

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI



**ANTIEMBOLİK, ANTİTROMBOTİK TEDAVİ ALTINDA İKENTEKRRARLAYAN
İSKEMİK İNME İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA İSKEMİ
TEKRARINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Emine Özlem GÖKMEN

KONYA 2023

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

ANTIEMBOLİK, ANTİTROMBOTİK TEDAVİ ALTINDA İKEN
TEKRARLAYAN İSKEMİK İNME İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN
HASTALARDA İSKEMİ TEKRARINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi
Dr. Emine Özlem GÖKMEN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat KOÇAK

KONYA 2023

ÖNSÖZ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren desteklerini hep yanımda hissettiğim, özellikle tez dönemimde bilgi ve tecrübelerini her daim benimle paylaşan, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Sedat KOÇAK başta olmak üzere, sayın hocalarım; Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN, Prof. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR, Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI ve Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum omuz omuza beraber çalıştığım, iyisiyle kötüsüyle birçok güzel anıyı paylaştığım asistan hekim arkadaşlarıma, Meram Tıp Acil Servisi'nde beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, üzerimden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Saadet TORUN, canım babam Mehmet TORUN, canım teyzem Durdu Koçakoğlu ve kardeşlerim Gizem TORUN ve Sinem TAŞKIN'a,

Ve uzmanlık eğitimime başladığımdan beri birlikte çalışmaktan çok zevk aldığım, önce mesai ve sonrasında hayat arkadaşım olan, her zaman olduğu gibi bu süreçte de desteğini her zaman hissettiğim, tezimi bitirmemde çok emeği olan uzmanlık eğitimimin bana en büyük hediyesi sevgili eşim Musa GÖKMEN'e,

Bu hayattaki en büyük motivasyon kaynağım olan sevgili kızım Duru'ma,

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.

ÖZET

Antiembolik, Antitrombotik Tedavi Altında iken Tekrarlayan İskemik İnme ile Acil Servise Başvuran Hastalarda İskemi Tekrarına Etki Eden Faktörler

Giriş

Acil servisler inme hastalarının ilk defa başvurduğu, tanındığı ve tedavi edildiği ünitelerdir. Reküren iskemik inme mevcut gelişmelere rağmen hala sık izlenmektedir. Reküren inme atakları fonksiyonel bağımlılık ve mortalitede artışla ilişkilidir. İnme sonrasında uygulanan sekonder önleme stratejileri reküren inme riskini azaltmayı hedeflemektedir. Ancak sekonder önleme için yeterli antiagregan ve antikoagülan tedaviye rağmen rekürens izlenebilir. Bu çalışmada antiagregan veya antikoagülan tedavi altında reküren iskemik inme geçiren hastaların inme ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmaya 01.01.2017 ila 31.01.2021 tarihleri arasında acil servise reküren iskemik inme ile başvuran 273 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, antiagregan ve antikoagülan kullanımları, komorbid hastalıkları, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve görüntüleme bulguları, acil servis ve hastane sonuçları değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması $70,9 \pm 12,6$ yıl (20-101 yıl) idi. Hastaların %46,2'si kadın, %53,8'i erkekti. Hastaların %20,9'unda atriyal fibrilasyon (AF) mevcuttu. En sık izlenen komorbiditeler hipertansiyon (HT) (%72,5), koroner arter hastalığı (KAH) (%37,7) ve diyabetes mellitus (DM) (%35,2) idi. Hastaların %5,3'ü antiagregan monoterapi, %7'si antiagregan ikili tedavi, %26,3'ü antiagregan ve antikoagülan, %54,4'ü ise antikoagülan monoterapi kullanırken, %7'si antiagregan veya antikoagülan kullanmamaktaydı. Hastaların acil sonuçları sırasıyla servis (%45,4), YBÜ (%38,8), kendi isteği ile taburcu (%7,3), taburcu (%5,1), sevk (%1,8) ve eksitus(%1,5) idi. Hastane sonlanımı ise sırasıyla taburcu (%57,9), sevk (%28,2) ve eksitus(%13,9) idi. Kaybedilen hastaların yaş ortalaması daha yüksekti ($p=0,011$). Hastane sonlanımı eksitus olan hastalarda AF ($p=0,009$) ve malignite

($p=0,002$) sıklığı daha fazla, HT sıklığı ($p=0,035$) daha az idi. Taburcu edilen hastalarda antiagregan ikili tedavi kullanım sıklığı kaybedilen hastalardan daha fazla idi ($p=0,047$).

Sonuç

Reküren iskemik inme ilk inmeye benzer özelliklere sahiptir. Antiagregan veya antikoagulan tedavi altındaki hastalar reküren iskemik inme geçirebilir. Ancak ikili antiagregan tedavi altındaki hastaların prognozu daha iyidir.

Anahtar kelimeler: Reküren iskemik inme, Acil servis, Antiagregan, Antikoagulan

ABSTRACT

Factors Affecting Ischemia Recurrence in Patients Presenting to the Emergency Department with Recurrent Ischemic Stroke under Antiembolic or Antithrombotic Treatment

Introduction

The department where stroke patients are admitted for the first time, is recognized and treated is the emergency department. Despite progress and declining trends, recurrent ischemic stroke is still frequent. Recurrent ischemic stroke has been associated with increased mortality and functional dependence. The primary goal of secondary prevention strategies after ischemic stroke is to reduce the risk of recurrent stroke. However, recurrence may develop despite adequate antiaggregant and anticoagulant therapy for secondary prevention. The aim of this study was to evaluate the risk factors associated with stroke in patients who had recurrent ischemic stroke under antiaggregant or anticoagulant therapy.

Material and methods

Two hundred seventy-three patients, applied to the emergency department with the diagnosis of recurrent ischemic stroke between 01.01.2017 and 31.01.2021, were included in our study retrospectively. The Patient's demographic characteristics, usage of antiaggregant and anticoagulant drugs, comorbid diseases, electrocardiography, echocardiography and imaging findings, emergency department and hospital outcomes were evaluated.

Results

The mean age of the patients was 70.9 ± 12.6 years (20-101 years). 46.2% were female, 53.8% were male. Atrial fibrillation (AF) was present in 20.9% of the patients. The most common comorbidities were hypertension (HT) (72.5%), coronary artery disease (CAD) (37.7%) and diabetes mellitus (DM) (35.2%). 5.3% of the patients were taking antiaggregant monotherapy, 7% antiaggregant dual therapy, 26.3% antiaggregant and anticoagulant, 54.4% anticoagulant monotherapy. However, 7% were not taking neither antiaggregant nor anticoagulant. The emergency outcomes of the patients were respectively in the inpatient wards (45.4%), intensive care unit (ICU) (38.8%), voluntary discharge (7.3%), discharge (5.1%),

referral (1.8%), and exitus (1.5%). Hospital outcomes were discharge (57.9%), referral (28.2%), and exitus (13.9%), respectively. The mean age of the patients who died was higher ($p=0.011$). The frequency of AF ($p=0.009$) and malignancy ($p=0.002$) was higher, and the frequency of HT was lower ($p=0.035$) in patients with hospital outcome was exitus. The frequency of use of antiaggregant dual therapy was higher in patients who were discharged from the hospital than in patients who died ($p=0.047$). The frequency of septic infarcts was higher in MR imaging in patients who died ($p=0.037$).

Conclusion

Recurrent ischemic stroke has characteristics similar to the first stroke. Recurrence of ischemic stroke may occur in patients receiving antiaggregant or anticoagulant therapy. However, patients receiving dual antiaggregant therapy have a better prognosis.

Key words: Recurrent ischemic stroke, Emergency department, Antiaggregant, Anticoagulant

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar VE ŞEKİLLER	IX
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Patofizyoloji	5
2.4. Tanı	7
2.4.1. Hastane öncesi dönem	7
2.4.2. Acil serviste inmeye yaklaşım	10
2.4.3. Görüntüleme	16
2.5. Akut İskemik İnmede Tedavi	18
2.5.1. Temel Destek Tedavisi	18
2.5.2. Kan Basıncı Yönetimi	18
2.5.3. İntravenöz trombolitik tedavi	20
2.5.4. Erken antitrombotik tedavi	22
2.5.5. Nöroendovasküler Tedavi	22
2.6. Tekrarlayan iskemik inme	23
2.6.1. Reküren inme risk faktörleri	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Etik kurul izni	29

3.2. Hastaların toplanması.....	29
3.3. Çalışma protokolü.....	29
3.4. Çalışmanın özellikleri	30
3.5. İstatistiksel analiz.....	30
4. BULGULAR	31
4.1. Tanımlayıcı özellikler	31
4.2. Acil sonlanımları	36
4.3. Hastane sonlanımları.....	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Hastane Öncesi Dönemde 3D prensibi	8
Tablo 2. Hastane Öncesi İnme Skalaları.....	9
Tablo 3. Acil servise başvuran akut iskemik inme hastalarında zaman önerileri	10
Tablo 4. İnme Semptomları	11
Tablo 5. İnme taklitçileri	12
Tablo 6. İskemik İnme Sendromları.....	13
Tablo 7. NIH İnme Ölçeği	14
Tablo 8. Acil serviste akut iskemik inme şüphesinde tanı yöntemleri	15
Tablo 9. IV tPA sırasında kan basıncı yönetimi protokolü.....	19
Tablo 10. İntravenöz tPA dahil etme ve hariç tutma kriterleri	21
Tablo 11. Reküren iskemik inmenin önlenmesinde AHA/ASA önerileri	26
Tablo 12. Reküren iskemik inmede antiplatelet ajanlar	27
Tablo 13. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	32
Tablo 14. Hastaların antiagregan ve antikoagölan ilaç kullanımı.....	32
Tablo 15. Hastaların başvurusundaki ilk klinik değerlendirme ve tetkik sonuçları analizi.....	34
Tablo 16. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastaların demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	36
Tablo 17. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastaların klinik değerlendirme sonuçları açısından karşılaştırılması.....	37
Tablo 18. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastaların ilaç kullanımları açısından karşılaştırılması	38
Tablo 19. Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastaların demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	39
Tablo 20. Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastaların klinik değerlendirme sonuçları açısından karşılaştırılması.....	40

Tablo 21. Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastaların ilaç kullanımları açısından karşılaştırılması.....	41
--	----

Tablo 22. Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastaların klinik durumuna göre yatışı açısından karşılaştırılması	41
---	----

Şekil 1. Global iskemik inme insidansı	4
--	---

Şekil 2. İnmenin patofizyolojisi	6
--	---

Şekil 3. Hastaların yaş dağılımları	31
---	----

Şekil 4. Hastaların antiagregan ve antikoagülan kullanımları	33
--	----

Şekil 5. Hastaların acil servis sonlanımları.....	35
---	----

Şekil 6. Hastaların hastane sonlanımları.....	35
---	----

KISALTMALAR

AF	:	Atriyal fibrilasyon
AHA	:	Amerikan Kalp Topluluğu
aPTT	:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	:	Amerikan İnme Topluluğu
ASA	:	Asetil salisilik asit
ATS	:	Acil Tıp Sistemi
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
DKB	:	Diyastolik kan basıncı
DM	:	Diyabetes mellitus
DMAH	:	Düşük molekül ağırlıklı Heparin
DVT	:	Derin ven trombozu
ECT	:	Ekarin pıhtılaşma zamanı
EEG	:	Elektroensefalogram
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
GIS	:	Gastrointestinal sistem
GKS	:	Glasgow Koma Skoru
HT	:	Hipertansiyon
ICA	:	İnternal karotis arter
INR	:	Ululararası normalize oran

IV	:	İntravenöz
KAH	:	Koroner arter hastalığı
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MCA	:	Orta serebral arter
MR	:	Manyetik rezonans
MSS	:	Merkezi sinir sistemi
NIHSS	:	NIH inme ölçeği
NSR	:	Normal sinüs ritmi
SKB	:	Sistolik kan basıncı
SVO	:	Serebrovasküler olay
TİA	:	Geçici iskemik atak
tPA	:	Doku plazminojen aktivatörü
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi
YOAK	:	Yeni nesil oral antikoagülan

1. GİRİŞ

İnme gelişmiş ülkelerde engelliliğin ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Son yıllarda tedavi ve tanısal süreçlerde yaşanan gelişmeler inmenin etkisini azaltmış olmasına rağmen, inmenin sağlık sistemi ve toplumlar üzerindeki etkisi hala yüksektir (1). Modern tedaviler öncesinde inmenin erken dönem mortalitesi %10 civarında seyretmekteydi. Günümüzde mortalite oranları daha düşük olmasına rağmen, yaşlı nüfusun artması iskemik inme sıklığında artışa neden olmaktadır. 2016 yılında dünya genelinde 13,7 milyon inme vakası izlenirken bu hastaların sadece %5'ine intravenöz tromboliz uygulanabilmiştir (2).

İnmelerin çoğu iskemik etiyolojilerden kaynaklanmaktadır. İskemik inme hastalarının ilk değerlendirildiği ve tedavilerinin uygulandığı yer acil servislerdir (3). Acil servise serebral iske mi semptom ve bulguları ile başvuran hastaların hızla değerlendirilmesi ve tedavi penceresinin kaçırılmaması önemlidir. Reperfüzyon tedavileri için belirli hastalarda 4,5 saat kuralı acil servislerin iskemik inme tanı ve tedavisindeki önemini arttırmaktadır. Bu nedenle acil servislerde inme tanısının hızlıca yapılabilmesi için koordine bir ekip çalışması gerekmektedir (4).

İskemik inme sonrası hastalarda özellikle ilk hafta rekürren iskemik inme riski artmaktadır. İlk hafta içerisinde rekürrens riski daha yüksek olmasına rağmen, 1 yıllık riski yaklaşık %8-14, 10 yıllık inme riski ise %20'ye kadar çıkmaktadır. Miyokardiyal enfarktüs gibi diğer vasküler olaylar da dahil edildiğinde ise bu risk %40'ın üzerindedir. Rekürren iskemik inme hastanede kalış süresini uzatmakta, fonksiyonel sonuçları bozarak, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. İlk inmeye kıyasla rekürren inme daha mortal seyredebilmektedir. Geçici iskemik atak (TİA) hastalarının aksine rekürren iskemik inme hastalarında rekürrensle ilişkili faktörler yeterli düzeyde bilinmemektedir (5; 6; 7).

Rekürren iskemik inme sıklığının yüksek olması nedeniyle inmeden sekonder korunma stratejileri geliştirilmiştir. Optimal sekonder koruma stratejileri inme riski ve sağlıklı yaşam tarzı hakkında eğitim, modifiye edilebilir veya tedavi edilebilir risk faktörlerinin taranmasını içeren uyumlu ve entegre bir yöntem olarak tanımlanmıştır (8). Rekürren inmenin önlenmesi için daha önce tanımlanmış risk faktörlerinin tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu faktörler arasında atriyal fibrilasyon (AF), miyokardiyal enfarktüs öyküsü, hipertansiyon, diyabet, sigara ve alkol kullanımı ve düşük fiziksel aktivite yer almaktadır. İnmenin sekonder önlenmesinde anahtar role sahip olan bu faktörlerin bilinmesi yüksek riskli hastaların

tanımlanması sağlayarak, rekürrens oranlarını azaltabilir. İnme tedavisinde kullanılan antiplatelet ve antiembolik tedavilerin koruyuculukları bilinmesine rağmen, bu tedaviler altında dahi inme rekürrensi izlenebilmektedir. İnmenin sekonder önlenmesinde medikal tedaviler tek başına yeterli olmayabilir, rekürrens ile ilişkili diğer risk faktörlerin tanımlanması, önlenmesi veya tedavi edilmesiyle daha başarılı sonuçlar elde edilebilir (6).

Çalışmamızda acil servise rekürren iskemik inme ile başvuran, daha önce antiembolik veya antiplatelet tedavisi kullanan hastalarda rekürrenle ilişkili olabilecek demografik, komorbid hastalıklar, medikal tedaviler, fizik muayene bulgusu, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve görüntüleme bulguları gibi faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

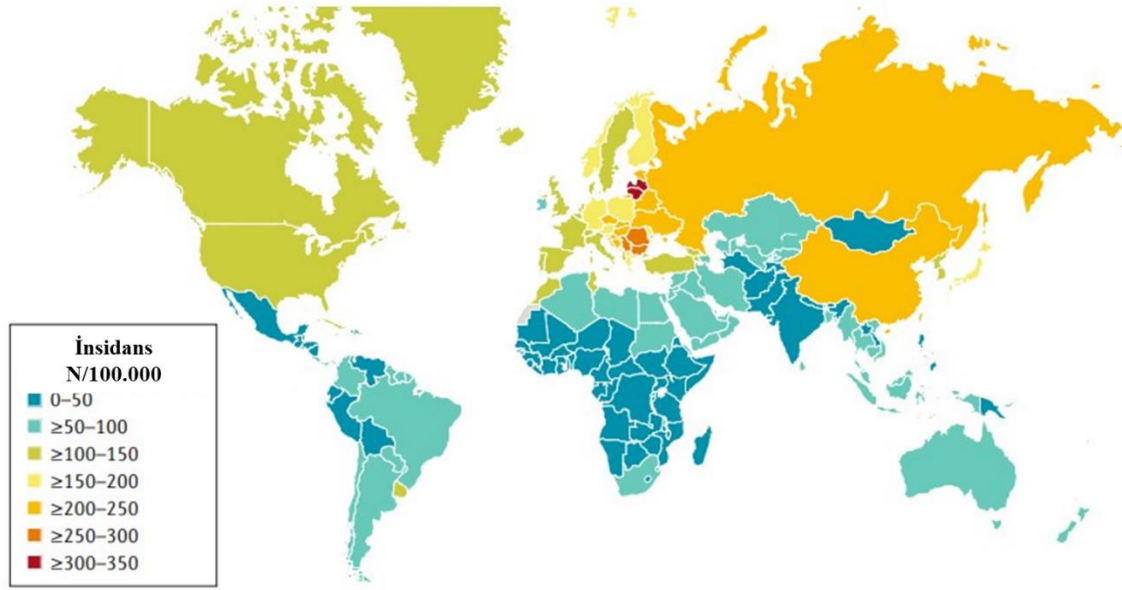
İnme dünya genelinde ölümün ve engelliliğin ikinci en sık nedenini oluşturmaktadır. En sık görülen inme formu olan iskemik inme beyin, spinal kord veya retinanın enfarktı olup tüm inmelerin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır (9). Kraniyal görüntüleme, akut inme tedavisi ve sekonder önleme yöntemlerinin yaygın şekilde kullanılmasına rağmen rekürren iskemik inme klinik açıdan hala büyük bir zorluktur. Rekürren inme daha fazla serebrovasküler bozukluğa yol açarak fiziksel ve kognitif yetersizliği daha fazla arttırmaktadır. Rekürren inme riski daha önceki inme risklerinin varlığına bağlıdır. Rekürren inmenin daha iyi anlaşılması için inme ile ilişkili risk faktörleri, inme tedavisi ve önleme stratejileri iyi anlaşılmalıdır (10).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

İnme her yıl dünya genelinde 13.7 milyon bireyi etkilemektedir ve ölümlerin en sık ikinci nedenidir (yılda 5.5 milyon ölüm) (11; 12). Her dört yetişkinden biri yaşamı boyunca inmeden etkilenmektedir, global olarak inme sonrası sağ kalan 80 milyon birey bulunmaktadır (9; 12). İnme sonrası sağ kalan hastalar sekonder önleme stratejilerinin hedefinde olan yüksek riskli bir popülasyondur (13).

