

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOEMBOLİK İNME SAPTANAN HASTALARDA  
SEREBRAL REAKTİVİTE SEREBRAL HEMORAJI  
ÖNBELİRTECİ OLABİLİR Mİ?

Dr. Ahmet UBUR

Nöroloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2021



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOEMBOLİK İNME SAPTANAN HASTALARDA  
SEREBRAL REAKTİVİTE SEREBRAL HEMORAJİ ÖNBELİRTECİ  
OLABİLİR Mİ?

Dr. Ahmet UBUR

Nöroloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Nevzat UZUNER

ESKİŞEHİR  
2021

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ahmet UBUR'a ait "Kardiyoembolik İnme Saptanan Hastalarda Serebral Reaktivite Serebral Hemoraji Önbelirteci Olabilir Mi?" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../.....

Jüri başkanı	Prof. Dr. Nevzat UZUNER Nöroloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Fatma Nazlı DURMAZ ÇELİK Nöroloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doc. Dr. Bilgehan Atılgan ACAR Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ..... Tarih ve ..... Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim Özkan ALATAŞ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında fikirleriyle bana yol gösteren, engin bilgi ve tecrübelerini esirgemediği için tez danışman hocam Prof. Dr. Nevzat UZUNER ve değerli eşi Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'e, tezimin konusu olan inme konusundaki bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Özlem AYKAÇ'a, tezimin düzeltmelerinde sonsuz desteği için Dr. Gizem ÇİFTER'e, hastalara test yapım aşamasında benimle birlikte çalışan ve her zaman desteğini gördüğüm nörosonoloji teknisyenimiz Çiğdem AKBAŞ'a, servisimize yatışı yapılan ve polikliniğimize başvuran hasta listelerini özenli bir şekilde hazırlayan servis sekreterimiz Elif ALTAY'a, test yapacağımız hastaları güler yüz ve güzel sözleriyle karşılayan poliklinik sekreterlerimiz Sevda YILMAZ ULU'ya, Melek KIRAN'a, Sinem TAN'a, tezin bütün aşamalarında desteklerini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## ÖZET

**Ubur, A. Kardiyembolik İnme Saptanan Hastalarda Serebral Reaktivite Serebral Hemoraji Önbelirteci Olabilir Mi?. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.** Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilimdalı servisine yatışı yapılan ve/veya polikliniğine başvuran nonvalvüler kardiyembolik inme tanısı konulup oral antikoagülan başlanan hastalara, transkranyal Doppler ultrason(TCD) ile *breath holding* testi yapılarak serebrovasküler reaktivite değişiklikleri değerlendirilmiş ve bir yıl süreyle takip edilen hastalarda serebral reaktivite değişikliğinin serebral hemoraji riskini belirlemedeki gücünün araştırılması amaçlanmıştır. Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilimdalı servisine yatışı yapılan ve polikliniğine başvuran, non-valvüler kardiyembolik inme tanısı konulup oral antikoagülan başlanan 18 yaşından büyük 80 hasta ve 19 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri, komorbid hastalıkları, serebral görüntüleme tetkikleri incelenmiştir. TCD ultrason ile *breath holding* testi yapılarak bu hastalarda serebrovasküler reaktivite değişiklikleri hesaplanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyembolik inme, *Breath holding* testi, Transkranyal Doppler ultrason, Serebrovasküler reaktivite

## ABSTRACT

**Ubur, A. Can Cerebral Reactivity Be a Marker of Cerebral Hemorrhage in Patients with Cardioembolic Stroke?. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Neurology, Eskişehir, 2020.**

In this study, patients who were diagnosed with nonvalvular cardioembolic stroke and started oral anticoagulant in Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital Neurology Department clinic, Transcranial Doppler (TCD) ultrasound breath holding test was performed and cerebrovascular reactivity changes were evaluated and this patients followed up for a year. It was aimed to investigate the power of cerebral reactivity changes in determining the risk of cerebral hemorrhage in patients. Eighty patients older than 18 years of age who were admitted to the clinic of Neurology Department of Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital and/or admitted to the outpatient clinic between January 2018 and December 2019 and were diagnosed with non-valvular cardioembolic stroke and started oral anticoagulation and 19 control groups were included in the study. Sociodemographic characteristics, comorbid diseases, and cerebral imaging of the patients included in the study were noted. Cerebrovascular reactivity changes were calculated in these patients by performing breath holding test with TCD ultrasound.

**Key Words:** Cardioembolic stroke, Transcranial Doppler Ultrasound, Breath holding test, Cerebrovascular reactivity

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnme	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Sınıflandırma	6
2.1.4. Risk Faktörleri	9
2.1.5. Kardiyembolik İnme	18
2.1.6. Nörogörüntüleme	25
2.2. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi	29
2.2.1. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi'nin Klinik Kullanımı	32
2.2.2. <i>Breath Holding</i> Testi	33
2.3. Serebral Reaktivite	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Gereç	36
3.2. Yöntem	36



3.2.1. <i>Breath Holding</i> Testi'nin Uygulanması	38
3.2.2. <i>Breath Holding</i> Testi'nin Değerlendirilmesi	38
3.3. İstatistiksel Analizler	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	58
KAYNAKLAR	59

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AA	Antiagregan
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AF	Atriyal Fibrilasyon
BCD	Beyaz Cevher Değişiklikleri
BHİ	<i>Breath-holding</i> indeksi
BHT	<i>Breath-holding</i> testi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
CRP	C-Reaktif Protein
DALY	<i>Disability Adjusted Life Year</i> (Engelliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı)
DBCD	Derin Beyaz Cevher Değişiklikleri
DM	Diyabetes Mellitus
DSA	Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiogram
EKO	Ekokardiyograf
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİA	Geçici İskemik Atak
GİS:	Gastrointestinal Sistem

HbA1C	Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
İKA	İnternal Karotis Arter
İKH	İntrakranyal hemoraji
İNR	<i>International Normalized Ratio</i> (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)
KBH	Kronik Böbrek Hasarı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale (Ulusal Sağlık İnme Ölçeği)
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
OAH:	Ortalama akım hızı
OAK	Oral Antikoagülan
OSA	Orta Serebral Arter
OUAS	Obstrüktif Uku Apne Sendromu
PaCO <sub>2</sub>	Parsiyel karbondioksit basıncı
PAF	Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
Pİ	Pulsatilite İndeksi
PVD	Periventriküler Değişiklikler
SKA	Serebral Kan Akımı
TCD	Transkranyal Doppler
TOAST	<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>

TEE	Transözefageal Ekokardiyografi
USG	Ultrason
VKİ	Vücut Kitle Endeksi
YOAK	Yeni Oral Antikoagülan

## ŞEKİLLER

	Sayfa
<b>2.1.</b> 2013 yılında ülke kalkınma durumuna göre yılda 100.000 kişi başına yaşa özgü iskemik inme insidansı, prevalansı ve mortalite oranları	5
<b>2.2.</b> Serebral BT ve MRG'de Fazekas Skalası	28
<b>2.3.</b> Orta serebral arterin spektral Doppler frekans gösterimi örneği	30
<b>2.4.</b> Transkraniyal Doppler transtemporal, transorbital ve transforaminal pencerelerde prob yönü ve kullanımı	31
<b>3.1.</b> <i>Breath Holding</i> Testinin yorumlanması	39

## TABLOLAR

	Sayfa
<b>2.1.</b> Dünyada en sık görülen 10 hastalığın toplam hastalık yükü ve yüzdeler oranları	4
<b>2.2.</b> TOAST Sınıflaması	7
<b>2.3.</b> TOAST sınıflaması kardiyak risk durumuna göre kardiyoembolizm	8
<b>2.4.</b> İskemik inmeye neden olan diğer nedenler	9
<b>2.5.</b> Değiştirilebilen ve değiştirilemeyen major inme risk faktörleri	11
<b>2.6.</b> Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme riskini tahmin etmek için CHA2DS2VASc skorlaması	20
<b>2.7.</b> HAS-BLED kanama riskini tahmin etme skorlaması	21
<b>2.8.</b> Oral Antikoagülan Tedavi Özeti	23
<b>2.9.</b> Serebral MRG ve BT için yaşa bağlı beyaz cevher değişim derecelendirme ölçeği	27
<b>2.10.</b> Transkraniyal Doppler ultrasonun başlıca kullanım alanlar	32
<b>4.1.</b> Demografik özellikler	40
<b>4.2.</b> Kontrol, hasta ve serebral hemoraji gruplarının karşılaştırılması	41
<b>4.3.</b> Periventriküler bölge Fazekas skorlamasına göre BHT sonuçları	42
<b>4.4.</b> Derin beyaz cevher bölgelerinde Fazekas skorlamasına göre BHT sonuçları	43
<b>4.5.</b> Oral antikoagülan tedavisi başlanan nonvalvüler kardiyoembolik	43

inme hastalarında Fazekas skoru ve serebral hemoraji ilişkisi

## 1.GİRİŞ

İnme, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 24 saatten uzun süren ve vasküler orijin dışında belirgin bir nedeni olmayan ölüme yol açan serebral fonksiyonun fokal bozukluğunun hızla gelişen klinik belirtilerinden oluşan klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (1). İnme genel olarak üç kategoriye ayrılır; iskemik inme, hemorajik inme ve subaraknoid kanama (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) iskemik inme, serebral hemoraji ve subaraknoid kanama oranı sırasıyla % 87, % 10 ve % 3 olarak bulunmuştur (3). Yapılan küresel çalışmalarda ise, tüm inmelerin %68'i iskemik ve %32'si hemorajik olarak bulunmuştur (4). İskemik inme, serebral dolaşımın aterosklerozu, serebral küçük damarların tıkanması ve kardiyak emboli gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (5). Kardiyembolik inme iki ana özelliğinden dolayı önemlidir. Birincisi, büyük damar oklüzyonu oluşturmaları nedeniyle diğer iskemik inme alt tiplerinden daha şiddetli inmeye neden olur ve başlanan tedavilerin hemoraji yapma riski nedeniyle embolik olmayan inmelerle karşılaştırıldığında dizabiliteleri daha fazladır (6). İkincisi, hipertansiyon ve dislipidemi tedavisi geliştikçe, kardiyembolik inme oranı yüksek gelirli ülkelerde artmaya devam etmektedir (7). Kardiyembolik inmeler tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20-30'unu oluşturur (8). Nonvalvüler atriyal fibrilasyon (AF) kardiyembolik inmelerin %50 sini oluşturur (9). Diğer kardiyembolik inme nedenleri arasında ventriküler trombus, yapısal kalp defektleri, aortik ark ateromu, akut miyokard enfarktüsü ve kalp kapak hastalığı sayılabilir (10).

Graham ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada nonvalvüler kardiyembolik inme nedeniyle apiksaban, rivaroksaban, dabigatran başlanan grupta hemorajik inme oranı yılda yaklaşık %0,33-0,56 olarak kaydedilirken, warfarin grubunda %0,86 bulunmuştur. Oral antikoagülan başlanan nonvalvüler kardiyembolik inmelerde hemorajik inme yapabilecek risk faktörleri ve hemoraji mekanizması ile ilgili yapılmış çalışmalar yeterli düzeyde değildir.

Bu nedenle bu çalışmanın primer amacı, nonvalvüler kardiyembolik inme nedeniyle tarafımızca oral antikoagülan başlanan hastalara Transkranyal Doppler Ultrasonografi (TCD) ile *breath holding* testi yapılarak serebral reaktivite değişikliklerinin serebral hemoraji riskini belirlemedeki etkisi olacaktır. Sekonder



amacı ise çalışmaya dahil edilen bütün hastaların serebral görüntülemeleri incelenerek Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de lkoaraiosis saptanan ve oral antikoagülan başlanan hastaların serebral hemorajiye yatkınlık durumunun araştırılması olacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnme

#### 2.1.1. Tanımı

İnme, DSÖ tarafından 24 saatten uzun süren, vasküler orijin dışında belirgin bir nedeni olmayan, hızla gelişen ölüme neden olabilen, serebral fonksiyon bozukluğunun fokal veya global klinik belirtileri olarak tanımlanmıştır (12). Bu tanım açıkça subaraknoid kanama, intrakraniyal kanama ve serebral enfarktüs vakalarını içermektedir, ancak geçici iskemik atak vakalarını içermemektedir. Global serebral fonksiyon bozukluğu terimi, fokal nörolojik defisitleri olmayan sadece subaraknoid kanaması olan hastaları ifade etmek için kullanılmıştır (12).

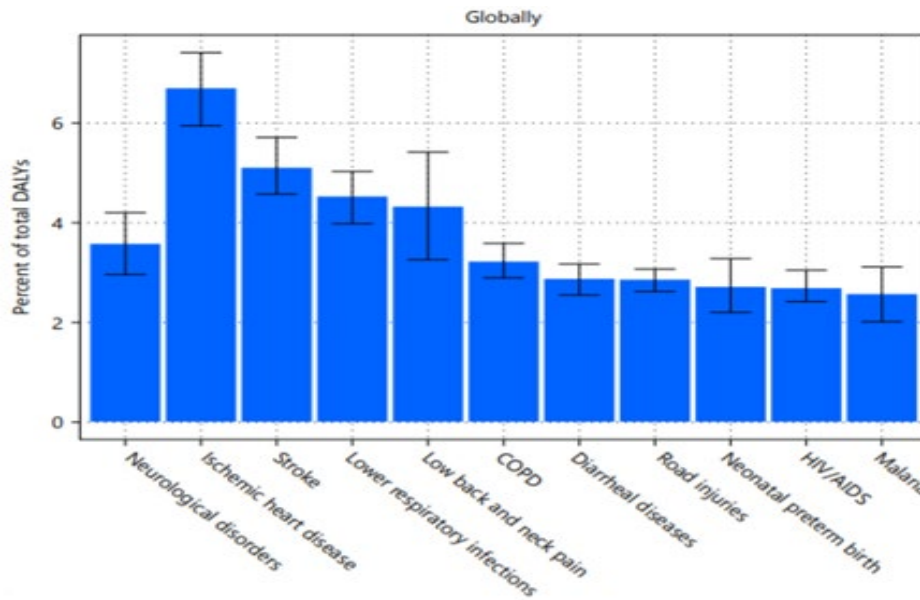
2013 yılında ise Amerikan Kalp Derneği / Amerikan İnme Derneği 21.yüzyıl gelişmelerini baz alarak inmeyi; serebral, spinal kord veya retinada, fokal infarkt veya hemoraji (BT/MRG veya otopside saptanan) sonucu ani gelişen, fokal nörolojik disfonksiyona yol açan, 24 saat veya daha uzun sürebildiği gibi ölümlerle sonuçlanabilen klinik bir durum şeklinde tanımlamışlardır (13).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

İnme epidemiyolojisiyle ilgili son 30 yıla ait verileri değerlendirerek yapılan çalışmalar, farklı gelişmişlik düzeyi yapısına sahip ülkelerdeki insidans, prevalans, ölüm ve Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı-*Disability Adjusted Life Year (DALY)* kaybı ile ilgili yeni bilgiler açığa çıkarmakta ve inmenin önemli bir global sağlık sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir (14). Mutlak bir sağlık kaybı ölçütü olan DALY, ölüme neden olan ya da olmayan hastalıklar nedeniyle kaybedilen yılları göstermektedir. Bir hastalığın toplumsal yükünü yansıtan özet bir gösterge olup her bir DALY, sağlıklı yaşamdan kaybedilen bir yıla karşılık gelmektedir (14). Nüfusun yaşlanması ve gelişmekte olan ülkelerde devam eden demografik değişiklikler nedeniyle inmenin öneminin gelecekte artması muhtemeldir (15). 2013 yılında yapılan global bir epidemiyolojik çalışmada inme, iskemik kalp hastalığından (tüm ölümlerin %14.8'i) sonra dünya çapında en sık ikinci ölüm nedeni (tüm ölümlerin %11.8'i) olarak bulunurken, Tablo 2.1'de görüldüğü gibi DALY kaybı bakımından iskemik kalp hastalığından sonra dünya çapında görülen ikinci en sık hastalık (%4.5) olarak bulunmuştur (16). Aynı çalışmada yapılan yaşa özel insidans, prevalans ve mortalite paternlerinin ülke kalkınma durumuna göre analizinde her iki grupta da ortalama yaş

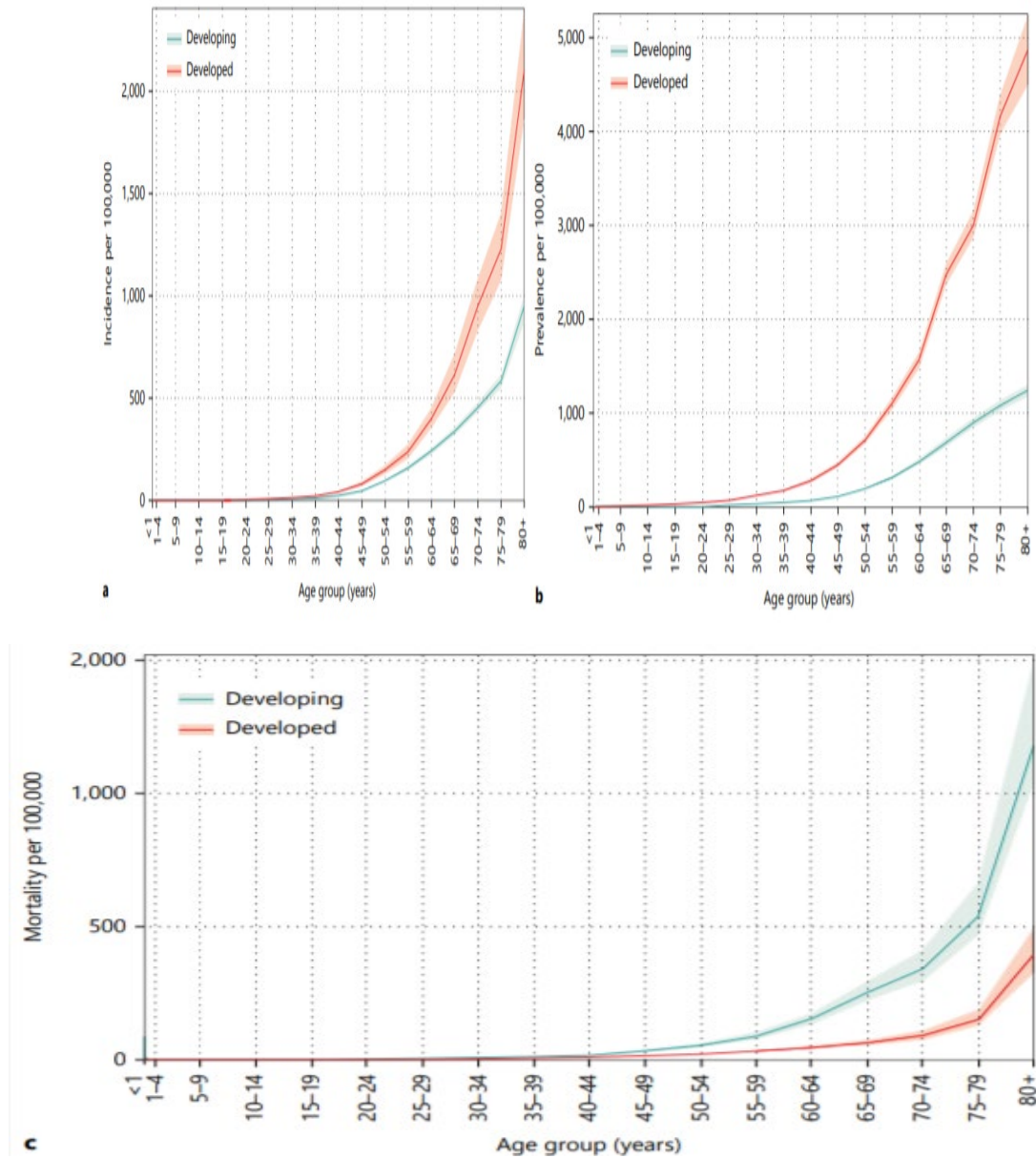
artışına paralel olarak inme insidans ve prevelans oranlarında artış gözlenirken (Şekil 2.1), gelişmiş ülkelerde iskemik inme insidansı ve prevelans oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. İskemik inme mortalite oranlarındaki yaşa bağlı artış paternleri ise gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer bulunmuştur. Bu çalışmada 1990'dan 2013'e tüm hastalıklarla karşılaştırıldığında inme yükünde göreceli artış saptanmış, özellikle DALY kaybı ve ölümlerdeki artışın istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye ulaştığı sonucuna varılmıştır (16).

**Tablo 2.1.** Dünyada en sık görülen 10 hastalığın toplam hastalık yükü ve yüzdelik oranları-Feigin ve ark. (16)'ndan alınmıştır.



2004 yılında yapılan Türkiye hastalık yükü çalışmasına göre inme (%15), iskemik kalp hastalığından sonra (%21,7) en mortal ikinci hastalık bulunmuştur. Aynı çalışmada, perinatal nedenler (%8,9) ve iskemik kalp hastalığından (%8) sonra DALY kaybı bakımından ise üçüncü en sık neden serebrovasküler hastalıklar (%5,9) bulunmuştur (17). 2017 ulusal hastalık yükü çalışması ise ülkemizde her 100.000'lik nüfus başına 177 kişi şeklinde bir insidans ve 254 kişi şeklinde prevelans rakamları ortaya koymaktadır (18). Yani ülkemizde her yıl yaklaşık olarak 132.000 yeni inme vakasına rastlanılmakta, inme ve komplikasyonları ile yaşamaya devam etmekte olan yaklaşık 191.000 kişi bulunmaktadır (18). Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de nüfus giderek yaşlanmakta ve beklenen yaşam süresinde artış beklenmektedir. Türkiye

İstatistik Kurumu'nun verilerine göre ülkemiz için beklenen yaşam süresi (sırasıyla toplam; erkek; kadın) 2025 yılında 79.6; 77; 82.2 yıl olacağı tahmin edilmektedir. İnmenin yaşla beraber insidans, prevelans ve ölüm oranlarındaki artış ön planda düşünüldüğünde tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam edecektir (Şekil 2.1). Bu veriler ülkemizde de inmenin önlenmesinin çok önemli olacağını göstermektedir.



