T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSE BAŞVURUP AKUT İNME TANISI ALAN HASTALARIN PROGNOZ TAHMİNİNDE HALP SKORUNUN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Dr. Dilara ÖZMEN DALKILINÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSE BAŞVURUP AKUT İNME TANISI ALAN HASTALARIN PROGNOZ TAHMİNİNDE HALP SKORUNUN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Dr. Dilara ÖZMEN DALKILINÇ

Tez Danışmanı:Dr. Öğr. Üyesi Özlem TATAROĞLU
Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nurdan YILMAZ ŞAHİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

BEYAN

Bu çalışmada yer alan bilgi ve belgelerin tamamına akademik kuralları gözeterek ulaştığımı, görsel, işitsel ve yazılı bütün bilgileri ve onların sonuçlarını bilimsel ahlak kurallarına uygun şekilde sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir değiştirme yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun şekilde atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özlem Tataroğlu ve yardımcı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nurdan Yılmaz Şahin kontrolü dahilinde kendi tarafımdan üretildiğini ve eğitimlerde aldığım Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Dilara ÖZMEN DALKILINÇ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük emeği ve katkısı olan, her konuda desteğini hissettiğim, asistanı olmaktan her zaman gurur duyduğum değerli hocam Sayın Doç. Dr. Avni Uygar SEYHAN'a,

Klinik beceri ve tecrübelerimizin oluşmasında büyük katkısı olan, her zaman bize büyük bir aile olduğumuzu hissettiren değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdal YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca destek, bilgi ve deneyimlerini paylaşan tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Özlem TATAROĞLU'na,

Tüm asistanlık sürecimde ve tez çalışmamda desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Nihat Müjdat HÖKENEK'e,

Kliniğimize kısa zaman önce katılmasına rağmen tüm samimiyetiyle desteğini hissettiren, bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurdan YILMAZ ŞAHİN'e,

Asistanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar her zaman desteğini hissettiğim gerek tıbbi gerek sosyal hayatımda çok şey öğrendiğim, ailem olarak gördüğüm Sayın Uz. Dr. Nefise Büşra ÇELİK başta olmak üzere kıdemlilerim Uz. Dr. Münire Hande GÖLGELİ ve Uz. Dr. Elif OYMAK'a ve tüm asistanlık eğitimimizi birlikte geçirdiğimiz Uz. Dr. Egemen SAV'a,

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği çatısı altında birlikte görev aldığım, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzman abi ve ablalarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim anneme, babama ve kardeşime,

Sevgi ve desteğini esirgemeyen, yoğun asistanlık eğitimim süresince anlayış gösteren sevgili eşim Ufuk DALKILINÇ'a,

Hayatıma girdiği andan itibaren en değerli varlığım olan canım kızım BİLGE'ye, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilara ÖZMEN DALKILINÇ

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... **i**
TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
TABLO LİSTESİ ..... **iv**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**
SİMGE VE KISALTMALAR ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER. **2**
GEREÇ VE YÖNTEM **30**
BULGULAR **32**
TARTIŞMA **41**
SONUÇ **44**
KAYNAKÇA **45**
EKLER. **58**
ÖZGEÇMİŞ **64**

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İskemik inme sınıflandırma sistemleri

Tablo 2: Yaygın olmayan inme nedenleri

Tablo 3: İnfarkt bulgularının zamansal değişimi ve MRG'ye yansıması

Tablo 4: Hastane öncesi dönem inme vakalarının yönetimi

Tablo 5: IV tPA kullanımında endikasyon ve kontrendikasyonlar

Tablo 6: İskemik İnme Hastalarında Hipertansiyon Yönetimi

Tablo 7: İskemik inmede risk faktörleri

Tablo 8: CHADS-VASC skorlama sistemi

Tablo 9: AF hastaları CHA2DS2-VASc skoru yıllık tromboemboli riski

Tablo 10: National Instututes of Health Stroke Scale (NIHSS) inme ölçeği

Tablo 11: Modifiye Rankin Skalası

Tablo 12: Glasgow Koma Skalası

Tablo 13: Hastaların demografik verileri

Tablo 14: Hastaların başvuru şikayet dağılımları.

Tablo 15: Hastalara ait ek hastalık dağılımları.

Tablo 16: Hastaların klinik sonlanımlarının değerlendirilmesi

Tablo 17: Hastaların vital bulguları, labaratuvar değerleri ve HALP skoru istatistikleri

Tablo 18: Vital parametreler, labaratuvar verileri ve HALP skorunun mortaliteye göre karşılaştırılması

Tablo 19: ROC Analizi sonuçları

Tablo 20: Hastaların klinik sonlanmasına göre parametrelerin karşılaştırması.

Tablo 21: Giriş-çıkış şeklinde hastalara uygulanan NIHSS skor ortalamaları test sonuçları.

Tablo 22: NIHSS giriş ve çıkış arasındaki dağılımlar

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: TÜİK 2015-2017 verilerine göre inme nedenli mortalitenin cinsiyete göre ve yıllara göre dağılımı

Şekil 2: İleri yaşam zinciri

Şekil 3: IV tPA ilişkili intrakranial kanama yönetimi

Şekil 4: HALP Skoruna ait ROC Eğrisi

KISALTMA VE SİMGELER

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ADC : Görünür Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)

AF : Atriyal Fibrilasyon

AHA : Amerikan Kalp Derneği (The American Heart Association)

ASA : Asetilsalisilik Asit

ATP : Adenozin Trifosfat

AUC : Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve)

BOLD : Kan Oksijen Seviyesine Bağlı (Blood Oxygenation Level Dependent)

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BTA : Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

CABG : Koroner Arter Baypas Grefti (Coronary Artery Bypass Graft Surgery)

CBF : Serebral Kan Akışı (Cerebral Blood Flow)

CBV : Serebral Kan Hacmi (Cerebral Blood Volume)

CCS : Nedensel Sınıflandırma Sistemi (Causative Classification System)

CISS : Çin İskemik İnme Sınıflandırması (Chinese İschemic Stroke Subclassification)

DAG : Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

DSA : Digital Subtraksiyon Anjiyografi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FDA : İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration)

FLAIR: Fluid Attenuation Inversion Recovery

Gd : Gadolinyum

HALP : Hemoglobin (g/L)×Albümin (g/L)×Lenfositler (/L)/Trombositler (/L)