İskemik inme insidansı ve prevelansı zaman içerisinde değişim göstermiştir. 2016 yılında iskemik inme global insidansı 9,5 milyon bildirilmiştir (9; 12). 2017 yılında iskemik inme nedeniyle 2,7 milyon ölüm bildirilmiştir. İskemik inme insidansı Şekil 1'de gösterilmiştir (14). 1990-2005 yılları arasında iskemik inme insidansı artış gösterirken, 1990-2013 yılları arasında iskemik inme insidansı, iskemik inmeye bağlı morbidite ve mortalite azalmıştır (15). İskemik inme insidansındaki azalma sekonder önleme stratejilerinin gelişmesine ve inmenin daha iyi tanınmasına bağlanmıştır (13).

Ülkemizde iskemik inme insidansı ve prevelansı ile ilgili veriler sınırlıdır. Börü ve ark'nın (16) çalışmasında İstanbul'da yapılan kesitsel çalışmada inme prevelansının 18 yaş üzeri bireylerde 50/2906 (1720/100.000) olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada inmelerin %86'sının iskemik olduğu bildirilmiştir. Toksoy ve ark'nın (17) Karadeniz bölgesinde yaptığı çalışmada ise inme prevelansı 44 yaş üzeri bireylerde 83/3750 (2213/100.000) bildirilmiştir. Bu çalışmada inmelerin %85,5'inin iskemik inme olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1. Global iskemik inme insidansı

2.2. ETİYOLOJİ

İskemik inme için risk faktörleri modifiye edilebilir ve modifiye edilemez risk faktörleri şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Modifiye edilemez risk faktörleri içerisinde aşağıdaki maddeler yer almaktadır (15);

- Yaş (yaşla birlikte artar, 55 yaşından sonra iki katına çıkar)
- Cinsiyet
- Genetik faktörler/etnik köken
- Geçirilmiş iskemik atak

Yaşın iskemik inme riskine etkisi ülkelerin gelişmişlik durumuna göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere kıyasla insidans 50 yaşından sonra, prevalans 40 yaşından sonra artış göstermektedir (15). Gelişmemiş ülkelerde ise yaş eşikleri daha düşüktür. İskemik inme riski erkeklerde daha yüksek seyretmektedir. “2013 Global Burden of Disease” çalışmasında iskemik inme prevalansı erkeklerde 133/100.000, kadınlarda 99/100.000 bildirilmiştir. İskemik inme için monojenik nedenler tanımlanmıştır (18);

- CADASIL; serebral otozomal dominant arteriopati, subkortikal enfarkt, lökoensefalopati

- CARASIL; serebral otozomal resesif arteriopati, subkortikal enfarkt, lökoensefalopati

İskemik inmenin tahmin edilen kalıtım oranı “genome-wide trait” analizi sonrasında %37,9 hesaplanmıştır. Bu nedenle iskemik inmeden genetik nedenler bilinenden daha fazla etkili olabilir (18).

İskemik inme için çeşitli modifiye edilebilir risk faktörleri tanımlanmıştır. INTERSTROKE çalışmasında 10 faktörün iskemik inme nedenlerinden %91,5’ini oluşturduğu bildirilmiştir (19);

- Hipertansiyon >160/90 mmHg
- Düzenli fiziksel aktivite eksikliği
- Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranının yüksek olması
- Diyet
- Yüksek bel/kalça oranı
- Psikososyal stres
- Depresyon
- Sigara
- Kardiyak nedenler (atrifial fibrilasyon, miyokard enfarktüsü öyküsü)
- Yüksek alkol tüketimi
- Diyabetes mellitus

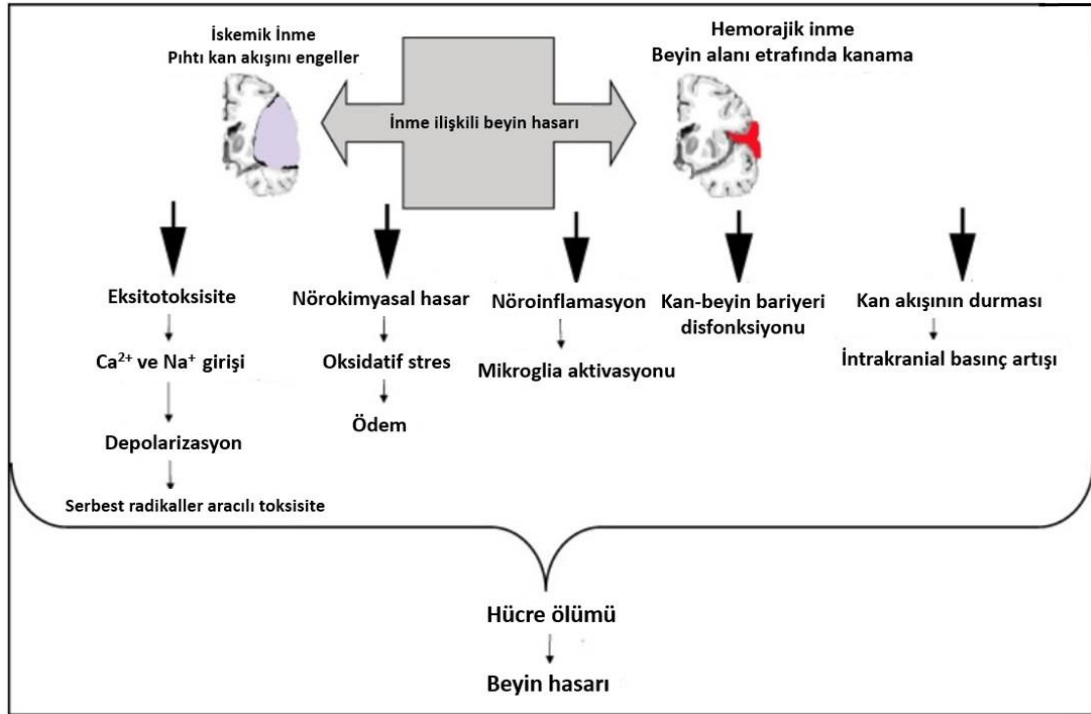
Bu faktörler içerisinde yüksek kan basıncının en güçlü risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (19). Diğer potansiyel risk faktörleri içerisinde uyku apnesi, kronik inflamasyon, periodontal hastalık, kronik böbrek hastalığı yer almaktadır (20).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

İnme iki ana mekanizmadan kaynaklanır: iskemi ve hemoraji. İskemik inmeler tüm inmelerin %87’sini oluşturur ve nedenlerine göre sınıflandırılır: trombotik, embolik ve hipoperfüzyon ilişkili. Hemorajik inmeler, intraserebral (tüm inmelerin %10’u) ve non-travmatik subaraknoid kanama (tüm inmelerin %3’ü) olarak ikiye ayrılır. Tüm bu mekanizmalar için son ortak yol, değişmiş nöronal perfüzyondur. Nöronlar, serebral kan akışındaki değişikliklere son derece duyarlıdır ve perfüzyonun tamamen kesilmesinden birkaç

dakika sonra ölürlür; bu nedenle, mevcut tedavi hızlı reperfüzyon stratejilerine odaklanmaktadır (21).

Beyne giden kan akışında azalma ciddi strese ve bir süre sonra nekroza neden olur. Nekrozu plazma membranının parçalanması, organellerde şişme, hücresel içeriğin ekstrasellüler alana sızması ve nöronal fonksiyon kaybı takip eder. İnme patolojisine katkıda bulunan diğer önemli olaylar inflamasyon, enerji yetmezliği, homeostaz kaybı, asidoz, artmış hücre içi kalsiyum seviyeleri, eksitotoksisite, serbest radikal aracılı toksisite, sitokin aracılı sitotoksisite, kompleman aktivasyonu, kan-beyin bariyerinin bozulması, glial hücrelerin aktivasyonu, oksidatif stres ve lökositlerin infiltrasyonudur (22; 23). Eğer zamanında gerekli müdahale yapılmaz ise irreversibl beyin hasarı meydana gelir (Şekil 2) (22).



Şekil 2. İnmenin patofizyolojisi

İskemik inmelerin büyük çoğunluğu serebral tromboz veya emboli kaynaklıdır. Serebral tromboz özellikle karotid arterler, vertebrobaziler arterler ve beyin tabanındaki damarlarda bulunan aterosklerotik plaklardan kaynaklanır. Serebral emboli ise ekstrakranial arterlerdeki ülsere aterosklerotik plaklar veya kalp kaynaklı emboliler sebebiyle meydana gelir. Serebral embolinin diğer bir nedeni olan paradoksal emboli, venöz sistem kaynaklı

embolinin patent foramen ovale nedeni ile arteriyel sisteme, oradan da serebral damarlara gitmesi sonucu meydana gelir. Küçük damar hastalığı küçük subkortikal enfarktüslerle (laküner inme) ve derin intraserebral kanamaya neden olur. Kapsüla interna, talamus, bazal ganglionlar gibi önemli subkortikal yapıların etkilenmesi ciddi nörolojik sonuçlara neden olabilir. Çoğunlukla hipertansiyon ile ilişkilidir. Servikal arter diseksiyonu ve inflamatuvar arteriopati, genç hastalarda (<60 yaş) inmenin önemli nedenleri arasındadır (24; 21).

Bir serebral arter tıkanığında ve kan akımı kritik seviyenin altına düştüğünde, nöronal elektriksel fonksiyon kesilir ve klinik bir nörolojik defisit gelişir. Eğer beyin kan akımı ciddi şekilde azalır, hızla irreversibl doku hasarı oluşmaya başlar. Bununla birlikte, birçok hastada, leptomeningeal anastomozlar veya Willis poligonu yoluyla kollateral kan akışı, bir süreliğine hücresel canlılığı sürdürmek için yeterli olabilir. Potansiyel olarak kurtarılabilir bu beyin bölgeleri, iskemik penumbra olarak adlandırılır. Reperfüzyon tedavileri iskemik penumbra bölgesinde kan akışını eski haline getirir ve iskemik inme kaynaklı disabilitayı önemli ölçüde azaltır (24).

İskemi ve reperfüzyon sekonder hasara neden olabilir. Reperfüzyon hasarı hayvan modellerinde iyi tanımlanmış olmasına rağmen, reperfüzyonun faydaları genellikle zararlı etkilerden çok daha ağır bastığından insanlarda daha az incelenmiştir. Bununla birlikte, semptomatik hemorajik transformasyon ve malign ödem, reperfüzyon hasarının iki klinik belirtisidir. Glutamat eksitotoksitesisi, serbest radikal hasarı ve kan-beyin bariyerinin matriks metalloproteaz tarafından degradasyonu, reperfüzyon sonrası sekonder hasarın tanımlanan mekanizmalarından bazılarıdır (24; 23).

2.4. TANI

2.4.1. Hastane öncesi dönem

İnmenin erken tespiti için genel popülasyonun bilinçlendirilmesi önemlidir. Genel olarak, sağlık çalışanı olmayan kişiler arasında inme bilgisi, özellikle yaşlılarda ve düşük eğitilmiş kişilerde yetersizdir. Bu nedenle inme bilincini geliştirmek için kitle iletişim araçlarına yönelim artmıştır; ancak bu girişimlerin etkinliği genellikle kısa ömürlüdür (25).

Zaman, inme hastalarının tedavisinde kritik bir bileşendir. Acil servis hizmetinde çalışanlar, inme geçiren hastaların zaman oryantasyonunun bozulabileceğini göz önünde bulundurmalı ve ayrıntıları netleştirmek için görgü tanıklarının ifadelerine dikkat ederek,

hastanın semptomlarının başlangıç zamanını hızlı bir şekilde tespit etmelidir. Aile üyeleri ve/veya olayın tanıkları, tedavi eden hekime daha fazla tıbbi bilgi sağlamak için mümkün olan en kısa sürede acil servise gelmeye teşvik edilmelidir. Olay yerinde geçirilen süre sınırlı olmalıdır. 112 personeli hastanın durumunu hızla stabilize etmeli ve hastayı acil ve düzgün bir şekilde tedavi edebilecek en yakın tesise nakletmelidir. Özellikle bir hasta endovasküler tedaviye aday ise daha yakın ancak daha az yetenekli tesisleri atlamak gerekebilir (25; 26).

İnmede revaskülarizasyon tedavilerinin etkinliği için semptomların başlangıcı sonrası en kısa süre içerisinde tedaviye başlanması esastır. Bu tedavi yöntemlerinden mekanik trombektomi ve intravenöz (IV) trombolitik tedavi, zaman geçtikçe etkinliği azalan tedavilerdir. Mekanik trombektomi semptomlar başladıktan sonra ilk 6 saat içerisinde, IV trombolitik tedavi ise ilk 4,5 saat içerisinde uygulandığında etkinliği ispatlanmış tedavi yöntemleridir (27).

Hastane öncesi dönemde inmenin hızlı bir şekilde tanınıp gerekli müdahalelerin uygulanması ve hızlı transportu önemlidir. Bu süreç 3D prensibi ile özetlenebilir (Tablo 1) (27).

Tablo 1. Hastane Öncesi Dönemde 3D prensibi

Bulma/Tanıma (Detection)	En kritik basamaktır Semptomları hızlı tanımak önemlidir Toplum temelli eğitim programları düzenlenmelidir
Sevk/Transfer (Dispatch)	112'nin aranması ve Acil Tıp Sistemi'nin (ATS) aktivasyonu Çağrı sonrası 90 saniye içinde en yakın ekibin hastaya yönlendirilmesi Ambulansın ulaşım süresinin 8 dakika altında olması önerilmektedir *
Teslim (Delivery)	İnmenin 112 ekibi tarafından hızla tanınması Hastanın stabilizasyonu ve monitorizasyonu Sahada değerlendirme ve yönetim Hastanın uygun bir merkeze transportu

* AHA (Amerikan Kalp Topluluğu) ve ASA (Amerikan İnme Topluluğu)

Hastaya yaklaşımda öncelikle ABC (havayolu-solunum-dolaşım) gözden geçirilmeli ve vital değerlerine bakılmalıdır. Hastaya oksijen destek tedavisi sağlanmalı, damar yolu açılmalı, kan glukozuna bakılmalı (inme taklitçisi) ve kardiyak monitorizasyon sağlanmalıdır. Sonrasında semptomların başlangıç zamanı belirlenmelidir (en son normal olarak görüldüğü zaman). Sahada değerlendirme hastane öncesi inme skalaları kullanılarak yapılmalıdır. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan skalalar Cincinnati Hastane Öncesi İnme Skalası, Los Angeles Hastane Öncesi İnme Skalası ve Melbourne Ambulans İnme Skalası'dır (Tablo 2) (28; 29; 30).

Tablo 2. Hastane Öncesi İnme Skalaları

Cincinnati Hastane Öncesi İnme Skalası Üç bulgudan herhangi biri mevcutsa anormal, akut inme için sensivite: %66, spesifite: %87	1. Yüzde sarkma - düşme (anormal: yüzün bir tarafı diğer tarafı kadar iyi hareket etmez) 2. Kolda güçsüzlük (anormal: bir kol hareket etmez veya bir kol diğerine kıyasla daha kısıtlı hareket eder) 3. Konuşma (geveleyerek, uygunsuz kelimeler ile konuşur veya hiç konuşamaz)
Los Angeles Hastane Öncesi İnme Skalası Tüm maddelere verilen cevaplar "Evet" veya "Bilinmiyor" ise, akut inme için sensivite: %91, spesifite: %97	1. Yaş > 45 yıl 2. Nöbet öyküsü yok 3. Son 24 saatte yeni nörolojik semptomların ortaya çıkması 4. Hasta olaydan önce ambulatuvar mı? 5. 60–400 miligram/dL kan şekeri seviyesi 6. Aşağıdaki muayenelerin herhangi birinde bariz asimetri: gülümseme/yüz buruşturma, kavrama, kol kuvveti
Melbourne Ambulans İnme Skalası 1.-4. arasındaki tüm maddelere verilen yanıtlar "Evet" ve 5.-8. maddelerden en az biri mevcut ise, akut inme için sensivite: %90, spesifite: %74	1. Yaş > 45 yıl 2. Nöbet/epilepsi öyküsü yok 3. Başlangıçta tekerlekli sandalyede veya yatalak değil 4. Kan şekeri 50–400 miligram/dL 5. Unilateral yüz sarkması 6. Unilateral el kavrama zayıflığı 7. Unilateral kol güçsüzlüğü 8. Anormal konuşma

2.4.2. Acil serviste inmeye yaklaşım

Akut iskemik inmede tedavi başarısında acil servislerde hızlı değerlendirme ve tanı önemlidir. İnmenin tanınması, fizik muayene ve görüntülemenin gecikmesi, trombolitik tedavi için kararsız kalınması tedavide gecikmelere neden olur ve tedavi başarısını düşürür. “*Time is brain*” sözü, inme tedavisinde kaybedilen zamanın beyin hasarı ile sonuçlanacağını ve zamanın inme tedavisindeki önemini vurgulamaktadır. Hasta acil servise ulaştıktan sonraki zaman hedefleri Tablo 3’te özetlenmiştir (31).

Tablo 3. Acil servise başvuran akut iskemik inme hastalarında zaman önerileri

<u>Hedeflenen müdahale süresi</u>	<u>Acil servise ulaştıktan sonra</u>
İnme ekibinin aktivasyonu	Hemen
Beyin görüntülemesinin başlaması	≤20 dakika
İntravenöz trombolitik uygulaması	≤60 dakika (ikincil hedef ≤45 dakika)

Acil serviste inme teşhisi, doğru bir öykü ve fizik muayeneye dayanır. İnmenin klinik prezentasyonu, bariz semptomlardan (fasial asimetri, vücut yarısında güçsüzlük, anormal konuşma) belirsiz semptomlara (genel güçsüzlük, sersemlik, değişmiş zihinsel durum) kadar değişebilir (25) (Tablo 4).