Şekil 2.1. 2013 yılında ülke kalkınma durumuna göre yılda 100.000 kişi başına yaşa özgü iskemik inme insidansı, prevalansı ve mortalite oranları-Feigin ve ark. (16)'ndan alınmıştır.

Sonuç olarak, son dekatlarda yüksek gelirli ülkelerde birincil ve ikincil korunmanın yanı sıra akut inme tedavisi ve rehabilitasyonundaki gelişmeler sonucunda inme insidansı, mortalite ve engellilik nedeniyle kaybedilen yıl sayısında önemli bir azalma sağlanmıştır. Ancak inme gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir maluliyet ve ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (19).

### 2.1.3. Etyoloji ve Sınıflandırma

İskemik inme bilinen 150'den fazla nedeni olan heterojen bir hastalık olduğundan şimdiye kadar onlarca vasküler, kardiyak, genetik, hematolojik, romatolojik ve sistemik hastalıklara eşlik eden iskemik inme nedeni tespit edilmiştir (20). İskemik inme tanısı alan her hastada uygun sınıflandırma yapmak, etyolojinin açıklanması, uygun tedavi yaklaşımı, hastalık prognoz tayini için değerlidir. İnmenin etyolojisini belirlemek, yönetim, akut ve uzun dönem tedavi tercihlerini etkiler. Karotis endarterektominin büyük arter darlığı olan hastalarda, antikoagülan tedavinin kardiyembolik inmelerde, antiagregan tedavinin küçük damar hastalığı olan hastalarda tekrarlayan inmeyi önlemede yararlı olduğu kanıtlanmıştır (5). Bu yüzden etyolojiye yönelik sınıflandırmaların önemi büyüktür. İskemik inme için şimdiye kadar birçok sınıflandırma yöntemi önerilmiş olmasına rağmen etyolojiye yönelik en sık kullanılan sistem TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) sınıflamasıdır. TOAST sınıflaması, Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Deneme Çalışması için geliştirilen ve diffüzyon MRG tarafından saptanan akut iskemik lezyonların vasküler bölgelerine ilişkin olup etyolojiyi esas alan iskemik inme alt tiplerinin sınıflandırılmasına yönelik bir sınıflamadır (5). TOAST sınıflamasına göre iskemik inme beş ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2.2). Bu sınıflandırmaya göre hasta ilk değerlendirildikten sonra klinik özelliklere, beyin görüntüleme (BT/MRG), kardiyak görüntüleme (ekokardiyografi, vb.), ekstrakraniyal arterlerin dupleks görüntülemesi, arteriyografi ve protrombotik durum için laboratuvar değerlendirmeleri gibi testlerle toplanan verilere dayanılarak hasta bu beş ana gruptan birine dahil edilir (5). Farklı çalışmalardan farklı veriler elde edilmekle beraber Ihle-Hansen ve ark. (21) tarafından yapılan bir çalışmada TOAST sınıflandırmasına göre, hastaların %11,4'ü büyük damar

hastalığından, %31,4'ü kardiyembolik hastalıktan, %31,4'ü küçük damar hastalığından % 25,7'si belirlenmemiş etiyolojiden muzdaripti .

**Tablo 2.2.** TOAST Sınıflaması-Adams ve ark. (5)'ndan alınmıştır.

---

Büyük Damar Ateroskerozu (emboli/trombüs)
Kardiyembolizm(orta ve/veya yüksek risk grubundakiler)
Küçük damar oklüzyonu
Diğer etyolojik nedenler
Etyolojisi belirlenemeyen
a-iki ve üzeri etyolojik neden saptanması
b-Eksik değerlendirme
c-Tamamlanmamış değerlendirme

---

**Büyük Damar Ateroskerozu(Tromboz veya emboli):** İskemik inme hastalarının yaklaşık %15-40'ı bu sınıfa girer. Bu hastalarda, muhtemelen ateroskleroz nedeniyle ciddi (>%50) stenoz, majör bir beyin arteri veya kortikal dal arterinin tıkanıklığı ile ilgili klinik ve beyin görüntüleme bulguları olacaktır. Bu hastaların klinik bulguları arasında beyin kortikal fonksiyon bozukluğu (afazi, ihmal, sınırlı motor tutulumu vb.), beyin sapı veya serebellar disfonksiyon bulunur. BT veya MRG'de 1,5 cm'den daha büyük saptanan kortikal, serebellar, beyin sapı veya subkortikal hemisferik infarktların potansiyel büyük arter aterosklerotik kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Uygun bir arteriyel görüntüleme ile intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterde % 50'den daha yüksek bir stenozun varlığı destekleyici kanıt olarak gereklidir. İntrakraniyal ve ekstrakraniyal uygun arter görüntülemeleri normal veya sadece minimal değişiklikler gösteriyorsa, büyük arter aterosklerozuna sekonder inme tanısı konulamaz. Potansiyel kardiyojenik emboli kaynakları dışlanmalıdır (5).

**Kardiyembolizm:** Bütün iskemik inmelerin %20-35'ini kapsamaktadır. Bu kategori, kalpten oluşan bir emboli nedeniyle arteriyel oklüzyonu olan hastaları içerir. Kardiyak nedenler, embolizm için nispi eğilimlerinin kanıtlarına dayanarak yüksek riskli ve orta riskli iki ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2.3). Bir emboli için en az bir kardiyak kaynak, muhtemel veya olası bir kardiyembolik inme teşhisi için tanımlanmalıdır. Klinik ve beyin görüntüleme bulguları büyük arter ateroskerozu için

tarif edilenlerle benzerdir. Potansiyel büyük arter ateroskleroz nedenli tromboz veya emboli kaynakları ekarte edilmelidir. Orta riskli kardiyak emboli kaynağı olan ve iskemik inme kaynağı başka bir nedenle açıklanamayan bir hasta olası bir kardiyoembolik inme olarak sınıflandırılmaktadır. Birden fazla vasküler bölgede geçici iskemik atak (GİA) veya iskemik inmenin kanıtı, kardiyojenik inmenin klinik tanısını destekler (5).

**Tablo 2.3.** TOAST sınıflaması kardiyak risk durumuna göre kardiyoembolizm-Adams ve ark. (5)'ndan alınmıştır.

<b><u>Yüksek Risk Kaynakları</u></b>	<b><u>Orta Risk Kaynakları</u></b>
Mekanik protez kapak	Mitral valve prolapsusu
Atriyal fibrilasyon yapan mitral stenoz	Mitral annulus kalsifikasyonu
Hasta sinüs sendromu	Atriyal fibrilasyonun eşlik etmediği mitral stenoz
Sol atriyal trombüs	Atriyal septal anevrizma
Yeni myokard enfarktüsü(<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventriküler trombüs	Atriyal flutter
Dilate kardiyomyopati	Atriyal fibrilasyon
Atriyal miksoma	Konjestif kalp yetmezliği
Enfektif endokardit	Nonbakteriyel trombotik endokardit
Akinetik sol ventriküler segment	Biprostatik kardiyak kapak
	Myokard enfarktüsü(>4 hafta, <6 ay)

**Küçük Arter Oklüzyonu:** Laküner infarkt olarak adlandırılan bu kategori, tüm iskemik inmelerin %15-30'unu kapsamaktadır. Etyoloji olarak küçük arter oklüzyonu tanısı konulan hastalar klinik olarak laküner sendromlardan biriyle eşleşmeli ve bu hastalarda serebral kortikal disfonksiyon kanıtı olmamalıdır. Klasik laküner inme sendromları; motor, sensoryal, sensorimotor ve ataksik hemiparezi olmak üzere dört grup altında değerlendirilir. Diyabetes mellitus(DM) ve hipertansiyon öyküsünün olması klinik tanıyı destekler. Radyolojik görüntüleme ile lezyon ya hiç saptanmaz ya da klinikle uyumlu, beyin BT veya beyin MRG'de görülebilen 15 mm'den küçük bir subkortikal ya da beyin sapı infarktı saptanır.

Kardiyak emboli için potansiyel kardiyak nedenler olmamalı ve büyük ekstrakraniyal arterlerin değerlendirilmesinde aynı taraftaki bir arterde % 50'den fazla stenoz saptanmamalıdır (5).

**Başka Bir Nedenle Açıklanabilen İskemik İnme:** Bu kategori, aterosklerotik olmayan vaskülopati, hiperkoagülabil durumlar, herediter hastalıklar veya hematolojik bozukluklar gibi nadir inme nedenleri olan hastaları içerir (Tablo 2.4). Bu gruptaki hastalar, büyüklük veya lokasyondan bağımsız olarak akut iskemik inmenin klinik, beyin BT veya MRG bulgularını taşımalıdır. Laboratuvar testleri veya arteriyografi gibi tanı çalışmaları, bu olağandışı inme nedenlerinden birini tespit etmelidir. Büyük arter ateroskleroza ve embolinin kardiyak kaynakları tetkik edilerek dışlanmalıdır (5).

**Tablo 2.4.** İskemik inmeye neden olan diğer nedenler.

1. Antifosfolipid antikor sendromu	11. Menenjit ve vaskülitler
2. Arteriyel diseksiyon	12. Migren ilişkili inme
3. Dissemine intravasküler koagülasyon	13. Mitokondriyal hastalıklar
4. Fabry hastalığı	14. Moyamoya hastalığı
5. Fibromusküler displazi	15. Orak hücreli anemi
6. Heparin ilişkili trombositopeni	16. Sinüs ven trombozu
7. Hiperviskozite sendromları	17. Trombotik trombositopenik purpura
8. Hipoperfüzyon sendromları	18. Tromboz veya hemostaz bozuklukları
9. İlaç kullanım ilişkili inmeler	19. Vazokonstriksiyon/vazospazm
10. İyatrojenik nedenler	20. Sneddon sendromu

**Sebebi Bilinmeyen İnme:** İskemik inme hastalarının yaklaşık %15-40'ından sorumlu olan bu grupta kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen olası bir neden saptanamamıştır (5). Bazılarında ise değerlendirme üstünkörü yapıldığından bir neden bulunamamıştır. Bu kategori ayrıca iki veya daha fazla potansiyel iskemik inme nedeni bulunması nedeniyle kesin etyolojik neden belirlenemeyen hastaları da içerir.

#### 2.1.4. Risk Faktörleri

Son iki dekatta inme tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen bu hastalarda en etkili tedavi yöntemi, halen vasküler risk faktörlerinin kontrolü, regüle edilmesi ve ortadan kaldırılması prensibine dayalı birincil korumadır.



Risk faktörleri kısa dönem (enfeksiyonlar, sepsis, stres gibi), orta dönem (hipertansiyon, hiperlipidemi gibi) ve uzun dönem (ırk, cinsiyet gibi) risk faktörleri olarak incelenmektedir (22). Çok merkezli, 32 ülkede yapılan ve inme risk faktörlerini araştıran INTERSTROKE-II çalışmasında, tüm inmelerin yaklaşık %90'ının değiştirilebilir 10 risk faktörüyle ilişkili olduğu saptanmıştır (23). Dünyada ve tüm yaş gruplarında; hipertansiyon, DM, sigara, alkol tüketimi, diyet, fiziksel inaktivite, kardiyak nedenler, abdominal obezite (bel/kalça oranı), apolipoprotein B/A1 oranı ve psikososyal faktörler iskemik inme için potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri olarak bulunmuştur (23). 188 ülkenin verileri işlenerek yapılan bir metaanaliz çalışmasında ise yukarıdaki risk faktörlerine ek olarak bir kısmı tamamen yeni, toplamda 17 risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri; fizyolojik (yüksek sistolik kan basıncı, yüksek açlık kan şekeri, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), yüksek total kolesterol düzeyi, düşük glomerüler filtrasyon hızı), sigara (aktif ve pasif içicilik), fiziksel inaktivite, diyet (yüksek sodyum, şekerli içecekler, az sebze, az meyve, az tam tahıl, alkol tüketmek), hava kirliliği ve çevresel (çapı 2.5 mikrondan küçük partiküller, evlerde kullanılan katı yakıt ve kurşun maruziyeti) şeklinde gruplara ayrılmıştır (24). İnme risk faktörleri; değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.2).

**Tablo 2.5.** Değiştirilebilen ve değiştirilemeyen major inme risk faktörleri-Kablan (14)'dan alınmıştır.

<u>Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</u>	<u>Değiştirilebilen Risk Faktörleri</u>
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	Diyabetes mellitus/prediyabet
İrk/etnisite	Dislipidemi
*Genetik	Kardiyak nedenler(AF ve diğer)
	Sigara, alkol, diyet
	Metabolik sendrom/Obezite
	Fiziksel inaktivite
	Bel/Kalça oranı
	Apolipoprotein B1/A oranı
	İnflamasyon, enfeksiyon
	Uykuda solunum bozuklukları
	Böbrek hastalıkları
	İlaç/madde kullanımı
	*Genetik

### **Değiştirilemeyen İnme Risk Faktörleri**

**Yaş:** Yaş artışı ile hem gelişmiş hem gelişmemiş ülkelerde iskemik inmenin insidans, prevelans ve mortalitesinde artış gözlenmektedir (Şekil 2.1). 55 yaşından sonra her dekatta iskemik inme sıklığında iki kat artış gözlenmektedir (22).

**Cinsiyet:** İnme erkeklerde daha çok görülmekle beraber aynı zamanda cinsiyetle inme ilişkisi yaşa bağlı bazı değişiklikler göstermektedir. 35-44 yaş arası, 85 yaş ve üzeri kadınlarda inme insidansı daha yüksek bulunmuştur. Gebelik, lohusalık ve oral kontraseptif kullanımı 35-44 yaş arası doğurganlık yaşındaki kadınlarda inme riskini artıran etmenlerdir. 85 yaş ve üzeri kadınlarda inme insidansında artış olmasının nedeni ise; ortalama yaşam ömrünün erkeklerde kadınlara göre daha kısa olmasıdır (25).

**Etnik Köken:** Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırk ile karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat daha fazla bulunmuştur, aynı zamanda siyah ırkta inme daha genç yaşlarda görülme eğiliminde olup inme ilişkili mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (22). Bu durum Glasser ve ark. (26) tarafından yapılan çalışmada siyah ırkta daha yüksek oranlarda hipertansiyon, DM, obezite gibi inme risk faktörlerinin bulunmasıyla ilişkilendirilmiştir.

**Genetik:** Aile öyküsü %30 gibi ciddi bir oranda inme riskini artırmaktadır. Aile bireylerinin aynı çevre, kültür ve yaşamı paylaşması nedeniyle genetik faktörlerin inme üzerine etkisini hesaplamayı güçleştirmektedir. Buna rağmen tek yumurta ikizleri çift yumurta ikizleri ile karşılaştırıldığında tek yumurta ikizlerinde inme riski 1,65 kat daha fazla bulunmuştur. Bu da inmede genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (22, 27). Son yıllarda çok merkezli olarak yapılan bir genom çalışmasında iskemik inme-genetik ilişkisini ortaya koyan bazı lokusların saptanması ilerde kişiye özel tedavilerin planlanmasında umut vaat etmektedir (28). Bunlara ek olarak birçok ailevi hastalık da -koagülopatiler, hiperhomosistinüriler, fibromusküler displazi, arteriyel diseksiyon, Marfan sendromu, Fabry hastalığı, Moyamoya sendromu, Ehler–Danlos sendromu, herediter kardiyomyopatiler, familial atriyal miksoma, MELAS (mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri epizod)- inme ile ilişkili bulunmuştur (29).

### **Değiştirilebilen Risk Faktörleri**

**Hipertansiyon:** Hipertansiyon, 30 çalışmanın verilerine dayanarak inme için en yaygın risk faktörü olarak bulunmuş ve inme tanılı hastaların yaklaşık %64'ünde rapor edilmiştir (30, 31). Hipertansiyonun tüm evreleri ve izole sistolik kan basıncı yüksekliği inme riskini artırmaktadır (32). Prehipertansiyonun da inme riskini artırdığı saptanmış, kan basıncı yüksekliğinin hipertansiyon olarak değerlendirilen değerlere yaklaştığında inme riskinde de artış bildirilmiştir (3). Kan basıncı 160/90 mm Hg ve üzeri seyreden hastalarda inme riski yaklaşık 3 kat daha fazla bulunmuştur (33). Kan basıncını düşürücü ilaçlarla sistolik kan basıncında 10 mm Hg'lik bir düşüş, diastolik kan basıncında 5 mm Hg'lik bir düşüş sağlanması durumunda inme riskinde yaklaşık %41 oranında azalma tespit edilmiştir (34). Etkili bir biçimde kan basıncı regülasyonu sağlamanın inme riskini azalttığına dair görüş birliği vardır (35, 36). Sistolik kan basıncı 120 mm Hg'nin altında olacak şekilde kontrol edildiğinde 140 mm Hg altında

olacak şekilde tedavi edilen diğer hastalarla karşılaştırıldığında inme riskinde anlamlı bir derecede düşüş saptandığı gözlenmiştir (37). DM hastalığı olanlarda kan basıncının 120/80 mm Hg'nin altında olacak şekilde tedavi edilmesi durumunda ömür boyu inme riskinde %50 azalma gözlenmiştir (38).

**Diyabetes mellitus:** İnme major risk faktörleri arasında DM tip-1, DM tip-2 ve prediyabet de sayılmaktadır (39). İnme tanısı alan hastaların %25-45'i diyabetik, %25'i prediyabetik olarak saptandığından, yeni inme tanılı hastalarda açlık kan şekeri, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyi ve oral glukoz tolerans testi yapılarak DM ve prediyabet yönünden araştırılması önerilmektedir (3). DM'nin iskemik inme için major ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ve iskemik inme riskini 1.4-6 kat artırdığı farklı populasyonlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (40). DM bütün yaş gruplarında iskemik inme riskini belirgin olarak artırmakla birlikte özellikle 65 yaşından küçük insanlarda bu risk çok daha yüksek saptanmaktadır. Çünkü bu hastalarda çok erken dönemlerde başlayan ateroskleroz görülmektedir (40). DM özellikle yaşam tarzı ile alakalı bir hastalık olduğundan, bu hastalarda inmeyle ilişkili diğer vasküler risk faktörlerinden obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı yüksek bulunmaktadır (40). DM hastalığı süresi iskemik inme riskinde artışa sebep olmaktadır. DM hastalığı süresinde bir yıl artışı inme riskini %3 artırmakta, 10 yıldan sonra ise inme riski DM tanısı olan hastalarda üç kat artmaktadır (41). 65 yaş ve üstündeki DM tanılı hastalarda görülen ölümlerin %20'si inme ile ilişkilendirilmiştir (22). DM tanılı hastalarda yetersiz ve düzensiz kan şekeri kontrolü; inme tanısı alan hastalarda erken ve geç dönem prognozu kötü yönde etkilemekte, hastanede kalınan gün sayısında artışa neden olmakta, inme rekürrensi, morbidite, mortalite ve inme ilişkili demans riskini belirgin bir şekilde artırmaktadır (40).

DM tanılı hastalarda iskemik inme sıklığı hemorajik inmeye göre daha yüksek saptanmış olup laküner enfarktılar ise en sık görülen inme türü olarak bulunmuştur. Bu durumun, mikrovasküler hastalık prevalansının bu hastalarda yüksek olması ve bu hasta grubunda görülen DM-hipertansiyon birlikteliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (42, 43).

**Sigara:** Sigara kullananlarda, sigara hiç kullanmamış veya 10 yıldan fazladır sigara tüketmeyen birine göre, iskemik inme riski 2-4 kat daha yüksek bulunmuştur (44). Cinsiyet farkı olmaksızın bütün yaş gruplarında tüketilen sigara miktarı ile inme

riski doğru orantılı olarak bulunmuştur (30). Sigarada bulunan 4000 üzerindeki kimyasal madde, endotelyal hasar ve inflamasyona neden olarak aterosklerozu hızlandıran serbest radikal oluşumunu sağlamaktadır. Sigaranın diğer serebrovasküler zararlı etkileri arasında; fibrinojen seviyesi artışı, platelet agregasyonu artışı, kanda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) azalması, hematokrit düzeyi artışı , karboksi hemoglobin seviyesi artışı sayılabilir (44).

Erişkin dönemde pasif içiciliğe maruz kalmış kişilerde, normal sağlıklı bireylere göre inme riski %30 daha yüksek bulunmuştur. Bununla beraber maruz kalınan süre ile inme riski doğru orantılı olarak tespit edilmiştir (45, 46). Aktif sigara kullanımı iskemik inmeye bağlı ölümlerin yaklaşık %15'ini kapsamaktadır (3). Sigaranın bırakılması durumunda ise cinsiyet,ırk ve yaş farkı olmaksızın iskemik inme riskinde ciddi bir azalma olmaktadır (3).