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)

HT : Hipertansiyon

IV : İntravenöz

JNC 8 : Sekizinci Ortak Ulusal Komite (Eighth Joint National Committee)

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LACİ : Laküner İnfarktlar

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

LMWH: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (Low Molecular Weight Heparin)

MCA : Orta Serebral Arter (Middle Cerebral Arter)

Mİ : Miyokard İnfaktüsü

MRS : Modifiye Rankin Skalası

MTT : Ortalama Geçiş Süresi (Mean Transit Time)

NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (The National Institutes of Health Stroke Scale)

NINDB: Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve Körlük Enstitüsü (The National Institute of Neurological Disorders and Blindness)

NO : Nitrik Oksit

NOAC: Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (New Oral Anti Coagulants)

OAC : Oral Antikoagülan (Oral Anticoagulant)

PACİ : Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları(Partial Anterior Circulation Infarct)

PC : Faz-Kontrast (Phase-Contrast)

POCİ : Posterior Sirkülasyon İnfarktları (Posterior Circulation İnfarction)

PWI : Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (Perfusion-Weighted Imaging)

SARIS: Tek Merkezli Stent Destekli Rekanalizasyon

SSS : Stop-Stroke Çalışması (Stop-Stroke Study)

SWI : Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (Susceptibility Weighted Imaging)

TACİ : Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları(Total Anterior Circulation Infarct)

TİA : Trans İskemik Atak

TOAST: Trial of Org 10.172 in Acute Stroke Treatment

TOF : Time of flight

Tpa : Doku Plazminojen Aktivatörü (Tissue plasminogen activator)

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

USG : Ultrasonografi

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Amaç: İnme, dünya çapında önde gelen ölüm ve uzun süreli sakatlık nedenidir (1). Acil servise başvuran inme hastalarında skorlama sistemleri kullanılarak, kritik hastaların erken tanınması sayesinde mortalite ve morbiditeye yönelik tedbirlerin daha erken alınması sağlanabilir. Bu çalışmada akut iskemik inme tanılı hastaların prognoz tahmininde HALP skorunun etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel olarak tasarlandı. 1 Ağustos 2021-1 Ağustos 2022 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi acil servisine başvuran akut inme iskemik tanılı hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, mortalite bilgileri ve labaratuvar verileri elde edilip HALP skorları hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 267 akut iskemik inme tanılı hastanın yaş ortalaması 70,19±0,76 olarak hesaplandı. Hastaların %46,1'i (n=123) kadın, %53,9'u (n=144)erkekti. Yaş ortalamasında kadın (74,68±1,08) ve erkeklerde (66,35±0,98) anlamlıfark tespit edildi.

Laboratuvar değerlerinde hastaların hemoglobin ortalamasının 12,81 (min-max: 5,1-17,4), albümin ortalamasının 40,77 (min-max: 23-50), lenfosit ortalamasını 2,03 (min-max: 0,23-6,45) ve trombosit ortalamasının 246,97 (min-max: 57-908) olduğu görüldü. Hesaplanan HALP skor ortalaması da 48,14 (min- max: 1,66-288,04) olarak tespit edildi. Ayrıca 267 hastadan %17,2'sinin (n=46) exitus olduğu kayıt edildi.

HALP skorunun exitus olan hastaların doğru şekilde belirlenme oranı olan duyarlılık oranı %30,43 ile düşükken, sağ kalan hastaları doğru şekilde belirleme oranı olan özgüllük oranı %81,9 ile yüksek bulundu.

Sonuç: HALP skoru iskemik inmeli hastalarda yoğun bakım ya da servis yatışı kararı verilirken kullanılabilinecek basit, etkin, ulaşılabilir ve hızlı bir değerlendirme aracıdır. İskemik inme ile ilgili tüm klinisyenlerin bu skoru bir klinik karar destek sistemi olarak kullanması, prognoz açısından katkı sunabilir.

Anahtar Sözcükler: HALP skoru, İskemik inme, Mortalite.

ABSTRACT

Aim: Stroke is the leading cause of death and long-term disability worldwide. By using scoring systems in stroke patients admitted to the emergency department, early recognition of critically ill patients can provide earlier measures for mortality and morbidity. In this study, it was aimed to investigate the predictive power of HALP score on prognosis in patients with acute ischemic stroke.

Materials and Methods: The study was designed as a single-center, retrospective observational study. Between 1 August 2021 and 1 August 2022, age, gender, history, mortality information and laboratory data of patients with acute stroke ischemic diagnosis who applied to the emergency department of Lütfi Kırdar City Hospital were obtained and HALP scores were calculated.

Results: The mean age of 267 patients diagnosed with acute ischemic stroke included in the study was calculated as 70.19±0.76. 46.1% (n=123) of the patients were female and 53.9% (n=144) were male. There was a significant difference in the mean age of females (74.68±1.08) and males (66.35±0.98).

In laboratory values, the mean hemoglobin of the patients was 12.81 (min-max: 5.1-17.4), the mean of albumin was 40.77 (min-max: 23-50), the mean of lymphocytes was 2.03 (min-max: 0.23). -6.45) and platelet mean 246.97 (min-max: 57-908). The calculated HALP score average was also determined as 48.14 (min-max: 1.66-288.04). In addition, it was recorded that 17.2% (n=46) of 267 patients were exitus.

While the sensitivity rate, which is the rate of correctly determining the HALP score of the patients with exitus, was low at 30.43%, the specificity rate, which is the rate of correctly identifying the surviving patients, was found to be high with 81.9%.

Conclusion: The HALP score is a simple, effective, accessible and rapid assessment tool that can be used when deciding on admission to the intensive care unit or ward in patients with ischemic stroke. The use of this score as a clinical decision support system by all clinicians related to ischemic stroke may contribute to making more accurate decisions for patients.