Semptomların başlangıç zamanı, ilişkili semptomların varlığı ve tıbbi öykü belirli bir inme mekanizmasına işaret edebilir. Semptomların aniden başlaması embolik veya hemorajik inmeyi düşündürürken, ara ara olan veya artıp azalan semptomlar trombotik veya hipoperfüzyonla ilişkili inmeyi düşündürür. Şiddetli bir baş ağrısından veya semptomların aniden başlamasından hemen önceki bir valsalva manevrası öyküsü, rüptüre bir serebral anevrizmayı düşündürürken, yakın zamanda bir boyun travması veya manipülasyon öyküsü servikal arter diseksiyonunu düşündürür. Hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner aterosklerotik hastalığı olanlar tromboz için riskli gruptadır. Buna karşılık, atriyal fibrilasyon, kapak replasmanı veya yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü emboliyi düşündürür. Aynı vasküler dağılımda meydana gelen geçici nörolojik defisitler, trombotik inme ile uyumlu altta yatan vasküler hastalığı düşündürürken, farklı vasküler dağılımları içeren geçici defisitler emboliyi düşündürür (24; 25).

Tablo 4. İnme Semptomları

Olağan semptomlar	- Yüz, kol veya bacakta ani uyuşma veya güçsüzlük - özellikle tek taraflı * - Ani başlangıçlı afazi - Ani başlangıçlı dizartri * - Ani başlangıçlı hafıza kaybı veya uzaysal oryantasyon veya algılama güçlükleri - Ani başlangıçlı görme kusuru veya diplopi * - Ani başlangıçlı sersemlik, yürüme bozukluğu veya ataksi * - Bilinen bir nedeni olmayan ani şiddetli baş ağrısı
Olağandışı semptomlar	- Bozulmuş bilinç veya senkop † - Generalize güçsüzlük † - Bozulmuş zihinsel durum † - Disfaji † - Nefes darlığı - Yüzde, göğüste, kollarda veya bacaklarda ani ağrı - Nöbet - Düşmeler veya kazalar - Ani başlangıçlı hıçkırık - Ani başlangıçlı mide bulantısı - Ani başlangıçlı yorgunluk - Ani başlangıçlı çarpıntı

* Erkeklerde daha yaygın

† Kadınlarda daha yaygın

Semptomların başlama zamanını doğru bir şekilde belirlemek önemlidir. Başlangıç zamanı sıklıkla hastanın semptomatik bir şekilde bulunduğu zaman veya uyanma zamanı olarak yanlış bildirilir. Başlangıç zamanı, hastanın durumunun normal olduğu bilinen en son zaman olarak tanımlanır (31).

Mümkün olduğu kadar çok inme taklitçisini hızla dışlamak gerekir (Tablo 5). Olası inme taklitçileri dışlandıktan sonra, akut inme hala en olası tanıysa ve semptom başlangıcı trombolitik tedavi için önerilen zaman sınırları içindeyse, akut iskemik inmede trombolitiklerin uygulanması için dahil etme ve hariç tutma kriterlerine ilişkin bilgiler edinilmelidir (25).

Tablo 5. İnme taklitçileri

Nöbetler/postiktal paralizi	Bir nöbetin ardından tipik olarak hızla kaybolan geçici paralizi; geçici iskemik atak ile karıştırılabilir.
Senkop	Kalıcı veya ilişkili nörolojik semptom yok
Menenjit/ensefalit	Ateş, immunsüprese kişiler, meningismus
Komplike migren	Benzer epizod öyküsü, aura, baş ağrısı
MSS tümör/abse	Fokal nörolojik bulgular, görüntüleme ile saptanabilir
Hipoglisemi	Diyabet geçmişi, kan glukoz ölçümü ile belirlenebilir.
Hipertansif ensefalopati	Kademeli başlangıç, global serebral disfonksiyon, baş ağrısı, deliryum, hipertansiyon, serebral ödem
Wernicke ensefalopati	Alkolizm veya malnutrisyon öyküsü, ataksi, oftalmopleji, konfüzyon
İlaç toksisitesi	Lityum, fenitoin, karbamazepin

İnme ve geçici iskemik atağın klinik tanısı için, nöroanatomi ve vasküler anatomi konusunda yeterli bilgi sahibi olmak gereklidir. Beynin belirli alanlarının özel fonksiyonlarının bulunması ve inmenin belirli vasküler bölgeleri etkilemesi iskemik inme sendromları ile sonuçlanır. Etkilenen bölgeye göre farklı klinik tablolar karşımıza çıkar (Tablo 6) (32). Bu sendromların bilinmesi hangi vasküler alanın etkilendiğinin tahmin edilmesi ve inmenin fonksiyonel sonuçları açısından yol göstericidir.

Tablo 6. İskemik İnme Sendromları

Orta Serebral İnme Sendromu	- Kontralateral hemiparezi ve hipoestezi, kol ve yüzdeki zayıflık bacaklardan fazladır - Gözlerde lezyon tarafına deviasyon - İpsilateral hemianopsi - Afazi - Agnozi - İhmal
Anterior Serebral Arter Sendromu	- Konuşma korunur ancak disinhibisyon vardır - Değişmiş zihinsel durum - Bozulmuş muhakeme - Kontralateral kortikal duyusal defisitler - Bacakların daha fazla etkilendiği kontralateral güçsüzlük - Üriner inkontinans - Yürüyüş apraksisi
Posterior Serebral Arter Sendromu	- Kortikal körlük - Kontralateral homonim hemianopsi - Değişmiş zihinsel durum - Vizüel agnozi - Hafıza bozukluğu
Vertebral/Baziler Arter Sendromu	- Nistagmus - Vertigo - Diplopi ve görme alanı kayıpları - Dizartri - Disfaji - Senkop - Fasialhiperestezi - Ataksi

Fizik muayenede hava yolu, solunum ve dolaşımın değerlendirilmesi en önemli önceliktir. Daha sonra, muayenenin amaçları inme tanısını doğrulamak, inme taklitçilerini dışlamak ve komorbiditeleri belirlemektir. Ateş varlığında potansiyel bir enfeksiyon varlığı düşünülmelidir. Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları (menenjit, ensefalit) inmeyi taklit edebilir. Meningismus, emboli belirtileri (Janeway lezyonları ve Osler nodülleri) ve kanama diyatezi (ekimoz veya peteşi) açısından değerlendirilmelidir. Fundoskopik muayene,

papilödem (kitle lezyonu, serebral ven trombozu veya hipertansif kriz) veya preretinal kanama (subaraknoid kanama) bulgularını belirleyebilir. Ral, S3 gallop veya karotid üfürüm, olası kardiyak veya vasküler hastalığı düşündüren bulgulardır (25).

Hastanın nörolojik durumunu değerlendirmek için onaylanmış bir inme şiddeti ölçeği kullanılmalıdır. NIH İnme Ölçeği (NIHSS), inmenin şiddetini belgelemek için en yaygın kullanılan ölçektir. NIHSS, hasta sonuçlarını tahmin etmede yararlı olan, yüksek güvenilirliğine sahip, hızlı (5 ila 10 dakika), 11 kategorili (15 maddelik) bir nörolojik değerlendirmedir (0 - 42 puan) (Tablo 7) (25; 33).

Tablo 7. NIH İnme Ölçeği

1a - Bilinç Durumu	0: Uyanık 1: Hafif uyarı ile hemen cevap verir 2: Tekrarlayan veya ağırlı uyarana cevap verir 3: Sadece refleks yanıt veya tamamen yanıtsız
1b – Sorular	0: İki soruya da doğru cevap verir 1: Sadece birisine doğru cevap (veya entübe, dizartri) 2: İki soruya da yanlış cevap (veya afazi, koma)
1c – Emirler	0: İkisini de doğru şekilde yapıyor 1: Birisini doğru şekilde yapıyor 2: Hiçbirini doğru yapamıyor
2- Bakış	0: Normal 1: Parsiyel bakış parezisi, tek veya çift gözde bakış parezisi 2: Okülosefalik manevra ile üstesinden gelinemeyen forse deviasyon veya total parezi
3- Görme alanı	0: Görme kaybı yok 1: Kısmi hemianopsi 2: Komplethemianopsi 3: Bilateral hemianopsi veya körlük
4- Fasial paralizi	0: Normal simetrik hareketler 1: Minör paralizi (Nazolabial olukta düzleşme, asimetrik gülümseme) 2: Yüzün alt kısmında tam veya tama yakın paralizi 3: Yüzün üst veya alt kısmında, tek veya çift taraflı tam paralizi
5- Motor kol	0: Normal, 10 sn pozisyonunda tutuyor 1: 10 sn'den az tutuyor, ancak yatağa çarpmıyor 2: Yerçekimine direnemedi, tutabilse de yatağa çarptı. 3: Minimal hareket, kolunu kaldıramadı 4: Hiç hareket yok
6- Motor bacak	0: Normal, 5 sn pozisyonunda tutuyor 1: 5 sn'den az tutuyor, ancak yatağa çarpmıyor 2: Yerçekimine direnemedi, tutabilse de yatağa çarptı. 3: Minimal hareket, bacağına kaldıramadı 4: Hiç hareket yok
7- Ataksi	0: yok 1: Tek ekstremitede var 2: İki ekstremitede var
8- Duyusal	0: Duyusal kayıp yok 1: Hafif/orta tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hissederek) 2: Tek taraflı tam kayıp veya iki taraflı duyu kaybı
9- Konuşma	0: Normal 1: Hafif-orta şiddette afazi (kısmen de olsa iletişimi var) 2: Ağır afazi (iletişim hiç yok) 3: Sözel ifade veya anlama yok
10- Dizartri	0: Yok 1: Hafif/orta şiddetli (anlaşılabilir) 2: Anlaşılamaz artikülasyon, anartri
11- İhmal	0: Normal veya değerlendirilemedi. 1: Duyusal modalitelerden birinde iki taraflı eşzamanlı uyarıya karşı görsel, dokunsal, işitsel, uzaysal veya kişisel ihmal 2: Birden fazla modalitede derin yarı-ihmal; hasta kendi elini tanımaz veya uzayın sadece bir tarafına yönelir.

Tanısal Testler

İskemik inme şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda, belirli bazı testler hızlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir (Tablo 8). Bu testlerin amacı, potansiyel olarak önemli alternatif tanıları dışlamak, ciddi komorbiditeleri saptamak, tedavi seçimini desteklemek ve inmenin akut tıbbi ve nörolojik komplikasyonlarını belirlemektir (34).

Tablo 8. Acil serviste akut iskemik inme şüphesinde tanı yöntemleri

Tüm hastalar	Gerekli durumlarda
- Kontrastsız beyin BT veya MRG - Kan glukoz düzeyi - Oksijen saturasyonu - Elektrolitler - Böbrek fonksiyon testleri - Tam kan sayımı - Kardiyak markerlar - Protrombin zamanı / INR - aPTT - EKG	- Trombin zamanı veya ekarin pıhtılaşma zamanı (Direkt trombin inhibitörü veya direkt faktör Xa inhibitörü kullanımı) - Karaciğer fonksiyon testleri - Toksikoloji testleri - Kan etanol düzeyi - Arteriyel kan gazı - Akciğer grafisi - EEG (nöbet şüphesi) - Lomber ponksiyon (SAK şüphesi, BT’de kanama bulgusu yoksa)

BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, EKG:Elektrokardiyografi, EEG: Elektroensefalografi, SAK: Subaraknoid kanama

Tüm hastalarda önerilen böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, kardiyak markerlar, INR, aPTT ve EKG testlerinin sonuçlarını beklemek için trombolitik tedavinin gecikmesine yol açılmamalıdır. Ancak aşağıdaki durumlarda test sonuçlarının görülmesi beklenebilir (34):

- Klinik olarak trombositopeni veya kanama bozukluğu şüphesi varsa
- Hasta heparin veya warfarin almışsa
- Hasta başka bir antikoagülan aldıysa (direkt trombin inhibitörü veya direkt faktör Xa inhibitörü).

2.4.3. Görüntüleme

Radyografik görüntüleme çalışmaları ve diğer laboratuvar testleri, akut inmenin değerlendirilmesinde şu soruları yanıtlamayı amaçlamaktadır (35):

(1) MSS'deki lezyon(lar) iskemi veya kanamadan mı kaynaklanıyor yoksa non-vasküler bir inme taklitçisi mi?

(2) Lezyon(lar) nerede? Boyutu, şekli ve dağılımı nasıl?

(3) Vasküler lezyon(lar)ın doğası ve şiddeti nedir ve vasküler lezyon(lar) ve beyin perfüzyon anormallikleri lezyon(lar)la nasıl ilişkilidir?

Akut inme şüphesinde hızlı bir şekilde kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Akut iskemik inmelerin çoğu, inmenin erken saatlerinde kontrastsız beyin BT'si ile görüntülenmez. Bu nedenle, ilk beyin BT'sinin faydası öncelikle intrakraniyal kanamayı, abseyi, tümörü ve diğer inme taklitçilerini dışlamaktır. Aynı zamanda olası trombolitik tedavi için kontrendikasyon oluşturabilecek durumlar kontrastsız BT ile tespit edilebilir (36).

BT taraması, tamamlanır tamamlanmaz hızlı bir şekilde yorumlanmalıdır. Küçük kanamaların ve erken serebral enfarktüsün belirlenmesi uzmanlık gerektirir. Yorumlama için yeterli imkanlara sahip olmayan hastanelerde tele-tıp danışmanlığı bir seçenektir (25). Çalışmalar, tele-tıp ile yorumlama yapan nöroradyologlar arasında mükemmel bir uyum olduğunu göstermiştir. Yorumlama farklılıkları olan ve trombolitik tedavi alan hastalarda, tromboliz ilişkili semptomatik intrakranial kanama ile bir ilişki gözlenmemiştir (37).

İnme ile ilişkili semptomların başlamasından sonraki ilk saatlerde kontrastsız BT'de saptanabilen serebral iskemi bulguları (38):

- Beyaz cevher ve gri cevher ayrımının azalması
- Bazal ganglia çekirdeklerinde belirginliğin azalması
- Konveksitelerin üzerinde ve insula altında bulunan beyaz cevher ile kortekste ki yoğunlukların birbirine karışması
- Sulkuslarda silinme (Bu görüntüleme sonuçları ne kadar hızlı belirginleşirse, iskemi o derece şiddetlidir)

Bilgisayarlı tomografide izlenen diğer bir belirti tıkanıklık olan arterdeki dansite artışıdır. Hiperdens orta serebral arter (MCA) işareti ve hiperdensbaziler arter işareti büyük

damar tıkanıklığına işaret eder. Kontrastsız BT’de izlenebilen bir başka bulgu da hiperdens MCA nokta işaretidir. Bu işaret MCA dallarından birindeki pıhtıyı işaret eder. Bu pıhtı MCA’da bulunan trombüsten daha küçüktür, bu nedenle IV trombolitik tedavi için daha iyi bir hedeftir (38).

Difüzyon ağırlıklı MRG, akut enfarktüsün saptanmasında kontrastsız BT veya diğer MRG türlerinden (T1/T2 ağırlıklı, *fluid-attenuated inversion recovery*) üstündür. İnmenin çok erken dönemlerinde bile serebral iske mi alanlarını tespit etmede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Küçük kortikal ve subkortikal lezyonları, beyin sapı veya serebellumda bulunan küçük lezyonları tespit edebilir. Bununla birlikte, BT’nin üstün hızlı kullanılabilirliği, MRG’nin hastaya özel kontrendikasyonları (kooperasyon eksikliği, klostrofobi, metalik implantlar veya kalp pilleri ve çekim sırasında hastaya erişimin azalması), akut inmede MRG taramalarını yorumlamadaki göreceli deneyimsizlikler ve maliyet etkinliği bu endikasyon için BT’nin daha ön planda olmasını sağlamaktadır (25). Bu nedenle, acil servislerin büyük çoğunluğunda kontrastsız BT en kolay ulaşılabilen ve trombolitiklerin uygulanmasından önce gerekli olan tek görüntüleme tekniğidir (31). Bu genel kuralın bir istisnası, inme semptomlarının başlama zamanının belirsiz olduğu hastalardır. Bir çalışmada, difüzyon ağırlıklı MRG ile görülen, ancak *fluid-attenuated inversion recovery* sırasında parankim hiperintensitesi görülmeyen iskemik inme hastalarının IV trombolitik tedaviden fayda gördüğü saptanmıştır (39). Bununla birlikte, bu hastalarda bile kontrastsız BT hala ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (31).

Endovasküler tedavilerin ortaya çıkmasıyla birlikte, intrakraniyal büyük damar stenozu veya oklüzyonunun varlığının belirlenmesi terapötik kararlar için önemlidir. BT anjiyografi veya manyetik rezonans anjiyografi bu lezyonları tespit edebilir. Bir hasta endovasküler tedavi için olası bir aday ise, vasküler görüntüleme (baş ve boyun BT anjiyografisi) ilk kranial BT ile birlikte önerilir; ancak bu ek çalışmalar trombolitik uygulamayı geciktirmemelidir (31).

Akut iskemik inmede, irreversibl beyin enfarktüsü alanı, semptomların başlangıç zamanından bağımsız olarak potansiyel olarak kurtarılabilir olabilecek iskemik doku ile çevrilidir. Bu penumbra bölgesinin boyutu klinik olarak tespit edilemez, bu nedenle perfüzyon BT ve difüzyon ağırlıklı MRI/*fluid-attenuated inversion recovery* penumbranın boyutunu ölçmek, tromboliz için önerilen zaman aralıklarının dışında kalan veya semptomların başlangıç zamanı belirsiz olan hastalarda daha ileri tedaviye rehberlik etmek için kullanılabilir. Mevcut AHA (Amerikan Kalp Topluluğu) ve ASA (Amerikan İnme Topluluğu)

kılavuzları, tüm inme hastalarında perfüzyon çalışmalarının rutin kullanımını önermemektedir (25; 31).

2.5. AKUT İSKEMİK İNMEDE TEDAVİ

2.5.1. Temel Destek Tedavisi

Dehidratasyon, artan kan viskozitesi, hipotansiyon, böbrek yetmezliği ve venöz tromboembolizme sekonder olarak iskemik inme hastalarında kötü sonuçlar ile ilişki olabilir (40). Bununla birlikte, inmeli hastalarda rutin sıvı tedavisi ve hemodilüsyon hasta sonuçlarını iyileştirmemektedir (41).

Bilinç bozukluğu veya bulber disfonksiyon olan inme hastalarında hava yolunun korunması ve/veya solunum desteği gerekli olabilir. Rutin oksijen takviyesi önerilmez, ancak oksijen saturasyonu %94'ün altına düşerse kullanılmalıdır (42).

Ateş, inmede morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Ateşe bağlı inflamatuvar yanıt, artan metabolik ihtiyaç ve serbest radikal üretimi tabloyu kötüleştirir. Ateşin kaynağı belirlenmeli ve altta yatan nedene yönelik tedaviler düzenlenmelidir (43). Asetaminofen ateş düşürmede sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Ateş düşürmedeki etkinliğinin az olması ve olası kanama riski ile ilişkili olabileceği için ibuprofen kullanılmamalıdır. Bu yaklaşımlar dışında akut iskemik inmede hipotermi bir etkisi gösterilmemiştir (44; 45).