**Alkol:** Hafif düzeyde alkol tüketimi (kadınlar için 12 gram alkol, erkekler için 24 gram alkol) iskemik inme için koruyucu etki yaparken, daha yüksek miktarlarda alkol tüketmek aksine inme riskini artırmaktadır (22). INTERSTROKE-I çalışmasında 1-30 içki/ay alkol almanın iskemik inmeden koruyucu etki yaptığı bulunurken, >30 içki/ay veya yüksek oranda alkol (5 içki/gün) kullanmanın iskemik inme riskini ciddi bir şekilde artırdığı bulunmuştur (30). 24 saatte 40-60 gr veya bir haftada 150 gr üstünde alkol almak iskemik inme riskini 2-3 kat artırmakta, miktar arttıkça da inme riskide doğru orantılı olarak artmaktadır (32). Günde 60 gramdan yüksek alkol tüketenlerde inme riskinde %62 oranında artış saptanmıştır (32). Hafif düzeyde alkol tüketiminin HDL kolesterolü arttırarak, plazma fibrinojen düzeyini ve trombosit agregasyonunu azaltarak inme riskini azaltıcı etki sağladığı gösterilmiştir (47). Ağır düzeyde alkol tüketimi ise hipertansiyon ve hiperkoagülabiliteye yol açarak iskemik inme riskinde artışa neden olur (47).

**Bel/Kalça Oranı:** VKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır. VKİ'nin 25-30 arasında olması aşırı kilolu, 30-40 arasında olması obezite, 40'ın üzeri olması ise morbid obezite olarak değerlendirilmektedir. Obezite, iskemik inmenin bir risk faktörü olup Strazullo ve ark. (48) tarafından yapılan bir çalışmada aşırı kilolularda %22 ve obezlerde %64 oranında iskemik inme riskinde artış saptanmıştır. Obez hastalarda aynı zamanda DM tip-2, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, koroner arter hastalıkları ve AF gibi diğer

iskemik inme risk faktörlerinin sıklığı da artmaktadır (3). Her iki INTERSTROKE çalışmasında da VKİ'den ziyade bel/kalça oranının iskemik inme için daha güçlü bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (23, 30). Bel/kalça oranı erkeklerde 0.90, kadınlarda ise 0.85'in üzerinde olması durumunda abdominal obesite olarak değerlendirilmektedir. Bu oran yüksekliği bel çevresi viseral yağ dokusu artışı ile korelasyon göstermektedir (23, 30). Bel/kalça oranındaki 0.1 ünitlik artış durumunda rölatif iskemik inme riskinde %16 oranında artış saptanmıştır (49).

**Fiziksel İnaktivite:** İNTERHEART çalışmasında fiziksel olarak aktif demek, haftada dört saat veya daha uzun süre ile düzenli olarak orta düzeyde yürüme, bisiklete binme ve benzeri aktivitelerde bulunmak veya yüksek düzeyde tempolu koşma, futbol ve basketbol oynama, yüzme gibi aktiviteleri yapmak olarak tanımlanmıştır (50). Fiziksel aktivite plazma fibrinojen, homosistein ve trombosit aktivitesini azaltmakta, aynı zamanda antiinflamatuvar sitokinleri, plazma doku plazminojen aktivatörünü ve HDL kolesterolü artırarak iskemik inme riskini azaltmaktadır (32). Yapılan çalışmalarda düzenli fiziksel aktivitenin iskemik inme riskini veya iskemik inmeye bağlı ölüm oranını %25-30 oranında düşürebildiği gösterilmiştir (32, 39). Günde dört saat ve üzeri sedanter yaşamın ise inme riskini %37 oranında artırdığı tespit edilmiştir (51). Amerikalılar için 2008 Fiziksel Aktivite Kılavuzu, yetişkinlerin haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta veya haftada 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya eşdeğer bir orta ve güçlü yoğunluklu aerobik aktivite kombinasyonu yapmasını önermektedir. Daha yaşlı bireylerde ise beş gün boyunca en az 30 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz veya haftada üç gün en az 20 dk yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz yapılmasını önermektedir (52).

**Diyet:** Sebze, meyve ve tam tahıl içeren besinlerden az beslenme, yüksek miktarda şeker, şekerli içecek ve tuz tüketme iskemik inme için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (24). Her iki İNTERSTROKE çalışmasında da meyve, sebze, balık tüketmenin iskemik inme riskini azalttığı; kırmızı et, sakatat, pizza, yumurta, kızartmalar, tuzlu atıştırmalıkların yüksek miktarda tüketilmesi ve hayvansal yağlarla pişirilen yiyeceklerin ise iskemik inme riskini artırdığı saptanmıştır (23, 30). Dokuz-on porsiyon/gün sebze-meyve tüketen grupta , 2.5-3 porsiyon/gün tüketen gruba göre inme riskinin %30 daha az olduğu bulunmuştur (39). Özellikle yeşil yapraklı sebzelerin ve turunç grubu meyvelerin, iskemik inme riskinin azalmasında en etkili

sebze ve meyve çeşitleri olduğu gösterilmiştir (39). Kırmızı et tüketiminde günlük 100 gramlık artış iskemik inme riskinde %13, işlenmiş et tüketiminde 50 gramlık artış ise %11 iskemik inme riskinde artışa neden olmaktadır (53). Akdeniz diyeti yüksek miktarda zeytin yağı, sebze, meyve, kuruyemiş, orta düzeyde tavuk, balık ve alkol tüketimi, az miktarda kırmızı et ve tatlı tüketiminden oluştuğundan iskemik inme riskini azaltmaktadır (3, 39).

**Psikososyal Nedenler:** Yirmi sekiz prospektif kohort çalışması verilerine dayanarak 2-29 yıl takip edilerek 317.540 katılımcıdan oluşan bir metanalizde depresyonun inmeye bağlı ölüm ve iskemik inme riskini artırdığı bulunmuştur (54). Sosyodemografik ve diğer inme risk faktörleri durumuna göre düzeltme yapıldıktan sonra 65 yaş ve üstü insanlarda bazal bir depresyon öyküsünün varlığı, inme riskini %32 artırmaktadır (55). Depresyonun, hipotalamik-hipofizer-adrenal aks işlevinin bozulmasına, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna, trombosit agregasyonuna yola açarak iskemik inme riskini artırdığı ileri sürülmektedir (56). Ev ve iş stresinin devamlı olması, iskemik inmeyle ilgili diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra iskemik inme riskini %31 oranında artırdığı bulunmuştur (57). Kronik anksiyetenin, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna, aritmi eşliğinde düşmeye, kalp hızında değişikliklere neden olarak iskemik inme riskini artırabileceği ileri sürülmektedir (58).

**Hiperlipidemi ve Apolipoprotein B/A1 Oranı:** Total kolesterol düzeyi artışı ile iskemik inme arasındaki ilişkiyi değerlendiren epidemiyolojik çalışmalar arasında ortak bir konsensus sağlanamamıştır. Bazı çalışmalar total kolesterol düzeyi artışının inme riskini artırdığını geriye kalan çalışmalarda ise anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur (30, 59-61). Total kolesterol düzeyi artışında olduğu gibi trigliserid düzeyi artışı ve iskemik inme ilişkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları da çelişkili bulunmuştur (62, 63). Artmış total kolesterol ve trigliserid düzeyinden farklı olarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol artışının iskemik inme riskini anlamlı bir şekilde artırdığı bulunmuş ve büyük damar ateroklerozu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (64). HDL-kolesterol düzeyinde azalma iskemik inme riskini artırmaktayken, HDL-kolesterol düzeyinde yükselme ise iskemik inme riskini azaltmaktadır (30, 65, 66). Apolipoproteinler, lipoproteinlerin spesifik taşıyıcı molekülleridir. Apolipoproteinler, enzimler için kofaktör görevi yapar, hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır ve lipoproteinlerin sekresyonunda rol oynarlar. A, B, C, D, E

şeklinde beş tane apolipoprotein alt grubu bulunmaktadır. Apolipoprotein A1, HDL-kolesterolün ana taşıyıcı proteinidir. Apolipoprotein B ise HDL-kolesterol dışındaki bütün lipoproteinlerin major taşıyıcı proteinidir. Apolipoprotein A1 düzeyi artışı iskemik inme riskini azaltırken, apolipoprotein B düzeyi artışı ise iskemik inme riskini artırmaktadır. Bundan dolayı plazmadaki apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranı bütün aterojenik lipoproteinlerin iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (22, 50, 67, 68).

**Böbrek Hastalıkları:** Kronik böbrek hastalığı(KBH) iskemik inme için yeni tanımlanan bir risk faktörü olup glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüklüğü ve albuminürinin iskemik inme riskini artırdığı bulunmuştur (69). GFR'nin 60 mL/dk altında olduğu KBH'li hastalarda iskemik inme riskinde %43 artış gözlenmiştir (69). GFR'de her 10 ml/dk düşüş başına iskemik inme riskinde %7'lik bir artış bulunmuştur (70). KBH tanısı olan hastalarda proteinüri ve albuminüri iskemik inme riski açısından GFR'den daha iyi belirteçlerdir (71). GFR düşüşü saptanmazsa bile diğer inme risk faktörleri dışlandıktan sonra proteinüri ve albüminürinin tek başına varlığı iskemik inme için anlamlı bir risk faktörü olup albuminüri düzeyi ile iskemik inme risk artışı doğru orantılıdır (71, 72).

**Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun (OUAS):** OUAS'ta uyku sırasında yinelenen apne/hipoapne ataklarına bağlı olarak noktürnal oksijen düşüşü gözlenir. Buna bağlı olarak oksidatif stres artışı, proinflamatuvar süreçlerin aktivasyonu, trombosit agregasyonuna neden olarak iskemik inme riskinde artışa neden olmaktadır (73). Ek olarak bu hastalarda DM ve insülin direnci, hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite ve koagülabilitede artış görüldüğünden iskemik inme riskinde artış olmaktadır. Aynı zamanda ileri evre OUAS hastalarında, gece oksijen saturasyonundaki ani düşmelere bağlı olarak kardiyak aritmiler, iletim blokları ve AF atakları iskemik inme riskini artırmaktadır (73, 74).

**İlaç Kötüye Kullanımı ve Madde Bağımlılığı:** Kokain, eroin, opioid, amfetamin, anabolik steroidler, semptomimetik pek çok ilaç/madde kan basıncında değişikliğe, ateroskleroza, kardiyak aritmi ve miyokardal infarkta, enfektif endokardite, hiperkoagülabiliteye neden olarak iskemik inme riskini artırmaktadır.

**Enfeksiyon:** Akut enfeksiyonlar inme için bir risk faktörü olduğu gibi sistemik enfeksiyonlara kronik maruz kalma durumu da potansiyel bir risk faktörü olarak



tanımlanmaktadır (22). Akut bir enfeksiyon sonrası ilk üç günde iskemik inme riski üç kat artmakta olup takip eden 90 gün içinde yavaş yavaş azalmaktadır (75). Bir akut faz reaktanı olan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) seviyesinin yüksek seyretmesi inme riskini 2-3 kat artırmaktadır (76). Kronik inflamatuvar hastalıklar olan romatoid artrit, sistemik otoimmün hastalıklar ve sistemik vaskülitler ve benzeri hastalıklarda iskemik inme riskinde artış gözlenmiştir (77).

**Hava Kirliliği:** Hem kısa süre hem de uzun süre hava kirliliğine maruz kalma iskemik inme riskini artırmakta olup gelişmekte olan ülkelerde inmelerin yaklaşık %29'unu kapsamaktadır (22, 30, 78). İnme riskini artıran havadaki partiküller arasında; ozon, sülfür dioksit, karbon monoksit, nitrojen oksit ve nitrojen dioksit gibi maddeler sayılabilir (79). Bu partiküllerin akut sistemik inflamasyona neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı, aterosklerozu artırdığı, trombosit agregasyonu yaparak iskemik inme riskini artırdığı ileri sürülmektedir (78, 79).

### 2.1.5. Kardiyembolik İnme

Kardiyembolik inme tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20- 30'unu oluşturur (80). Beynin geniş bölgelerine kan akımı sağlayan büyük intrakraniyal damar tıkanıklığı eğilimi göz önüne alındığında genellikle embolik olmayan iskemik inmelerden daha mortal seyreder ve morbiditeleri daha yüksektir (80, 81). Eşzamanlı veya ardışık farklı vasküler dağılımlardaki multipl kortikal infarktlar kardiyembolik inme için şüphe uyandırmalıdır (10). Posterior dolaşım iskemik inmeleri de sıklıkla kardiyembolizm sonucu ortaya çıkar (82). Ek olarak, meydana gelen distal kortikal iskemi göz önüne alındığında laküner inme ile karşılaştırıldığında kardiyembolik inmenin nöbetlere neden olma olasılığı daha yüksektir (80). Kardiyembolizm, bir iskemik enfarktüsün hemorajik transformasyonu meydana geldiğinde de oldukça olasıdır, bu da rekanalizasyon sonrası reperfüzyon hasarını düşündürür (8, 80).

### Kardiyembolik İnme Tanısal Yaklaşım

Akut kardiyembolik inme tanısı konulan bir hastada yaygın kullanımı nedeniyle nörogörüntülemeye kontrastsız beyin BT ile başlanmalıdır. Beyin BT serebral hemorajiyi ekarte eder ve hastada trombolitik tedavi uygunluğunun belirlenmesinde yardımcı olur (83). MRG, klinik olarak belirgin ve subklinik iskemik inmelerin saptanmasında, vasküler dağılımlarının ve kronik infarktların tanımlanmasında yardımcıdır. Beyin BT ile karşılaştırıldığında özellikle posterior

fossada küçük iskemi alanlarının tespitinde daha hassastır. Vasküler görüntüleme(karotis ultrasonografisi, beyin BT anjiyografi veya MRG anjiyografi), arter-arter embolisi gibi alternatif bir inme mekanizmasını keşfetmeye yardımcı olabilir (10). Yeni kardiyembolik inme tanısı konulan hastalarda bazal elektrokardiyogram (EKG) elde edilmelidir, ancak birçok hastada paroksizmal AF'yi tespit etmek için ritm holter veya olay kaydedici ile uzun süreli izleme gerek duyulacaktır (84). Temel laboratuvar çalışmaları hemogram, protrombin zamanı, aktive tromboplastin zamanı, tiroid fonksiyon testleri ve troponin seviyesini içerir (83). Özellikle ailede trombofili düşündüren veya vasküler risk faktörleri olmayan genç hastalarda hiperkoagülabilitate taraması yapılmalıdır (10). Transtorasik ekokardiyografi (EKO), kalp yapısını ve fonksiyonunu değerlendirmenin noninvaziv bir yolu olduğu için kardiyembolik inme değerlendirmesi için gereklidir (85). Transtorasik EKO aynı zamanda ajite salin enjeksiyonu ile birlikte kullanılarak, sağdan sola şantların saptanmasına izin verir (ör. patent foramen ovale ve atriyal septal defekt) (85). Transözofageal ekokardiyografi (TEE) transtorasik EKO'dan daha büyük prosedürel risk içermekle birlikte, aortik ark, sol atriyal apendiks, aort kapağı ve atriyal septumun değerlendirilmesinde daha üstün olduğu gösterilmiştir (86).

### **Atriyal Fibrilasyon**

AF, atriyal mekanik fonksiyonun bozulmasıyla koordine edilmemiş atriyal aktivasyon ile karakterize supraventriküler taşiaritmidir (87). EKG'de AF, atriyoventriküler iletim sağlam olduğunda düzensiz, sıklıkla hızlı ventriküler yanıt ile ilişkili amplitüd, şekil ve zamanlamaya göre değişen hızlı salınımlar gösteren fibrilasyonar ve düzensiz P dalgaları ile karakterizedir . AF en sık görülen önemli kardiyak aritmidir ve iskemik inmede beş kat risk artışına neden olan önemli bir risk faktörüdür (88). AF atriyumun ineffektif kasılmasına yol açarak sol atriyal genişlemeye neden olur. Bu durum kanın durmasına neden olur ve sol atriyum veya atriyal apendiks içinde pıhtı oluşumu ile sonuçlanır, daha sonra bu emboliler beyne ulaşarak şiddetli iskemik inmelere yol açar. Valvüler AF ve nonvalvüler AF olmak üzere iki tipi mevcuttur. Valvüler AF, bir protez kapak veya romatizmal mitral kapak darlığı durumunda meydana gelir. Nonvalvüler AF ise altta yatan yapısal kapak defekti olmadan ortaya çıkar. Nonvalvüler AF'ye atfedilebilen serebral emboli, iskemik inmelerin %13-26'sını oluşturur; bu oran yaşla birlikte artar (89, 90). Sürekli ve

paroksizmal AF tipleri mevcut olup, paroksizmal AF geri dönüşlü bir neden olmadan 30 saniyeden uzun süren AF'ye denir (87). Paroksizmal AF atakları da trombüs oluşumuna neden olur; bu nedenle, antikoagülasyon yaklaşımı paroksizmal AF hastalarında ve sürekli AF hastalarında benzer olmalıdır (10, 87).

Tromboprofilaksi almayan AF'li hastalarda yıllık inme riski yaklaşık %5'tir (91). Bu risk büyük ölçüde belirli bir hastanın sahip olabileceği diğer risk faktörlerine bağlıdır ve risk faktörlerinin sayısı arttıkça artar. AF hastaları için alınması gereken en önemli kararlardan biri, inmeyi önlemek için antikoagülasyonun endike olup olmadığıdır. Antikoagülasyonun kendisi hemoraji riski ile ilişkili olduğundan, bir hastada embolik riskin majör kanama riskini aşip aşmadığını tahmin etmek için risk sınıflandırma araçları geliştirilmiştir. Bu sınıflamalardan en yaygın kullanılanı CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skorlaması olup konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş ve üstü, diabetes mellitus, inme, vasküler hastalık, 65-74 yaş, cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyet) puanı baz alınarak hesaplanır (92, 93). Bu skorlamaya göre daha önce inme veya GIA öyküsü genellikle antikoagülasyon için yeterince yüksek yıllık bir risk oluşturur (Tablo 2.6).

**Tablo 2.6.** Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme riskini tahmin etmek için CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru-O'Carrol ve ark. (10)'ndan alınmıştır.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc Skoru	Yıllık İnme İhtimali(%)	Öneri
0	0	Tedavi yok
1	1.3	Antiagregan veya antikoagülasyon
2	2.2	Antikoagülasyon
3	3.2	Antikoagülasyon
4	4.0	Antikoagülasyon
5	6.7	Antikoagülasyon
6	9.8	Antikoagülasyon
7	9.6	Antikoagülasyon
8	6.7	Antikoagülasyon
9	15.2	Antikoagülasyon

<i>Congestive heart failure</i>	1 puan
<i>Hypertension</i>	1 puan
<i>Age <math>\geq</math> 75 years</i>	2 puan
<i>Diabetes mellitus</i>	1 puan
<i>Stroke/transient ischemic attack/thromboembolism</i>	2 puan
<i>Vascular disease(prior myocardial infarction, peripheral artery disease)</i>	1 puan
<i>Age 65-74 years</i>	1 puan
<i>Sex category(female)</i>	1 puan
<b>Maximum score</b>	<b>10 puan</b>

**Tablo 2.6.** “Devam” Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme riskini tahmin etmek için CHA2DS2VASc skoru-O’Carrol ve ark. (10)’ndan alınmıştır

Antikoagüle edilen hastalarda yıllık kanama riskini tahmin etmek için çeşitli skorlamalar mevcut olsa da, HAS-BLED (hipertansiyon, anormal karaciğer veya böbrek fonksiyonu, inme veya kanama geçmişi, değişken INR'ler, yaşlılık, kanama riskini artıran ilaçların kullanımı veya alkol kullanımı) skoru en yaygın kullanılanıdır (94, 95). Bu skorlama antikoagülasyonu durdurmak için tek neden olarak değil, klinik karar verme rehberi olarak hizmet etmelidir. Üç veya daha yüksek HAS-BLED skoru, hastanın kanama için yüksek risk altında olduğunu ve advers olayların yakından izlenmesi, sıkı INR kontrolü ve muhtemelen daha düşük bir antikoagülan dozu gerektiğini gösterir (92).

