Diener HC, Reitsma JB, Bath PM, Csiba L, Hacke W, vd. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. *Stroke*. Temmuz 2019;50(7):1812-8.
261. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, vd. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology*. 24 Ocak 2017;88(4):379-85.
262. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. Mart 2016;47(3):895-900.
263. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, vd. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Aralık 2012;43(12):3442-53.
264. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 Temmuz 2007;(3):CD006186.

265. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. Şubat 2010;137(2):263-72.
266. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. Kasım 2010;138(5):1093-100.
267. Uzuner N, Balkan S, Güngör L, Dora B, Öztürk V, Togay Işııkay C, vd. Primary Prevention Of Stroke: Guidelines Of Turkish Society Of Cerebrovascular Diseases – 2015. *Türk Beyin Damar Hast Derg*. 2015;21(2):60-7.
268. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 Haziran 2007;146(12):857-67.
269. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, vd. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 15 Mart 2014;383(9921):955-62.
270. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanan F, Gersh BJ, Hanna M, vd. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 25 Ağustos 2015;132(8):624-32.
271. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, vd. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 Eylül 2009;361(12):1139-51.
272. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, vd. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 08 Temmuz 2014;130(2):138-46.
273. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, vd. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 20 Mayıs 2016;5(5):e003432.
274. Chiang CE, Chao TF, Choi EK, Lim TW, Krittayaphong R, Li M, vd. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Scientific Statement of JACC: Asia (Part 1). *JACC Asia*. Ağustos 2022;2(4):395-411.
275. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, vd. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 06 Ağustos 2015;373(6):511-20.

276. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, vd. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 17 Aralık 2015;373(25):2413-24.
277. Kamel H, Easton JD, Johnston SC, Kim AS. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology*. 02 Ekim 2012;79(14):1428-34.
278. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 07 Haziran 2011;123(22):2562-70.
279. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Collins R, vd. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *The Lancet*. Nisan 1990;335(8693):827-38.
280. Macmahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease *1Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet*. Mart 1990;335(8692):765-74.
281. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. Aralık 2002;360(9349):1903-13.
282. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension: Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 26 Haziran 1991;265(24):3255.
283. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, vd. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Temmuz 2014;45(7):2160-236.
284. Kunt R, Öztürk V. Akut ve Kronik Dönemde İskemik İnmede Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2018;11(2):55-66.
285. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, vd. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Aralık 2014;45(12):3754-832.
286. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, vd. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. Mayıs 2012;43(5):1212-7.
287. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinçi EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. Mayıs 2019;10(3):780-92.
288. d'Emden MC, Shaw JE, Colman PG, Colagiuri S, Twigg SM, Jones GRD, vd. The role of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust*. 20 Ağustos 2012;197(4):220-1.

289. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*. Temmuz 2015;75(10):1071-94.
290. Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. Ocak 2016;39 Suppl 1:S107-108.
291. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A, Silleesen H, Hennerici MG, vd. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. Nisan 2009;40(4):1405-9.
292. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, vd. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 13 Kasım 2010;376(9753):1670-81.
293. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 06 Temmuz 2002;360(9326):7-22.
294. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, vd. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 10 Ağustos 2006;355(6):549-59.
295. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 19 Şubat 1988;259(7):1025-9.
296. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. Eylül 2008;53(9):1217-22.
297. Chelladurai Y, Singh S. Varenicline and cardiovascular adverse events: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. Ağustos 2014;5(4):167-72.
298. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, vd. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 26 Ocak 2016;133(4):447-54.
299. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, vd. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 01 Temmuz 2010;363(1):11-23.
300. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, vd. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 25 Eylül 2010;376(9746):1074-84.
301. Rerkasem A, Orrapin S, Howard DP, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 Eylül 2020;9(9):CD001081.
302. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, vd. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *North*