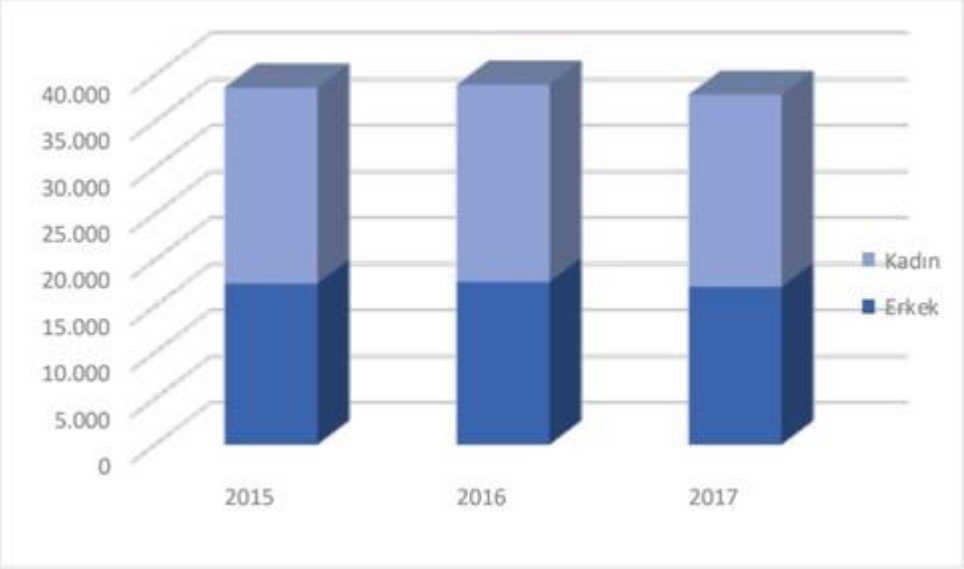
Keywords: HALP score, Ischemic stroke, Mortality.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme (Serebrovasküler hastalıklar (SVH)) önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Dünya çapında ölüm nedenleri incelendiğinde, kalp- damar hastalıkları ve kanserden sonra en sık ölüm sebebi olarak inme gelmektedir. Ayrıca inme; nörolojik bozukluklar, işlevsel bağımlılık ve psikososyal sorunlara yol açarak önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bu nedenle halk sağlığı alanında önemli bir yere sahiptir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir araştırmaya göre 2018 yılında ABD'de dakikada yaklaşık bir kişi inme geçiriyor ve her 4 dakikada bir kişi bu nedenle ölüyor. (2).

Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2015-2017 yılları arasındaki inme ölüm istatistiklerine göre, bu hastalık Türkiye'de 35.000'den fazla ölüme neden olmuştur (Şekil 1). Dünya istatistiklerine bakıldığında ise her yıl toplam 17 milyon kişinin inme geçirdiği ve 6 milyon vakada ölüme yol açtığı bildirilmiştir (3).



Şekil 1: TÜİK 2015-2017 verilerine göre inme nedenli mortalitenin cinsiyete göre ve yıllara göre dağılımı

Son 40 yılda yüksek gelirli ülkelerde inme insidansı azalırken (%42 oranında), düşük gelirli ülkelerde vaka sayısının ikiye katlanmış olması dikkat çekicidir (4).

Ulusal Nöroloji Enstitüsü iskemik inmenin etiyolojik alt gruplarını ilk kez

1958'de tanımlamıştır (5). Skorlama sistemleri tanı koymak için kullanılmamakla birlikte nörolojik defisitlerin ciddiyetini belirleme, klinisyenler arasında ortak bir dil oluşturma ve erken prognozu öngörme gibi birçok avantaj sunmaktadır. İnme için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Bamford sınıflandırması* ve *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)* gibi sınıflandırma sistemleri bu amaçla kullanılmaktadır (6,7). Bu sınıflamaların kısıtlılıkları nedeniyle yeni prognostik skorlama sistemlerinin oluşturulması, yüksek riskli hastaların erken teşhis ve tedavileri için faydalı olabilir.

Yeni skorlama sistemleri geliştirilirken yapılan çalışmalar akut iskemik inmede inflamasyon, pıhtılaşma bozuklukları ve yetersiz beslenme gibi faktörlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu göstermiştir (8,9).

HALP skoru, Hemoglobin (g/L) × Albümin (g/L) × Lenfositler (/L) / Trombositler (/L) şeklinde hesaplanan bir skordur ve gastroözofageal ve genitoüriner sistem kanserlerinde prognostik bir faktör olarak kabul edilir (10).

Bu çalışmanın amacı, acil servise başvuran akut iskemik inme tanılı hastalarda HALP skorunun prognostik gücünü ölçmektir. Sekonder amaç ise HALP skorunu kullanılarak önleyici tedbirlerle akut iskemik inmenin mortalite ve morbiditesini azaltmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNME TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü inmeyi ‘24 saat veya daha fazla süren, vasküler nedenler dışında neden olmadan, serebral kan akışındaki azalmaya bağlı olarak fokal veya global serebral disfonksiyonla sonuçlanan klinik bir sendrom’ olarak tanımlamaktadır (11).

Trans iskemik atak (TİA) ise 24 saatten daha az süren, bir vasküler alanın etkilenmesi ile birlikte beyin ve retinada meydana gelen nörolojik fonksiyon kaybı olarak tanımlanmaktadır (12).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada ölüm nedenleri arasında, kalp damar hastalıkları ve malignitelerden sonra üçüncü en sık ölüm nedeni olan inmedir. İnme aynı zamanda en sık morbidite sebebidir (1). Türkiye İstatistik Kurumu'na (TÜİK) göre 2018 yılında ülkemizde en sık ölüm nedeni %38,4 ile kalp damar hastalıkları iken, bunu %22,4 ile inme izlemektedir (13).

Geniş çaplı yapılan bir çalışmada ABD'de her yıl 795.000'den fazla inme vakası tespit edildiği bildirilmektedir. Bu hastaların %77'si ilk kez inme geçirirken, %23 hastanın ise daha önce inme öyküsü olduğu belirtilmektedir (14).

İnme için 55 yaş ve üstü riskin arttığı dönemdir. Ayrıca 55-65 yaş arası kadın ve erkekler karşılaştırıldığında erkeklerde görülme sıklığının kadınlara göre 2-3 kat daha fazla olduğu, ilerleyen yaşlarda farkın azaldığı saptanmıştır (15). İnsidansı tahmin etmek zordur çünkü 45 yaşından önce vaka sayıları oldukça azdır (16). Ayrıca siyah ırkta iskemik ve hemorajik inme riski daha yüksektir (17). Tüm inmelerin %80'i iskemik, %20'si hemorajik inmelerdir (18). Türkiye'de hemorajik inme sıklığı dünya oranlarından daha yüksektir. Bu durumun kontrolsüz hipertansiyon (HT) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (19).