**Tablo 2.7.** HAS-BLED kanama riskini tahmin etme skoru- O’Carrol ve ark. (10)’ndan alınmıştır.

HAS-BLED Skoru	Yıllık Riski(%)	Kanama	HAS-BLED
0	1.13		<i>Hypertension</i> 1 puan
1	1.02		<i>Abnormal renal and/or liver function</i> 1 ya da 2 puan
2	1.88		<i>Stroke history</i> 1 puan
3	3.74		<i>Bleeding history</i> 1 puan
4	8.70		<i>Labile INR</i> 1 puan
			<i>Elderly(Age&gt;65 years)</i> 1 puan
			<i>Drugs or alcohol</i> 1 ya da 2 puan
			<b>Maximum score 9 puan</b>
$\geq$ 5	Yetersiz veri		

**AF'li Hastalarda Antitrombotik Tedavi, Antiagregan ve Varfarin Tedavisi:** Antitrombotik tedavi hem antitrombosit ajanları hem de antikoagülanları içerir. Antitrombotik ilaçlar sol atriyumda trombositten zengin trombotik pıhtı oluşumunu azaltır, böylece AF'li hastalarda inme ve sistemik embolizasyonu önler. 2900 katılımcıdan oluşan bir meta-analizin sonuçlarına dayanarak varfarin, göreceli inme riskini plaseboya kıyasla %62 azaltır, birincil korunma için yılda %2,7 ve ikincil korunma için %8,4 mutlak risk azalması sağlar (96). Aksine, 3119 katılımcıdan oluşan başka bir meta-analizde plaseboya kıyasla aspirinin inme insidansını %22 azalttığı birincil korunma için yılda %1,5 ve ikincil korunma için %2,5 mutlak risk azalması sağladığı bulunmuştur (96). Aynı zamanda birkaç büyük prospektif çalışma ve meta-analiz de ise varfarinin yüksek riskli AF hastalarında inme önlenmesinde aspirinden daha üstün olduğunu ve %36'lık nispi risk azalması sağladığı gösterilmiştir (96). Genel olarak, akut bir koroner sendrom veya stent takılma işlemi haricinde, net bir fayda sağlayamadan artan kanama riski nedeniyle varfarin (veya yeni oral antikoagülanlardan biri) ve aspirin birlikte kullanılması önerilmez (97). Oral antikoagülasyon kontrendikasyonları olan hastalar için ise aspirin monoterapisi genellikle tercih edilen tedavi yöntemidir (97). Aspirine klopidogrel eklenmesi inmenin önlenmesinde ek fayda sağlayabilmekle birlikte artan kanama riski ile de ilişkili bulunmuştur (98). Amerikan Kalp Derneği / Amerikan İnme Derneği kılavuzları, oral antikoagülan alamayan AF ve önceki inmeli hastalarda aspirin tedavisine klopidogrel eklemeyi düşünmenin “makul olabileceğini” belirtmektedir (97).

Varfarin tedavisi hemoraji riskinde artışa ek olarak, başlangıçta haftalık sonra da aylık kan izlemi gerektiren INR 2-3 arasında tutulacak şekilde dar bir terapötik pencereye sahiptir (99). INR 2'nin altına düştüğü gibi inme riski hızla artar. Klinik uygulamalarda ve en saygın çalışmalarda, varfarin kullanan hastalarda INR'nin terapötik aralıkta olduğu sürenin %55-66 olduğu tahmin edilmektedir (92).

**Yeni Oral Antikoagülan(YOAK) Tedavisi:** Aralık 2016'dan beri, nonvalvüler AF'de iskemik inmenin önlenmesi için üç faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) ve bir doğrudan trombin inhibitörü (dabigatran) olmak üzere dört ilaç ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onay almış durumdadır (100-103). Tüm bu YOAK'ların varfarinden daha düşük etkili olmadığı

saptanmıştır. Ek olarak, varfarin ile karşılaştırıldığında hemoraji riskleri daha düşük bulunmuştur. Dabigatran, rivaroksaban ve edoksaban grubunda daha fazla gastrointestinal hemoraji tespit edilmiştir. Apiksaban ile tedavi edilen hastalarda ise apiksabanın inmeyi önlemede varfarinden daha üstün olduğu, aynı zamanda daha düşük mortalite ve daha az hemoraji ile sonuçlandığı bulunmuştur.

YOAK'lar bazı hastalarda varfarine alternatif olarak düşünülebilir. Sabit dozlama, hızlı etki başlangıcı, daha az ilaç etkileşimi, diyet kısıtlamasının ve laboratuvar izleminin olmaması avantajları arasında sayılabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir ve şiddetli böbrek yetmezliği mevcut ise YOAK'lardan tamamen kaçınılmalıdır. Yüksek maliyet, günde birden fazla kullanım, renal doz ayarlaması, kısa yarı ömürlerinin olması, hemoraji durumunda antidotlarının olmaması dezavantajları arasında sayılabilir. Yakın zamana kadar YOAK'lar için antidot bulunmazken, dabigatran antidotu idarucizumab yeni kullanılmaya başlanmıştır (104). Akut inme kılavuzları, son 48 saat içinde YOAK alan hastaların, normal direkt faktör Xa aktivitesi, ekarin pıhtılaşma süresi ve trombin zamanı öğrenilmedikçe, akut inme durumunda bu hastaların trombolitik tedavi için uygun olmadığını söylemektedir (105). Oral antikoagülan tedavi Tablo 2.8'de detaylı bir şekilde özetlenmiştir.

**Tablo 2.8.** Oral antikoagülan tedavi özeti- O'Carrol ve ark. (10)'ndan alınmıştır.

	<b>Warfarin</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroksaban</b>	<b>Apiksaban</b>	<b>Edoksaban</b>
<b>Mekanizma</b>	Vitamin K antagonistisi	Direk trombin inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü
<b>Doz</b>	Değişken	150mg günde 2 kez	20 mg/gün	5 mg günde 2 kez	60 mg/gün
<b>Renal Dozlama</b>		75 mg günde 2 kez	15 mg/gün	2.5 mg günde 2 kez	30 mg/gün
<b>Yarılanma Ömrü</b>	20-60 saat	12-17 saat	5-9 saat	12 saat	10-14 saat
<b>Pik Konsantrasyon Zamanı</b>	24-72 saat	1-2 saat	2-4 saat	3-4 saat	1-2 saat

<b>Antidotu</b>	K vitamini, İdarucizumab, yok taze donmuş hemodiyaliz, plazma, aktif kömür. protrombin kompleks konsantresi.	yok	yok	Yok
-----------------	---	-----	-----	-----

**Tablo 2.8.** “Devam” Oral antikoagülan tedavi özeti- O’Carrol ve ark. (10)’ndan alınmıştır.

**Akut İnme Sonrası Antikoagülyasyon:** Akut iskemik inme sonrası, özellikle büyük bir hemisferik enfarktüstten sonra, hemorajik transformasyon riski tekrarlayan tromboembolizmin önlenmesi için acil başlatılan antikoagülyasyonun yararından daha yüksek bulunmuştur (100-103). Bu yüzden mevcut kılavuzlar, AF ile ilişkili iskemik inme başladıktan sonra oral antikoagülyasyonun ne zaman ve nasıl başlayacağı konusunda kesin ve birbirleriyle tutarlı bilgiler içermemektedir. “1–3–6–12 gün kuralı”, 2013 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Kalp Ritmi Derneği tarafından büyük enfarktlerin küçük enfarktlerden daha fazla hemorajik transformasyon yaptığıında dair kanıtlar nedeniyle başlatılmıştır (106). Amerikan Kalp Derneği / Amerikan İnme Derneği'nin iskemik inmeli hastaların erken yönetimi hakkındaki 2018 kılavuzu ise, nörolojik semptomların başlamasından 4-14 gün sonra oral antikoagülyasyona başlanmasını önermektedir (107). Bu yüzden akut inme ve altta yatan AF olan çoğu hasta için, semptomların başlamasından sonraki 14 gün içinde oral antikoagülyasyon başlatmak mantıklıdır, ancak kesin zamanlama net değildir ve sıklıkla klinik uygulamalara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Oral antikoagülan tedavi başlanana kadar aspirin tedavisi uygulanmalıdır (10).

**Gizli Atrial Fibrilasyonda Monitorizasyon:** Paroksizmal AF asemptomatik olduğundan ve sıklıkla ilk olarak akut embolik inme ile başvurduğunda tespit edildiğinden yakalanması zor olabilir. Akut inme durumunda normal bir EKG, olaydan önce paroksizmal AF olasılığını dışlamadığı gibi 24-48 saatlik Holter monitörlerinde de paroksizmal AF fark edilmeyebilir (108). ABD kılavuzları, kriptojenik inme veya GIA'lı tüm hastalara ilk vasküler olaydan sonraki 6 ay içinde yaklaşık 30 gün ritim monitorizasyonu önermektedir (97). Holter cihazı, olay kaydedici cihazlar ve implante edilebilir olay kaydediciler gibi genişletilmiş kardiyak

izlem için çeşitli seçenekler mevcuttur. Akut inme veya GIA hastalarının yaklaşık %10'unun hastaneye yatışları sırasında yeni AF tanısı aldığı düşünülmektedir (92).

### **Kardiyoembolik İnme İlişkili Valvüler Kalp Hastalıkları**

Kapak kalp hastalığı olan hastalarda kardiyoembolizm riski, hastalıklı kapağın yeri, hastalığın şiddeti ve altında yatan patoloji (örn: enfeksiyon, malignite, inflamasyon) dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Kardiyak nedenler, embolizm için nispi eğilimlerinin kanıtlarına dayanarak yüksek riskli ve orta riskli iki ana gruba ayrılmıştır (Bkz. Tablo 2.3). Yüksek riskli hastalar, inme geçiren ve sebebi anlaşılamayan AF'li hastalarda olduğu gibi antitrombotik tedaviye aday olabilir. Yüksek riskli grup arasında prostetik kapak hastalığı, infektif endokardit, nonbakteryel infektif endokardit, orta ve ciddi mitral stenoz ilişkili AF sayılabilir (10).

### **2.1.6. Nörogörüntüleme**

Akut inme şüphesi mevcut bütün hastalarda acil nörogörüntüleme, klinik olarak birbirinden ayırt edilemeyen iskemik inme ve hemorajik inme ayırımı yapmasının yanında inmeyi taklit eden diğer hastalıklar hakkında fikir sağlaması bakımından gereklidir. Serebral BT, klinik olarak akut inme şüphesi taşıyan bütün hastalara uygulanması gereken ilk tetkik olmalıdır. İskemik inmeden başka benzer klinik tabloyu oluşturabilecek hipertansif kanama, subaraknoid kanama, subdural kanama, kitle içine kanama, tümör, vasküler malformasyon veya venöz oklüzyon serebral BT'de dışlanabilir. Erken dönemde serebral BT genellikle normaldir ve ilk tetkik olarak tercih edilmesinin amacı intraserebral kanama olasılığının dışlanmasıdır. Serebral BT'de akut iskemik inmenin erken bulguları; tromboze olan arterde hiperdens görünüm, gri/ beyaz cevher ayırımının kaybolmaya başlaması, parankimal hipodansite, sulkal silinme ve kitle etkisidir. Ekstrakranial ve intrakranial nörovasküler damarların, özellikle de proksimal oklüzyonlarını; serebral BT anjiyografi, dijital substraksiyon anjiyografisine (DSA) yakın başarı oranlarıyla tespit edebilmektedir. Serebral BT anjiyografi, arkus aortadan başlanarak vertekse kadar ince kesit olarak elde edilmelidir. Serebral BT anjiyografi, endovasküler tedavi kararının değerlendirilmesinde, vasküler malformasyon ve venöz oklüzyon tespitinde önemli bilgiler sağlamaktadır (109).

İskemik inmenin ilk 3-6 saatlik döneminde patolojik bulguların serebral BT ile tespit edilme şansı düşüktür. Bu zaman diliminde akut iskemik inmenin ortaya



konmasında MRG tetkiki, özellikle de difüzyon ağırlıklı görüntülemeler standart hale gelmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeler, akut iskemi varlığını dakikalar içinde ortaya koyabilmektedir. Gradyent eko MRG sekansı sayesinde, hiperakut dönemdeki kanamayı tespit etmede serebral BT ile serebral MRG benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Gerektiğinde, penumbra varlığını göstermek için perfüzyon serebral MRG, intrakranyal majör arteryal yapıların değerlendirilmesi için de serebral MRG anjiyografiden de yararlanılabilmektedir (109).

### **Nörogörüntüleme Beyaz Cevher Değişiklikleri**

Serebral beyaz cevher değişiklikleri, özellikle vasküler risk faktörleri olan yaşlı bireylerin BT ve MRG taramalarında sıklıkla gözlenir. Serebral beyaz cevher değişiklikleri, periventriküler ve sentrum semiovaleyi içine alan bölgelerde BT'de bilateral, düzensiz veya dağınık hipodensite alanları, T2 ağırlıklı MRG taramalarında ise hiperintens olarak görülür. Bu lezyonların düzensiz sınırları vardır ve belirli vasküler bölgeleri takip etmezler. Beyaz cevher değişikliklerinin gelişim mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır, ancak birkaç histopatolojik korelasyon bildirilmiştir. Bunlar arasında genişlemiş perivasküler (Virchow-Robin) boşluklar, artmış hücre içi ve hücre dışı su içeriğine bağlı myelin ve aksonların dejenerasyonu, glioz ve hatta enfarktüs sayılabilir. Beyaz cevher değişikliklerinin klinik önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok serebrovasküler risk faktörü ile beyaz cevher değişiklikleri arasında bir ilişki vardır. Hipertansiyon dışında en güçlü risk faktörlerinden biri yaş olduğuna inanılmaktadır (110).

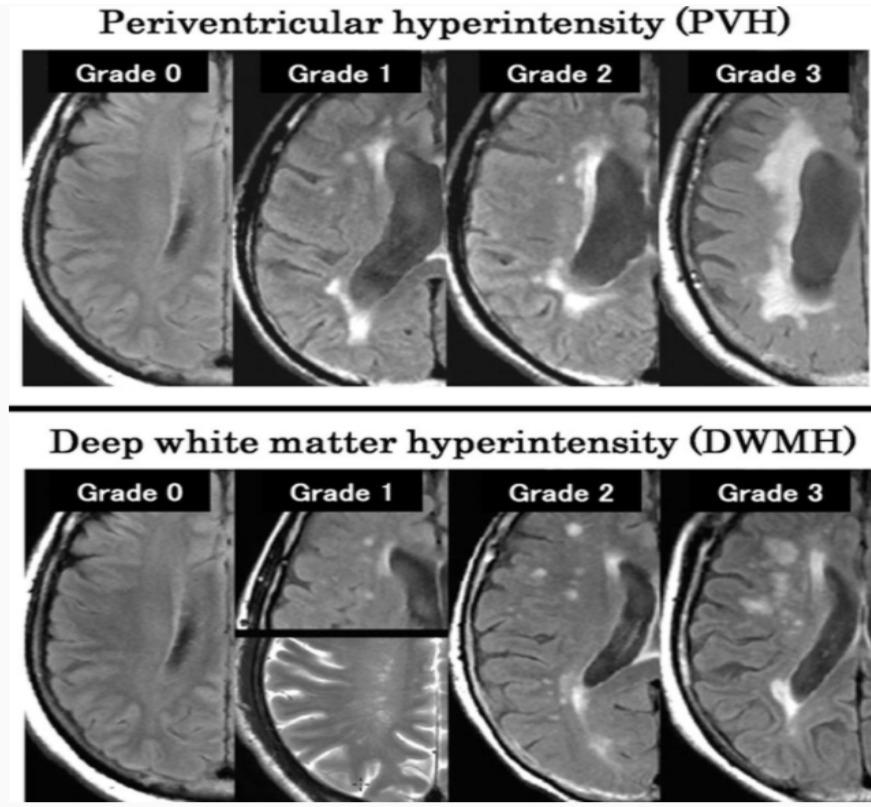
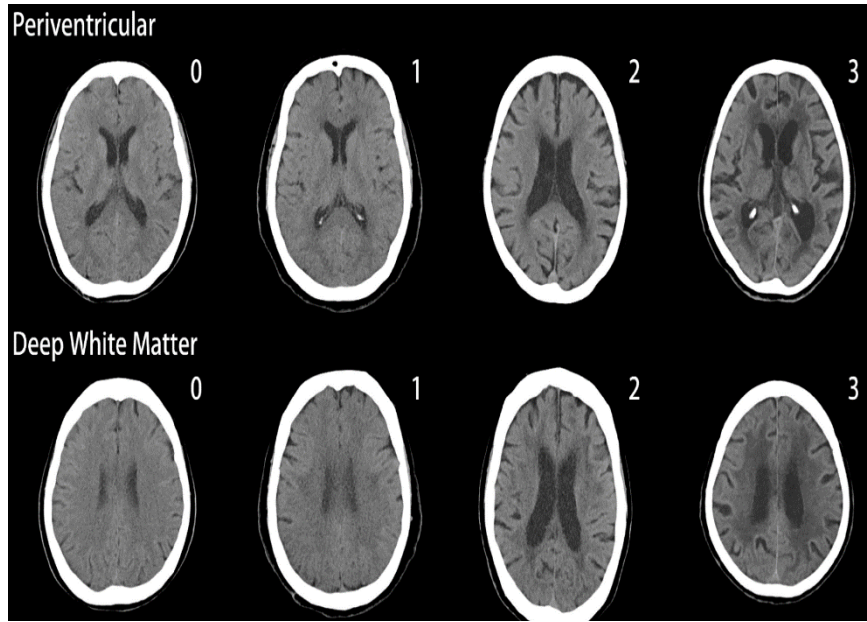
MRG taramalarında beyaz cevher değişikliklerinin görsel olarak değerlendirilmesi için çeşitli derecelendirme ölçekleri mevcuttur. Benzer şekilde, serebral BT için de bir dizi derecelendirme ölçeği mevcuttur. Fakat bazı hastaların MRG kontrendikasyonu taşımaları, hem serebral BT hem de serebral MRG taramalarına uygulanabilen ölçek arayışları hız kazanmıştır (110). Hem serebral BT hem de serebral MRG'ye uygulanabilen ilk ölçeği Van Swieten geliştirmiştir (111). Van Swieten tarafından tasarlanan bu ölçek, BT ve MRG taramaları için farklı kriterler kullanır ve bu nedenle ilgili modaliteler için farklı hassasiyetlere yol açtığından günümüzde sık kullanılmamaktadır. Günümüzde en sık kullanılan, hem serebral BT'ye hem de serebral MRG'ye uygulanabilen iki ölçek; modifiye edilmiş Fazekas ölçeği ve Avrupalı bilim insanları tarafından geliştirilen görsel yaşla ilgili beyaz

cevher değişim derecelendirme ölçeğidir (Tablo 2.9) (112, 113). Fazekas ölçeğinde, beyaz cevher değişikliklerinin derecesi periventriküler. beyaz cevher değişiklikleri ve derin beyaz cevher değişiklikleri olarak 4 puanlı bir ölçekte derecelendirilir (Şekil 2.2). Fazekas ölçeği ilk olarak 1987'de beyaz cevher T2 hiperintens lezyonlarının miktarını basitçe ölçmek için geliştirilmiştir. (114). Daha sonra modifiye Fazekas ölçeği BT ve MRG'de basitliği ve uygulanabilirliği nedeniyle beyaz cevher değişiklikleri için en sık kullanılan ölçek olmuştur (112, 114).

**Tablo 2.9.** Serebral MRG ve BT için yaşı bağlı beyaz cevher değişim derecelendirme ölçeği-Wahlund ve ark. (113)'ndan alınmıştır.

<b>Beyaz Cevher Lezyonları</b>	
0	Lezyon yok
1	Fokal lezyonlar
2	Lezyonların birleşmeye başlaması
3	Tüm bölgenin yaygın katılımı
<b>Bazal Ganglion Lezyonları</b>	
0	Lezyon yok
1	1 fokal lezyon
2	>1 fokal lezyon
3	Konfluent Lezyonlar

MRG'de beyaz cevher değişiklikleri, T2 veya FLAIR sekanslarında  $\geq 5$  mm parlak lezyonlar olarak tanımlandı. BT'deki lezyonlar,  $\geq 5$  mm'lik hipodens alanlar olarak tanımlandı.

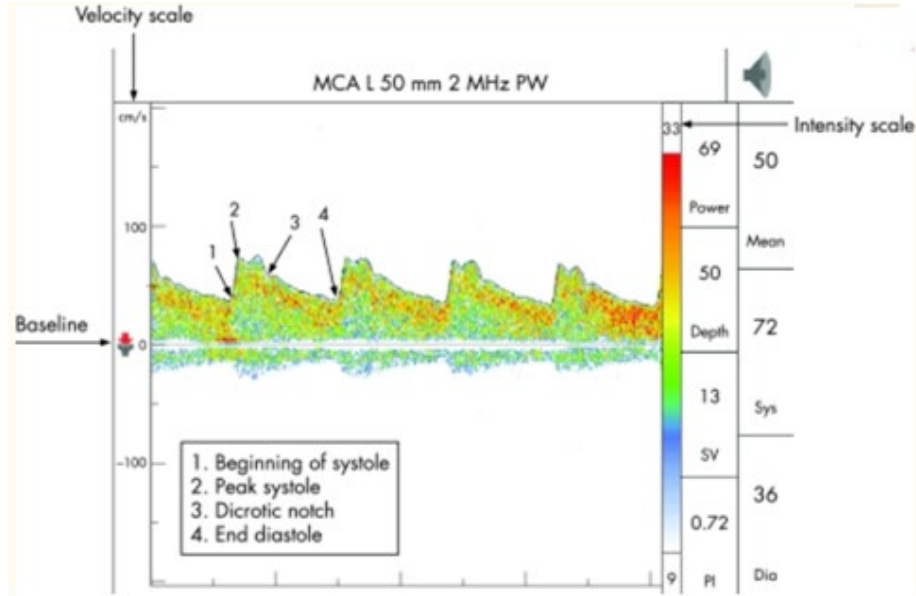


**Şekil 2.2.** Serebral BT ve MRG’de modifiye edilmiş Fazekas Skalası(114-116)

## 2.2. Transkranyal Doppler Ultrasonografi

TCD ultrasonografi, beynin bazal arterlerinde kan akışı karakteristiklerinin ve serebrovasküler hemodinamiğin nispeten ucuz, noninvaziv gerçek zamanlı bir ölçümünü sağlar (117). İnvaziv olmaması, nispeten ucuz olması, taşınabilir makinelerle gerçekleştirilebilmesi, uzun süreler boyunca izlemeye izin vermesi, yüksek bir çözünürlüğe sahip olması TCD'yi dinamik serebrovasküler yanıtları incelemek için ideal tetkik yapmaktadır (118).