- American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 08 Haziran 2000;342(23):1693-700.
303. Arasu R, Arasu A, Muller J. Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management. *Aust J Gen Pract.* Kasım 2021;50(11):821-5.
304. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Fox A, Taylor D, Mayberg M, vd. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Lancet.* Ocak 2003;361(9352):107-16.
305. Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *N Engl J Med.* 15 Ağustos 1991;325(7):445-53.
306. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 09 Mayıs 1998;351(9113):1379-87.
307. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 16 Kasım 1996;348(9038):1329-39.
308. Abbott AL. Medical (Nonsurgical) Intervention Alone Is Now Best for Prevention of Stroke Associated With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis: Results of a Systematic Review and Analysis. *Stroke* [Internet]. Ekim 2009 [a.yer 14 Mayıs 2024];40(10). Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.109.556068>
309. LaMuraglia GM, Brewster DC, Moncure AC, Dorer DJ, Stoner MC, Trehan SK, vd. Carotid Endarterectomy at the Millennium: What Interventional Therapy Must Match. *Annals of Surgery.* Eylül 2004;240(3):535-46.
310. Kallmayer M, Tsantilas P, Zieger C, Ahmed A, Söllner H, Zimmermann A, vd. Ultrasound surveillance after CAS and CEA: what's the evidence? *J Cardiovasc Surg (Torino).* Nisan 2014;55(2 Suppl 1):33-41.
311. Freeman WD, Aguilar MI. Prevention of Cardioembolic Stroke. *Neurotherapeutics.* Temmuz 2011;8(3):488-502.
312. Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J, Nolte CH, Backs J, Endres M. Stroke–Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 03 Eylül 2022;11(17):e026528.
313. Bath PM, Song L, Silva GS, Mistry E, Petersen N, Tsivgoulis G, vd. BLOOD PRESSURE MANAGEMENT FOR ISCHEMIC STROKE IN THE FIRST 24 HOURS. *Stroke.* Nisan 2022;53(4):1074-84.
314. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 01 Şubat 2018;11(2, Part 1):260-74.
315. Ng ACT, Delgado V, Bax JJ. Application of left ventricular strain in patients with aortic and mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol.* Eylül 2018;33(5):470-8.

316. Santoro C, Galderisi M, Esposito R, Buonauro A, Monteagudo JM, Sorrentino R, vd. Global longitudinal strain is a hallmark of cardiac damage in mitral regurgitation: the Italian arm of the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Cardiovasc Ultrasound*. 21 Kasım 2019;17(1):28.
317. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, vd. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *European Journal of Echocardiography*. 01 Mart 2010;11(2):176-83.
318. Huang J, Li L, Fan L, Chen D liang. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic dysfunctions in patients with type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control by layer specific global longitudinal strain and strain rate. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 08 Nisan 2022;14:49.
319. Wang Y, Yang H, Huynh Q, Nolan M, Negishi K, Marwick TH. Diagnosis of Nonischemic Stage B Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Parameters for Prediction of Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 01 Ekim 2018;11(10):1390-400.
320. Pararajasingam G, Heinsen LJ, Larsson J, Andersen TR, Løgstrup BB, Auscher S, vd. Diabetic microvascular complications are associated with reduced global longitudinal strain independent of atherosclerotic coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 02 Haziran 2021;21(1):269.
321. Krishnasamy R, Hawley CM, Stanton T, Pascoe EM, Campbell KL, Rossi M, vd. Left ventricular global longitudinal strain is associated with cardiovascular risk factors and arterial stiffness in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 18 Temmuz 2015;16:106.
322. Tatar S, Aribas A, Akilli H, Akilli N, Icli A, Sertdemir A. Is Diastolic Global Longitudinal Strain Rate Associated with Mortality and Re-hospitalization in Patients with Heart Failure? [İnternet]. 2024 [a.yer 07 Aralık 2024]. Erişim adresi: <https://www.authorea.com/users/731430/articles/710461-is-diastolic-global-longitudinal-strain-rate-associated-with-mortality-and-re-hospitalization-in-patients-with-heart-failure?commit=a1b930816f9124659f67c84b770e673747e072a6>
323. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, vd. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 01 Aralık 2015;8(12):1351-9.
324. Gruca MM, Cheema B, Garg G, Ryan J, Thomas JD, Rigolin VH, vd. Strain echocardiography to describe left ventricular function pre- and postexercise in elite basketball athletes: A feasibility study. *Echocardiography*. 2021;38(7):1165-72.
325. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. Temmuz 2017;48(7):2007-12.

Ek 1: Modifiye Rankin Skalası (325)

0	Semptom yok
1	Bazı semptomlara rağmen önemli bir engellilik yok (Her zamanki aktivitelerinin hepsini yapabilir)
2	Hafif engelli (Yardım almadan kendi işlerini yapabilir, ancak daha önce yaptığı tüm aktiviteleri yapamaz)
3	Orta düzeyde engelli (biraz yardıma ihtiyaç duyuyor, ancak yardımsız yürüyebilir)
4	Orta-şiddetli düzeyde engelli (Yardım almadan kendi bedensel ihtiyaçlarını karşılayamaz ve yardımsız yürüyemez)
5	Ağır engellilik (Sürekli bakıma muhtaç olan, bağımlı, idrar ve gaita inkontinansı vardır)
6	Ölüm