Mevcut AHA/ASA kılavuzları, kan şekerinin 140 mg/dL (7.77 mmol/L) ile 180 mg/dL (9.99 mmol/L) arasında tutulmasını önermektedir. Hipoglisemiden (<60 mg/dL) kaçınılmalı ve mutlaka tedavi edilmelidir (31). Hem hipoglisemi hem de hipergliseminin önemli inme taklitçileri olduğu unutulmamalıdır. İnmede hiperglisemi yaygındır ve ilk 24 saatlik süreçte hiperglisemi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda glisemik kontrol önemlidir (42).

2.5.2. Kan Basıncı Yönetimi

Akut inme hastalarında hipertansiyon sık rastlanan bir durumdur ve hastaların büyük çoğunluğunda sistolik kan basıncı 139 mmHg'nin üzerindedir. Özellikle hipertansiyon öyküsü olan hastalarda kan basıncı daha yüksek bildirilmiştir. İskemik inmenin akut fazından sonra kan basıncı kendiliğinden düşme eğilimi gösterir (38). Çok yüksek kan basıncı ensefalopati ve kardiyak komplikasyonlara yol açabileceği için tehlikelidir. Orta düzeyde kan basıncı

yüksekliği akut iskemik inmede serebral dokunun perfüzyonuna katkı sağlayabilir, ancak ödem ve hemorajik transformasyon açısından risk oluşturabilir (34).

Trombolitik tedaviden önce, tedavi sırasında ve sonrasında kan basıncı kontrolünün gerekli olduğu kabul edilir. Sistolik kan basıncının 185 mmHg'den veya diyastolik kan basıncının 110 mmHg'den yüksek olması, trombolitik kullanımı için bir kontrendikasyondur. Çünkü yüksek kan basıncı (hem trombolizden önce hem de sonra) iskemik inmenin hemorajik dönüşümü için riski arttırmaktadır. Tedavi ile hedef arteriyel kan basıncına ulaşılamıyorsa hasta artık trombolitik tedavi adayı değildir. Benzer şekilde, intra-arteriyel tedaviye ilişkin randomize kontrollü çalışmalara dayalı olarak, intra-arteriyel tedaviye aday olanlar için aynı kan basıncı hedefi $\leq 185/110$ mm Hg şeklinde önerilmiştir (25).

Endikasyondan bağımsız olarak, akut iskemik inme döneminde kan basıncı kontrolü için ülkemizde kullanılabilecek ilk sıra tedavi ajanları esmolol ve nikardipin'dir. Metoprolol ve nitroprussid kullanılabilecek diğer ajanlardır. Hangi ajanın hangi dozda kullanılacağı kan basıncı düzeyine göre ayarlanmalıdır (Tablo 9) (46).

Tablo 9. IV tPA sırasında kan basıncı yönetimi protokolü

IV tPA Öncesi	
SKB > 185 mmHg veya DKB > 110 mmHg ise	- Metoprolol, 2,5-5 mg bolus (max 15 mg), IV - Esmolol, 500 mg/kg/dk bolus, 50-300 mg/kg/dk idame infüzyon, IV - Nitrogliserin, 5-10 mg flaster, transdermal - Nikardipin 5 mg/saat IV infüzyon başla; 5 dk'da bir 2,5 mg/saat artır; max infüzyon hızı 15 mg/saat
IV tPA infüzyonu ilk 24 saat	
DKB > 140 mmHg	- Nitroprussid, 0,5-10 mg/kg/dk infüzyon, IV
SKB > 230 mmHg veya DKB: 121-140 mmHg	- Esmolol, 500 mg/kg/dk bolus, 50-300 mg/kg/dk idame infüzyon, IV - Nikardipin 5 mg/saat IV infüzyon başla; 5 dk'da bir 2,5 mg/saat artır - Nitroprussid, 0,5-10 mg/kg/dk infüzyon, IV
SKB: 180-230 mmHg veya DKB: 105-120 mmHg	- Esmolol, 500 mg/kg/dk bolus, 50-300 mg/kg/dk idame infüzyon, IV - Nikardipin 5 mg/saat IV infüzyon başla; 5 dk'da bir 2,5 mg/saat artır

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, tPA: Doku plazminojen aktivatörü

2.5.3. İntravenöz trombolitik tedavi

Akut iskemik inmenin tedavisinde primer amaç perfüzyonun tekrar sağlanmasıdır. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile intravenöz tromboliz, 1990'lı yıllardan beri akut iskemik inme sonrası sonuçları iyileştirmek için kullanılan önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. Yapılan çalışmalar bu tedavinin inme başlangıcından sonraki 4,5 saat içinde etkili olduğu göstermiştir. IV tPA kullanımına ilişkin mevcut dahil etme ve hariç tutma kriterleri Tablo 10'da listelenmiştir (31).

İntravenöz tPA (0.9 mg/kg bir dozda, 90 mg'ı geçmemek üzere ve dozun %10'u bolus olarak; geri kalanı takip eden 60 dakika boyunca infüzyon olarak), semptom başlangıcından sonra ilk 3 saat içinde uygulandığında, üçüncü ayda bağımsız fonksiyon şansını üçte bir oranında artırır (47). Bununla birlikte, terapötik fayda zaman geçtikçe hızla azalır. IV tromboliz uygulanan hastaların tam olarak düzelme oranları aşağıdaki gibidir (27):

- İlk 90 dakikada uygulanırsa → her 4,5 hastadan biri
- 90-180 dakikalık süreçte uygulanırsa → her 9 hastadan biri
- 180-270 dakikalık süreçte uygulanırsa → her 14 hastadan biri tam olarak düzelmektedir.

İntravenöz tPA'nın en ciddi komplikasyonu intrakraniyal kanamadır. Genellikle enfarktüs bölgesinde oluşur ve reperfüzyon hasarından kaynaklanır. Bu reperfüzyon kanamalarının çoğu asemptomatik olmasına rağmen bazen nörolojik defisiti artırır ve şiddetli kanamalarda ölümcül olabilir (48).

IV tPA'dan sonra hastaların 24 saat özel bir inme ünitesinde izlenmesi gerekir. 180/105 mm Hg'nin altında sıkı kan basıncı kontrolü gereklidir ve kanama riskini azaltmak için antitrombosit ajanlardan kaçınılmalıdır. Nörolojik kötüleşme durumunda hemen BT tekrarlanmalıdır. Kanama saptanırsa ve tPA infüzyonu halen devam ediyorsa infüzyon durdurulmalıdır. İlacın fibrinolitik etkilerini tersine çevirmek için kriyopresipitat veya antifibrinolitikler kullanılabilir. Hayatı tehdit eden durumlarda hematoma cerrahi olarak boşaltılması düşünülebilir (48). Mevcut AHA/ASA kılavuzları, önceki 24 saat içinde trombolitik verilmemişse, inme başlangıcından sonraki 24 ila 48 saat içinde oral (veya yutma bozukluğu varsa rektum yoluyla) aspirin uygulanmasını önermektedir. Trombolitik tedaviden sonraki 24 saat içinde hiçbir antitrombosit ajan (aspirin dahil) verilmemelidir. Akut hemorajik inmede antitrombosit tedavi kontrendikedir (25).

Tablo 10. İntravenöz tPA dahil etme ve hariç tutma kriterleri

Dahil Etme Kriterleri

- Trombolitik uygulamasından <3 saat önce semptom başlangıcı
- Ölçülebilir nörolojik defisite yol açan akut iskemik inme tanısı
- Yaş $\geq$ 18 yıl
- tPA uygulamasından 3-4,5 saat önce semptom başlangıcı olan hastalarda
 - Yaş $\leq$ 80 y
 - Diabetes mellitus ve önceden inme öyküsü yok
 - NIHSS puanı $\leq$ 25
 - Oral antikoagülan almamak
 - Görüntüleme MCA alanının üçte birinden fazlasını içeren iskemik hasar kanıtı yok

Hariç Tutma Kriterleri

- Hastanın son bilinen normal zamanı > 4,5 saat
- Akut intrakranial hemoraji veya intrakranial hemoraji öyküsü
- Subaraknoid kanamayı düşündüren semptom ve bulgular
- BT’de bariz akut hipodansite/hipoatenüasyon
- 3 ay içinde geçirilmiş iskemik inme veya şiddetli kafa travması
- 3 ay içinde intrakranial/intraspinal cerrahi
- İntra-aksiyel intrakranial neoplazm
- 21 gün içinde GI malignite veya GI kanama
- Tedavi öncesi SKB >185 mmHg veya DKB >110 mm Hg (tedaviye rağmen)
- Trombosit sayısı <100.000/mm³ *
- INR > 1,7 veya aPTT > 40 sn veya protrombin zamanı > 15 sn *
- aPTT, INR, trombosit sayısı veya ECT’de yükselmeye yol açan direkt trombin inhibitörü veya direkt faktör Xa inhibitörü kullanımı *
- Önceki 48 saat içinde düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı
- Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin mevcut kullanımı
- Kan glukoz düzeyi < 50 mg/dL **
- Mevcut enfektif endokardit
- Bilinen veya şüpheli aortik ark diseksiyonu

Göreceli Hariç Tutma Kriterleri (Seçilmiş Hastalar)

- Son 7 gün içerisinde nonkompresible arter ponksiyonu
- Arteriovenöz malformasyon
- Dural ponksiyon
- Gözde hemoraji
- Son 14 gün içinde majör cerrahi veya travma (kafa hariç)
- Malignite
- Menstruasyon
- Miyokard enfarktüsü
- Gebelik
- Başlangıçta nöbet
- Rüptüre olmamış intrakranial anevrizma

tPA: doku plazminojen aktivatörü, NIHSS: NIH İnme Ölçeği, MCA: orta serebral arter, BT: Bilgisayarlı tomografi, GI: Gastrointestinal, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, ECT: Ekarin pıhtılaşma zamanı

* Laboratuvar sonuçları beklenmeden tPA başlanmalı, sonuçlara göre infüzyon durdurulmalı

** Düzeyi normalize edildikten sonra tPA verilebilir

2.5.4. Erken antitrombotik tedavi

Tüm iskemik inme hastaları reperfüzyon tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Tedavinin sonraki aşaması ise antiplatelet ajanların mümkün olduğunca erken başlanmasıdır. İskemik inme tanısı sonrasında tek başına aspirin veya dual antiplatelet tedavi başlanmalıdır. Aspirin monoterapisi (160-325 mg/gün) düşük riskli TİA sonrasında ve NIHSS skoru 5 olan iskemik inme hastalarında önerilmektedir. Yaklaşık 20.000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada semptom başlangıcından 48 saat içerisinde başlanan aspirinin (300 mg/gün) 14 günlük reküren iskemik inme sıklığını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (49). Aspirin monoterapisinden farklı dual tedavi (aspirin + klopidoğrel) yüksek riskli TİA hastalarında ve minör iskemik inmede (NIHSS<5) ve büyük arter aterosklerozuna bağlı inmede önerilmektedir. Dual tedavide 160-325 mg aspirin yükleme dozu sonrasında 50-100 mg/gün şeklinde, klopidoğrel ise 300-600 mg yükleme dozu sonrasında 75-100 mg/gün şeklinde devam edilmektedir. Dual tedavinin süresi 21 gün ile sınırlıdır. Uzun dönemde dual tedavi inmenin önlenmesi için önerilmemektedir. Yaklaşık 7500 hastanın 18 ay takip edildiği bir çalışmada aspirin ve klopidoğrel kombinasyonunun inmenin önlenmesi için ekstra katkı sağlamadığı, ancak kanama riskini arttırdığı bildirilmiştir (50).

Akut iskemik inme sırasında antikoagülasyon altında olan hastalarda reperfüzyon tedavisine uygunluğun gözden geçirilmesi için öncelikle antikoagülasyon durdurulmalıdır. Ancak bu konuda konsensus sağlanamamıştır (51). Komplike olmayan minör inme hastalarında hasta stabil olduğunda uzun süreli antikoagülasyon tekrar başlanmaktadır (inme sonrası 24-48 saat sonra) (52).

2.5.5. Nöroendovasküler Tedavi

İntravenöz tPA, uzun yıllardır akut iskemik inme tedavisinin en önemli parçalarından biri olmuştur. IV tPA tedavisinin etkinliğine rağmen, kullanımını sınırlayan birçok dahil etme ve hariç tutma kriterleri bulunmaktadır. Ayrıca tedavi penceresinin dar olması ($\leq 4,5$ saat), mortaliteyi yeterince azaltamaması, proksimal ve büyük arterleri etkileyen özellikle boyu 8 mm'den fazla olan trombüslere etkisinin düşük olması nedeniyle daha etkin bir tedavi ihtiyacı gündeme gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte özellikle proksimal arter oklüzyonuna sekonder gelişen akut iskemik inme tedavisinde endovasküler tedavi altın standart tedavi haline gelmiştir. Nöroendovasküler tedavi, IV tPA tedavisi almış veya IV tPA için kontraendikasyonu olan hastalarda uygulanabilir. Mekanik trombektomi, transluminalanjioplasti, tromboaspirasyon ve stent uygulamaları akut iskemik inmeli

hastalarda rekanalizasyonu sağlamak için kullanılan perkütan endovasküler tedavi yöntemleridir (53).

Günümüzde randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere göre; anterior dolaşım proksimal damar tıkanıklıklarında (internal karotis arter (ICA) - orta serebral arter (MCA) tandem, M1, M2) endovasküler terapötik yaklaşımlar, yüksek kanıt düzeyi ile uygulanmalıdır. İnme semptomlarının başlamasından sonraki ilk 6 saat içinde kontrastsız serebral BT ve BT anjiyografi endovasküler tedaviye karar vermek için yeterlidir. BT anjiyografinin aortik arkta intrakraniyal damarlara kadar olan bölgeyi kapsamaması nöroendovasküler tedavi stratejisini belirlemek için önerilmektedir (25; 54).

Son yıllarda anterior dolaşım proksimal damar oklüzyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda, semptom başlangıcından 6-24 saat sonrası başvuran hastalarda nöroendovasküler tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Bir çalışmada semptom başlangıcından 6-24 saat sonra “klinik – görüntüleme uyumsuzluğu” olan hastalar, diğer bir çalışmada semptom başlangıcından 6-16 saat sonra “perfüzyon – infarkt kor uyumsuzluğu” olan hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastalarda daha iyi fonksiyonel sonuçlar için nöroendovasküler tedavilerin uygulanabileceği bildirilmiştir (55; 56).

2.6. TEKRARLAYAN İSKEMİK İNME

İskemik inme veya TİA sonrası hayatta kalan hastaların yaklaşık %50’si birkaç gün veya birkaç hafta içinde reküren inme açısından yüksek risklidir (57). TİA hastalarında 10 yıllık inme riski %19’dur. İnme haricinde miyokard enfarktüsü ve diğer vasküler olaylar dahil edildiğinde bu oran %43’e kadar çıkmaktadır. Reküren olaylar hastanede kalış süresini arttırmakta, fonksiyonel sonuçları bozmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır (58).

Yakın zaman önce yapılan bir meta-analizde, bir yıllık rekürren oranı %5,6-8,7, iki yıllık rekürren oranı %11,4, 3 yıllık rekürrens oranı %13-13,7 bildirilmiştir. Çalışmada rekürrens oranının hasta takip süresi arttıkça artış gösterdiği, 14 yıllık takiplerde %43,7’ye kadar çıktığı bildirilmiştir (10).

2.6.1. Reküren inme risk faktörleri

Hipertansiyon

İskemik inme için majör risk faktörleri arasında olan hipertansiyon tedavisiyle reküren inme riski dramatik olarak azalmaktadır (59). İnme sonrası antihipertansif tedavi

alışmalarında anjiyotensin dönüştürü enzim inhibitörleri ve/veya diüretik tedavileriyle reküren inme riskinde belirgin azalma sağlandığı bildirilmiştir (60; 61).

AHA/ASA rehberleri kan basıncının azaltılması için kilo kaybı, Akdeniz tipi diyet, düşük sodyum alımı, düzenli aerobik fiziksel aktivite ve düşük alkol tüketimi gibi yaşam stili değişiklikleri önermektedir (59; 62). Rehberler buna ek olarak, reküren iskemik inmesi olan hastalarda sistolik kan basıncı 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan hastalarda antihipertansif tedavi önermektedir. Ancak kan basıncı düşük olan hastalarda tedavinin faydası hakkında net kanıtlar bulunmamaktadır (59). Laknerenfarkt yks olan hastalarda hedef sistolik kan basıncı 130 mmHg'nın altıdır. Tedavi ise tiyazid diüretikler ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmalıdır (59; 60; 61).

Diyabet

AHA/ASA rehberleri iskemik inme veya TİA hastalarının hepsinde açlık plazma glukozu, HbA1c veya oral glukoz tolerans testi ile diyabetin araştırılmasını önermektedir. Tedavi ise Amerikan Diyabet Topluluğu nerileri takip edilmelidir. İnmenin sekonder önlenmesinde diyabet hastaları için önerilen spesifik ajanlar bulunmamaktadır (59).

Hiperlipidemi

Hiperlipidemi tedavisinde spesifik kolesterol hedeflerinden zıyade bireysel hasta risklerine odaklanılmalıdır. Rekürren inme hastalarında LDL-kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak yüksek doz statin tedavisi (atorvastatin 40 mg, rosuvastatin 20 mg vb) başlanmalıdır (63; 64; 65).

Rekürren inme için obezite diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkili olmasına rağmen kesin bir risk faktörü değildir. Vücut kitle indeksi 20 kg/m² üzerinde her 1 kg/m²'lik artışta ilk inme riski %5 artmaktadır. İnme geçiren obez hastalarda obez olmayan hastalara kıyasla diğer majör vasküler olay sıklığı daha düşük bildirilmiştir. Bu nedenle, inme geçiren obez hastalarda mevcut veriler ışığında kilo kaybı önerilmesi için kesin kanıtlar bulunmamaktadır (66; 67; 68).

Obstrüktif uyku apnesi

İnme geçiren ve obstrüktif uyku apnesi semptomları olan hastalarda polisomnografi yapılması önerilmektedir. İnme hastalarının yaklaşık %50-75'inde uyku apnesi olmasına rağmen, bunların çok azı tanı almaktadır. Uyku apne sendromları arasında gündüz uyku hali, horlama, apne ve boğulma hissi nedeniyle uyanma yer almaktadır (69; 59).

Sigara kullanımı

İlk iskemik inme için sigara kullanımı bağımsız bir risk faktörüdür. Aynı zamanda sessiz beyin iskemisini arttırmaktadır. Çevresel sigara dumanına maruziyet aktif sigara içiminde olduğu gibi inme riskini arttırmaktadır. Sigara kullananlarda reküren inme riski artmıştır. İnme hastalarında bu nedenle sigara kullanımının bırakılması veya çevresel sigara maruziyetinden kaçınılması desteklenmelidir (70; 71).