TCD ultrasonografi Doppler etkisi prensibine dayanmaktadır. Bu prensibe göre, Doppler probundan yayılan ultrason dalgaları kafatası kemiklerini geçerek intraserebral damarlar içindeki eritrositlerin hareket ettirilmesiyle yansıtılır. "Doppler kayma frekansı" olarak adlandırılan yayılan ve yansıyan dalgalar arasındaki frekans farkı, hareketli eritrositlerin hızı (kan akış hızı) ile doğru orantılıdır. Damar içindeki kan akışı laminer olduğundan, elde edilen Doppler sinyali, TCD monitöründe tek tek eritrosit hız dağılımının spektral bir görüntüsünü oluşturan farklı Doppler frekans değişimlerinin bir karışımını temsil eder (Şekil 2.3). Spektral analiz, daha sonra kan akış hızı ölçümlerinin yanı sıra, kan damarı içindeki akışın birkaç başka özelliğini elde etmek için de kullanılabilir. Bu spektral analizden elde edilen spesifik parametreler arasında pik sistolik hız ( $V_s$ ), diyastol sonu akım hızı ( $V_d$ ), akselerasyon süresi, pulsatilite indeksi ( $PÍ$ ) ve zamana oranlı ortalama maksimum hız ( $V_{mean}$ ) sayılabilir (119).  $V_{mean}$ , pik akım hızlarının sürekli trasesi olup çoğu TCD cihazında otomatik olarak hesaplanır ve görüntülenir. Hız/zaman eğrisinde tepe nokta sistolik hızı, alttaki nokta ise diyastolik hızı yansıtır .



**Şekil 2.3.** Orta serebral arterin spektral Doppler frekans gösterimi örneği-Sarkar ve ark. (120)'ndan alınmıştır.

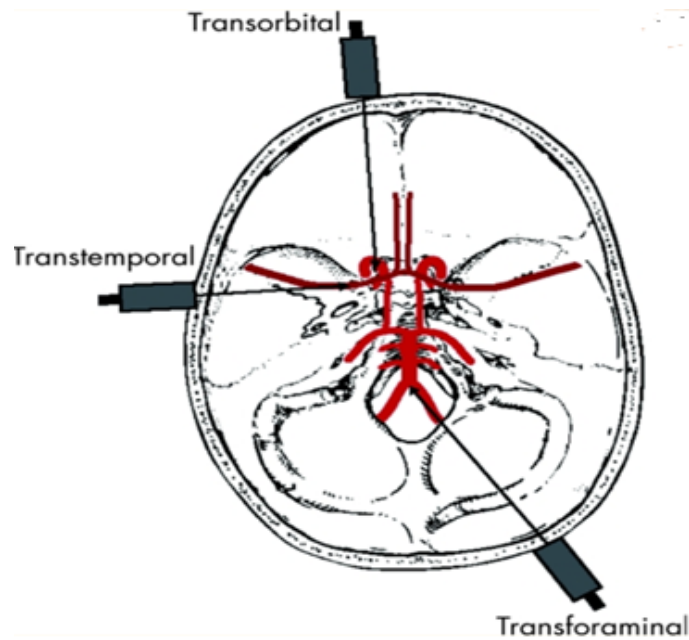
Bazı fizyolojik değişkenler, TCD ile ölçüm yapıldığında kan akış hızını etkileyebilir. Bu değişkenlerin en önemlileri arasında yaş, cinsiyet, hematokrit değeri, viskozite, kan karbondioksit düzeyi, vücut sıcaklığı, kan basıncı düzeyi, zihinsel veya motor aktivite sayılabilir (117). Bu nedenle, bir TCD çalışması sırasında, kan akış hızındaki ölçülen farklılıkların bu değişkenler bağlamında yorumlanması önemlidir. TCD çalışması hasta istirahatetken yapılmalı ve hastalar hareket etmemeli ve konuşmamalıdır (117).

Günümüzde non-dupleks (görüntüleme yapmayan) ve dupleks (görüntüleme yapan) olmak üzere iki farklı tip TCD cihazı mevcuttur. Günümüzde daha sık kullanılan non-dupleks TCD cihazlarında arterler kör bir şekilde sesli Doppler kayması ve spektrum görüntüleme analizine dayanılarak tanımlanır (121). Spesifik damar belirlenmesi ise, tercih edilen kranial pencere, probun yönü, probun derinliği, kan akış yönü, distal internal karotis arter ile olan ilişki ve göz açma-kapama, common karotis arter basısı gibi belirli manevralara yanıtı göre belirlenir (121).

TCD çalışması 2 MHz frekanslı ultrason probu kullanılarak yapılır. Ekstrakraniyal Doppler çalışmalarında kullanılan yüksek frekanslı probun kafa içi ölçümler için geçerli değildir, çünkü yüksek frekans dalgaları kafatasından yeterince

geçemez. Daha düşük frekanslı bir prob kullanmaya ek olarak, serebral arterlerin değerlendirilmesi sadece kafatasının akustik pencereler olarak adlandırılan daha ince bölgelerinden değerlendirme yapılarak mümkün olmaktadır. Bu nedenle, serebral arterlerin akustik pencerelere göre anatomik konumuna ve çeşitli arterler için kan akış hızlarına aşinalık, dupleks olmayan mod aracılığıyla doğru kan akışı ölçümleri için kritik öneme sahiptir.

Transtemporal, transorbital, submandibular ve suboksipital olmak üzere genel olarak dört ana akustik pencere tanımlanmıştır (Şekil 2.4) (121-123). Her pencerenin farklı arterler ve endikasyonlar için benzersiz avantajları olmasına rağmen, tam bir TCD çalışması dört pencerenin tümünden ölçümleri içermeli ve Willis çemberinin her ana dalında çeşitli derinliklerde kan akışının seyri değerlendirilmelidir (117). Willis çemberinin spesifik arterleri aşağıdaki kriterler kullanılarak tanımlanır; belirli bir akustik pencerede probun göreceli yönü, proba göre kan akışının yönü, insonasyon derinliği, anterioru posterior dolaşımdan ayırmanın mümkün olmadığı durumlarda ise karotis kompresyonu veya vibrasyonun kan akışı yanıtı kullanılabilir (117).



**Şekil 2.4.** Transkraniyal Doppler transtemporal, transorbital ve transforaminal pencerelerde prob yönü ve kullanımı-Sarkar ve ark. (120)'ndan alınmıştır.

Dört akustik pencere arasından en sık kullanılanı transtemporal penceredir. Transtemporal pencereden distal internal karotis arter, orta serebral arter, anterior serebral arter ve proksimal posterior serebral arter değerlendirilebilir. Distal vertebral arterler ve baziler artere transforaminal pencereden, distal internal karotis ve oftalmik artere erişim ise transorbital pencereden sağlanabilir (118). En son teknoloji TCD ultrason ekipmanları kullanılsa bile, akustik bir pencere olmaması nedeniyle hastaların yaklaşık %10'unda intraserebral damarları başarılı bir şekilde görüntülemek imkansızdır (118).

### 2.2.1. TCD'nin Klinik Kullanımları

TCD, intrakranial ve ekstrakranial vasküler patolojik durumlar ve bu vasküler patolojik durumların serebral hemodinami üzerine olumsuz etkileri hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlar (118). TCD ultrasonun başlıca kullanım alanları Tablo 2.10'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.10.** Transkraniyal Doppler ultrasonun başlıca kullanım alanları-Purkayastha ve ark. ile Markus ve ark. (117, 118)'ndan alınmıştır.

<b>İntrakraniyal stenozun tespiti</b>
Ateromatöz stenoz
Akut inme
Orak hücreli anemi
Subaraknoid hemoraji
<b>Kollateral akımın değerlendirilmesi</b>
<b>Dinamik serebrovasküler yanıtların hesaplanması</b>
Karbondioksit reaktivitesi
Dinamik otoregülasyon
Vazonöral <i>coupling</i>
<b>İntraoperatif monitörizasyon</b>
Karotid endarterektomi
Kardiyopulmoner bypass
<b>Embolik sinyal saptama</b>

### 2.2.2. *Breath Holding Testi*(BHT)

Normal bireylerde serebral kan akımı, perfüzyon basıncında bir düşüş olduğunda yeterli serebral kan akışı serebral arteriollerin vazodilatasyonu ile dengelenmektedir. Bu serebrovasküler rezerv, vazodilatör bir uyarana cevap olarak ortaya çıkan serebral kan akışındaki değişiklik ölçülerek tahmin edilebilir; en yaygın vazodilatör olarak karbondioksit(CO<sub>2</sub>) veya intravenöz asetozolamid kullanılarak hesaplanmaktadır. Hemodinamik olarak perfüzyonu bozulmuş dokunun kan akımı maksimum veya maksimuma yakın dilate arteriyoller tarafından sağlandığına ve bu nedenle ek vazodilatör uyarılarına yanıt olarak daha fazla genişleyemediğine inanılmaktadır. Serebral kan akımındaki bu değişiklik, orta serebral arter kan akım hızındaki değişiklikleri ölçmek için TCD ultrasonografi kullanılarak ölçülebilir. Nefes tutma sırasında meydana gelen CO<sub>2</sub> artışının vazodilatör uyarı olarak kullanılabilir. *Breath holding* testi, normal bir inspiratuar nefes sonrası yapılmaktadır. Bu yöntemle CO<sub>2</sub> verilmesi veya CO<sub>2</sub> konsantrasyonlarının ölçülmesi gerekmemektedir (124).

Serebrovasküler reaktivite ölçümü için BHT ilk olarak Ratnatunga & Adishesiah tarafından gösterilmiş ve klinik olarak karotis arter hastalığı olan semptomatik hastalarda kan akım hızı TCD ile ölçülerek inme riskini değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu çalışmada nefes tutma süresi vazoaktif uyarının kuvveti olarak kabul edilmiş aynı zamanda serebral kan akımı değişimi verilen uyarının şiddetine göre hesaplanarak “*breath holding indeksi*” (BHI) oluşturulmuştur (125).

Bu yaklaşımdaki ana sorun nefes tutma süresi ile kan akım hızını kontrol eden gerçek parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) uyarımı arasındaki kalıcı ilişkidir çünkü nefes tutma süresi PaCO<sub>2</sub>'deki gerçek değişikliği belirleyen birkaç faktörden sadece biridir. Diğer faktörler arasında hastanın metabolik hızı, akciğerlerin büyüklüğü (yaş, cinsiyet, boy, karın çevresi, vücut pozisyonu, obstrüktif ve diğer akciğer hastalıklarının varlığı vb.) ventilasyon öyküsü ve hastanın test öncesi inspirasyon ya da ekspirasyon yapması sayılabilir. Son olarak, nefes tutma süresi hastalar arasında oldukça değişkendir ve dört kattan fazla değişkenlik gösterebilmektedir (125).

BHT sessiz bir odada, hasta yatar pozisyonunda iken, herhangi bir görsel ya da işitsel stimulusun olmadığı durumlarda yapılır. Temporal kemik pencerelerine



yerleştirilen iki çift 2-MHz transdüseri, orta serebral arterlerde (OSA) iki taraflı ortalama akım hızı ölçümü elde etmek için kullanılır. İntratorasik basınç artışından kaçınmak için derin nefes sonrası BHT yapılmamalıdır. Testten önce hastaların iki dakika boyunca normal oda havasında nefes alıp vermeleri istenir. Bu şekilde nefes almaları sağlanan hastalara en az 30 saniye süre ile nefeslerini tutmaları istenir ve BHİ hesaplanır. İndeks, nefes tutma sırasında meydana gelen ortalama kan akış hızındaki yüzde artışın, bireylerin normal bir inspirasyondan sonra nefesini tuttıkları süreye (saniye) bölünmesiyle elde edilir (124, 126).

BHİ: Nefes tutma sonunda ortalama kan akış hızı(OAH) - dinlenme OAH / (dinlenme OAH) × 100 / saniye nefes tutma

### 2.3. Serebrovasküler Reaktivite

Serebrovasküler yatak arteriyel PaCO<sub>2</sub>'deki değişikliklere son derece duyarlıdır. Karbondioksit artışı arteriyoler vazodilatasyona neden olur ve bu da büyük serebral arterlerde kan akış hızının artmasına neden olur. Öte yandan, CO<sub>2</sub> düzeyinde azalma ise arteriyoler vazokonstriksiyona bağlı serebral kan akış hızının düşmesine neden olur. Ventilasyondaki değişiklikler (hiperventilasyon, hipoventilasyon, nefes tutma vb.) ve asetazolamid gibi ilaçların kullanımı da serebral kan akış hızında CO<sub>2</sub> aracılı değişikliklere neden olabilir. Serebral vazoreaktivite, serebral kan akış hızındaki yüzde değişikliklerin PaCO<sub>2</sub>'deki değişikliklere oranını açıklar (117).

$$\text{CO}_2\text{'e bağlı Serebrovasküler Reaktivite} = \Delta\text{CBV}/\Delta\text{PETCO}_2$$

Klinik açıdan bakıldığında, TCD tarafından değerlendirilen serebrovasküler reaktivitenin bozulması; obstrüktif ve santral uyku apnesi, karotis arter stenozu, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve serebral iskemik olaylar gibi patolojilerle ilişkilendirilmiştir (127-129).

Wijnhoud ve ark. (130) tarafından yapılan bir çalışmada ateroskleroz yapan kardiyovasküler risk faktörlerinin yakın zamanda GİA veya iskemik inme geçiren hastalarda beyindeki büyük arterlerdeki akış hızları ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. OSA'daki kan akış hızı yaşla birlikte azalır ve erkeklerde kadınlardan

daha düşük bulunmuştur, total serum kolesterolü ile birlikte artar ve diyabet hastalarında diyabetik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada serebrovasküler reaktivite hipertansif hastalarda daha düşük bulunmuştur ve toplam serum kolesterolünün artmasıyla azaldığı gözlenmiştir. Diyabeti ve sigara içiciliği bu çalışmada serebrovasküler reaktivitede istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamıştır (130).

İskemik inme hastaları üzerinde Uzuner ve ark.'nın (131) yaptığı çalışmada, tek taraflı serebrovasküler iskemik olayların, OSA bölgesinde akut iskemik olayları olan hastalarda her iki OSA'da kan akışını etkileyebileceğini ve major inmenin aksine laküner inmeli hastalarda nörovasküler reaktivitenin korunduğu bulunmuştur. İskemik inme hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, akut kortikal ve subkortikal beyin enfarktalarında serebral reaktivitede farklılıklar gösterilmiştir. Kortikal enfarktüsü olan hastalarda serebral reaktivite daha düşük bulunmuştur. İnmenin akut fazındaki serebral reaktivite değerleri inme şiddeti ile korelasyon göstermemiştir (132).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

Bu çalışma, Ocak 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜ) Nöroloji Anabilim Dalı servisine yatışı yapılan ya da polikliniğine başvuran, DSÖ kriterlerine göre iskemik inme tanısı konulan ve yapılan araştırmalarda iskemik inme etyolojisi nonvalvüler kardiyembolik inme olarak tespit edilen, 18 yaş üstü 80 hasta ve 19 kontrol grubu araştırmaya dahil edilmiştir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış, 14 Şubat 2019 tarihli ve sayı 26 Etik Kurul kararı ile bu çalışma onaylanmıştır. Yazılı ve sözlü bilgilendirme yapıldıktan sonra yazılı onam formunu imzalayan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### Araştırmaya dahil olma kriterleri

- 18 yaş üstü non valvüler kardiyembolik inme tanısı konulan ve oral antikoagülan başlanan hastalar

#### Araştırmaya dahil olmama kriterleri

- Valvüler kardiyembolik inme
- Ekstrakranyal ya da intrakranyal orta serebral arterde %50 ve üzerinde stenoz saptanması
- BHT uyumunu bozacak sensoryal afazi, global afazi gibi lisan fonksiyonlarının olmaması
- Malign inme nedeniyle kooperasyonu olmayan hastalar
- Ek hastalıklarının BHT yapılmasına engel teşkil etmesi (cihaz kullanan KOAH tanılı hastalar gibi)
- TCD için temporal kemik penceresi uygun olmayan hastalar
- TCD işlemi sonrasında bir yıllık takibe uyumu olmayan hastalar

#### 3.2. Yöntem

Başvuru anında hastaların anamnezi alınarak fizik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, serebrovasküler hastalık risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, trombolitik tedavi ya da endovasküler tedavi alıp

almadıkları sorgulanmıştır. Başvuru anında çekilen serebral BT'ye görsel bakılarak tüm hastalar Fazekas skalasına göre derecelendirilmiştir. Beyin boyun BT anjiyografi ya da Doppler Ultrasonografi(USG) ile ekstrakranyal ve intrakranyal major damarlar değerlendirilmiştir. Tüm hastalara başvuru anında EKG çekilmiş, EKG'de bazal ritim AF olarak değerlendirilenlere transtorasik EKO planlanmış, EKG'de bazal ritim sinüs olarak değerlendirilenler ise üç kez yapılan 24 saatlik ritim holter de paroksizmal AF saptananlara transtorasik EKO planlanmış, EKO'da nonvalvüler AF düşünülen hastalara tarafımızca oral antikoagülan başlandıktan sonra *Multidop X4/TCD8(DWL Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Germany)* kullanılarak BHT gerçekleştirilmiştir. Başvuru anında hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri çalışılmış ve yeni oral antikoagülan tedavi başlanan hastalarda tedavi GFR düzeyine göre düzenlenmiştir. Nonvalvüler AF tanısı konulup tarafımızca antikoagülan tedavi başlanan hastalar bir yıl boyunca serebral hemoraji ve diğer hemorajik komplikasyonlar açısından takip edilmiştir.

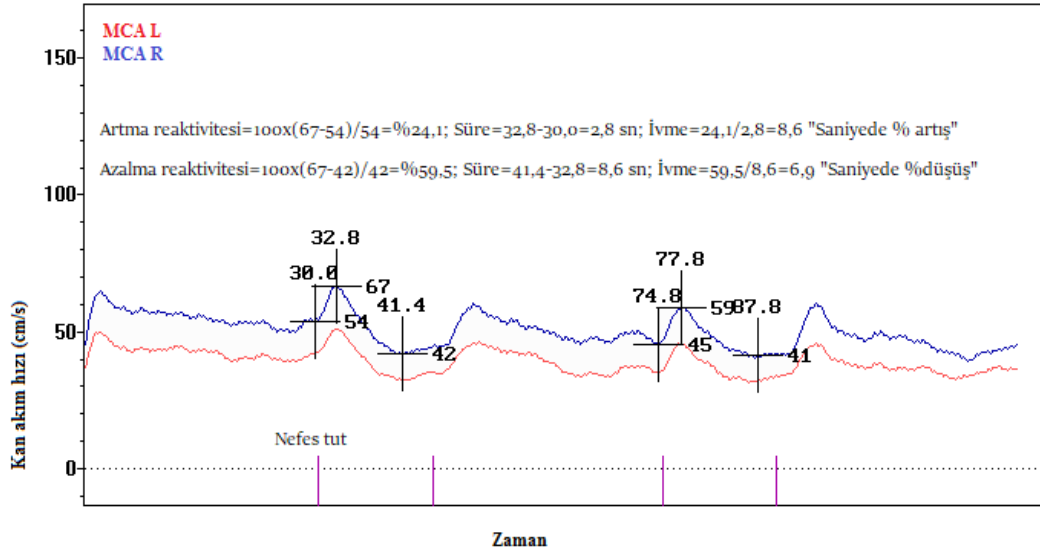
Bir yıl içinde toplam 247 hastaya nonvalvüler kardiyoembolik inme tanısı konuldu. Bu hastalardan 73'ü *BHT*'ye uyumu bozan palyatif bakım gerektiren major inme tanısı aldığından test yapılamadı. Elli üç hasta başka şehirde ikamet ettiği için çalışmaya dahil olmayıp kontrollerini ikamet ettikleri şehirde yapmayı uygun buldu. İki hasta tarafımızca başlanan oral antikoagülan tedaviyi reddettiğinden çalışmadan dışlandı. İki hasta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) nedeniyle cihaz kullandığı için BHT yapılması uygun görülmedi. Otuz yedi hasta da sistem üzerinden kaydedilen telefon numaralarından ulaşılamadığından çalışmadan dışlandı. TCD toplam 80 hasta ve 19 kontrol grubuna yapıldı. Seksen hastadan 10'unun temporal kemik penceresi yetersiz olduğu için BHT yapılamadı. İşitme kısıtlılığı olan bir hastanın kemik penceresi yeterli olmasına rağmen teste koopere olamadığı işlem uygulanamadı. Toplam 69 hastaya BHT yapıldı. Beş hastada sadece sol tarafta ve iki hastada sadece sağ tarafta OSA'da akım izlendiğinden bu hastalarda BHT tek taraflı yapıldı. Genel nöroloji polikliniğimizden serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan ve Doppler USG'de ekstrakranyal ve intrakranyal stenoz/oklüzyon saptanmayan 19 kişi kontrol grubu olarak kabul edildi.