2.3. İNME SINIFLAMASI VE İSKEMİK İNME

İnme iki alt kategoriye ayrılır; iskemik ve hemorajik inme. İskemik inme, tüm inmelerin yaklaşık %80'ini oluşturur. Hemorajik inmelerin %75'i intraserebral, %25'i subaraknoid kanamadır (20).

İskemik inme, beyin kan akımının nöronal yaşam için gerekli olan kritik seviyenin altında olması sonucunda hücre hasarının meydana geldiği bir klinik durumdur. Hasar gören kan damarının sulama alanına bağlı olarak bilinç kaybı, konuşmada bozulma, motor güç kaybı, duyusal bozukluklar, görme alanı bozuklukları ve denge bozuklukları gibi belirtiler ortaya çıkabilir (21).

2.4. İSKEMİK İNME PATOFİZYOLOJİSİ

Beyin dokusu vücudun %1-2'lik küçük bir bölümünü oluştursa da, dinlenme halindeyken kalp debisinin yaklaşık %20'si ile perfüzyonunu sürdürür. Serebral iskemi gelişimi, beyin dokusunda kanlanmayı, metabolizmayı ve hücresel işlevleri

bozan bir dizi olaylara neden olur (22).

Bir damarda ortaya çıkan tıkanıklıkla birlikte iskemik bir yolak oluşur. Sodyum-potasyum pompasının bozulması, hücredeki kalsiyum miktarının artması ve takiben depolarizasyona, serbest radikallerin oluşmasına, kan-beyin bariyerinde bozulmaya, inflamatuar yanıta ve hücrenin ölümüne yol açar (23).

Beynin normal beslenmesi için gerekli olan serebral kan akımı (SKA) dakikada yaklaşık 50-55 ml/100 g beyin dokusudur. SKA 20-25 ml/100 g/dk' nın altına düşene kadar iskemik belirtiler genellikle görülmez, ancak SKA 10 ml/100 g/dk'nın altına düştüğünde hücrelerdeki oksijen ve glukoz içeriğinde ciddi azalma olur, bu da hücresel düzeyde adenozin trifosfatta (ATP) önemli miktarda azalmaya yol açar. ATP'deki azalma sonucunda sodyum-potasyum pompası çalışmayı durdurur. Sonuç olarak, fazla sıvı ve Na^{+} iyonları pasif difüzyonla hücre içine taşınır ve sitotoksik ödem meydana gelir (23,24).

Hücre içi enerji üretiminin sekteye uğraması sonucunda membran potansiyeli ortadan kalkar. Sonuç olarak nöronlar ve glial hücreler depolarize olur. İskeminin başlangıç fazında, hücre depolarize olduğunda presinaptik nöronlardan glutamat gibi eksitotoksik aminoasitler salınır. Glutamat, nöronlara karşı nörotoksik etkilerinin yanı sıra glutamat reseptörlerini (NMDA, AMPA ve metabotropik glutamat reseptörleri) uyararak hücredeki Ca^{+2}, Na^{+} ve Cl^{-} miktarını artırır. Artan hücre içi Ca^{+2} nedeniyle ödem ve toksisite artar (23).

Hücre içinde fazla bulunan Ca^{+2} toksik etki yapar ve bu etki ile hücre içi organellere zarar verir (24). Kalsiyum iyonlarının hücrede birikmesi, hem sitoplazma hem de çekirdek düzeyinde çeşitli mekanizmalar yoluyla hücre ölümüne yol açan olaylar zincirini tetikler. Hücre proteinlerini parçalayan enzimler olan lipoksijenaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz ve nitrik oksit sentaz aktifleşir ve büyük miktarda sitotoksik serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit, hidroksil iyonları ve nitrik oksit birikimi olur (25). Serbest radikaller ayrıca hücrede geri dönüşümü olmayan mitokondriyal hasar, nekroz ve apoptoza neden olur (26,27).

Kan-beyin bariyeri akut inmenin patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Endotel hücreleri ve astrositler, kan-beyin bariyerinin matrisini meydana getirir. Serebral iskemi, kan-beyin bariyerinin matris yapısında ve hücreler arası sinyalleşmede bozukluklara yol açar. Matris metaloproteazlarının kan-beyin

bariyerinin yapı ve işlevini bozmada rol oynadığı düşünülmektedir (25).

İnme sonucu olarak sitokinler, kemokinler, retiküloendotelyal sistem ve matris metalloproteazları ortaya çıkarak mikroglia ve astrositler aktive edilir. Aktiflenen bu hücreler endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin salgılanmasını arttırır ve lökositlerin (nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler) iskemik beyne yapışmasına ve infiltrasyonuna yol açar. Proinflamatuar mediatörlerin salınımı lökositler tarafından artırılarak beyindeki inflamatuar yanıt güçlenmiş olur. İskemi sonrası inflamatuar yanıtı zayıflatan nöroprotektif faktörler (IL-10, TGF-β) de mikroglia/makrofaj ve Treg hücreleri tarafından salgılanır (28).

İskemik beyin hasarındaki hücre ölümü yolunun üç ana mekanizması vardır:

-Eksitotoksisite ve iyon dengesizliği

-Oksidatif/nitrozatif stres

-Apoptotik hücre ölümü

Eksitotoksisite ve iyon dengesizliği ile oksidatif/nitrozatif stres zarın bütünlüğünü bozar, organel hasarına ve çekirdekte koagülasyon nekrozuna neden olur (27,29).

Apoptoz iskeminin oluşmasından sonra saatler içerisinde başlayıp günlerce sürer ve temel olarak penumbrada görülür. Apoptoz sırasında çekirdek zarar görürken apoptozun sonuna kadar plazma ve mitokondri zarının sağlamlığı korunur (28).

Beynin iskemiden zarar gören kısmında kan akışının farklı olduğu iki bölge oluşur. İskemik alanın merkezinde kan akışının %10-25'in altına düştüğü kor bölgesi, hem nöronal hem de glial hücre ölümü için başlangıç noktasıdır. Kor bölgesi çevresinde "penumbra" olarak adlandırılan kollateral damarlarla beslenen, kan akışı azalsa da erken tedavi ile kurtarılabilme olasılığı olan bir bölge vardır. Penumbrayı iskemik çekirdekten ayırabilmek ve zamanında tedaviye başlamak oldukça önemlidir (30,31).