Alkol kullanımı

Yoğun alkol tüketimi reküren inme riskini arttırmaktadır 24. İnme geçiren hastalarda alkol kullanımı azaltılmalıdır. Alkol kullanmayan hastalar inme geçirdiğinde ise alkole başlamaması sağlanmalıdır (59).

Fiziksel aktivite

Düzenli fiziksel aktivite inme risk faktörleri ve dolayısıyla inme riskini azaltmaktadır. İnme hastalarına haftada minimum 120-150 dk aerobik fiziksel aktivite önerilmelidir. İnme hastalarında motor kayıp, propriosepsiyon ve denge bozukluğu fiziksel aktiviteye engel olabilir. Fiziksel aktivite hastaların fiziksel fonksiyonuna göre bireyselleştirilmelidir (72; 73). Rekürren iskemik inmenin önlenmesinde AHA/ASA önerileri tablo 11’de özetlenmiştir (5).

Tablo 11. Rekürren iskemik inmenin önlenmesinde AHA/ASA önerileri

Öneri	Kanıt düzeyi
Sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan tedavi edilmemiş iskemik inme hastalarına antihipertansif tedavi başlanmalıdır	B
Tüm iskemik inme hastaları açlık plazma glukozu, HbA1c veya oral glukoz tolerans testiyle diyabet açısından araştırılmalıdır	C
İskemik inme hastalarında reküren inme ve kardiyovasküler olay riskini azaltmak için yüksek doz statin tedavisi başlanmalıdır	C
İnme hastalarında obstrüktif uyku apnesi semptomları olanlara polisomnografi yapılmalıdır	C
İnme hastalarında sigara kullanımı ve çevresel duman maruziyetinden uzak tutulmalıdır	C
Fiziksel aktivite yapabilecek kapasitede olan inme hastaları haftada 120-150 dk aerobik egzersiz yapmaları için teşvik edilmelidir	C
Reküren olayların azaltılması için inme hastalarında antiplatelet tedavi kullanılmalıdır.	A

Antitrombotik tedavi

AHA/ASA rehberleri rekürren olayların azaltılması için antiplatelet ajanların kullanılmasını önermektedir. Gıda ve İlaç İdaresi tarafından reküren inmenin önlenmesi için aspirin/dipiridamol veya klopidoğrel önerilmektedir. Antiplatelet tedavi ile rekürren iskemik inme riski yaklaşık %22 azaltılmaktadır. Antiplatelet tedavi seçimi zamanlama, güvenlik, etkinlik, maliyet ve hastanın seçim birlikte düşünülerek kararlaştırılmalıdır. Tablo 12’de rekürren iskemik inme hastalarında antiplatelet ajanlar ve özellikleri gösterilmiştir (5; 74).

Tablo 12. Rekürren iskemik inmede antiplatelet ajanlar

Ajan	Güvenlik	Tolerans	Maliyet (\$)
Aspirin	İntrakranyal hemoraji (%0,49), majör kanama (%0,8), GİS kanama (%3), aspirin allerjisi	GİS şikayetleri (%17,6)	1-2
Klopidogrel	İntrakranyal hemoraji (%0,35), majör kanama (%1), GİS kanama (%2),	GİS şikayetleri (%15), diyare (%4,5), döküntü (%6)	145
Aspirin + klopidogrel	majör kanama (%2), yaşamı tehdit eden kanama (%3), aspirin allerjisi	GİS şikayetleri, diyare, döküntü	145 + 1-2
Aspirin/dipidamol	İntrakranyal hemoraji (%0,8), ekstrakranyal hemoraji (%1,7), aspirin allerjisi	Baş ağrısı (%26), GİS şikayetleri	400

*GİS; gastrointestinal sistem

Aspirin

Rekürren iskemik inmenin önlenmesinde 50-325 mg aspirin önerilmektedir. Bu dozlar arasında izlene yarar benzerdir, ancak yan etki profili değişmektedir. Majör yan etki olan gastrointestinal kanama sıklığı günlük doz arttıkça artmaktadır. Aspirin tedavisi altında rekürren inme geçiren bir hastada aspirin dozunun arttırılması ile başka bir vasküler olay riskinin azaldığı yönünde henüz kanıt bulunmamaktadır. Rekürren iskemik inmenin önlenmesinde aspirin maliyet açısından en uygun tedavi seçeneğidir (50; 75; 76; 77).

Klopidogrel

İskemik inmenin sekonder önlenmesinde günlük 75 mg klopidogrel önerilmektedir. Aspirin allerjisi olan hastalarda klopidogrel iyi bir seçenektir. Klopidogrel monoterapisi, aspirin monoterapisi ve aspirin/dipiridamol kullanan hastalar arasında rekürren inme oranları açısından farklılık bildirilmemiştir. Ancak kanama sıklığı açısından klopidogrelin aspirinden üstün olduğu düşünülmektedir (59; 78).

Proton pompa inhibitörleri kullanıldığında sitokrom p450 enzim sistemi aktivasyonu nedeniyle klopidogrel etkinliği artış göstermektedir. Gastroözefageyal reflü hastalığı olan hastalarda omeprazol yerine histamin H2 bloker veya pantoprazol kullanımı ile bu kısıtlılık aşılabılır (78; 79).

Minör iskemik inme sonrasında ilk 24 saatte aspirin ve klopidogrel kombinasyonuna başlanması ile rekürren inme riskinin 21 güne kadar azaltıldığı bildirilmiştir, ancak kanama riski nedeniyle bu kombinasyonun uzun süreli kullanımı (2-3 yıldan fazla) önerilmemektedir.

Bununla birlikte kombine tedavinin monoterapilere kıyasla rekürren inme riskini azaltmadığı, ancak kanama sıklığını arttırdığı yönünde de veriler bulunmaktadır (80).

Aspirin/dipiridamol

İskemik inme sonrasında günlük 25/200 mg aspirin/dipiridamol tedavisinin başlanması rekürren inme riskini azaltmaktadır. Plaseboya kıyasla bu kombinasyonun inme riskinde %33 azalma sağladığı ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada kombine tedavinin aspirin monoterapisine kıyasla rekürren inme riskini daha fazla azalttığı bildirilmiştir (81; 82).

Varfarin

Rekürren iskemik inmenin engellenmesinde vitamin K antagonistleri kanama riskini arttırdığı ve antiplatelet tedavilerden üstün olmadığı için önerilmemektedir (83).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.02.2021 tarih ve 126 nolu onayı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamıza 01.01.2017 ile 31.01.2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran rekürren iskemik inme tanısı alan hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Hastane kayıt sistemi tarandığında, belirtilen tarihler içerisinde 5084 hastanın iskemik inme tanısı aldığı, bu hastaların 468'inin rekürren iskemik inme tanısı olduğu görüldü. Bu hastalardan 176'sı verileri eksik olduğu için, 19'u çalışmanın dışlama kriterleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız 273 rekürren inme hastasıyla gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Rekürren iskemik inme tanısı almak
- Kendi imkanlarıyla veya 112 acil sağlık hizmetleri ile hastanemize başvurmuş olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebe olmak
- Daha önce iskemik inme özgeçmişi olmamak

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların başvuru sırasında kaydedilen yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımları, EKG ve EKO bulguları, BT ve MR görüntüleme sonuçları, acil servise başvuru süresi, önceki SVO süresi, başvuru sırasındaki GKS skoru çalışmaya dahil edildi. EKG bulgularından özellikle AF varlığı, EKO

bulgularından ejeksiyon fraksiyonu, kardiyak trombüs varlığı ve sağ kalp yetmezlik bulguları değerlendirildi. BT görüntülemelerinin hepsi iskemik inme tanısının doğrulanması için değerlendirildi. MR görüntüleme bulguları akut difüzyon kısıtlaması, laküner enfarkt, kitle basısına bağlı difüzyon kısıtlaması ve septik enfarkt şeklinde gruplandırıldı.

Hastaların hem hastane hem de acil servis sonlanım durumları çalışmamıza dahil edildi. Acil servis sonlanımları eksitus, sevk, taburcu, taburcu (kendi isteği ile), yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış, yatan hasta servislerine yatış şeklinde gruplandırılırken, hastane sonlanımları eksitus, sevk ve taburcu şeklinde gruplandırıldı. Hastaların tanımlayıcı özellikleri incelendikten sonra, acil servis ve hastane sonlanımlarına göre reküren inme hastaları analiz edildi.

3.4. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız retrospektif, analitik ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

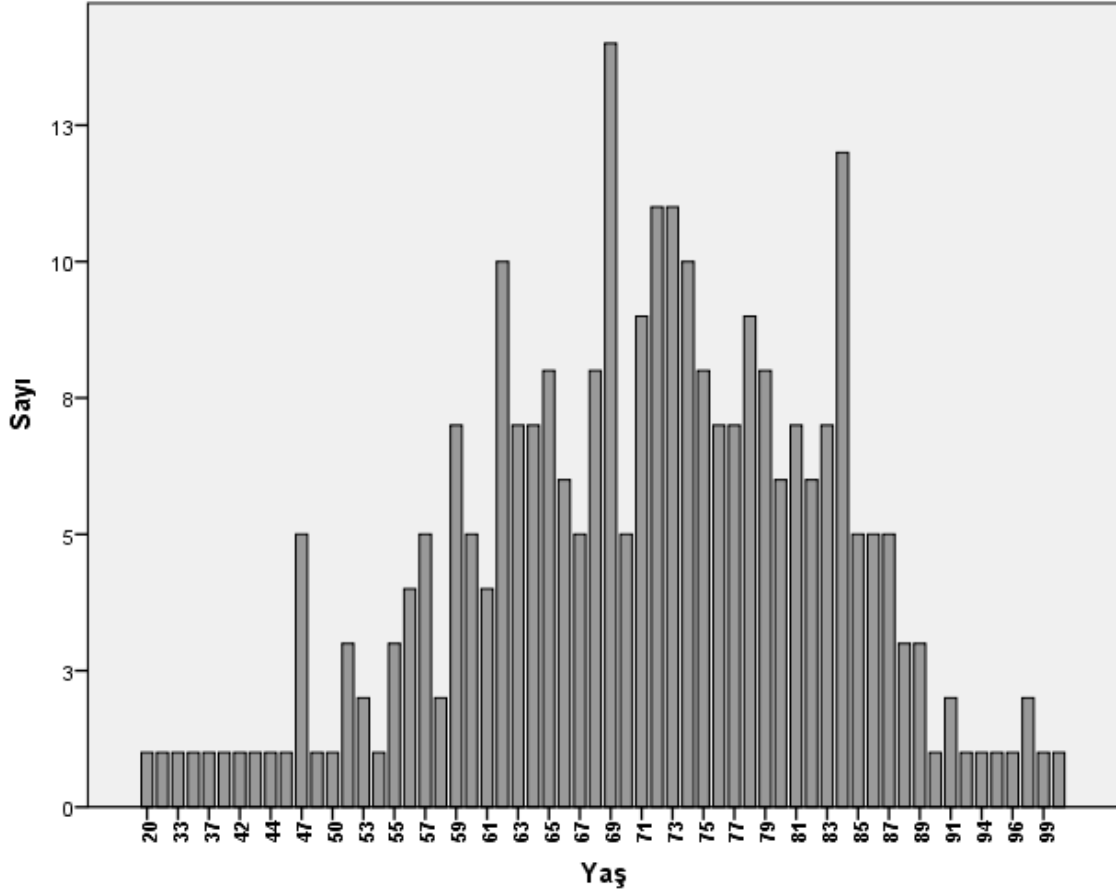
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile karşılaştırılmıştır. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’sExact test” tercih edilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 273 hastanın yaş ortalaması $70,9 \pm 12,6$ yıl (20-101 yıl) idi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların yaş dağılımları

Hastaların %46,2'si kadın, %53,8'i erkekti. Hastaların %20,9'unda (n=57) AF mevcuttu. En sık izlenen diğer komorbiditeler HT (%72,5), KAH (%37,7) ve DM (%35,2) idi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Sayı (yüzde)
Yaş(yıl $\pm$ SD)	70,9 $\pm$ 12,6
<60 yaş	49 (17,9)
61-80 yaş	160 (58,6)
>80 yaş	64 (23,4)
Cinsiyet	
Kadın	126 (46,2)
Erkek	147 (53,8)
Ek hastalık	262 (96,0)
HT	198 (72,5)
KAH	103 (37,7)
DM	96 (35,2)
Hiperlipidemi	75 (27,5)
AF	57 (20,9)
Malignite	33 (12,1)
Obezite	27 (9,9)
KOAHAstım	26 (9,5)
DVT	10 (3,7)
Sigara	90 (33,0)

*Ortalama $\pm$ SD

**HT; hipertansiyon, KAH; koroner arter hastalığı, DM; diyabetes mellitus, AF; atriyal fibrilasyon, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DVT; derin ven trombozu

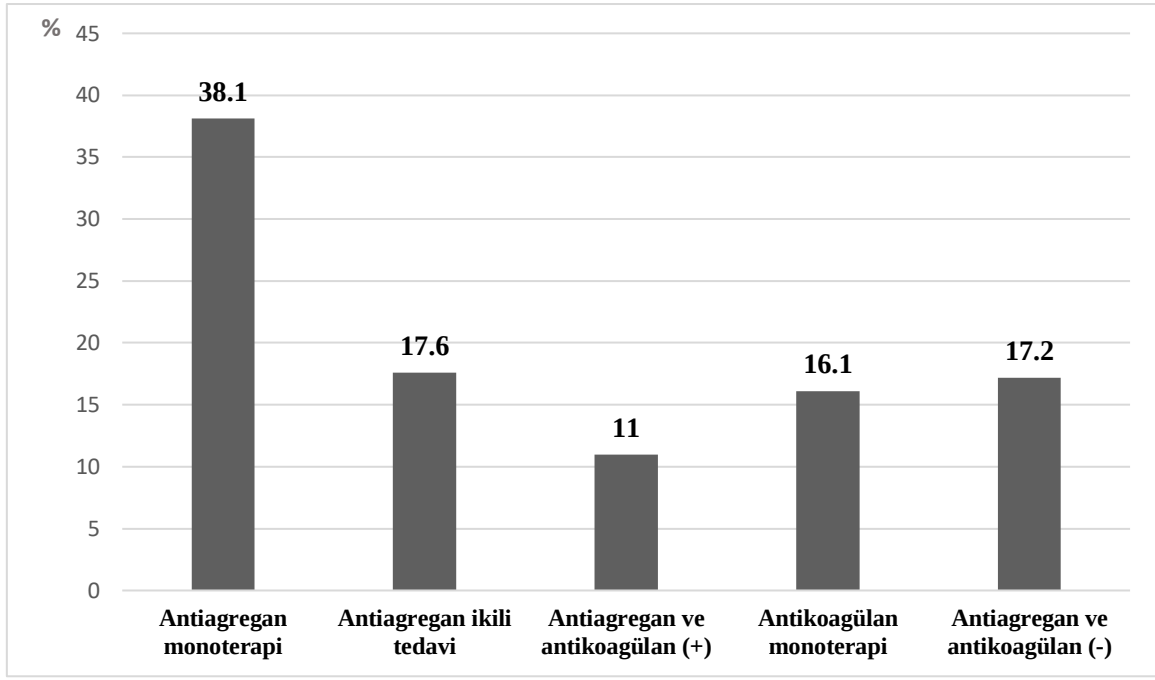
Hastaların %61,2'si ASA, %24,9'u ADP P2Y12 reseptör antagonisti, %11'i warfarin, %5,5'i DMAH, %11'i YOAK kullanmaktaydı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımı

Özellik	Sayı (yüzde)
Antiagregan	182 (66,7)
ASA	167 (61,2)
ADP P2Y12 reseptör antagonisti	68 (24,9)
Antikoagülan	74 (27,1)
Warfarin	30 (11,0)
DMAH	15 (5,5)
YOAK	30 (11,0)
Ek ilaç kullanımı	46 (16,8)

*ASA; asetil salisilik asit, DMAH; düşük molekül ağırlıklı heparin, YOAK; yeni nesil oral antikoagülan

Hastaların %38,1'i (n=104) antiagregan monoterapi, %17,6'sı (n=48) antiagregan ikili tedavi, %11,0'i (n=30) antiagregan ve antikoagülan, %16,1'i (n=44) antikoagülan monoterapi kullanmaktayken, %17,2'si (n=47) antiagregan veya antikoagülan kullanmamaktaydı (Şekil 4). Antiagregan ve antikoagülan kullanan hastaların sadece 7'si düzensiz ilaç kullanımı bildirmişti.



Şekil 4. Hastaların antiagregan ve antikoagulan kullanımları

AF hastalarında ilaç kullanımı değerlendirildiğinde ise, hastaların %5,3'ü (n=3) antiagregan monoterapi, %7'si (n=4) antiagregan ikili tedavi, %26,3'ü (n=15) antiagregan ve antikoagulan, %54,4'ü ise (n=31) antikoagulan monoterapi kullanırken, %7'si (n=4) antiagregan veya antikoagulan kullanmamaktaydı.