### 3.2.1. *Breath Holding* Testinin Uygulanması

Hastalar işlemden önce 12 saat ağır egzersiz yapmamaları, kafein ve alkol kullanmamaları, sigara içmemeleri konusunda uyarılmıştır. Hastalar normal oda sıcaklığının olduğu sessiz bir odaya alınmıştır. Hasta uyumsuzluğunu azaltmak için işlem öncesinde tüm hastalara tekniğin nasıl uygulanacağı anlatılmış ve ana kayıt işleminden önce bir deneme testi yapılmıştır. Deneme testi sırasında hastalardan normal bir soluktan sonra en az 20 saniye nefes tutmaları istenmiş ve bu süre zarfında nefes tutabildikleri kontrol edilmiştir. İşleme başlamadan önce hastalar loş ve sessiz laboratuvar ortamında, sedye de supin pozisyonda uzanarak, gözleri kapalı ve oda havası soluyarak 10 dakika boyunca dinlendirilmiştir. Daha sonra TCD cihazı *Multidop X4 / TCD8 (DWL Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Germany)*, bir kafa bandı ile kafaya sıkıca sabitlenmiş 2-MHz probalar aracılığıyla temporal kemik üzerinden her iki OSA'nın M1 segmentinde 50-55 mm derinlikte eşzamanlı kayıt alındı. Kan akış hızları 30 saniye normal solunum sırasında ve 20 saniye nefes tutarken kaydedildi. BHT'nin uygulanabilirliğini kanıtlamak için bütün hastalara işlem iki kez yapıldı.

### 3.2.2. *Breath Holding* Testinin Değerlendirilmesi

Karbondioksit reaktivitesine karşı serebral vazomotor reaktivite BHT ile değerlendirildi. Şekil 3.1 de gösterildiği gibi BHT'de yüzde artış, artış süresi, artış ivmesi, yüzde düşüş, düşüş süresi ve düşüş ivmesi hesaplanmıştır. Serebral reaktivite BHT'de ortalama akım hızında ortaya çıkan artış yüzdesinin zamana bölünmesiyle bulunmuştur. Ortalama akım hızında ortaya çıkan düşüş yüzdesinin zamana bölünmesiyle de normalizasyon hesaplanmıştır.



Şekil 3.1. Breath holding testinin yorumlanması.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

Analizlerin uygulanmasında *IBM SPSS Statistics 21.0* (IBM Corp. Released 2012. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.*) programından yararlanılmıştır. Sürekli veriler Ortalama  $\pm$  Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. BHT yapılan deneklerin kontrol, hasta ve serebral hemoraji gruplarının test sonuçlarının karşılaştırmasında *Kruskal-Wallis* testi kullanılmıştır. Periventriküler bölge ve derin beyaz cevher bölgelerinde Fazekas skorlamasına göre BHT sonuçları için *Mann-Whitney U* testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  değeri kriter kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Tablo 4.1. Demografik özellikler

		Kontrol	Hasta	Serebral Hemoraji
		n:19	n:66	n:3
<b>Yaş</b>		62,21±7,71	71,03±7,99	67,00±11,53
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	10	29	1
	Erkek	9	37	2
<b>Ek hastalıklar</b>	Yok	15	15	1
	Var	4	51	2
	Diyabet	2	24	1
	Hipertansiyon	2	47	2
	Koroner arter hastalığı	1	2	0
	Kronik böbrek hastalığı	0	4	0
	Malignite öyküsü	0	3	1
	Kalp yetmezliği öyküsü	0	1	1
	Romatizmal hastalık	0	2	0
	Nörodejeneratif hastalık	0	1	0
<b>Antikoagülan</b>	YOAK	0	54	2
	Varfarin	0	7	0
	OAK+AA	0	5	1
<b>Acil Tedavi</b>	Trombolitik tedavi	0	9	0
	Endovasküler tedavi	0	4	0
	Trombolitik ve/veya endovasküler tedavi	0	1	0
<b>EKG</b>	AF	0	39	3
	Paroksizmal AF	0	27	0
<b>EKO</b>	Normal	19	59	1
	EF %40-50	0	5	1
	Kardiyomyopati	0	2	1
<b>GFR</b>	>50	19	58	2
	30-50	0	7	1
	15-35	0	0	0
	<15	0	1	0
<b>Nörovasküler görüntüleme</b>	Serebral BT Anjiyografi	0	61	3
	Doppler USG	19	5	0
<b>Fazekas PVD</b>	Grade-0	19	31	1

	Grade-1	0	20	0
	Grade-2	0	10	1
	Grade-3	0	5	1
<b>Fazekas DBCD</b>				
	Grade-0	19	47	1
	Grade-1	0	8	1
	Grade-2	0	4	0
	Grade-3	0	7	1
<b>Serebral hemoraji</b>		0	0	3
<b>Hemorajik komplikasyon</b>		0	2	3
<b>Serebral lezyon yeri</b>				
	Sağ	9	34	3
	Sol	10	32	0
<b>OAK: Oral antikoagülan</b>		<b>AF: Atriyal fibrilasyon</b>		
<b>AA: Antiagregan</b>		<b>EF: Ejeksiyon fraksiyonu</b>		
<b>YOAK: Yeni oral antikoagülan</b>		<b>BT: Bilgisayarlı tomografi</b>		
<b>USG: Ultrasonografi</b>		<b>EKO: Ekokardiyografi</b>		
<b>EKG: Elektrokardiyogram</b>		<b>GFR: Glomerüler filtrasyon hızı</b>		
<b>DBCD: Derin beyaz cevher değişiklikleri</b>		<b>PVD: Periventriküler değişiklikler</b>		

**Tablo 4.1.** “Devam” Demografik özellikler.

**Tablo 4.2.** Kontrol, hasta ve serebral hemoraji gruplarının karşılaştırması

	<b>Kontrol</b> n:38	<b>Hasta</b> n:127	<b>Serebral Hemoraji</b> n:6	<b>p</b>
YÜZDE ARTIŞ	53,05±15,26 (50,34)	41,96±16,37 (40,00)	42,04±17,18 (38,48)	<b>&lt;0,001*</b>
ARTIŞ SÜRESİ	10,33±4,26 (10,00)	12,90±6,81 (12,00)	9,57±3,82 (8,20)	0,109
ARTIŞ İVMESİ	6,49±4,59 (4,92)	4,86±5,14 (3,52)	4,66±2,03 (3,99)	<b>0,001*</b>
YÜZDE DÜŞÜŞ	59,99±19,14 (61,67)	45,58±21,46 (41,18)	43,01±20,68 (35,73)	<b>&lt;0,001*</b>
DÜŞÜŞ SÜRESİ	11,98±4,11 (12,00)	13,98±6,07 (13,60)	14,03±4,16 (13,30)	0,138
DÜŞÜŞ İVMESİ	5,37±1,82 (5,93)	4,06±3,06 (3,27)	3,40±2,27 (2,33)	<b>&lt;0,001*</b>

Ortalama±standart sapma (medyan) , *Kruskal-Wallis Test*, \* p<0,05

\* Hasta grubunun yüzde artış değeri, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0,001).

\* Hasta grubunun artış ivmesi, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0,001).



\* Hasta grubunun yüzde düşüş değeri, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

\* Hasta grubunun düşüş ivmesi, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Diğer ölçümler bakımından anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.3.** Periventriküler bölge Fazekas skorlamasına göre BHT sonuçları

	<b>Grade 0</b> n:100	<b>Grade 1-2-3</b> n:69	p
YÜZDE ARTIŞ	44,48±15,22 (41,32)	44,61±18,91 (42,86)	0,788
ARTIŞ SÜRESİ	12,31±6,09 (11,50)	11,58±6,08 (10,80)	0,451
ARTIŞ İVMESİ	4,73±3,53 (3,81)	6,03±6,50 (4,02)	0,840
YÜZDE DÜŞÜŞ	51,98±21,28 (51,16)	43,78±21,57 (39,39)	<b>0,012*</b>
DÜŞÜŞ SÜRESİ	12,81±5,07 (12,00)	14,66±6,37 (14,00)	<b>0,018*</b>
DÜŞÜŞ İVMESİ	4,57±2,24 (4,55)	3,93±3,53 (2,85)	<b>0,002*</b>

Ortalama±standart sapma (medyan) , *Mann-Whitney U Test*, \*  $p<0,05$

\* Grade 1-2-3 grubunun yüzde düşüş değeri, Grade 0 grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0,012$ ).

\* Grade 1-2-3 grubunun düşüş süresi, Grade 0 grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,018$ ).

\* Grade 1-2-3 grubunun düşüş ivmesi, Grade 0 grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ).

Diğer ölçümler bakımından anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4.** Derin beyaz cevher bölgelerinde Fazekas skorlamasına göre BHT sonuçları

	<b>Grade 0</b> n:130	<b>Grade 1-2-3</b> n:39	p
YÜZDE ARTIŞ	46,38±16,69 (42,25)	38,36±15,71 (33,33)	<b>0,005*</b>
ARTIŞ SÜRESİ	12,16±6,09 (11,20)	11,50±6,08 (11,20)	0,664
ARTIŞ İVMESİ	5,40±5,25 (3,84)	4,81±4,00 (3,83)	0,486
YÜZDE DÜŞÜŞ	50,49±20,45 (48,45)	42,44±24,75 (35,29)	<b>0,008*</b>
DÜŞÜŞ SÜRESİ	13,20±5,54 (12,80)	14,80±6,06 (14,00)	0,142
DÜŞÜŞ İVMESİ	4,61±2,96 (3,98)	3,31±2,15 (2,82)	<b>0,005*</b>

Ortalama±standart sapma (medyan) , *Mann-Whitney U Test*, \*  $p<0,05$

\* Grade 1-2-3 grubunun yüzde artış değeri, Grade 0 grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0,005$ ).

\* Grade 1-2-3 grubunun yüzde düşüş değeri, Grade 0 grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0,008$ ).

\* Grade 1-2-3 grubunun düşüş ivmesi, Grade 0 grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0,005$ ).

Diğer ölçümler bakımından anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5.** Oral antikoagülan tedavisi başlanan nonvalvüler kardiyembolik inme hastalarında Fazekas skoru ve serebral hemoraji ilişkisi.

		Yok	Serebral Hemoraji
<b>Fazekas PVD</b>	Grade: 0	34 (97,1)	1 (%2,9)
	Grade: 1-2-3	43 (%95,6)	2 (%4,4)
		Yok	Serebral Hemoraji
<b>Fazekas</b>	Grade: 0	51 (%98,1)	1 (%1,9)
<b>DBCD</b>	Grade: 1-2-3	26 (%92,9)	2 (%7,1)

**Tablo 4.6.** Nonvalvüler kardiyembolik inme hastalarında oral antikoagulan tedavisi ile oral antikoagulan tedavi+antiagregan tedavisinin hemorajik komplikasyon açısından karşılaştırılması.

		Yok	Hemorajik Komplikasyon
<b>Antikoagulan tedavi</b>	YOAK ya da		
	Varfarin	65 (%91,5)	6 (%8,5)
	OAK+Antiagregan	8 (%88,9)	1 (%11,1)

**Tablo 4.7.** Nonvalvüler kardiyembolik inme tanısı konulup oral antikoagulan tedavi başlanan hastalarda trombolitik ve/veya endovasküler tedavi alanlarda uzun dönem serebral hemoraji sonuçları.

		Yok	Serebral hemoraji
<b>Trombolitik ve/veya Endovasküler tedavi</b>	Yok	62 (%95,4)	3 (4,6)
	Var	15 (%100)	0 (%0)

## 5. TARTIŞMA

İnsan serebrovaskülatürü, damarların serebral perfüzyon basıncındaki(otoregülasyon), metabolik talepteki(nörovasküler coupling) veya vazoaaktif uyaranların varlığındaki(reaktivite) değişikliklere yanıt olarak genişlemesini ve daralmasını sağlayan gelişmiş düzenleyici mekanizmalara sahip olacak şekilde gelişmiştir (133). Bu parametreler patolojik durumlarda veya dışarıdan uyaranlarla değişebilmektedir. Serebral kan akımının PaCO<sub>2</sub>'de bir artış, pH'ta bir düşüş veya parsiyel arter oksijen basıncında (PaO<sub>2</sub>) bir düşüş ile yükseldiğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte serebral kan damarlarını etkilediği bilinen birçok endojen madde vardır(örneğin, nörotransmitterler, nöromodülatörler, nitrik oksit, adenosin, adenin nükleotidler, K<sup>+</sup>, prostaglandinler ve vazoaaktif intestinal peptidleri). Ek olarak, astrositlerin kan akışını ve enerji kaynağı tedarikini artırarak nöronal aktiviteyi desteklemede rol oynadıkları öne sürülmüştür. Arterler ve arteriyoller genel olarak vasküler düz kas hücreleri açısından zengin olduğu için kılcal damarlar herhangi bir düz kas hücresi içermediğinden, arterler ve arteriyoller çoğu araştırmacı tarafından beyin kan akımının metabolik talep ile eşleşmesine dahil olan ana damarlar olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, perisit kontraktilesi ile ilgili son raporlar, beyin kan akımının daha periferik damarlarda da kontrol edilebileceğini ileri sürmüştür. Kılcal damarların toplam vasküler dirence katkısı beyinde nispeten düşük olduğundan, beyin kan akımı esas olarak arterler ve arteriyoller tarafından kontrol edilmektedir (134). Serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmenin sağlam bir yolu, arteriyel gaz değişimlerinin manipülasyonudur. Serebral damarlar nitrik oksit ve prostaglandinler gibi vazoaaktif ajanlara yanıt veridiği gibi CO<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub>'den de etkilenebilmektedir. Öyle ki hiperkapni ve hipoksiye yanıt olarak arteriyollerde ve prekapiller sfinkterlerde vazodilatasyon meydana gelir. Bu duyarlılık, merkezi [H<sup>+</sup>] 'nın korunmasına yardımcı olmak için işlev görür ve bu nedenle solunum merkezi kemoreseptör uyaranını etkiler. Artan CO<sub>2</sub>, voltaj kapılı K<sup>+</sup> kanallarını etkinleştiren [H<sup>+</sup>] artışına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan endotelial hücrelerin hiperpolarizasyonu hücre içi kalsiyumu azaltır, bu da vasküler gevşemeye ve dolayısıyla vazodilatasyona yol açar (135). Nefes tutma veya derin nefes alma gibi durumlar geçici hiperkapniye ve hipokapniye neden olabilmekte ve bu yöntemlerden bazılarının klinik ortamlarda uygulanması nispeten kolay olabilmektedir (133).

Serebral damarlarda PaCO<sub>2</sub>'deki değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkan beyin kan akımının oldukça hassas dağılımına serebrovasküler reaktivite denir. Serebrovasküler CO<sub>2</sub> reaktivitesi terimi, serebrovasküler yatağın PaCO<sub>2</sub>'deki değişikliklere yanıt olarak genişleme veya daralma kabiliyetinin bir 'indeksini' yansıtır (136).

Serebrovasküler reaktiviteyi ölçmek için iki ana yaklaşım mevcuttur. Birinci yaklaşım, bir vazodilatör uyarandan önce ve sonra pozitron emisyon tomografisi (PET), nükleer tıp teknikleri, BT perfüzyonu veya MR perfüzyonu gibi akışa duyarlı görüntüleme teknikleriyle beyin dokusunun doğrudan beyin kan akımı ölçümüdür. Bu yöntemler pahalıdır, zaman alıcıdır, özel ekipman gerektirir ve çoğu radyasyon içerir, bu nedenle rutin klinik uygulamada kullanımları sınırlıdır. İkinci yaklaşım ise vazodilatör stimulus ile beraber yapılan TCD, serebral reaktiviteyi değerlendirmede kolay uygulanabilen, tekrar tekrar uygulanabilen, ucuz ve invaziv olmayan bir metoddur (137). TCD ekstrakranyal ve intrakranyal major serebral damarlarda, kanın akış hızını değerlendirmek ve aynı zamanda serebral reaktivite ölçümü yapmak için basit ve noninvaziv bir teknik sağlamaktadır. Bu avantajları ön planda düşünöldüğünde çalışmamızda serebral reaktivite ölçümü için TCD tercih edilmiştir.

Serebral reaktivite ölçümlerinde vazodilatatör uyarı olarak şimdiye kadar asetazolamid, CO<sub>2</sub> inhalasyonu, BHT kullanılmış ve eşit derecede güvenilir oldukları kanıtlanmıştır (136, 138). Bizim çalışmamızda serebral reaktivite değerlendirilmesinde vazodilatatör olarak diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha kolay uygulanabilir olması ve yatak başında gerçekleştirilebilmesi nedeniyle BHT kullanılmıştır.

TCD parametreleri geçerli tanısal veya prognostik faktörler olarak kullanılmadan önce, bunların geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve hastaların ek hastalıkları ile olan ilişkilerinin araştırılması gerekir. Çünkü bu risk faktörleri ve ek hastalıklar büyük serebral arterlerdeki arteriyel akış hızını, serebrovasküler rezerv kapasitesini veya her ikisini de etkileyebilir (130). Önceki çalışmalar, beyin ana arterlerindeki ortalama akım hızının cinsiyete ve yaşa bağlı olduğunu göstermiştir (139, 140). Bazı çalışmalarda ayrıca TCD sonografi kullanarak serebrovasküler reaktivite üzerinde cinsiyete ve yaşa bağlı bir etki

gösterilmiştir (130, 139). Bakker ve ark. (139) tarafından yapılan toplum bazlı bir çalışmada normal yaşlanma sırasında serebral kan akış hızında ve serebrovasküler CO<sub>2</sub> reaktivitesinde önemli bir düşüş olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada erkekler daha yüksek serebrovasküler CO<sub>2</sub> reaktivitesine sahipti. Bizim çalışmamızda ise yaş, yüzde artış ve düşüş ivmesi ile anlamlı ama aralarında düşük bir ilişki bulunmuştur. Bazı araştırmacılar, yaşlanma ile serebrovasküler CO<sub>2</sub> reaktivitesinde bir düşüş olduğunu bildirirken, popülasyona dayalı olmayan başka bir çalışma, yaşlanma ile azalmış serebrovasküler CO<sub>2</sub> reaktivitesi arasında hiçbir ilişki göstermemiştir (141-144). Yaşlanma ile serebrovasküler reaktivite arasında bu çalışmada elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumludur.

Serebrovasküler reaktivite ve cinsiyete bağlı farklılıklar hakkındaki sonuçlar tartışmalıdır. Son zamanlarda CO<sub>2</sub> ve asetazolamidin vazodilatör olarak kullanıldığı birkaç TCD çalışmasında, kadınların erkeklerden daha yüksek serebrovasküler reaktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (144, 145). Bununla birlikte başka çalışmalarda anlamlı bir fark bulunmamıştır (146). Ancak Bakker ve ark. (139) tarafından yapılan çalışmada erkeklerde daha yüksek serebral reaktivite bulunmuştur. Çalışmamızda cinsiyet ile serebrovasküler reaktivite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hipertansiyon ve serebral reaktivite ilişkisini gösteren kontrollere kıyasla hipertansif yetişkinlerde serebrovasküler reaktivitede azalma gösterilmiştir (147, 148). Settakis ve ark. (149) tarafından adolesan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada da hipertansif hastalarda daha düşük serebral reaktivite saptanmıştır. Hipertansiyonun serebral mikrovasküler işlevi etkilediği konusunda fikir birliği vardır ve bu değişmiş vazodilatör ve vazokonstriktör kapasite serebral vazoreaktivite testleri ile saptanabilmektedir. Serebral remodelling kavramına göre hipertansiyon, damarların duvar/lümen oranında artışa neden olarak serebral arteriyollerin vazokonstriktör ve vazodilatör kabiliyetini azaltmaktadır (150). Çalışmamızda da hipertansif hastalarda daha düşük bir serebral reaktivite gözlemlendi.

Fülesdi ve ark. (151) tarafından yapılan çalışmada uzun süreli tip II DM olan hastalarda serebrovasküler reaktivite ve serebrovasküler rezerv kapasitesinin daha düşük olduğunu ve bu vazodilatör yetenekteki bozulmanın diyabet süresi ile

ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. Ceravolo ve ark. (152) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise proliferatif retinopatisi olan diyabetik hastaların, retinopatisi olmayan hastalara kıyasla azalmış vazodilatör yanıtlar gösterdiğini bulmuşlardır. 2014 yılında ülkemizde yapılan diyabetik retinopatisi olan erişkin diyabet hastalarında retinopati şiddeti ile serebrovasküler reaktivitedeki değişikliklerin ilişkisinin incelendiği tez çalışmasında da serebrovasküler reaktivite retinopati evresi ile ilişkili bulunmuştur (153). Bu çalışmada ise serebrovasküler reaktivite ile diyabet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum diyabet tanılı hastalarımızın diyabet süresi, HbA1c seviyeleri ve mikroanjyopatik komplikasyonları sorgulanmadığından bu hastaların hastalık süresi ve komplikasyonlarına göre kategorize edilememesi ve hasta sayımızın az olması ile açıklanabilmektedir.

Yaş, cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon dışında bu çalışmada serebrovasküler reaktivite ile koroner arter hastalığı, kronik renal yetmezliği, romatizmal hastalığı olanlar, nörodejeneratif hastalığı olanlar, trombolitik tedavi alanlar, endovasküler tedavi alanlar, kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar arasındaki ilişki incelenmiş anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilememiştir.