2.5. İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA

Tarihsel olarak ilk defa 1848'de Rudolf Virchow trombüs, emboli, kardiyoemboli gibi kavramları kullanmış ve iskemik inmenin değişik yollarla meydana gelebileceği ortaya atılmıştır (32). Ancak bu kavramlar uzun yıllar sadece otopsi bulgusu olarak kalmıştır. Daha sonra tanı koymada gelişen teknolojiler ile

birlikte etiyolojik sınıflandırma ortaya konabilmiştir (33).

Tablo 1: İskemik inme sınıflandırma sistemleri

Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve Körlük Enstitüsü (NINDB), 1958
Harvard Cooperative Stroke Registry, 1978
İnme Veri Bankası, 1988
Bamford, 1991
Akut İnme Tedavisinde (TOAST) ORG 10172 Denemesi, 1993
Baltimore Washington, 1995
Stop-Stroke Çalışması TOAST (SSS-TOAST), 2005
Modifiye-TOAST, 2007
Nedensel Sınıflandırma Sistemi (CCS), 2007
ASCO, 2009
Çin İskemik İnme Sınıflandırması (CISS),2011
ASCOD, 2013
SPARKLE, 2014

TOAST Sınıflandırması: İskemik inmede etiyoloji ortaya koymada en sık kullanılan sınıflamadır. 5 grup şeklinde ayrılmıştır (34).

Büyük arter aterosklerozu (tromboz veya emboli): Bu gruptaki hastalarda serebral arterlerde veya ana dallarında, ateroskleroz sebepli %50 üzeri darlık veya tıkanma sebepli klinik bulgulara ve serebral görüntüleme bulguları ortaya çıkacaktır. Klinik olarak, serebral kortikal bozukluk (afazi, ihmal, motor defisit, vb…), beyin sapı veya serebellar fonksiyon kayıplarından oluşur. Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Magnetik Rezonans (MR)'da 1,5 cm ve üzeri lezyonlar, beyin sapı ve subkortikal hemisferik enfarktlar yüksek olasılıkla büyük arter kaynaklıdır. Doppler USG ve anjiografik görüntülemelerde saptanmadıysa büyük damar aterosklerozundan bahsedilemez.

Kardiyoembolizm: Kalpte oluşan bir trombüs sebepli damar tıkanıklığı olan vakaları içerir. Kalp kaynaklı trombüsler risklerine göre gruplandırılmıştır (35). Kardiyoembolik inme tanısı koymak için kardiyak trombüs kaynağı kanıtlanmış olmalıdır. Klinik bulgular ve görüntülemeler büyük damar aterosklerozu ile benzerdir. Birden fazla damarsal bölge trombüs olması ve sistemik emboli görülmesi

kardiyoembolizm tanısını desteklemektedir.

Küçük damar oklüzyonu (laküner): Laküner enfarkt bulgularının bulunması ve kortikal beyin fonksiyon kaybı olmaması gerekir. Diabetes Mellitus veya HT hikayesinin bulunması tanıyı destekler. Görüntülemelerde (BT/MR) normal olması veya 1,5 cm'nin altında lezyon görülmesi de tanıyı destekler. Kalpte trombüs kaynağı bulunmamalı ve büyük damarlarda %50'den fazla daralma olmamalıdır.

Diğer belirlenen nedenler: Bu grupta, ateroskleroz olmadan vaskülopatiler, hiperkoagulabilite, hematolojik hastalıklar gibi daha seyrek görülen sebepleri içerir (35).

Tablo 2: Yaygın olmayan inme nedenleri

Akut arter diseksiyonu
Serebral vasküler anormallikler
Serebral vaskülit
Serebral venöz tromboz
Akut yaygın damar içi pıhtılaşma
İlaca bağlı inme
Fibromüsküler displazi
Heparin kaynaklı trombositopeni tip II
Subkortikal ile serebral otozomal dominant arteriopati enfarktüsler
Hiperviskozite sendromları
Hipoperfüzyon sendromları
İatrojenik nedenler
Kısmen tromboze serebral anevrizma
İnmenin mitokondriyal ve metabolik nedenleri
Menenjit
Migren kaynaklı inme
Moyamoya hastalığı
Birincil antifosfolipid antikor sendromu
Arter duvarının birincil enfeksiyonu
Orak hücre hastalığı
Sneddon sendromu

Trombotik trombositopenik purpura-hemolitik üremik sendrom

Segmental vazokonstriksiyon veya vazospazm

Tromboz ve hemostaz anormallikleri

Diğer nedenler (nörosarkoidoz, Fabry hastalığı, inme intrakraniyal kitle lezyonu ile kompresyona sekonder, kansere bağlı inme)

Sebebi belirlenemeyenler: Ayrıntılı değerlendirme yapılmasına rağmen neden bulunamayan hasta grubudur. Ayrıca bu kategori 2 veya daha fazla etiyolojinin bulunduğu durumları da içerir.

Bamford Sınıflandırması: 1991'de Bamford ve arkadaşları tarafından belirti ve bulgulara göre 4 kategoriye ayrılmıştır (36).

Total anterior sirkülasyon infarktları (TACİ): Disfazi, diskalkuli, görme bozukluğu ile en az iki ekstremitede duyu ve/veya motor bozukluğunu içerir.

Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACİ): TACİ sendromunun 3 bulgusundan 2'sini içeren ya da tek başına daha yüksek serebral fonksiyon kaybını kapsar

Laküner infarktlar (LACİ): Yalnız motor veya duyusal inme veya ataksik hemipareziyi kapsar.

Posterior sirkülasyon infarktları (POCİ): Karşı tarafta motor ve/veya duyu kayıp ile aynı tarafta kraniyal sinir felci, çift taraflı motor ve/veya duyu kayıp, eş zamanlı göz hareket kusuru, izole homonim görme alan bozukluğunu içerir.

2.6. İSKEMİK İNMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.6.1. Bilgisayarlı Tomografi

İnme hastasında değerlendirilen ilk görüntüleme metodu kontrastsız BT'dir (37). Kontrastsız BT'de ayrıca kanama, kitle gibi nörolojik fonksiyon kaybına sebep olan diğer durumlar da değerlendirilir (38). Kontrastsız BT'de erken görülen durumlar; ödeme bağlı hipodens görünüm, gri-beyaz cevher farkının kaybı, kortikal şişme, sulkuslarda silinmedir (39).