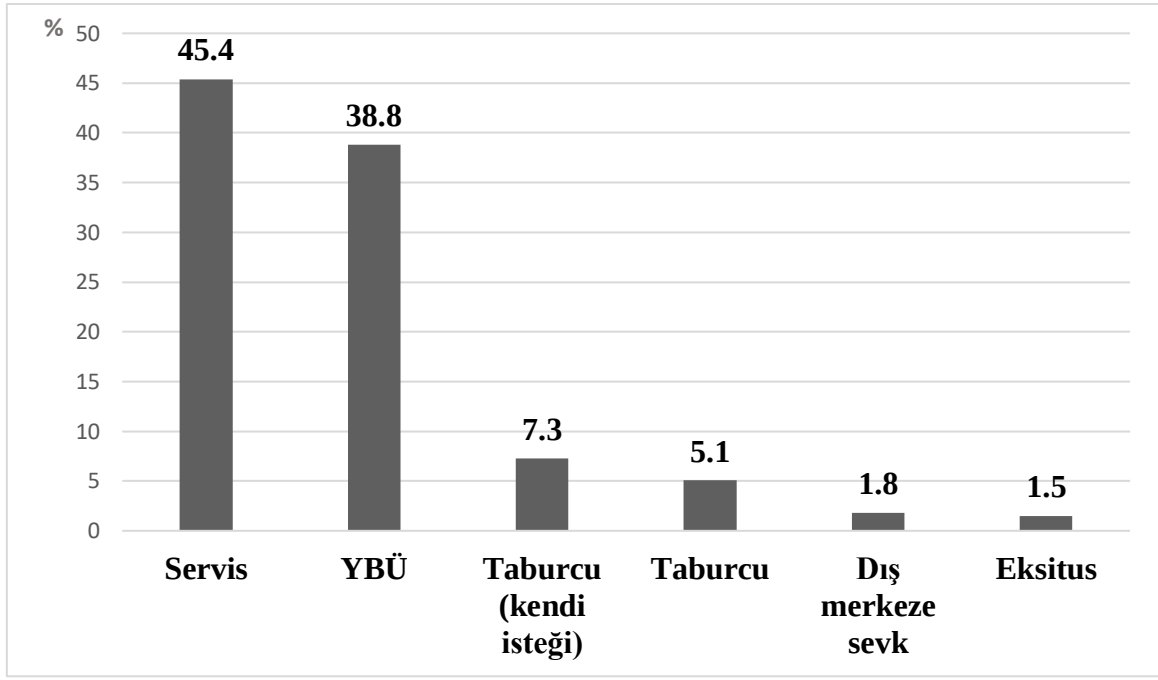
Hastaların median başvuru süresi 5(1-96) saat, önceki SVO'dan bu SVO'ya kadar olan süre ise 36(1-300) ay idi. Hastaların %8,8'inin başvuru sırasında GKS skoru 8'in altındaydı. EKG değerlendirmede hastaların %24,5'inde AF izlendi. EKO değerlendirmede ise %9,5'inde sağ kalp yetmezliği izlenirken, %12,2'sinde EF %40'ın altındaydı. BT değerlendirmede 1 hastada kanama izlenirken, MR değerlendirmede hastaların %83,9'unda akut difüzyon kısıtlaması, %13,2'sinde laküner enfarkt, %2,2'sinde kitle basısına bağlı difüzyon kısıtlılığı, %0,7'sinde septik enfarkt izlenmişti(Tablo 15). Çalışmaya dâhil edilen her hastaya BT ile beraber difüzyon MR'da çekildiği için SVO'nun akut bulguları MR üzerinden değerlendirilmiştir. BT'de SVO'nun yeni enfarkt bulguları değerlendirilmemiştir.

Tablo 15. Hastaların başvurusundaki ilk klinik nörolojik değerlendirme ve tetkik sonuçları analizi

Özellik		Sonuç
Başvuru süresi (saat) (n=273)	Median (min-max)	5 (1-96)
Bir önceki svo'ya kadar geçen süre (ay) (n=273)	Median (min-max)	36 (1-300)
Başvuru GKS (n=273)	Ortalama $\pm$ SD	12,1 $\pm$ 3,3 (3-15)
<8	N (%)	24 (8,8)
8-14	N (%)	158 (57,9)
15	N (%)	91 (33,3)
EKG bulgusu (n=273)		
NSR		205 (75,1)
AF		67 (24,5)
Diğer		1 (0,4)
EKO bulgusu (n=222)		
Kardiyak trombüs	N (%)	0
Sağ kalp yetmezliği	N (%)	26 (9,5)
EF<%40	N (%)	27 (12,2)
BT (n=273)	N (%)	
Kanama		1 (0,4)
MR bulgusu (n=273)	N (%)	
Akut difüzyon kısıtlaması		229 (83,9)
Laküner enfarkt		36 (13,2)
Kitle basısına bağlı difüzyon kısıtlaması		6 (2,2)
Septik enfarkt		2 (0,7)

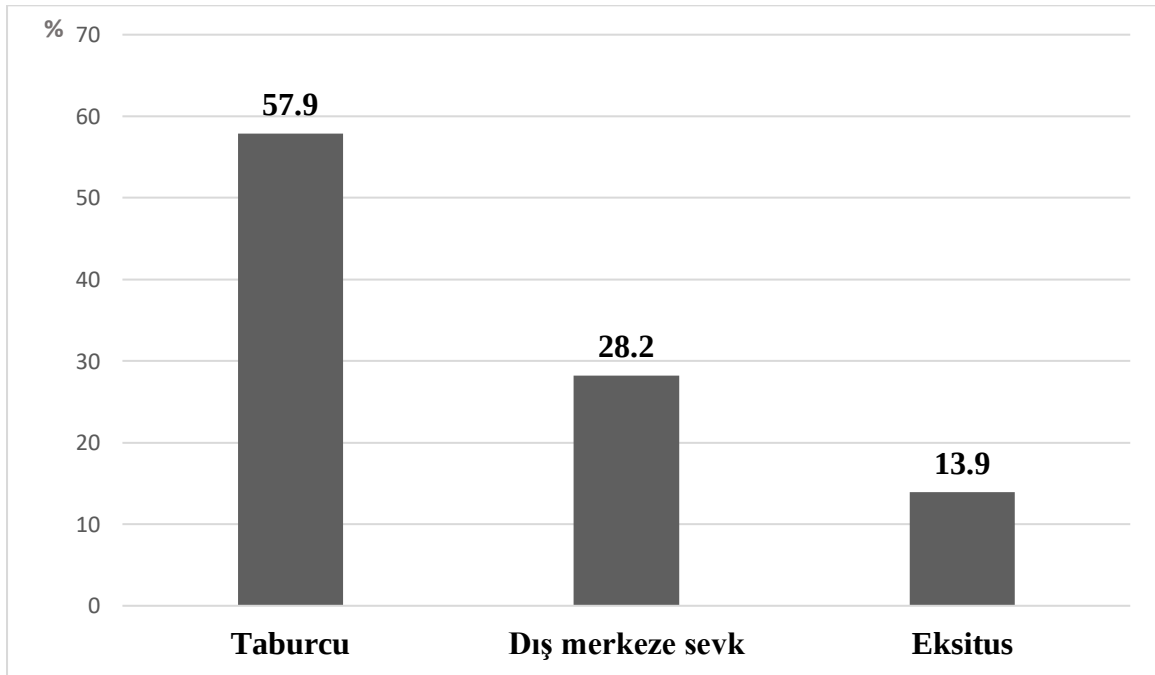
*SVO; serebrovasküler olay, GKS; Glasgow Koma Skoru, EKG; elektrokardiyografi, EKO; ekokardiyografi, EF; ejeksiyon fraksiyonu, NSR; normal sinüs ritmi, BT; bilgisayarlı tomografi, MR; manyetik rezonans görüntüleme

Hastaların acil sonlanımları sırasıyla servis (%45,4, n=124), YBÜ (%38,8, n=106), kendi isteği ile taburcu (%7,3, n=20), taburcu (%5,1, n=14), dış merkeze sevk (%1,8, n=5) ve eksitus (%1,5, n=4) idi (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların acil servis sonlanımları

Hastane sonlanımı ise sırasıyla taburcu (%57,9, n=158), dış merkeze sevk (%28,2, n=77) ve eksitus (%13,9, n=38) idi (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların hastane sonlanımları

4.2. ACİL SONLANIMLARI

Hastalar takibi ve tedavisi sonrası acil sonlanımlarına göre analiz edildi. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Acil serviste ilk müdahalesi sonrası servise yatan öz geçmişinde HT olan hastaların oranı yoğun bakıma yatan hastalardan daha yüksek bulundu ($p=0,012$). Diğer demografik ve klinik özellikler açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastaların demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Özellik		Acil Servis (n=124)	Acil YBÜ (n=106)	p değeri
Yaş	Ort $\pm$ SS	69,8 $\pm$ 12,3	72,7 $\pm$ 12,8	0,082 [†]
<60 yaş	N (%)	24 (19,4)	16 (15,1)	
61-80 yaş	N (%)	77 (62,1)	58 (54,7)	0,113 ^{††}
>80 yaş	N (%)	23 (18,5)	32 (30,2)	
Cinsiyet	N (%)			0,934 ^{††}
Kadın		58 (46,8)	49 (46,2)	
Erkek		66 (53,2)	57 (53,8)	
Ek hastalık	N (%)	121 (97,6)	102 (96,2)	0,551 ^{††}
HT		99 (79,8)	69 (65,1)	0,012^{††}
KAH		43 (34,7)	44 (41,5)	0,287 ^{††}
DM		50 (40,3)	35 (33,0)	0,253 ^{††}
Hiperlipidemi		38 (30,6)	29 (27,4)	0,584 ^{††}
AF		21 (16,9)	28 (26,4)	0,080 ^{††}
Malignite		11 (8,9)	16 (15,1)	0,144 ^{††}
Obezite		16 (12,9)	8 (7,5)	0,185 ^{††}
KOAH/Astım		10 (8,1)	14 (13,2)	0,203 ^{††}
DVT		4 (3,2)	6 (5,7)	0,367 [‡]
Sigara	N (%)	41 (33,1)	35 (33,0)	0,994 ^{††}

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, [‡]Fisher Exact test

****HT;** hipertansiyon, **KAH;** koroner arter hastalığı, **DM;** diyabetes mellitus, **AF;** atriyal fibrilasyon, **KOAH;** kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **DVT;** derin ven trombozu

Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastalar klinik değerlendirme sonuçları açısından karşılaştırıldı. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan hastaların başvuru GKS skoru daha düşük ($p<0,001$), EKO bulgularından sağ kalp yetmezliği ($p=0,003$) ve EF<%40 ($p=0,016$) daha sık, MR bulgularından laküner enfarkt ($p=0,006$) daha az idi (Tablo 17).

Tablo 17. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastaların klinik değerlendirme sonuçları açısından karşılaştırılması

Özellik	Acil servis (n=124)	Acil YBÜ (n=106)	p değeri
Başvuru süresi (saat) *	5 (1-96)	4 (1-96)	0,544 [†]
Önceki SVO süresi (ay)*	36 (1-300)	36 (1-300)	0,526 [†]
Başvuru GKS**	13,5 ± 1,5	9,9 ± 3,8	<0,001^{††}
<8	0	22 (20,8)	
8-14	70 (56,5)	72 (67,9)	<0,001[‡]
15	54 (43,5)	12 (11,3)	
EKG bulgusu			0,116 [‡]
NSR	97 (78,9)	74 (69,8)	
AF	26 (21,1)	32 (30,2)	
EKO bulgusu			
Sağ kalp yetmezliği	6 (5,9)	19 (20,4)	0,003[‡]
EF<%40	7 (6,9)	17 (18,3)	0,016[‡]
MR bulgusu			
Akut difüzyon kısıtlaması	103 (83,1)	96 (90,6)	0,097 [‡]
Laküner enfarkt	20 (16,1)	5 (4,7)	0,006[‡]
Septik enfarkt	0	2 (1,9)	0,211 ^{‡‡}
Kitle basısına bağlı diff. kısıt.	1 (0,8)	3 (2,8)	0,337 ^{‡‡}

[†]Mann Whitney U testi, ^{††}Bağımsız gruplarda t testi, [‡]Ki-kare testi, ^{‡‡}Fisher Exact test

*Median (min-max), ** Ortalama ± SD, diğerleri N (%) şeklinde ifade edildi

***SVO; serebrovasküler olay, GKS; Glasgow Koma Skoru, EKG; elektrokardiyografi, EKO; ekokardiyografi, EF; ejeksiyon fraksiyonu, NSR; normal sinüs ritmi, BT; bilgisayarlı tomografi, MR; manyetik rezonans görüntüleme

Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastalar ilaç kullanımları açısından karşılaştırıldı. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan hastalarda antiagregan ve antikoagülan birlikte kullanımını daha (p=0,014) sıkı (Tablo 18).

Tablo 18. Acil servisteki değerlendirme sonrası YBÜ'ye yatan ve servise alınan hastaların ilaç kullanımları açısından karşılaştırılması

Özellik	Acil Servis (n=124)	Acil YBÜ (n=106)	p değeri
Antiagregan			
ASA	80 (64,5)	65 (61,3)	0,617
ADP P2Y12 res. ant.	33 (26,6)	23 (21,7)	0,387
Antikoagülan			
Warfarin	12 (9,7)	14 (13,2)	0,399
DMAH	5 (4,0)	8 (7,5)	0,250
YOAK	15 (12,1)	13 (12,3)	0,969
Ek ilaç kullanımı	13 (10,5)	20 (18,9)	0,071
İlaç kullanım durumu			
Antiagregan monoterapi	53 (42,7)	38 (35,8)	0,287
Antiagregan ikili tedavi	25 (20,2)	14 (13,2)	0,161
Antiagregan ve a.koagülan	9 (7,3)	19 (17,9)	0,014
Antikoagülan monoterapi	23 (18,5)	15 (14,2)	0,107
Hiç ilaç kullanmayan	14 (11,3)	20 (18,9)	0,371

*Tüm analizlerde ki-kare testi kullanıldı, tüm veriler N(%) şeklinde ifade edildi.

*ASA; asetil salisilik asit, DMAH; düşük molekül ağırlıklı heparin, YOAK; yeni nesil oral antikoagülan

4.3. HASTANE SONLANIMLARI

Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastalar demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Hastanede takip ve tedavileri sonrası ölen hastalarda eşlik eden hastalık olarak AF(p=0,009) ve malignite(p=0,002) varlığı daha yüksek, HT varlığı ise daha düşüktü (p=0,035).(Tablo 19)

Tablo 19. Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastaların demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Özellik		Hastane Taburcu (n=158)	Hastane Eksitus (n=38)	p değeri
Yaş	Ort ± SS	69,8 ± 13,3	75,9 ± 12,5	0,011[†]
<60 yaş	N (%)	32 (20,3)	3 (7,9)	
61-80 yaş	N (%)	92 (58,2)	19 (50)	0,018^{††}
>80 yaş	N (%)	34 (21,5)	16 (42,1)	
Cinsiyet	N (%)			0,470 ^{††}
Kadın		77 (48,7)	21 (55,3)	
Erkek		81 (51,3)	17 (44,7)	
Ek hastalık	N (%)	151 (95,6)	37 (97,4)	0,519 [‡]
HT		122 (77,2)	23 (60,5)	0,035^{††}
KAH		52 (32,9)	16 (42,1)	0,285 ^{††}
DM		62 (39,2)	13 (34,2)	0,567 ^{††}
Hiperlipidemi		47 (29,7)	8 (21,1)	0,284 ^{††}
AF		25 (15,8)	14 (36,8)	0,004^{††}
Malignite		16 (10,1)	11 (28,9)	0,003[‡]
Obezite		16 (10,1)	2 (5,3)	0,534 [‡]
KOAH/Astım		14 (8,9)	6 (15,8)	0,232 [‡]
DVT		6 (3,8)	2 (5,3)	0,653 [‡]
Sigara	N (%)	50 (31,6)	12 (31,6)	0,994 ^{††}

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, [‡]Fisher Exact test

****HT;** hipertansiyon, **KAH;** koroner arter hastalığı, **DM;** diyabetes mellitus, **AF;** atriyal fibrilasyon, **KOAH;** kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **DVT;** derin ven trombozu

Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastalar klinik değerlendirme sonuçları açısından karşılaştırıldı. Hastane sonlanımı eksitus olan hastaların başvuru GKS skoru daha düşük ($p<0,001$), EKG’de AF bulgusu daha sık ($p=0,017$), EKO’da sağ kalp yetmezliği ($p=0,010$) ve EF<%40 bulgusu daha sık ($p=0,008$), kesin bir yorum yapmak için hasta sayısı yeterli olmamasına rağmen MR bulgularından septik enfarkt ($p=0,037$) sıklığı daha fazla idi (Tablo 20).

Tablo 20. Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastaların klinik değerlendirme sonuçları açısından karşılaştırılması

Özellik	Hastane Taburcu (n=158)	Hastane Eksitus (n=38)	p değeri
Başvuru süresi (saat) *	5,5 (1-96)	2 (1-96)	0,377 [†]
Önceki SVO süresi (ay)*	36 (1-300)	54 (6-300)	0,094 [†]
Başvuru GKS**	10,9 ± 3,9	7,9 ± 4,3	<0,001^{††}
<8	5 (3,2)	16 (42,1)	<0,001[‡]
8-14	85 (53,8)	20 (52,6)	
15	68 (43,0)	2 (5,3)	
EKG bulgusu			
NSR	125 (79,1)	23 (60,5)	
AF	33 (20,9)	15 (39,5)	0,017[‡]
EKO bulgusu			
Sağ kalp yetmezliği	12 (9,4)	10 (27,8)	0,010^{‡‡}
EF<%40	10 (7,8)	9 (25,0)	0,008[‡]
MR bulgusu			
Akut difüzyon kısıtlaması	132 (83,5)	30 (78,9)	0,502 [‡]
Laküner enfarkt	24 (15,2)	3 (7,9)	0,241 [‡]
Septik enfarkt	0	2 (5,3)	0,037^{‡‡}
Kitle basısına bağı diff. kısıt.	2 (1,3)	3 (7,9)	0,051 ^{‡‡}

[†]Mann Whitney U testi, ^{††}Bağımsız gruplarda t testi, [‡]Ki-kare testi, ^{‡‡}Fisher Exact test

*Median (min-max), ** Ortalama ± SD, diğerleri N (%) şeklinde ifade edildi

***SVO; serebrovasküler olay, GKS; Glasgow Koma Skoru, EKG; elektrokardiyografi, EKO; ekokardiyografi, EF; ejeksiyon fraksiyonu, NSR; normal sinüs ritmi, BT; bilgisayarlı tomografi, MR; manyetik rezonans görüntüleme

Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastalar ilaç kullanımları açısından karşılaştırıldı. Antiagregan ikili tedavi kullananların taburculuk oranları daha fazla olup, eksitus olanlarda antiagregan ikili tedavi kullanımı daha az (p=0,047) idi (Tablo 21). Eksitus olanların sayısı kesin yorum yapmak için yetersizdir.

Tablo 21. Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastaların ilaç kullanımları açısından karşılaştırılması

Özellik	Hastane Taburcu (n=158)	Hastane Eksitus (n=38)	p değeri
Antiagregan			
ASA	102 (64,6)	19 (50,0)	0,097 [†]
ADP P2Y12 res. ant.	41 (25,9)	5 (13,2)	0,095 [†]
Antikoagülan			
Warfarin	14 (8,9)	6 (15,8)	0,232 ^{††}
DMAH	6 (3,8)	3 (7,9)	0,380 ^{††}
YOAK	13 (8,2)	7 (18,4)	0,075 ^{††}
Ek ilaç kullanımı	24 (15,2)	8 (21,1)	0,463 ^{††}
İlaç kullanım durumu			
Antiagregan monoterapi	72 (45,6)	12 (31,6)	0,118 [†]
Antiagregan ikili tedavi	29 (18,4)	2 (5,3)	0,047[†]
Antiagregan ve antikoagülan	11 (7,0)	7 (18,4)	0,053 ^{††}
Antikoagülan monoterapi	22 (13,9)	9 (23,7)	0,139 [†]
Hiç ilaç kullanmayan	24 (15,2)	8 (21,1)	0,380 [†]

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test, tüm veriler N(%) şeklinde ifade edildi.