Serebral hemodinamiğin büyük ve küçük damar hastalığında bozulduğu bilinmektedir. Büyük damar hastalığında, hem total serebral kan akımı hem de serebrovasküler reaktivite bozulmuştur. Serebrovasküler reaktivitenin aynı zamanda küçük damar hastalığının patofizyolojisinde de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Küçük damar hastalığı, beyaz cevher değişiklikleri (BCD) ve laküner enfarktlarla karakterizedir. Aynı zamanda bu hastalık inme ve demansın önde gelen nedenlerinden biridir. Küçük damar hastalığında serebrovasküler reaktivitenin BCD'leriyle ters orantılı olduğu bulunmuştur(154, 155). BCD'nin yaşla yüksek oranda ilişkili olduğu bilinmektedir, ancak aynı zamanda bağımsız olarak kardiyak ve serebral vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Miyelin hasarı ve küçük penetran arterlerdeki değişiklikler, BCD'deki değişikliklerle bağlantılı olarak tanımlanmıştır, bu da iskeminin lezyon oluşumuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu hipotezi desteklemek için, farklı teknikler şunu göstermiştir: Azalmış serebral kan akımına, asetazolamide veya CO<sub>2</sub>'deki değişikliklere serebrovasküler yanıt, beyaz cevher

değişikliklerinin derecesi ile ilişkilidir (156). Yukarıda belirtilen hipotezi araştırmak için bu çalışmada 69 hasta ve 19 kontrol grubu periventriküler ve subkortikal bölge için ayrı ayrı olmak üzere hastaların serebral BT'leri görsel olarak değerlendirildikten sonra Fazekas skorlamasına göre 0-3 arasında derecelendirilmiştir. Fazekas skoru 0 olanlarla Fazekas skoru 1-2-3 olanlar periventriküler ve subkortikal bölge için ayrı ayrı değerlendirilmek üzere vazodilatör yanıt sonrasında TCD'de serebrovasküler reaktivite değerlendirilmesi için yüzde artış, artış süresi, artış ivmesi, yüzde düşüş, düşüş süresi ve düşüş ivmesi açısından incelenmiştir. Periventriküler bölge için yapılan incelemede yüzde düşüş, düşüş süresi ve düşüş ivmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Derin beyaz cevher bölgesi için yapılan incelemede ise yüzde artış, artış süresi, ve düşüş ivmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Yakın zamanda serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmek için yapılan çalışmaların çoğunda, PET, tek foton emisyon tomografisi, Xenon-BT, dinamik kontrast MRG gibi farklı teknikler kullanılmıştır. Sam ve ark. (157) tarafından yapılan yakın zamanlı bir çalışmada serebrovasküler reaktivite bozukluğu olan ve olmayan normal görünen beyaz cevherin difüzyon ve perfüzyon MRG ölçümleri karşılaştırılmış ve elde ettikleri bulgular bozulmuş serebrovasküler reaktivitenin beyaz cevher değişikliklerinin ilerlemesine katkıda bulunabileceği yönünde olmuştur. Marstrand ve ark. (156) tarafından dinamik MRG ile yapılan ve vazodilatör olarak asetozalamidin kullanıldığı başka bir çalışmada beyaz cevher değişiklikleri olan ve olmayan iki yaşlı grup karşılaştırılmış ve ilk kez beyaz cevher değişiklikleri olan yaşlılarda perfüzyon ve serebrovasküler reaktivitenin beyaz cevherleri normal olan yaşlılar ile karşılaştırıldığında azaldığını göstermişlerdir. Bakker ve ark. (154) tarafından vazodilatör olarak CO<sub>2</sub>'nin kullanıldığı bir TCD çalışmasında serebrovasküler reaktivite subkortikal ve periventriküler bölge için ayrı ayrı değerlendirilmiş ve elde ettikleri sonuçlar bizim çalışmamızda olduğu gibi serebrovasküler reaktivitenin, periventriküler ve derin subkortikal bölgelerdeki beyaz cevher lezyonlarıyla ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. Bozulmuş serebrovasküler reaktivite ile özellikle lateral ventriküler duvara bitişik periventriküler beyaz cevher lezyonları arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (154). Fu ve ark. (155) tarafından büyük arter stenozu ve oklüzyonu olmayan yaşlı hastalarda serebrovasküler reaktivite ile TCD-asetazolamid



testi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan başka bir çalışmada beyaz cevher lezyonları, MRG T1 ağırlıklı taramalarda belirgin hipointensite olmaksızın, FLAIR sekansında görülen hiperintensiteler olarak kabul edilmiş ve bu beyaz cevher lezyonları bizim çalışmamızda olduğu gibi iki kategoriye ayrılmıştır. Bunlar subkortikal derin beyaz cevher hiperintensiteleri ve periventriküler hiperintensitedir. Her kategorideki lezyonları bizim çalışmamızdan farklı olarak Fazekas derecelendirme ölçeğine göre üç dereceye ayırmışlardır (derece 0-I, derece II, derece III). Bu çalışmada serebrovasküler reaktivitenin periventriküler ve derin subkortikal bölgelerdeki beyaz cevher lezyonları ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur (155).

Beyaz cevher lezyonlarının alanlarında altta yatan küçük damar hastalığına bağlı olarak konsantrik hiyalin kalınlaşması ve kollajen proliferasyonu ile küçük arteriyollerin daralması, distal arteriyel damarlarda perfüzyon basıncında bir azalmaya yol açabilir (158). Perfüzyon basıncı azaldığında, normal serebral kan akışını sürdürmek için küçük arteriyollerde refleks vazodilatasyon meydana gelir. Bu yanıt serebral vasküler otonöregülasyon olarak bilinir (159). Azalmış serebrovasküler reaktivite, önceden var olan vazodilatasyonun varlığını gösterir. Bu, serebral perfüzyondaki değişikliklere yanıt olarak kalibreği ayarlamak için azalmış serebral direnç damarlarının kapasitesini yansıtır. Kollajen fibrillerin çoğalmasından ve beyaz cevher lezyonlarının arteriyollerinde gösterilen düz kas hücrelerinin dejenerasyonundan kaynaklanan bu durum, serebral vasküler otonöregülasyonun işlev bozukluğunu yansıtır ve bu alanların geçici iskemiye maruz kalma olasılığını artırır (158, 159).

Bu çalışmanın sadece bir merkez ile sınırlı olması ve serebral MRG yerine görsel Fazekas skorlamasının serebral BT üzerinden yapılması, hasta ve kontrol sayısının düşük olması, BHT'nin hastanın kooperasyonuna bağlı olması, test sırasında end-tidal CO<sub>2</sub> ölçümünün yapılamaması çalışmanın eksikleri arasında sayılabilir. BHT sırasında sistemik kan basıncı ölçümünün yapılmaması çalışmamızın eksik yönüdür. Fakat hiperkapni sırasında sistolik ve diyastolik kan basıncının yükselmesine rağmen, bunun serebral arterlerdeki akış hızını etkileyip etkilemediği ve nasıl etkilediği net değildir (160-162). Bu çalışma, kardiyembolik inme tanısı konulup oral antikoagülan başlanan ardışık, seçilmemiş hastalarda ve düşük sayıda kontrol grubunda gerçekleştirildi, bu da

manevraları gerçekleştirilmede daha büyük zorluklar yaşayan yaşlı ve düşük hastaların yüksek bir oranıyla sonuçlanmıştır. Bu durum zayıf transkraniyal temporal pencere veya düşük kaliteli kayıtların alınması ile sonuçlanmıştır.

TCD, internal karotis arter(İKA) hastalığında risk sınıflandırmasına izin verebilecek iki prognostik test sunar: mikroembolik sinyalin tespiti ve serebrovasküler reaktivitenin belirlenmesi (163). Önceki çalışmalar inme hastalarında serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmek için bir dizi yöntem kullanmış ve şiddetli darlık veya karotis tıkanıklığı olan hastalarda nefes tutmaya karşı anormal yanıtların > 3 kat artmış tekrarlayan inme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. MRG'de CO<sub>2</sub> inhalasyonu sırasında serebrovasküler reaktivitede % 10 azalma, küçük damar hastalığının % 30-50 artan şiddeti ile ilişkili ve hiperventilasyona anormal yanıtlar, şiddetli karotis stenozunda artmış tekrarlayan inme riski ile bağlantılı bulunmuştur (163, 164). Bu bulgu, hem asemptomatik karotis stenozundan hem de semptomatik stenozda, stenozun şiddeti ve tekrarlayan inme riskinde artış ile ilişkili tespit edilmiştir. Azalmış vazomotor reaktivite, kollateral akışın stenoz ilerlemesine uyum sağlamada başarısız olduğunu göstermektedir (164).

Ultrason, uzun bir süredir serebrovasküler hastalıkların değerlendirilmesi için kullanılmaktadır ve önemli ilerleme kaydetmiştir. TCD, intraserebral kan akışının değerlendirilmesi için bir Doppler dönüştürücü kullanan, invaziv olmayan, ucuz, taşınabilir ve güvenli bir tekniktir. Akut iskemik inme için trombolitik tedavinin başlanmasıyla birlikte, intrakraniyal damar sisteminin oklüzyonunun saptanmasında yararlı bir araç olan TCD ultrason ile ayrıca trombolitik tedavinin başarısı da değerlendirilebilmektedir. TCD, anjiyografik tıkanıklıkları yüksek hassasiyet ve özgüllükle tespit edebilir ve yüksek bir pozitif prediktif değere sahiptir. TCD'nin 5 saat içinde akut OSA inme hastalarında OSA tıkanıklıklarını göstermede % 90 özgüllüğü vardır. Rekanalizasyon, damarın proksimal segmentlerinde pulsatilite indeksinde(Pİ) azalma olsun veya olmasın, damardaki akışın ortaya çıkması veya akışta bir iyileşme ile TCD'de görülebilmektedir (120). TCD akut inme hastalarında prognozda da kullanılabilir . Akut OSA inmesinde, TCD'de inmeden sonraki 12 saat içinde < 30 cm / s kan akış hızı zayıf iyileşme ile korelasyon göstermiştir.

Mikroemboli, arteriyel kaynaklı inme veya GİA hastalarında erken iskemik rekürrensini önemli bir bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur (165). İskemik inme sonrası 6. saatte normal bir TCD, erken iyileşmenin bağımsız bir prediktörü olarak tespit edilmiştir (166). TCD, iskemik enfarktlerde spontan hemorajik transformasyonun ortaya çıkmasını da öngörebilir. İnme başlangıcından sonraki 6 saat içindeki OSA tıkanıklıkları, %72' lik pozitif prediktif değer ile spontan hemorajik transformasyonunun bağımsız bir prediktörü olabileceği bulunmuştur (167). İyileşme sonrası klinik kötüleşme, akut inme hastalarının %15'inde damarın yeniden oklüzyonuyla ortaya çıkabilmektedir. Akut iskemik inmelerde nörolojik dalgalanmaların olası mekanizmaları geniş bir ayırıcı tanı içermesine rağmen, Alexandrov ve ark. (168) tarafından TCD ile yapılan serebrovasküler hiperaktivite çalışmasında bunlardan birinin, iskemik dokulardan kan akışını çalabilen, etkilenmemiş beynin vazodilatasyonu olabileceği sonucuna varmışlardır. Bos ve ark. (169) tarafından yapılan toplum bazlı bir çalışmada genel popülasyonda transkraniyal doppler ile ölçülen orta serebral arter akım hızı artışı ile iskemik inme riski arasında güçlü bir ilişki tespit edilmekle beraber serebrovasküler reaktivite ile iskemik inme riski arasında bir ilişki bulunamamışlardır. Uzuner ve ark. (131) tarafından akut iskemik inme tanılı hastalar üzerinde yaptıkları TCD çalışmasında elde ettikleri sonuçlar tek taraflı serebrovasküler iskemik olayların, OSA sulama alanında akut iskemik olayları olan hastalarda her iki OSA'daki kan akışını etkileyebileceği gösterilmiş ve territoryal inmenin aksine, laküner inmeli hastalarda nörovasküler reaktivitenin korunduğu gözlenmiştir.

TCD ile yapılan akut evre ve sonrasında yapılan iskemik inme çalışması çok sayıda olmasına rağmen bu çalışmalarda serebrovasküler reaktivite yeterli düzeyde çalışılmamıştır. Serebrovasküler reaktivitenin incelendiği çalışmaların büyük çoğunluğunu semptomatik ve asemptomatik karotis stenozunu, stenozun şiddeti ve tekrarlayan inme riskini araştıran çalışmalar oluşturmaktadır. Bu çalışma kardiyembolik inme ve serebrovasküler reaktivite ilişkisini inceleyen ilk çalışma olacaktır. Bu çalışmada nonvalvüler kardiyembolik inme tanısı konulan ve oral antikoagülan başlanan hastalarda serebrovasküler reaktivitenin serebral hemoraji ön belirteci olabilme durumu araştırılmıştır. Çalışmamızda 69 hasta

ve 19 kontrol grubu hasta bir yıl boyunca takip edilmiş oral antikoagülan başlanan 69 hastadan üç hastada serebral hemoraji tespit edilmiştir. Aynı zamanda 66 hastada, üç serebral hemorajili hastada ve 19 kontrol grubunda serebrovasküler reaktivite ölçümü yapılmış ve yüzde artış, artış süresi, artış ivmesi, yüzde düşüş, düşüş süresi ve düşüş ivmeleri karşılaştırılmıştır. Yapılan bu karşılaştırmada yüzde artış, artış ivmesi, yüzde düşüş ve düşüş ivmesi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Bu çalışmada sekonder olarak tarafımızca kardiyembolik inme tanısı konulup oral antikoagülan başlanan 80 hastanın bir yıllık takiplerinde Fazekas skoru yüksek olan hastalarda serebral hemoraji riskinin daha yüksek olup olmadığı araştırılmıştır. Bir hastada fatal olmak üzere toplam üç hastada serebral hemoraji gözlenmiştir. Hastalarda Fazekas skorlaması periventriküler ve derin beyaz cevher bölgeleri için ayrı ayrı hesaplanmış hem periventriküler bölgede hem de derin beyaz cevher bölgelerinde Fazekas skoru 1 ve üzerinde olan hastalarda iki hastada serebral hemoraji gözlenirken Fazekas skoru 0 olan hastalarda bir hastada serebral hemoraji gözlenmiştir. Periventriküler bölge için Fazekas skoru 0 olup serebral hemoraji gelişen hastaların toplam Fazekas skoru 0 olan hastalar içindeki yüzdesi %2.9 iken Fazekas skoru 1 ve üzerinde olup serebral hemoraji gelişen hastaların toplam Fazekas skoru 1 ve üzerinde olan hastalar içindeki oranı ise %4.4'tü. Derin beyaz cevher bölgelerinde ise Fazekas skoru 0 olup serebral hemoraji gelişen hastaların toplam Fazekas skoru 0 olan hastalar içindeki yüzdesi %1.9 iken Fazekas skoru 1 ve üzerinde olup serebral hemoraji gelişen hastaların toplam Fazekas skoru 1 ve üzerinde olan hastalar içindeki oranı ise %7.1'di. Nonvalvüler ve kardiyembolik inmelerde YOAK ve varfarin tedavisini karşılaştıran en büyük çalışmalar; RE-LY, ARİSTOTLE, ROCKET-AF ve ENGAGE-AF-TİMİ çalışmalarıdır. RE-LY çalışmasında 150 mg dabigatran grubunda intrakranyal hemoraji riski yılda %0.1 bulunurken varfarin grubunda bu oran %0.38'dir. Major kanama riski 150 mg dabigatran grubunda yıllık %3.11 iken varfarin grubunda %3.36 tespit edilmiştir (100). ROCKET-AF çalışmasında 20 mg rivaroksaban grubunda yıllık intrakranyal hemoraji riski % 0.5 ve major kanama riski % 3.6 iken bu oran varfarin grubunda sırasıyla % 0.7 ve % 3.4 olarak bulunmuştur (170). ARİSTOTLE çalışmasında 5 mg apiksaban grubunda yıllık major kanama riski %2.13, intrakranyal hemoraji %0.24 olarak hesaplanırken bu oran varfarin grubunda sırasıyla %3.09 ve %0.47'dir (171). ENGAGE-AF-TİMİ çalışmasında ise yıllık intrakranyal hemoraji

riski 60 mg edoksaban grubunda %0.26 ve varfarin grubunda %0.47 bulunmuştur. Major kanama riski ise edoksaban grubunda %2.75 iken, varfarin grubunda %3.43'tür (172). Bu çalışmalarda geçen major kanama Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından önerilen tanıma göre tanımlanmıştır. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından önerilen tanım fatal kanama; intrakraniyal, intraspinal, intraoküler gibi kritik bir alan veya organda olan kanama; retroperitoneal, intraartiküler, perikardiyal veya kompartman sendromuna neden olan intramüsküler semptomatik kanama; hemoglobin seviyesinde 2 g / dL veya daha fazla düşüğe neden olan kanama; ve / veya iki veya daha fazla ünite tam kan veya eritrosit transfüzyonuna yol açan kanama şeklindedir (173). Bir yıl boyunca takip edilen 80 hastamızın 29'u dabigatran, 19'u apiksaban, 13'ü rivaroksaban, 4'ü edoksaban, 7'si varfarin ve 8'i oral antikoagülana ek olarak antiagregan da kullanıyordu. Bir hastamızda fatal serebral hemoraji, 2'sinde intrakraniyal hemoraji, 1'inde gastrointestinal sistem (GİS) kanaması olmak üzere toplam dört major hemorajik komplikasyon gözlenmiştir. Çalışmamızda yıllık intrakraniyal hemoraji riski %3,75 iken major kanama riski %5 olarak bulunmuştur. RE-LY, ARİSTOTLE, ROCKET-AF, ENGAGE-AF-TİMİ çalışmaları çok merkezli, çok uluslu, 15 bin ve üzerinde vakaların takip edildiği çalışmalar olup çalışmamızın eksiklikleri arasında tek merkezli ve vaka sayısının azlığı sayılabilir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak oral antikoagülan başlanma kriteri kardiyembolik inme olduğundan, kardiyembolik inmeler territoryal ve morbidite, mortalitesi yüksek inmelere neden olduğundan, hastalarımızın ortalama yaşı 71 olup diğer çalışmalardaki hastaların ortalama yaşından daha yüksek olduğundan, 63 hastamızda ek hastalık ve ilaç kullanım öyküleri olması hastalarımızda tespit ettiğimiz kanama riskinin yüksek bulunmasıyla ilişkilendirilebilecek durumlardır. Bunlara ek olarak sekiz hastamız oral antikoagülan ve antiagregan kullanmaktaydı. Bu tedaviyi kullanan sekiz hastamızın yedisi kardiyak stent, ve bir hastamız da subklavyan stent nedeniyle ek olarak antiagregan tedavisi almaktaydı. Bu durum sadece oral antikoagülan tedavi alan diğer hastalarımızla karşılaştırılmış ve hemorajik komplikasyon riskini arttırıp arttırmadığı araştırılmıştır. Bir yıllık takip sonucunda minör ve major hemorajik komplikasyon gelişen yedi hastamızdan altısı sadece oral antikoagülan tedavi alırken bir hastamız oral antikoagülan ve antiagregan tedavi alarak takip edilmekteydi. Sadece oral antikoagülan tedavi alan ve hemorajik komplikasyon

gelişen bu hastaların sadece oral antikogulan tedavi alan hastalar içindeki oranı %8.5 iken, oral antikoagulan tedavi ve antiagregan tedavisini birlikte alan ve hemorajik komplikasyon gelişen hastaların kendi grubu içindeki oranı %11.1' idi. Vaka sayısı az olmakla beraber bu çalışma nonvalvüler kardiyembolik inme sonrasında başlanan oral antikoagulanların hemorajik komplikasyon riskini, Fazekas skoru yüksek olanlarda hemoraji riskinin daha yüksek olup olmadığını araştıran ülkemizde ilk çalışmadır.