Semptomlar başladıktan sonra ilk üç saatte kontrastsız BT çekilebilen hastaların yaklaşık üçte birinde erken iskemik değişiklikler görülmektedir (40). İskemik inme vakalarında erken BT görüntülerini değerlendirmek için Alberta İnme

Programı Erken BT Skoru (ASPECTS) geliştirilmiştir (41). Anatomik bölgeye göre hesaplanan ASPECTS 10 puanlık bir skorlamadır (41). Beyin BT kullanılarak ASPECTS ile enfarkt alanları değerlendirilip tedavi protokolü belirlenir (42).

ASPECTS ayrıca perfüzyon BT ve difüzyon ağırlıklı MR'ı değerlendirmek için de kullanılır (42).

2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), 1 dakika içerisinde arteriyel fazda intravenöz (IV) kontrast ile, kranial tepe noktasından arkus aortaya kadar intrakranial ve ekstrakranial vasküler yapıları değerlendiren minimal invaziv bir görüntüleme metodudur (43,44). BTA ile büyük damar oklüzyonları saptanıp, endovasküler tedavi için değerlendirilir (45,46).

BTA, vasküler yapıların değerlendirilmesinde doğruluk oranı yüksek bir görüntüleme çeşididir. Karotis tıkanıklığını belirlemede karotis doppler USG'den daha iyidir. Vasküler patolojileri belirlemede duyarlılığı %90'dan yüksek, spesifitesi %95'ten yüksektir (47).

Görüntüler bolus kontrast madde verilmesinin sabit fazında elde edilir ve ağırlıklı olarak beyin kan hacmini (CBV) gösterir. Hipoattenüasyon azalmış CBV alanlarını gösterir (48).

2.6.3. Perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi

Perfüzyon BT, iyot içeren kontrast maddenin IV olarak verilmesininin ardından serebral dolaşımdan ilk geçişinin görüntülenmesidir (49).

PBT, kontrastsız BT ile kıyaslandığında IV tPA veya mekanik trombektomi için gecikme oluşturmaz, reperfüzyon tedavilerinin öne çıkmasıyla daha sık kullanılmaya başlanmıştır (50,51).

PBT görüntülemelerinde saptanan veriler, renk kodlu haritalarla gösterilir. Beyin kan akışı (CBF), ortalama geçme süresi (MTT) ve beyin kan hacmi (CBV) bu verilere dayanarak ortaya çıkar. CBV ve CBF'nin düşük olduğu alanlar infarktın çekirdeğini, MTT'nin uzun olduğu alanlar da azalmış perfüzyon alanlarını gösterir. Bu iki alan arasındaki alan da erken vasküler rekanalizasyon ve doku reperfüzyon durumunda penumbra alanını gösterir (38,52).

Acil servislerde Multimodal BT'nin kullanılmasının MR kullanımına göre avantajları görüntülemelere hızlı ulaşılabilmesi ve kontrendikasyonlarının görece daha az olmasıdır. Ancak iyotlu kontrast maddenin kullanılması, iyonize radyasyon ve böbrekte toksisite yaratma olasılığı sebebiyle MR'a göre dezavantaj oluşturmaktadır (47).

2.6.4. Konvansiyonel MR ve Difüzyon MR

Multinükleer manyetik rezonans spektroskopi ile, güvenli, noninvaziv, çeşitli incelikte ve sayıda nörogörüntüleme yapılabilir. BT'ye göre iyonize radyasyon ve radyoaktivite içermemesi ile öne çıkmaktadır (53).

Bigisayarlı Tomografiye göre avantajları; yumuşak dokuları göstermedeki gücü sebebiyle beyin ve omurilik ile ilişkili detaylı verinin elde edilmesi, inmede BT'den daha erken bulgular görülmesi, fazla kesit alınabilmesi, iyonize radyasyon içermemesi olarak sayılabilir. Bunun yanında sonuçların daha uzun sürede elde edilmesi, maliyetinin yüksek olması, kalp pili, anevrizma klipsi ve diğer çıkarılamayan metal nesneleri bulunan hastalarda kısıtlamaları, klostrofobik hastalarda çekim zorluğu olması, çocuklarda ve oryante olamayan ileri yaşlı hastalarda hareket kısıtlılığının sağlanmasındaki zorluklar dezavantajları arasında sayılabilir (54,55).

MR'da infarkt saptamada kullanılan ana yöntemler; difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), görünür difüzyon katsayısı (ADC) ve fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sekanslarıdır (56). Akut inme için en sensitif ve en spesifik olan difüzyon ağırlıklı görüntülemedir (47). Sentitivitesi %90'a yakındır, ancak küçük infarkları göstermede bu oran daha düşer (57). Akut inmede ilk birkaç dakikadan 10-14 güne kadar bulgu verebilir (55).

Akut inmede erken evrede infarkt, DAG serilerinde hiperintens, ADC haritalamada hipointens görünür. FLAIR, sitotoksik ödemi gösterdiğinden ilk birkaç saat içerisinde bulgu görünmeyebilir. T2 görüntülemede de ilk sekiz saat bulgu görünmeyebilir. T2 ve FLAIR sekanslarda 3-8 saati içerisinde hiperintens görünüm oluşur (58, 59, 60). MRG'de bulgular ve zamanla değişimleri Tablo 3'de gösterilmiştir (61).

Tablo 3: İnfarkt bulgularının zamansal değişimi ve MRG'ye yansıması

Hemen	- Düşük difüzyon katsayısı (normal akım kaybı ve perfüzyondeğişiklikleri sonucu)
>12 saat	- T1'de anatomik değişiklikler - Sulkuslarda silinme - Giral ödem gri-beyaz cevherde ara yüzün kaybolması
12-24 saat	- T2'de hiperintensite - İnfarkta yakın bölgede meningeal kontrastlanma ve kitle etkisi
24-48 saat	- İntravasküler, meningeal kontrastlanma azalma - Erken parankimal kontrast artış - T1 ve T2'de sinyal anormallikleri - Hemorajik transformasyon belirginliği
4-7 gün	- Belirgin parankimal kontrast artışı - Kitle etkisi - Ödem azalması
1-8 hafta	- Kontrastlanmanın sürmesi - Kitle etkisinin çözülmesi - T2'deki anormal sinyalde azalma - Değişikliklerin kronik hale gelmesi

2.6.5. MR Anjiyografi

MR anjiografi, serebral vasküler yapıları görüntülemek ve patolojileri ortaya koymak amaçlı kullanılan, kontrastlı veya kontrastsız uygulanabilen görüntüleme metodudur. Akut inmede asıl amacı damarlarda darlığı veya oklüzyonu saptamaktır (57). Bu amaçla kullanılan MRA teknikleri; time of flight MRA (TOF MRA), phase-contrast MRA (PC MRA) ve blood oxygenation level dependent (BOLD) MRA ve susceptibility weighted imaging (SWI) olarak sıralanabilir (58).