*ASA; asetil salisilik asit, DMAH; düşük molekül ağırlıklı heparin, YOAK; yeni nesil oral antikoagülan

Hastane sonlanımı eksitus olan ve takip ve tedavisi sonrası taburcu olan hastaların acil servis sonlanımları karşılaştırıldı. Hastane sonlanımı eksitus olan hastaların %84,2'sinin acil sonlanımı YBÜ yatışı iken, taburcu olan hastaların %34,7'sinin acil servis sonlanımı YBÜ yatışı idi (Tablo 22).

Tablo 22. Hastane sonlanımı takip ve tedavisi sonrası taburcu olan ve eksitus olan hastaların acil servis sonlanımındaki klinik durumuna göre yatışı açısından karşılaştırılması

	Hastane Taburcu (n=124)	Hastane Eksitus (n=38)
Acil servis sonlanımı		
YBÜ	43 (34,7)	32 (84,2)
Servis	81 (65,3)	2 (5,3)

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

5. TARTIŞMA

İskemik inme dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en önemli ve en yaygın nedenleri arasındadır. İnme hastalarının ilk defa başvurduğu, ilk defa tanı aldığı yer olan acil servisler hastaların yönetilmesinde önemli bir basamaktır. Acil servisler inmede olduğu gibi inme rekürensini de ilk defa değerlendirildiği ünitelerdir (3). İskemik inme sonrasında rekürens oranı yüksek seyretmektedir. Gözlemsel çalışmalarda 5 yıllık rekürens oranı %40-50 arasında bildirilmiştir (84; 85). Akut iskemik inme ile başvuran hastaların ise %10-25’inde daha önce bir iskemik inme öyküsü mevcuttur (86; 87; 88). İnmenin sekonder tedavisi rekürenslerin önlenmesini içermektedir. Rekürenslerin önlenmesi için rekürensle ilişkili risk faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. Antiplatelet (89), antikoagülan (90), antihipertansif (91) ve statin (92) tedavisinin iskemik inme sonrasında rekürens oranlarını azalttığı belirtilmiştir. Ancak tek başına antiagregan veya antikoagülan tedaviler rekürensi engellememektedir. Çalışmamızda bu nedenle reküren iskemik inme ile acil servise başvuran hastaların demografik, klinik ve görüntüleme özellikleri değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalamasının $70,9 \pm 12,6$ yıl olduğu izlendi. Yaşın iskemik inme rekürensinde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (93; 94). İleri yaş hem ilk inmede (95), hem de reküren inmede değiştirilemez risk faktörleri arasındadır (96). Reküren inme hastalarında kaybedilen hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu, komorbid hastalıklar arasından AF ve malignitenin daha sık, HT’nin daha nadir olduğu görüldü. İlk inmede olduğu gibi, reküren inmelerde de yaş önemli bir prognostik göstergedir. Daha önce reküren inme hastalarında ileri yaşın mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (97).

Çalışmamızda erkek ve kadın cinsiyet oranları birbirine yakın olmasına rağmen, erkeklerin oranı kısmen daha fazla idi (%53,8). Juli ve ark’nın (98) çalışmasında da reküren iskemik inme hastalarında erkek cinsiyet oranı çalışmamıza yakın bildirmiştir (%51,7).

Reküren iskemik inme hastalarına en sık (%72,5) eşlik eden hastalık HT idi. Omori ve ark’nın (99) çalışmasında da en sık izlenen komorbiditenin HT olduğu (%70) bildirilmiştir. HT’nin iskemik inme rekürensinde önemli bir risk faktörü olduğu güncel çalışmalarda da ifade edilmiştir (100; 101). İnme rekürensiyle ilişkilendirilmesi nedeniyle inmenin sekonder önlenmesinde kan basıncının düşürülmesi önerilmektedir. Meta-analizlerde kan basıncı düşürücü tedavilerle reküren inme riskinin %30-40 azaldığı bildirilmiştir (102; 103). Antihipertansif tedavinin önemi hemorajik inmede iyi bilinmesine rağmen, iskemik inmede

yeterli düzeyde bilinmemektedir, ancak yapılan çalışmalarda tansiyon kontrolünün rekürrens riskini azalttığı belirtilmiştir ve bu hastalarda anti-hipertansif tedavi önemle üzerinde durulması gereken bir konu olarak görülmektedir. Anti-hipertansif veya normotansif iskemik inme hastalarında kan basıncının düşürülmesi rekürrens riskini azaltmaktadır (91). Çalışmamızda reküren iskemik inme hastalarında komorbidite sıklığı değerlendirilmiş, ancak ilk inme hastalarındaki HT sıklığı ile karşılaştırılmamıştır. Bununla birlikte, komorbid hastalıklar açısından reküren inme ile ilk inme arasında farklılık olmadığı, bu hastalıkların hem ilk inme hem de reküren inmede önemli bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. Juli ve ark'nın (98) yakın zaman önce yaptığı çalışmada reküren inme ve ilk inme hastaları arasında HT, dislipidemi, DM ve sigara kullanım sıklıkları açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda reküren inme hastalarında HT'nin sık izlenmesine rağmen, hastane içi mortalitede etkili olmadığı izlendi. Khanevski ve ark'nın (97) çalışmasında da reküren inmede HT'nin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilirken, kısa dönem mortalite ile HT ilişkilendirilememiştir. Bunun muhtemel nedeni, çalışmamızda değerlendirilen hastane içi mortalitenin sağ kalım için kısa bir süreyi kapsamaması olabilir. Daha uzun süreli hasta takipleriyle komorbid hastalıkların reküren inme hastalarında mortalite üzerindeki etkisi aydınlatılabilir.

Çalışmamızda HT haricinde hastalara sık eşlik eden bir diğer komorbidite KAH (%37,7) idi. KAH varlığı ile reküren inme ilişkisi için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Kovacic ve ark'nın (104) çalışmasında KAH ile inme rekürrensi arasında bir ilişki olmadığı ifade edilirken, Zheng ve Yao (105) tarafından yapılan güncel bir meta-analizde KAH varlığının inme rekürrensini arttırdığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda reküren iskemik inmesi olan her üç hastanın birine DM'nin (%35,2) eşlik ettiği izlendi. Diyabetin inme ile olan ilişkisi uzun süredir bilinmekte, reküren inme ile olan ilişkisi hakkındaki çalışmalar da giderek artmaktadır. Zhang ve ark'nın (106) yakın zaman önce yaptığı meta-analizde, diyabet varlığının reküren iskemik inme riskini 1,5 kat arttırdığı ifade edilmiştir. Yaklaşık 44.000 hastanın dahil edildiği bir başka meta-analizde de benzer sonuçlar bildirilmiştir (107). Diyabetin neden olduğu sistemik inflamasyon, arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonunun inmeye yol açtığı düşünülmektedir. İskemik inmede olduğu gibi diyabet; hemorajik inme riskini de arttırmaktadır (108).

AHA/ASA rehberleri reküren iskemik inmenin önlenmesi için tüm hastaların diyabet açısından taranmasını önermektedir. İskemik inme hastalarında diyabet tedavisi için farklı bir

yöntem bildirilmemiştir (59). Ancak akut dönemde iskemik inme sonrasında hospitalize hastalarda (ilk 48 saat sırasında) subkütan insülin ile kan glukoz seviyesinin 140-180 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir (108).

Hipertansiyon ve dislipideminin inme rekürensinde en iyi bilinen vasküler risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (105). Çalışmamızda reküren inme hastalarının yaklaşık dörte birine (%27,5) dislipideminin eşlik ettiği görüldü. Chen ve ark'ının (109) 2020 yılında yaptığı meta-analizde dislipidemi ile reküren inme arasındaki ilişkiye koroner arter hastalığının aracılık ettiği, dislipidemi tedavisiyle LDL-kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ile iskemik inme rekürensini azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca lipid seviyesinin düşürülmesi için yaşam stili değişiklikleri de önemli bir tedavi yöntemidir. Yaşam stili değişiklikleri içerisinde yer alan fiziksel aktivite, alkol tüketiminin sınırlandırılması, kilo kaybı, diyetdeki yağ ve karbonhidrat içeriğinin azaltılması medikal tedaviler gibi kolesterol seviyelerinin azaltılmasında etkili bulunmuştur (110).

Çalışmamızda reküren inme hastalarının yaklaşık beşte birinde AF olduğu izlendi. AF inme riskini 5-6 kata kadar arttırabilmektedir (111). Khanevski ve ark'ının (97) çalışmasında da reküren iskemik inme hastalarının yaklaşık %30'unda AF olduğu bildirilmiştir. Ancak daha düşük oran bildiren çalışmalar da mevcuttur. İskemik inme geçiren hastalarda kronik AF oranı iki çalışmada %15-20 civarında bildirilmiştir (112; 113). Diker ve Tanburoğlu'nun (114) çalışmasında ise bu oran yaklaşık %40 bildirilmiştir. Bu çalışmada daha yüksek AF sıklığı bildirilmesinde 24-48 saatlik ritmholter kullanılması ve yeni tanı AF'lerin de değerlendirilmesi etkili olmuş olabilir.

AF ile inme arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. AF'nin tedavisi inme rekürensini önlenmesi için önemlidir. Çalışmamızda hastaların önemli bir kısmına AF'nin eşlik ettiği görülmüştü, ancak bununla birlikte AF hastalarında mortalite oranının daha yüksek olduğu izlendi. Hayden ve ark'ının (115) çalışmasında AF ilişkili inme hastaları uzun süreli takip edilmiş ve AF ilişkili inmelerde mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, inme hastalarında AF'nin taranması ve tedavi edilmesi önerilmiştir.

Çalışmamızda hastaların yaklaşık %66'sı antiagregan, %27'i antikoagülan kullanmaktayken, %17,2'si antiagregan ve antikoagülan kullanmamaktaydı. İnmenin sekonder önlenmesinde antiagreganların önemi iyi bilinmektedir. Antikoagülanların ise özellikle AF gibi risk faktörleri varlığında önemi büyüktür (116). Çalışmamızda hastaların %82,8'ü antiagregan veya antikoagülan kullandığı halde rekürren iskemik inme ile

başvurması bu ilaçların etkinliği ya da rekürren iskemik inmeyi önleme ve inmeye yol açma konusunda başka faktörlerinde ciddi anlamda rol oynadığını düşündürmektedir.

İnme hastalarında, özellikle AF hastalarında varfarin veya YOAK ile antikoagülasyon önerilmektedir (116). Çalışmamızda AF hastalarının yaklaşık %40'ının antikoagülan kullanmadığı, %7'sinin antiagregan ve antikoagülan kullanmadığı görüldü. Oral antikoagülanların AF hastalarındaki koruyuculuğu hakkında çok fazla kanıt bulunmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Topluluğu 2016 rehberlerinde ve 2019 Amerikan Kalp Derneği rehberlerinde özellikle CHA2DS2-VASc skoru orta-yüksek olan AF hastalarında oral antikoagülan kullanımı önerilmiştir (117; 118). Avrupa Rehberlerinde AF hastalarında inmenin önlenmesi için antiplatelet monoterapisi, inme riskinden bağımsız olarak önerilmemektedir. Önceleri oral antikoagülan tedavisi için yüksek kanama riski nedeniyle uygun olmayan hastalarda aspirinin daha güvenli bir tercih olduğu düşünülmekteydi. Ancak, özellikle yaşlılarda aspirinin kanama riskini arttırdığı bilinmektedir (119; 120). Li ve ark'ının (121) çalışmasında 75-84 yaş arası hastalarda aspirin tedavisinin yıllık %2 oranında kanamaya yol açtığı bildirilmiştir. Mant ve ark'ının (122) çalışmasında ise 75 yaş üzeri AF hastalarında aspirinin varfarine kıyasla majör kanama riskini azaltmadığı, ancak varfarinin inmenin engellenmesinde daha üstün olduğu ifade edilmiştir. Kanama riskinin daha fazla azaltılması için YOAK'lar iyi bir alternatif olabilir. Çalışmamızda hastaların %11'i YOAK kullanmaktaydı. YOAK'lar varfarine kıyasla benzer bir kanama profiline sahip olmasına rağmen, inmenin önlenmesinde daha başarılı bulunmuştur. Ancak bu tedavilerin antidotunun bulunmaması ve maliyetleri önemli bir sınırlılıktır (116).

Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte ikisinin (%66,7) antiplatelet tedavi altında iken rekürren inme geçirdiği görüldü. Antiplatelet ajanların inmenin primer önlenmesindeki önemi belirsiz olmasına rağmen, aspirin, klopidoğrel veya aspirin-dipiridamol kombinasyonlarının inmenin sekonder önlenmesindeki önemi iyi bilinmektedir (59). İlaç ve Gıda İdaresi inme hastalarında vasküler olayların önlenmesi için aspirin, klopidoğrel, aspirin+dipiridamol için onay vermiştir. Antiplatelet tedaviler inme, miyokardiyal enfarktüs ve mortalite riskini %22 azaltmaktadır (123). En sık kullanılan ajan olan aspirin inme riskini tek başına %15 azaltmaktadır (75). Ancak antiplatelet tedavisi altındaki hastalarda rekürren inme hala önemli bir problemdir. Antiplatelet tedavi altında iken inme izlenmesi antiplatelet başarısızlığı şeklinde isimlendirilmektedir. Tedavi başarısızlığı çeşitli faktörlere atfedilmiştir. Bu faktörler içerisinde farmakolojik (antiplatelet direnci) direnç ön planda olmasına rağmen çok sayıda neden tanımlanmıştır: Platelet aktivasyonunu arttıran vasküler faktörler, medikal tedavi

uyumu, inme ile ilişkili diğer risk faktörlerinin varlığı, inmenin altında yatan gerçek nedenlerinin tam olarak bilinmemesi (124).

Antiplatelet direnci için çeşitli tanımlamalar olmasına rağmen, sıklıkla “platelet tromboksan A2 enzim seviyesinin inhibe edilememesi” şeklinde dikkate alınmaktadır. İnme hastalarında antiplatelet direncinin %3-85, klopidoğrel direncinin ise %28-44 arasında olduğu ifade edilmiştir (125). İlaç uyumunun kötü olması, ilaç biyoyararlanımının düşük olması, uygunsuz dozlarda kullanım, absorpsiyonun azalması, ilaç metabolizmasının artması, ilaç etkileşimleri, genetik polimorfizmler antiplatelet ajanlara direnci arttırmaktadır (124). Antiplatelet tedaviler bu nedenle tüm rekürensleri engellememektedir. Gladstone ve ark (126), Sanna ve ark'ının (127) çalışmasında antiplatelet tedavi altındayken reküren inme geçiren hastalarda en büyük nedeninin AF olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmalarda AF varlığı uzun süreli monitörizasyonla gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların önemli bir kısmına AF (%20,9) eşlik etmekteydi. AF varlığında antikoagülan ajanlar, antiplatelet ajanlardan daha başarılı olduğu için özellikle AF olan hastalarda ya da yeni tanı AF saptananlarda medikal tedavi rejimlerinin gözden geçirilmesi veya değiştirilmesi önerilmektedir. Tedavi altında inme geçiren hastalarda bildirilen diğer mekanizmalar arasında venöz kaynaklardan proksimal emboliler, trombotik olmayan tıkalıcı ateromlar, iyatrojenik nedenler, arteriyel vazokonstriksiyon ve enfeksiyöz vasküpatiler yer almaktadır, ancak AF'ye kıyasla bu mekanizmaların inme tekrarına katkısı düşük bulunmuştur (124).

Tedavi altındaki hastalarda inme rekürensinde diğer risk faktörlerinin varlığı etkili olmuş olabilir. Hipertansiyon gibi bilinen risk faktörlerinin yeterli düzeyde kontrol altına alınamaması, antiplatelet tedavi altındayken rekürens neden olabileceği bildirilmiştir. HT, hiperlipidemi, DM, obezite, sigara kullanımı yeterli düzeyde COX-1 ve P2Y12 inhibisyonuna rağmen platelet aktivasyonuna neden olduğu, bu nedenle risk faktörleri varlığında antiplatelet tedavi etkinliğinin azaldığı ifade edilmiştir (128; 124). Bizim çalışmamızda hastaların önemli bir kısmında HT, DM, hiperlipidemi, obezite varlığı ve sigara kullanımı izlenmiştir. İnme rekürensine engellenmesinde antiplatelet tedavinin tek başına yeterli olmayacağı dikkate alınmalı, diğer risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, hasta ve ailesinin eğitimi, komorbid durumların tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması ve yaşam stili değişiklikleri bir arada planlanmalı ve inmenin primer önlenmesine odaklanan tedavi stratejilerine entegre edilmelidir (8; 5).

Sigara içenlerde iskemik inme (ilk defa) riski içmeyenlere kıyasla 4 kat daha yüksektir (129). Reküren inmede sigaranın etkisi hakkında daha sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kaplan ve ark'nın (71) çalışmasında sigara içenlerde reküren iskemik inme riskinin iki kat daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Sigara kullanımının kalp hızı, kan basıncı, arteriyel sertlikte artış ve dislipidemide etkili olduğu göz önüne alındığında sigara ile reküren inme arasında ilişki daha kolay kurulabilmektedir (130; 131). Bu nedenle, iskemik inme riskinin azaltılması için, sekonder önleme stratejileri sigara kullanımının bırakılmasını önermektedir (110).

Çalışmamızda acil sonlanımı YBÜ yatışı olan hastalarda GKS skorunun daha düşük olduğu izlendi. Ek olarak, EKO bulgularından sağ kalp yetmezliği ve EF düşüklüğü daha sık idi. Bununla birlikte, YBÜ'ye kabul edilen hastalarda laküner enfarkt sıklığı ise daha azdı. Bunun muhtemel nedeni ise laküner inmelerin diğer iskemik inme tiplerine göre daha iyi sağ kalıma sahip olması olabilir. Lund ve ark'nın (132) çalışmasında laküner inmelerde mortalite oranının genel popülasyondan daha kötü olduğu, ancak diğer iskemik inme tiplerinden daha iyi olduğu ifade edilmiştir.

Çalışmamızda acil servisten YBÜ'ye transfer edilen hastaların antiagregan ve antikoagülan kullanımı durumu değerlendirildiğinde ikili ajan kombine tedavi alanların oranının daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum ilaç kullanımından ziyade ikili ilaç tedavisi başlama ihtiyacı olan hasta grubundaki ek patolojilerin ve komorbiditenin daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir.

Ayrıca çalışmamızda kaybedilen hastalarda başvuru GKS soru daha düşük, EKO'da sağ kalp yetmezliği ve EF düşüklüğü daha fazla idi.

Çalışmamızda hastaların kraniyal difüzyon MR sonuçları değerlendirildiğinde, akut difüzyon kısıtlılığının ön planda olduğu izlendi. Bununla birlikte, MR'da izlenen lezyonlar arasında ise septik enfarkt sayısı 2 idi (133). Septik enfarktla ilgili kesin yorumda bulunabilmek için sayı yetersizdi. Septik inmelerin daha komplike olduğu ve mortalite oranının yüksek olduğu daha önce bildirilmiştir (134).