Bu çalışmada sekonder olarak araştırılan başka bir konu da tarafımızca takip edilen 80 hastadan trombolitik tedavi veya endovasküler tedavi alan hastalarda uzun dönem serebral hemoraji riskinin daha yüksek olup olmadığıdır. Seksen hastamızdan 11'i trombolitik tedavisi alırken, bir hasta hem trombolitik hem de endovasküler tedavi alırken, üç hasta ise sadece endovasküler tedavi aldı. Bir yıllık süre boyunca takip edilen bu hastalardan üç hastaya serebral hemoraji tanısı konulmuş ve bu üç hasta da bu iki tedaviden hiçbirini almayan gruptaydı. Trombolitik/endovasküler tedavi almayan grupta serebral hemoraji riski %4,5 iken bu tedaviyi alan grupta serebral hemoraji gözlenmemiştir. Wang ve ark. (174) Çin'de Akut İskemik İnmenin Tromboliz Uygulaması ve İzlenmesi (TIMS - Çin) veri tabanını kullanarak, trombolitik tedaviden 3 ay sonra kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozunun inme sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada kardiyembolik inme tanılı hastalarda tromboliz sonrası 24-36 saatte daha yüksek semptomatik intraserebral hemoraji oranı tespit etmişlerdir (% 5,9'a karşı % 0,8). Fakat bu çalışmada hastalar semptomatik intraserebral hemoraji açısından sadece 3 ay takip edilmiş bizim çalışmamızdaki gibi uzun dönem takip edilmemiştir. Aynı zamanda bu çalışmaya nonvalvüler kardiyembolik inme tanısı dışındaki diğer kardiyembolik inme tanılı hastalar da çalışmaya eklenmiştir. Trombolitik tedaviye, inme hastalarının sonuçlarını kötüleştirebilecek semptomatik intrakraniyal kanama olarak bilinen ölümcül bir komplikasyon eşlik edebilmektedir. Semptomatik intrakraniyal hemoraji insidansı dünya genelinde %2,2 ile %8 arasında değişmektedir (175, 176). Ginsberg ve ark. (177) semptomatik intrakraniyal kanama vakaların %41.4'ü fatal olduğunu bildirmiştir. Liu ve ark. (178) tarafından 1128 akut iskemik tanılı hastada yapılan çalışmada trombolitik tedavi sonrası ilk 36 saat içinde semptomatik intrakraniyal hemoraji riski mSITS-MOST(Strok İzleme Çalışmasında Trombolizin Modifiye

Güvenli Uygulaması) tanımına göre %2 ve ECASS II (Avrupa Kooperatif Akut İnme Çalışması) tanımına göre %3.9 bulunmuştur. Bu çalışmada kardiyembolik inme semptomatik intraserebral hemoraji için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Kardiyembolik inmenin semptomatik intrakranyal hemoraji için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunduğu başka bir çalışma da Lokeskravee ve ark.'nın (179) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 1172 hasta trombolitik tedavi sonrasında yedi gün takip edilmiş semptomatik intrakranyal hemoraji (İKH) %8.1 tespit edilirken asemptomatik İKH %13.1 bulunmuştur (179). Bu çalışmalarda semptomatik İKH, daha önce yayınlanmış uluslararası çalışmalardan iki farklı tanıma; NIHSS skorunda  $\geq 4$  puan kötüleşen parankimal kanama veya ölüm (mSITS-MOST), tromboliz başladıktan sonra herhangi bir tedavi sonrası görüntülemeye herhangi bir intrakraniyal kanama ve NIHSS'de başlangıca göre 4 puan artış veya ölüm (ECASS II)'ye dayandırılmıştır (180, 181). Semptomatik İKH akut iskemik inmenin trombolitik tedavisinde olduğu gibi endovasküler tedavisinde de önemli bir güvenlik endişesi oluşturmaktadır. Hao ve ark. (182) akut iskemik inme tanısı konulup endovasküler tedavi işlemi uygulanan 632 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada bu hastalar 72 saat boyunca takip edilmiş ve %16 hastaya semptomatik İKH tanısı konulmuştur. Bu çalışmada kardiyembolik inme, artmış semptomatik İKH riski ile ilişkili bulunmuştur. Sugiura ve ark. (183) tarafından semptomatik İKH ve akut inmelerde endovasküler tedavi ilişkisinin araştıran başka bir çalışmada ise hastalar tedavi sonrasında 24 saat takip edilmiş ve oran %4.9 olarak bulunmuştur. Akut iskemik inme tanısı konulup trombolitik tedavi veya endovasküler tedavi yapılan hastalarda semptomatik İKH riskini araştıran çalışmaların tamamına yakınında akut dönem (0-72 saat) baz alınarak yapılmıştır. Kardiyembolik inme, trombolitik tedavi ve/veya endovasküler tedavi yapılan hastalarda semptomatik İKH için çoğu çalışmada bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmaların sadece akut dönemde yapılması bize bu tedavilerin uzun dönem sonuçları hakkında bilgi sağlamamaktadır. Kardiyembolik inme, semptomatik İKH için bir risk faktörü olarak tanımlanmasına rağmen bu çalışmalarda valvüler/nonvalvüler ayrımı yapılmamıştır.

Bizim çalışmamız nonvalvüler kardiyembolik inme tanısı konulup oral antikoagülan başlanan ve akut dönemde trombolitik tedavi ve/veya endovasküler

tedavi işlemi uygulanan hastalarda uzun dönem (1 yıl) semptomatik intrakranyal hemoraji riskini araştıran ilk çalışmadır.



## 6.SONUÇ

Primer olarak bu çalışmada nonvalvüler kardiyembolik inme tanısı konulup oral antikoagülan başlanan hastalarda serebrovasküler reaktivite değişiklikleri incelenmiş ve bu değişikliklerden yüzde artış, artış ivmesi, yüzde düşüş, düşüş ivmesi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunmuştur. Aynı zamanda beyaz cevher değişiklikleri ve serebrovasküler reaktivite değişiklikleri arasındaki ilişki incelenmiş periventriküler bölgede yüzde düşüş, düşüş süresi ve düşüş ivmesi parametreleri anlamlı bulunurken, derin beyaz cevher bölgelerinde yüzde artış, artış süresi ve düşüş ivmesi parametreleri anlamlı bulunmuştur. Sekonder olarak bir yıllık takip sonucunda bu hastalarda Fazekas skoru yüksek olanlarda serebral hemoraji riskinin daha yüksek olup olmadığı araştırılmış, Fazekas skoru yüksek olanlarda serebral hemoraji oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada trombolitik tedavi ve/veya endovasküler tedavi alan hastalarda uzun dönem serebral hemoraji riskinin daha yüksek olup olmadığı araştırılmış, bu tedaviyi alan hastalarda serebral hemoraji oranı daha yüksek bulunmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54(5):541-53.
2. Caplan LR. *Caplan's stroke*: Cambridge University Press; 2016.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67-e492.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
5. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *stroke.* 1993;24(1):35-41.
6. Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD. Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. *Stroke.* 2014;45(11):3208-13.
7. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-4.
8. Goldszmidt A, Caplan L. *Stroke Essentials 2010*: Jones & Bartlett Learning; 2010.
9. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol.* 1989;46(7):727-43.
10. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic stroke. *Continuum: lifelong learning in neurology.* 2017;23(1):111-32.
11. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(5):596-604.e11.

12. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30.
13. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
14. KABLAN Y. İnme: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics.* 2018;11(2):1-19.
15. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1333-41.
16. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, 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.
17. ÜNÜVAR N, MOLLAHALİLOĞLU S, YARDIM UDN, BAŞARA BB, DİRİMEŞE UDV, ÖZKAN UDE, et al. Türkiye hastalık yükü çalışması. 2004.
18. Çalışması ALUHY. Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Halk sağlığı Yaklaşımı s. 7. 2017.
19. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-97.
20. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):493-501.
21. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol.* 2012;27(1):35-40.
22. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95.

23. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
24. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):913-24.
25. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):203-14.
26. Glasser SP, Judd S, Basile J, Lackland D, Halanych J, Cushman M, et al. Prehypertension, racial prevalence and its association with risk factors: Analysis of the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Hypertens*. 2011;24(2):194-9.
27. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(1):212-27.
28. Loci associated with ischaemic stroke and its subtypes (SiGN): a genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):174-84.
29. Biler J, Love B. Vascular disease of the nervous system. *Neurology in Clinical Practice*. 2000;3.
30. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, 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.
31. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circulation research*. 2017;120(3):439-48.
32. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319-29.

33. Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(2):199-208.
34. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj*. 2009;338:b1665.
35. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
36. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43.
37. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets--SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2175-8.
38. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
39. Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2017;23(1):15-39.
40. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes*. 2017;8(6):235-48.
41. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43(5):1212-7.
42. Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2015;15(3):487-97.
43. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and

- microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013;128(12):1325-34.
44. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(7):917-32.
  45. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LA. Secondhand Smoke Exposure and Stroke: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Prev Med*. 2015;49(6):e89-97.
  46. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33(4):496-502.
  47. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
  48. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41(5):e418-26.
  49. Zhong CK, Zhong XY, Xu T, Zhang YH. Measures of Abdominal Adiposity and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Studies. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(1):12-23.
  50. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
  51. McDonnell MN, Hillier SL, Judd SE, Yuan Y, Hooker SP, Howard VJ. Association between television viewing time and risk of incident stroke in a general population: Results from the REGARDS study. *Prev Med*. 2016;87:1-5.
  52. Carlson SA, Fulton JE, Schoenborn CA, Loustalot F. Trend and prevalence estimates based on the 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. *Am J Prev Med*. 2010;39(4):305-13.
  53. Kaluza J, Wolk A, Larsson SC. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2012;43(10):2556-60.

54. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *Jama*. 2011;306(11):1241-9.
55. Dong J-Y, Zhang Y-H, Tong J, Qin L-Q. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2012;43(1):32-7.
56. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *Jama*. 2011;306(11):1241-9.
57. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC neurology*. 2015;15(1):233.
58. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. *Stroke*. 2014;45(2):438-43.
59. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke*. 2012;43(7):1768-74.
60. Tirschwell D, Smith N, Heckbert S, Lemaitre R, Longstreth W, Psaty B. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 2004;63(10):1868-75.
61. Peters SA, Singhatheh Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;248:123-31.
62. Lee JS, Chang P-Y, Zhang Y, Kizer JR, Best LG, Howard BV. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the strong heart study. *Diabetes care*. 2017;40(4):529-37.
63. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2003;34(3):623-31.

64. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2009;40(2):382-8.
65. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki KH, Chen R, Popper JS, et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of stroke in elderly men: the Honolulu heart program. *American journal of epidemiology*. 2004;160(2):150-7.
66. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(25):2383-93.
67. Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein AI as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. Oxford University Press; 2005.
68. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Am Heart Assoc*; 2002.
69. Lee M, Saver JL, Chang K-H, Liao H-W, Chang S-C, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *Bmj*. 2010;341:c4249.
70. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(7):1162-9.
71. Sandsmark DK, Messé SR, Zhang X, Roy J, Nessel L, Lee Hamm L, et al. Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: chronic renal insufficiency cohort study. *Stroke*. 2015;46(8):2075-80.
72. Lee M, Saver JL, Chang K-H, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;30(5):464-9.
73. Koo DL, Nam H, Thomas RJ, Yun C-H. Sleep disturbances as a risk factor for stroke. *Journal of stroke*. 2018;20(1):12.
74. Sharma S, Culebras A. Sleep apnoea and stroke. *Stroke and vascular neurology*. 2016;1(4):185-91.



75. Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Current opinion in neurology*. 2007;20(1):51-7.
76. Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik S, Paik MC, Cheung K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6–dominant inflammation and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2014;45(4):979-87.
77. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Nontraditional risk factors for ischemic stroke: an update. *Stroke*. 2015;46(12):3571-8.
78. Lee KK, Miller MR, Shah AS. Air pollution and stroke. *Journal of stroke*. 2018;20(1):2.
79. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke*. 2005;36(12):2549-53.
80. Freeman WD, Aguilar MI. Prevention of cardioembolic stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):488.
81. Freeman WD, Aguilar MI. Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism. *Neurologic clinics*. 2008;26(4):1129-60.
82. Glass TA, Hennessey PM, Pazdera L, Chang H-M, Wityk RJ, Dewitt LD, et al. Outcome at 30 days in the New England medical center posterior circulation registry. *Archives of Neurology*. 2002;59(3):369-76.
83. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, 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.
84. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2010;41(11):2596-600.
85. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. Accf/ase/aha/asnc/hfsa/hrs/scai/scem/scct/scmr 2011 appropriate use criteria for

- echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(9):1126-66.
86. Harloff A, Handke M, Reinhard M, Geibel A, Hetzel A. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(3):859-64.
  87. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123(10):e269-e367.
  88. Wolf P, Abbott R, Kannel Wb. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
  89. Béjot Y, Ben Salem D, Osseby GV, Couvreur G, Durier J, Marie C, et al. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology*. 2009;72(4):346-53.
  90. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
  91. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e531S-e75S.
  92. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1-e76.
  93. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj*. 2011;342:d124.

94. Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, CB de vos, HJGM Crijns, and GYH Lip, "A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the euro heart survey,". *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
95. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *The American journal of medicine*. 2010;123(6):484-8.
96. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1999;131(7):492-501.
97. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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):2160-236.
98. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066-78.
99. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127(18):1916-26.
100. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.
101. Granger C, Alexander J, McMurray J. V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
102. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.

103. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
104. Pollack Jr CV, Reilly PA, Van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):431-41.
105. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2):581-641.
106. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal*. 2013;34(27):2094-106.
107. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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-e110.
108. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467-77.
109. Kızıldağ N. Akut iskemik inme hastalarında hemorajik transformasyon gelişimi ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişki: Atatürk Üniversitesi; 2019.
110. Pantoni L, Simoni M, Pracucci G, Schmidt R, Barkhof F, Inzitari D. Visual rating scales for age-related white matter changes (leukoaraiosis) can the heterogeneity be reduced? *Stroke*. 2002;33(12):2827-33.
111. van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1990;53(12):1080.

112. Wahlund L-O, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights into imaging*. 2017;8(1):79-90.
113. Wahlund L-O, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-22.
114. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6.
115. Zhuang F-J, Chen Y, He W-B, Cai Z-Y. Prevalence of white matter hyperintensities increases with age. *Neural regeneration research*. 2018;13(12):2141.
116. Senda J, Ito K, Kotake T, Kanamori M, Kishimoto H, Kadono I, et al. Association of leukoaraiosis with convalescent rehabilitation outcome in patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47(1):160-6.
117. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012;32(4):411-20.
118. Markus HS. Transcranial Doppler ultrasound. *Br Med Bull*. 2000;56(2):378-88.
119. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*. 1986;17(5):913-5.
120. Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, Collier A. Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J*. 2007;83(985):683-9.
121. Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics*. 1995;15(1):179-91.
122. DeWitt LD, Wechsler LR. Transcranial Doppler. *Stroke*. 1988;19(7):915-21.
123. Ringelstein EB. Transcranial Doppler Sonography. In: Poeck K, Ringelstein EB, Hacke W, editors. *New Trends in Diagnosis and Management of Stroke*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1987. p. 3-28.

124. Markus H, Harrison M. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23(5):668-73.
125. Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poublanc J, Crawley AP, et al. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J Physiol*. 2013;591(23):5809-21.
126. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke*. 1999;30(3):593-8.
127. Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods*. 2011;196(2):221-37.
128. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124(Pt 3):457-67.
129. Tekgol Uzuner G, Uzuner N. Cerebrovascular reactivity and neurovascular coupling in patients with obstructive sleep apnea. *Int J Neurosci*. 2017;127(1):59-65.
130. Wijnhoud AD, Koudstaal PJ, Dippel DW. Relationships of transcranial blood flow Doppler parameters with major vascular risk factors: TCD study in patients with a recent TIA or nondisabling ischemic stroke. *J Clin Ultrasound*. 2006;34(2):70-6.
131. Uzuner N, Tekgöl Uzuner G. Neurovascular Reactivity in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Türk Beyin Damar Hast Derg*. 2016;22(1):9-12.
132. Gur AY, Gücüyener D, Uzuner N, Gilutz Y, Ozdemir G, Korczyn AD, et al. Cerebral vasomotor reactivity of patients with acute ischemic stroke: Cortical versus subcortical infarcts: an Israeli-Turkish collaborative study. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):121-5.
133. Bright MG, Donahue MJ, Duyn JH, Jezard P, Bulte DP. The Effect of Basal Vasodilation on Hypercapnic and Hypocapnic Reactivity Measured using Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010;31(2):426-38.

134. Itoh Y, Suzuki N. Control of Brain Capillary Blood Flow. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2012;32(7):1167-76.
135. Battisti-Charbonney A, Fisher J, Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol*. 2011;589(12):3039-48.
136. Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(5):R1473-95.
137. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2884-91.
138. Gur AY, Bornstein NM. TCD and the Diamox test for testing vasomotor reactivity: clinical significance. *Neurol Neurochir Pol*. 2001;35 Suppl 3:51-6.
139. Bakker SL, de Leeuw FE, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral haemodynamics in the elderly: the rotterdam study. *Neuroepidemiology*. 2004;23(4):178-84.
140. Marinoni M, Ginanneschi A, Inzitari D, Mugnai S, Amaducci L. Sex-related differences in human cerebral hemodynamics. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1998;97(5):324-7.
141. Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, Mahurin RK, Thornby J. Age-related reductions in cerebral vasomotor reactivity and the law of initial value: a 4-year prospective longitudinal study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1985;5(1):79-85.
142. Yamamoto M, Meyer JS, Sakai F, Yamaguchi F. Aging and cerebral vasodilator responses to hypercarbia: responses in normal aging and in persons with risk factors for stroke. *Archives of Neurology*. 1980;37(8):489-96.
143. Tsuda Y, Hartmann A. Changes in hyperfrontality of cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity with age. *Stroke*. 1989;20(12):1667-73.
144. Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M. Changes of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during normal aging. *Stroke*. 1998;29(7):1311-4.

145. Karnik R, Valentin A, Winkler W-B, Khaffaf N, Donath P, Slany Jr. Sex-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity. *Stroke*. 1996;27(1):56-8.
146. Vriens E, Kraaier V, Musbach M, Wieneke G, Van Huffelen A. Transcranial pulsed Doppler measurements of blood velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex. *Ultrasound in medicine & biology*. 1989;15(1):1-8.
147. Magyar MT, Valikovics A, Bereczki D, Ficzer A, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovascular Diseases*. 2001;12(3):186-91.
148. Ficzer A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *Journal of clinical ultrasound*. 1997;25(7):383-9.
149. Settakis G, Páll D, Molnar C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B. Cerebrovascular Reactivity in Hypertensive and Healthy Adolescents: TCD With Vasodilatory Challenge. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2003;13:106-12.
150. Nobili F, Rodriguez G, Marengo S, De Carli F, Gambaro M, Castello C, et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. *Stroke*. 1993;24(8):1148-53.
151. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Káplár M, Molnár C, Kappelmayer J, et al. Cerebrovascular Reactivity and Reserve Capacity in Type II Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1999;13(4):191-9.
152. Ceravolo M, Lagalla G, Lippera S, Gregorio F, Provinciali L. Proliferative retinopathy predicts impairment in brain vasomotor reserve in type II diabetes. *Cerebrovascular Diseases*. 1997;7(6):332-7.
153. Yaman A. TCD ultrasonografi ile diabetik retinopatili hastalarda serebral vazomotor reaktivitenin değerlendirilmesi. *YÖK Tez Merkezi: Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi*; 2014.



154. Bakker SL, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology*. 1999;52(3):578-83.
155. Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Ding D, Wong KS. Relationship between cerebral vasomotor reactivity and white matter lesions in elderly subjects without large artery occlusive disease. *J Neuroimaging*. 2006;16(2):120-5.
156. Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL, et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke*. 2002;33(4):972-6.
157. Sam K, Peltenburg B, Conklin J, Sobczyk O, Poublanc J, Crawley AP, et al. Cerebrovascular reactivity and white matter integrity. *Neurology*. 2016;87(22):2333-9.
158. Lin J-X, Tomimoto H, Akiguchi I, Matsuo A, Wakita H, Shibasaki H, et al. Vascular cell components of the medullary arteries in Binswanger's disease brains: a morphometric and immunoelectron microscopic study. *Stroke*. 2000;31(8):1838-42.
159. Derdeyn C, Grubb R, Powers W. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology*. 1999;53(2):251-.
160. Webb AJS, Paolucci M, Mazzucco S, Li L, Rothwell PM. Confounding of Cerebral Blood Flow Velocity by Blood Pressure During Breath Holding or Hyperventilation in Transient Ischemic Attack or Stroke. *Stroke*. 2020;51(2):468-74.
161. van Beek AH, de Wit HM, Olde Rikkert MG, Claassen JA. Incorrect performance of the breath hold method in the old underestimates cerebrovascular reactivity and goes unnoticed without concomitant blood pressure and end-tidal CO(2) registration. *J Neuroimaging*. 2011;21(4):340-7.
162. Hetzel A, Braune S, Guschlbauer B, Dohms K. CO2 reactivity testing without blood pressure monitoring? *Stroke*. 1999;30(2):398-401.
163. Reinhard M, Schwarzer G, Briel M, Altamura C, Palazzo P, King A, et al. Cerebrovascular reactivity predicts stroke in high-grade carotid artery disease. *Neurology*. 2014;83(16):1424-31.

164. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2884-91.
165. Valton L, Larrue V, le Traon AP, Massabuau P, Géraud G. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 1998;29(10):2125-8.
166. Halsey Jr JH. Prognosis of acute hemiplegia estimated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1988;19(5):648-9.
167. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28(6):1198-202.
168. Alexandrov AV, Sharma VK, Lao AY, Tsivgoulis G, Malkoff MD, Alexandrov AW. Reversed Robin Hood syndrome in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2007;38(11):3045-8.
169. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Transcranial Doppler hemodynamic parameters and risk of stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2007;38(9):2453-8.
170. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91.
171. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92.
172. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093-104.
173. Schulman S, Kearon C, Scientific SoCoAot, Thrombosis SCotISo, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692-4.

174. Wang XG, Zhang LQ, Liao XL, Pan YS, Shi YZ, Wang CJ, et al. Unfavorable outcome of thrombolysis in Chinese patients with cardioembolic stroke: a prospective cohort study. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2015;21(8):657-61.
175. Tong X, George MG, Yang Q, Gillespie C. Predictors of in-hospital death and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy: Paul Coverdell Acute Stroke Registry 2008–2012. *International Journal of Stroke*. 2014;9(6):728-34.
176. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(2):106-14.
177. Ginsberg MD, Hill MD. Symptomatic intracranial hemorrhage in the ALIAS Multicenter Trial: relationship to endovascular thrombolytic therapy. *International Journal of Stroke*. 2015;10(4):494-500.
178. Liu M, Pan Y, Zhou L, Wang Y. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184646-e.
179. Lokeskrawee T, Muengtaweepongsa S, Patumanond J, Tiamkao S, Thamangraksat T, Phankhian P, et al. Prediction of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: The Symptomatic Intracranial Hemorrhage Score. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(11):2622-9.
180. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet*. 2007;369(9558):275-82.
181. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29.

182. Hao Y, Yang D, Wang H, Zi W, Zhang M, Geng Y, et al. Predictors for symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(5):1203-9.
183. Sugiura Y, Yamagami H, Sakai N, Yoshimura S. Predictors of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(4):766-71.