Kontrastsız TOF ile BTA ve DSA karşılaştırıldığında spesifitesi, darlıklar için %60-85, tıkanıklıklar için %80-90 olarak gösterilmiştir. Kontrastlı MRA, DSA ile

karşılaştırıldığında spesifitesi %86-97, sensitivitesi %62-91 olarak gösterilmiştir. Kontrastlı MRA, kontrastsız çekimlere göre daha yüksek doğruluk oranına sahiptir. Akut büyük damar tıkanıklıklarının gösterilmesinde TOF MRA daha başarılı iken distal ve dalları göstermede zayıftır. Karotis ve vertebral arterlerin diseksiyonları da MRA ile gösterilebilir (47).

2.6.6. MR Perfüzyon

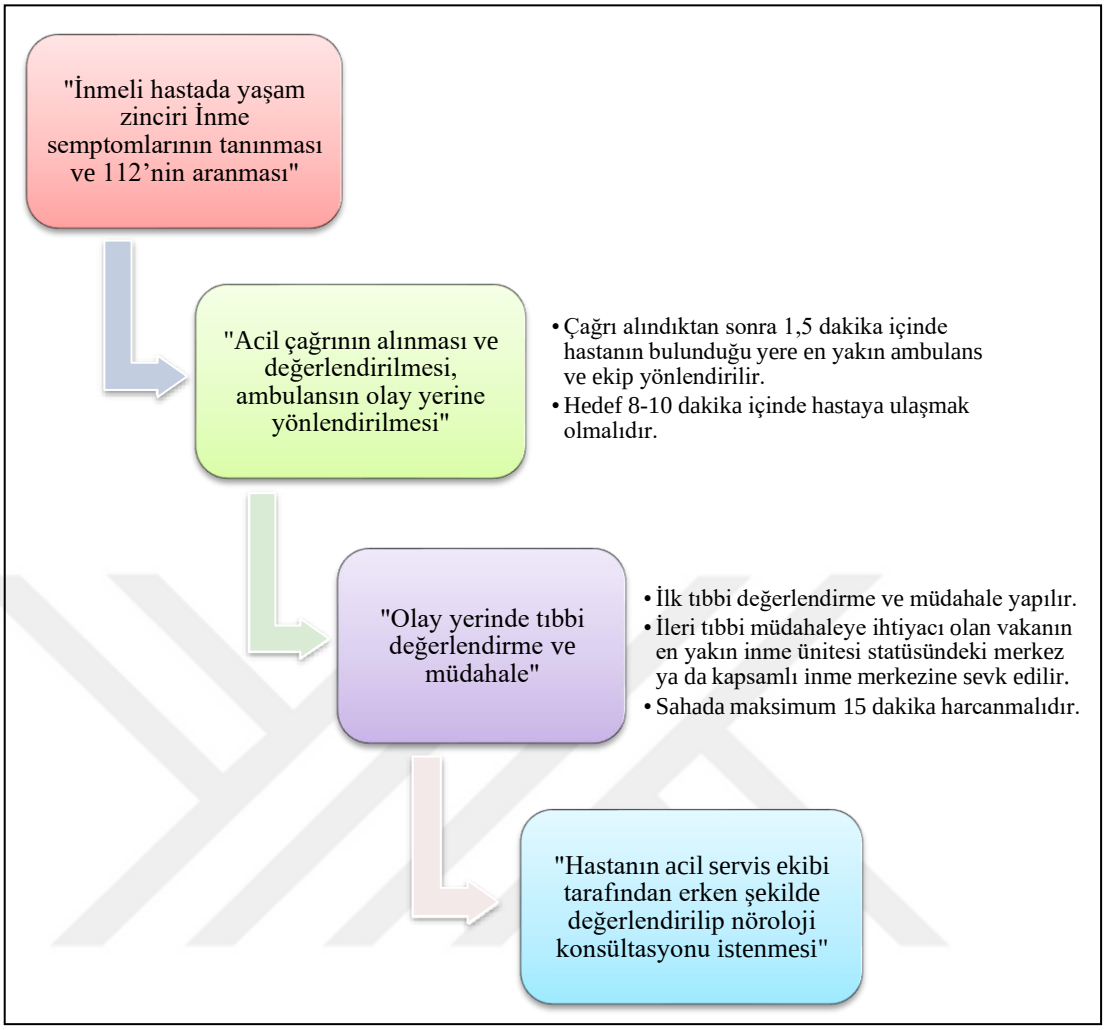
Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI)'de kontrast madde olarak gadolinyum (Gd) kullanılır. BT perfüzyon görüntülemedeki gibi, renkli haritalarda CBV, CBF, MTT'yi göstererek, geri dönüşümü olmayan akut infarkt alanını ve iskemik penumbrayı gösterir (58).

2.7. İSKEMİK İNMEDE TEDAVİ

Akut iskemik inmede oklüzyonu giderip beynin etkilenmiş olan bölgelerinde kan akımını eski haline getirebilen rekombinant doku plazminojen aktivatörü, ilk kez 1996'da Amerika Birleşik Devletleri'nde İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) onayı almış ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır ve olumlu tedavi sonuçları gösterilmiştir (62, 63, 64).

Türkiye'de akut inmede trombolitik tedaviye 2006 yılında başlanmıştır (65). 2017'de 66 merkezden toplanan veriye göre akut iskemik inme vakalarının %7,5'ine trombolitik tedavi verilmiştir (4). Yapılan çalışmalara göre intravenöz (IV) doku plazminojen aktivatörü (tPA) verilmesinde her 15 dakika gecikme, olumlu sonuçlanabilecek tedavi başarısında %3-4 azalmaya sebep olurken, endovasküler tedavilerdeki 30 dakika gecikme fonksiyonel iyileşme başarısında %30 azalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca hasta nakli sırasında geçen 1 dakikalık gecikmenin tedavi başarısında %2,5'lik düşmeye neden olduğu belirtilmektedir (4).