Çalışmamızın bir diğer bulgusu, antiagregan ikili tedavi alan hastalarda hastane içi mortalite oranının daha düşük olması idi. Antiagregan tedavilerinin reküren inmenin önlenmesindeki yararları bilinmektedir. Ancak ikili antiagregan tedavilerin yararı hakkında sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Brown ve ark'nın (135) yakın zaman önce yaptığı çalışmada ikili antiagregan tedavinin özellikle erken dönemde başlandığında reküren inmenin önlenmesinde monoterapidenden daha başarılı olduğu ifade edilmiştir. Ancak, tedavi süresi uzadığında veya geç başlandığında farklılık olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca uzun süreli ikili

tedavilerin kanama riskini arttırabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda tedavi süreleri değerlendirilmemişti, ancak sonuçlarımız ikili antiagregan alan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu yönündeydi.

Çalışmamızda reküren iskemik inme ile başvuran hastaların mortalite oranı acil serviste %1,5, hastane içinde ise %13,9 idi. İskemik inme rekürensinde acil servis mortalitesinin düşük, ancak hastane içi mortalitenin yüksek olduğu söylenebilir. Reküren iskemik inme hakkında yapılan çalışmalarda farklı mortalite oranları bildirilmiştir. Uzun hasta takip süreleri olan çalışmalarda mortalite oranı daha yüksek bildirilirken (97), hastane içi mortaliteyi değerlendiren çalışmalarda daha düşük mortalite oranları bildirilmiştir (136; 137).

Arboix ve ark'nın (136) çalışmasında 605 reküren iskemik inme hastasında hastane içi mortalite %16,2 bildirilmiştir. Arboix ve ark'nın bildirdiği hastane içi mortalite oranı bulgularımıza yakın olmasına rağmen, bu çalışmada acil servise değil, nöroloji kliniğine kabul edilen reküren iskemik inme hastalarında gerçekleştirilmiştir. Lekoubou ve ark'nın (137) Kamerun'da yaptığı çalışmada 243 reküren inme hastasında hastane içi mortalite oranı %20,6 bildirilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak, bu çalışmaya hem iskemik hem de hemorajik inme hastaları dahil edilmiştir. Hastane içi mortalite hemorajik inme hastalarının dahil edilmesi nedeniyle bu çalışmada daha yüksek izlenmiş olabilir. Khanevski ve ark'nın (97) 2019 yılındaki prospektif çalışmasında reküren iskemik inme hastalarında mortalite oranı %35,7 bildirilmiştir. Ancak bu prospektif çalışmada hastalar beş yıl takip edilmiştir. Mortalite oranı bu nedenle çalışmamızdan yüksek bildirilmiş olabilir.

Çalışmamızda değerlendirilmemiş olmasına rağmen, reküren iskemik inmenin mortalitesinin ilk inmeden daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Skaaaja ve ark'nın (94) Danimarka'da yaptığı, yaklaşık 100.000 iskemik inme hastasının dahil edildiği çalışmada reküren inmede mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kortazar-Zubizarreta ve ark'nın (138) çalışmasında da iskemik inme hastalarında hastane içi mortalitenin reküren inmelerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Reküren iskemik inmede etyolojik olarak risk faktörlerini kesin biçimde ortaya koyacak ileri analiz imkânı olmamıştır. Elde edilen hasta popülasyonu genelleyebilecek yorum yapmak için sınırlıdır. İlk defa inme hastalarının kontrol grubu olduğu, prospektif dizayndaki çalışmalarla reküren inme ile ilişkili risk faktörleri daha kapsamlı analiz edilebilir. Son olarak çalışmamızda hastaneden sevk edilen hasta sayısı fazla idi (n=77). Bunun muhtemel nedeni

ise COVID-19 pandemisiydi. COVID-19 pandemisi sırasında YBÜ ve yatan hasta birimlerinin pandemi servislerine dönüştürülmesi reküren inme hastalarında sevk oranlarında artışa neden olmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İnme hastalarının ilk defa tanındığı ve tedavi edildiği birimler olan acil servisler; aynı zamanda inme rekürensi ile ilişkili faktörlerin yönetilebileceği önemli bir yerdir. İnme tanısı ve tedavisinde yaşanan gelişmelere rağmen iskemik inme rekürensi hala sık izlenen bir problemdir. İnmenin sekonder önlenmesi için çeşitli tedavi stratejileri oluşturulmuştur, ancak bu stratejiler rekürens riskini azaltmasına rağmen, tam olarak ortadan kaldırmamıştır. Çalışmamızda antiagregan ve/veya antikoagülan alan hastalarda iskemik inme rekürensini izlenebildiği görüldü. Çalışma popülasyonumuzdaki hastaların %82,8'antiagregan veya antikoagülan tedavisi altındayken iskemik inme geçirmeleri hem bu ilaçların etkinliğinin sorgulanması hem de profilaksi altındayken rekürren iskemik inmeye maruz kalmalarına etki eden başka faktörlerinde olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda tesbit ettiğimiz eşlik eden en önemli komorbiditeler HT, KAH, DM, hiperlipidemi ve AF'dir. Bu eşlik eden hastalıkların kontrol altına alınması profilaktik ilaç tedavilerinden daha önemli bir faktördür. Bununla birlikte, antiagregan profilaksinin önemli olmasına rağmen, profilaktik tedavi almayan hastaların olduğu izlendi. İnme hastalarında antiagregan ve antikoagülan tedavilerin planlanması, tedavilerin hastalara göre bireyselleştirilmesi ile inme rekürensi azaltılabilir. Rekürren inme hastaları acil servislerden (%1,5) ziyade yatan hasta bölümlerinde kaybedilmektedir (%13,9). Hastane içi mortalite yüksek seyretmektedir. İleri yaş, AF, malignite, MR görüntülemeye septik enfarkt varlığı ve antiagregan ikili tedavi almayanlarda mortalite daha yüksek seyretmektedir.

Acil serviste inme hastalarının akut tedavisinin planlanması sonrasında hastalarda rekürens için risk faktörlerinin taranması, hastaların yönlendirilmesi, rekürren inmenin sekonder tedavisi için hastaların değerlendirilmesi ile rekürren inme sıklığı azaltılabilir. Bu nedenle, acil servis hekimlerinin rekürren inme ile ilişkili risk faktörlerini tanımaları ve tedavilerini yönetebilmeleri önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. 2020;368:l6983.
2. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Suppl 2):6-16.
3. Ho JP. Acute ischemic stroke: emergency department management after the 3-hour window. *Emerg Med Pract*. 2021;23(Suppl 6):1-33.
4. Arch AE, Weisman DC, Coca S, Nystrom KV, Wira CR 3rd, Schindler JL. Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke*. 2016;47(3):668-73.
5. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):436-440.
6. Kauw F, Takx RAP, de Jong HWAM, et al. Clinical and Imaging Predictors of Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5-6):279-287.
7. Suanprasert N, Tantirithisak T. Impact of risk factors for recurrent ischemic stroke in Prasat Neurological Institute. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(9):1035-43.
8. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804-1818.
9. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429-2437.
10. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke - A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(8):105935.
11. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439-458.
12. World Stroke Organization. WSO global stroke fact sheet. WSO https://www.world-stroke.org/images/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet_final.pdf (2019).

13. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):70.
14. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788.
15. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
16. Türk Börü Ü, Kulualp AŞ, Tarhan ÖF, et al. Stroke prevalence among the Turkish population in a rural area of Istanbul: A community-based study. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118797565.
17. Köseoğlu Toksoy C, Bölük C, Türk Börü Ü, et al. Stroke Prevalence in a Coastal Town on the Black Sea Coast in Turkey: Community Based Study. *Neurol Res Int*. 2018;2018:8246123.
18. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke*. 2012;43(12):3161-7.
19. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
20. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Nontraditional Risk Factors for Ischemic Stroke: An Update. *Stroke*. 2015;46(12):3571-8.
21. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
22. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7609.
23. George PM, Steinberg GK. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments. *Neuron* 2015; 87: 297–309.

24. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. Lancet. 2020;396(10244):129-142.
25. Go S. Stroke Syndromes. In: Tintinalli JE. Tintinalli's Emergency Medicine, 9th Ed. New York, McGraw Hill. 2020; 1119-1136.
26. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016;316(12):1279–1289.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi, 1. Bölüm Akut İskemik İnme – Hastane Öncesi Dönem. Ankara. 2020; 1-13.
28. You JS, Chung SP, Chung HS, et al. Predictive value of the Cincinnati Prehospital Stroke Scale for identifying thrombolytic candidates in acute ischemic stroke. Am J Emerg Med. 2013;31(12):1699-1702.
29. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). Stroke. 2000;31(1):71-76.
30. Bray JE, Coughlan K, Barger B, Bladin C. Paramedic diagnosis of stroke: examining long-term use of the Melbourne Ambulance Stroke Screen (MASS) in the field. Stroke. 2010;41(7):1363-1366.
31. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-110.
32. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. [Updated 2021 Mar 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369/>.
33. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989;20(7):864-870.
34. Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği. İnme Tanı ve Tedavi Kılavuzu, III. Tanı Yöntemleri. İstanbul. 2015; 37-46.

35. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064–89.
36. Nentwich LM, Veloz W. Neuroimaging in acute stroke. *Emerg Med Clin North Am.* 2012;30(3):659-680.
37. Zerna C, von Kummer R, Gerber J, et al. Telemedical Brain Computed Tomography Misinterpretation by Stroke Neurologists Is Not Associated with Thrombolysis-Related Intracranial Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(7):1520-1526.
38. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
39. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611-622.
40. Liu CH, Lin SC, Lin JR, et al. Dehydration is an independent predictor of discharge outcome and admission cost in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2014;21(9):1184-1191.
41. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8):CD000103.
42. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Bölüm Akut İskemik İnme – Acil Servis Süreci. Ankara. 2020; 14-18.
43. Thompson HJ. Evidence-base for Fever interventions following stroke. *Stroke.* 2015;46(5):e98-e100.
44. Fang J, Chen C, Cheng H, Wang R, Ma L. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute stroke: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2017;35(10):1530-1535.
45. Dippel DW, van Breda EJ, van der Worp HB, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute ischemic stroke PISA, a phase II double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2003;3:2.

46. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi, 3. Bölüm Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Uygulaması. Ankara. 2020; 19-35.
47. Fugate JE, Rabinstein AA. Update on intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(7):960-972.
48. Hasan TF, Rabinstein AA, Middlebrooks EH, et al. Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):523-538.
49. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1569.
50. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. 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* 2004; 364:331.
51. Groot AE, Vermeij JM, Westendorp WF, et al. Continuation or Discontinuation of Anticoagulation in the Early Phase After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018; 49:1762.
52. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39:1330.
53. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi, 4. Bölüm Akut İskemik İnmede Nöroendovasküler Tedavi. Ankara. 2020; 36-45.
54. Kilic İD, Hakeem A, Marmagkiolis K, et al. Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Comprehensive Review of Current Status. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(5):424-431.
55. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378(8):708-718.
56. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11-21.

57. Arsava EM, Kim GM, Oliveira-Filho J, et al. Prediction of early recurrence after acute ischemic stroke. *JAMA Neurol.* 2016; 73(4): 396-401.
58. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133(4): e38-e360.
59. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45(7): 2160-2236.
60. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358(9287): 1033-1041.
61. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995; 108(9): 710-717.
62. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
63. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med.* 2014; 160(5): 339-343.
64. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke.* 2013; 44(1): 278-286.
65. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355(6): 549-559.
66. Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D, Vinisko R, Diener HC. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke.* 2011; 42(12): 3397-3402.
67. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, et al. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack. *Eur Heart J.* 2013; 34(4): 268-277.

68. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke*. 2011; 42(1): 30-36.
69. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(3): 263-276.
70. Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, et al. WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ*. 2005; 83(11): 820-829.
71. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr., et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005; 65(6): 835-842.
72. MacKay-Lyons M, Gubitz G, Giacomantonio N, et al. Program of rehabilitative exercise and education to avert vascular events after non-disabling stroke or transient ischemic attack (PREVENT Trial): a multi-centred, randomised controlled trial. *BMC Neurol*. 2010; 10: 122.
73. Prior PL, Hachinski V, Unsworth K, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for secondary prevention after transient ischemic attack or mild stroke: I: feasibility and risk factors. *Stroke*. 2011; 42(11): 3207-3213.
74. Dickerson LM, Carek PJ, Quattlebaum RG. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am Fam Physician*. 2007; 76(3): 382-388.
75. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE III, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med*. 1999; 159(11): 1248-1253.
76. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet*. 1991; 338(8779): 1345-1349.
77. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors— where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*. 2012; 18(18): 2161-2171.
78. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360(4): 354-362.

79. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(12): 1038-1039.
80. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006; 354(16): 1706-1717.
81. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet.* 1987; 2(8572): 1351-1354.
82. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996; 143(1-2): 1-13.
83. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(2): 115-124.
84. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, Price TR, Wolf PA. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke.* 1991;22(2):155-61.
85. Eriksson SE, Olsson JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12(3):171-80.
86. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2002;249(7):888-95.
87. Terént A, Asplund K, Farahmand B, et al. Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 ;80(8):881-7.
88. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke.* 2001 ;32(11):2559-66.
89. Kim JT, Kim BJ, Park JM, et al Risk of recurrent stroke and antiplatelet choice in breakthrough stroke while on aspirin. *Sci Rep.* 2020;10(1):16723.

90. Sato N, Matsuo R, Kiyuna F, et al. Anticoagulation and Risk of Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source Having No Potential Source of Embolism. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(6):601-608.
91. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke.* 2014 ;45(8):2506-13.
92. Castilla-Guerra L, Del Carmen Fernandez-Moreno M, Colmenero-Camacho MA. Statins in Stroke Prevention: Present and Future. *Curr Pharm Des.* 2016;22(30):4638-4644.
93. Lee JD, Hu YH, Lee M, Huang YC, Kuo YW, Lee TH. High Risk of One-year Stroke Recurrence in Patients with Younger Age and Prior History of Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2019;16(3):250-257.
94. Skajaa N, Adelborg K, Horváth-Puhó E, et al. Risks of Stroke Recurrence and Mortality After First and Recurrent Strokes in Denmark: A Nationwide Registry Study. *Neurology.* 2021;10.1212/WNL.00000000000013118.
95. Béjot Y, Bailly H, Graber M, et al. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2019;52(1-2):78-85.
96. Soriano-Tárraga C, Lazcano U, Jiménez-Conde J, et al. Biological age is a novel biomarker to predict stroke recurrence. *J Neurol.* 2021;268(1):285-292.
97. Khanevski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, et al. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(1):3-8.
98. Juli C, Heryaman H, Arnengsih, Ang ET, Defi IR, Gamayani U, Atik N. The number of risk factors increases the recurrence events in ischemic stroke. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):138.
99. Omori T, Kawagoe M, Moriyama M, et al. Multifactorial analysis of factors affecting recurrence of stroke in Japan. *Asia-Pacific J public Heal* 2015;27(2); 333-40.
100. Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: a population-base cohort study. *Stroke.* 2020;51(8):24352444.
101. Ryu WS, Schellingerhout D, Hong KS, et al. White matter hyperintensity load on stroke recurrence and mortality at 1 year after ischemic stroke. *Neurology.* 2019;93(6):578-589.

102. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:776–785.
103. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527–1535.
104. Kováčik M, Madarász Š, Král M, Veverka T, Herzig R, Kaňovský P. Coronary artery disease is not associated with stroke recurrence. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(3):294-7.
105. Zheng S, Yao B. Impact of risk factors for recurrence after the first ischemic stroke in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2019;60:24-30.
106. Zhang L, Li X, Wolfe CDA, O'Connell MDL, Wang Y. Diabetes As an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients: An Updated Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2021;55(6):427-435.
107. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):1961-8.
108. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):380-6.
109. Chen KN, He L, Zhong LM, Ran YQ, Liu Y. Meta-Analysis of Dyslipidemia Management for the Prevention of Ischemic Stroke Recurrence in China. *Front Neurol*. 2020;11:483570.
110. Bailey RR. Lifestyle Modification for Secondary Stroke Prevention. *Am J Lifestyle Med*. 2016;12(2):140-147.
111. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: e139-e596.
112. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 377-87.
113. Bazalakova M. Sleep Disorders in Pregnancy. *Semin Neurol*. 2017; 37: 661-8.

114. Diker S, Tanburoğlu A. Rekürren İskemik İnme / Geçici İskemik Atak ile Atrial Fibrilasyon İlişkisi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2022; 49 (1) : 187-192 .
115. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, et al. Rates and Determinants of 5-Year Outcomes After Atrial Fibrillation-Related Stroke: A Population Study. *Stroke*. 2015;46(12): 3488-93.
116. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(4):555-568.
117. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962.
118. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–ee51.
119. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1519–1528.
120. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529–1539.
121. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017;390(10093):490–499.
122. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493–503.
123. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 2009;103(Suppl 3):20A–6A.
124. John S, Katzan I. Recurrent Stroke while on Antiplatelet Therapy. *Neurol Clin*. 2015;33(2):475-89.

125. Collet JP, Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009;14(3):157–69.
126. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370(26):2467–77.
127. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2478–86.
128. Hedegaard SS, Hvas AM, Grove EL, et al. Optical platelet aggregation versus thromboxane metabolites in healthy individuals and patients with stable coronary artery disease after low-dose aspirin administration. *Thromb Res.* 2009;124(1):96–100.
129. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA.* 1995;274:155-160.
130. Rhee MY, Na SH, Kim YK, Lee MM, Kim HY. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20:637-641.
131. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet.* 1992;339:1128-1130.
132. Lund RW. Lacunar infarction, mortality over time and mortality relative to other ischemic strokes. *J Insur Med.* 2014;44(1):32-7.
133. Bakshi R, Wright PD, Kinkel PR, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in bacterial endocarditis: the neuroimaging spectrum of septic brain embolization demonstrated in twelve patients. *J Neuroimaging.* 1999;9(2):78-84.
134. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke.* 2006;37(8):2094-9.
135. Brown DL, Levine DA, Albright K, et al. 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 . *Stroke.* 2021;52(7):e468-e479.
136. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, et al. Recurrent ischemic stroke. Study of 605 patients. *Med Clin (Barc).* 2011;137(12):541-5.

137. Lekoubou A, Nkoke C, Dzudie A, Kengne AP. Recurrent Stroke and Early Mortality in an Urban Medical Unit in Cameroon. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8):1689-1694.
138. Kortazar-Zubizarreta I, Pinedo-Brochado A, Azkune-Calle I, et al. Predictors of in-hospital mortality after ischemic stroke: A prospective, single-center study. *Health Sci Rep.* 2019;2(4):e110.