2020'de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan akut iskemik inme tanı ve tedavi rehberinde akut inme vakalarında yaşam zinciri (Şekil 2) oluşturularak hastane öncesi, acil servis ve tedavi döneminde uygulanması gerekenler detaylı olarak belirtilmiştir (4).



Şekil 2: İleri yaşam zinciri

2.7.1. Hastane Öncesi Dönem ve Acil Servis

2019 AHA'nın güncellenen inme kılavuzunda dünya genelinde ortak bir inme değerlendirme sisteminin kullanılması gerektiği önerilmektedir. Bu sistemin kullanılmasındaki amaç hastaların en uygun sağlık kurumuna veya inme merkezine en hızlı sürede ulaşmasını sağlamaktır (66). Türkiye'de de 112 personeli tarafından akut inme şüpheli bir vaka alındığı zaman, hastanın yönlendirildiği merkeze transport öncesi bildirim yapılması gerekmektedir (67).

Ülkemizde inme farkındalığı ve inme vakalarının 112 ve hastaneye ulaşması istenilen seviyeye ulaşamamıştır. İskemik inme geçiren vakaların tanınması ve hızlıca tedavi edilebilecekleri merkezlere ulaşılabilmesinin sağlanması için halk eğitilmeli, semptomların ortaya çıkmasıyla birlikte 112 komuta sistemi aktifleştirilmelidir (4).

Tablo 4: Hastane öncesi dönem inme vakalarının yönetimi

HASTANE ÖNCESİ DÖNEM		
"Detection" (Bulma/Tanıma)	"Dispatch" (Sevk/Transfer)	"Delivery" (Teslim)
Sahada Hastanın Stabilizasyonu	• Hastanın monitorizasyonu ve vital fonksiyonların stabilizasyonu-transport • ABC ("Airway-Breathing-Circulation") prensibi gözden geçirilir(Hava yolu, Solunum, Dolaşım) • Damar yolu açılması • Pozisyon verilmesi • Kardiak monitorizasyon • Kan basıncı takibi • Kan şekeri ölçümü	
Sahada değerlendirme ve yönetim	• Anamnez • Semptom başlangıç zamanının belirlenmesi (Hastanın normal olarakgörüldüğü en son saat → < 6 saat ise KKM ile iletişim) • Hastane Öncesi İnme Skalaları (FAST*) • SAMPLE soruları • Sahada geçirilen süre 15 dakikanın altında tutulması	
Transfer	En yakın inme ünitesi statüsündeki merkez ya da kapsamlı inme merkezinegidiş için; • KKM ile iletişime geçilmesi • Gidilen merkezin önceden haberdar edilmesi • Uygun merkeze hızlı transport, transport süresince yakın izlem vemonitorizasyon	

Acil servise ulaşan hasta ilk değerlendirmenin ardından 20-25 dakika içerisinde görüntüleme yapılmalı, en geç 45 dakika içerisinde tanı ve tedavi kararı kesinleştirilmelidir. Değerlendirme sonrası trombolitik tedavi kararı alınan hastalara

zaman kaybetmeden tedavileri başlanmalıdır, kapı-iğne zamanı 1 saati aşmamalıdır. İskemik inme tanılı hastalar, takip ve tedavi için, sağlık bakanlığı tarafından hazırlanan kılavuza göre en uygun merkeze ulaştırılmalıdır (4).

2.7.2. Rekanalizasyon Tedavileri

a) İntravenöz trombolitik tedavi

tPA endotelden salgılanan ve endotel membranında bulunan bir serin proteazdır. Plazminojenin plazmine dönüşümünde etkilidir. Oluşan plazmin fibrinin yıkımını sağlar ve damar içinde fibrinolitik (trombolitik) etki ortaya çıkar. Rekombinant DNA teknolojisiyle oluşturulan tPA akut trombotik/tromboembolik olaylarda IV olarak kullanılır (68).

tPA ilk kullanılmaya başlandığında semptom başlangıcından sonra ilk üç saatte başvuran vakalarla sınırlı olarak kullanılmıştır, sonrasında yapılan çalışmalar sonucunda bu süre dört buçuk saate kadar çıkarılmıştır. Daha büyük hacimli penumbranın ortaya konabildiği vakalarda dokuz saat ve bazı nadir seçilmiş vakalarda da ilk yirmi dört saate kadar kullanılabileceği belirlenmiştir (69).

2019 AHA inme kılavuzuna göre; semptomların başlangıcı veya son iyilik hali ile hastaneye başvurusu arasında 4,5 saatten daha kısa zaman geçmesine rağmen inme bulguları hafif olan (NIHSS skoru 5'ten küçük olan), sakatlık hali gelişmemiş olan vakalarda kontrendikasyon bulunmasa dahi tPA kullanımı önerilmemektedir (67).

Tablo 5: IV tPA kullanımında endikasyon ve kontrendikasyonlar

Daima dışlama kriteri
– Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise
– Görüntülemede herhangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama,
– BT'de demarke ve geniş hipodansite,
– Sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diastolik kan basınç >110 mmHg,
– Trombositopeni (<100 bin/mm3)
– INR>1,7
– aPTT> 40 saniye

Hastaların çoğu için IV tPA verilebilir.Göreceli dışlama kriteri	**Hastalara çoğu için IV tPA verilebilir.Dışlama kriteri değildir**.
– Başlangıç zamanının belirlenememiş olması, – Uyanma anında fark edilen inme, Son 3 ay içindekraniyal/spinal cerrahi, – Son 3 ay içinde kraniyal/spinal travma, – Son 3 ay içinde iskemik inme, – Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama, – Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama, – Son 3 hafta içinde majör cerrahi, – Son 2 hafta içinde majör sistemik travma, – Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecekarterlere ponksiyon, – İntrakraniyal kanama öyküsü, – NOAK (non-vitamin K antagonisti oral anti-koagülan) kullanımı (son 48 saatte), – Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz, – İleri karaciğer yetmezliği, siroz, – Aort diseksiyonu, – İnfektif endokardit, – Sistemik malignite, – İntrakraniyal intraaksiyel tümör veya kitle, – İntrakraniyal AVM, – Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokardenfarktüsü (STEMİ), – Perikardit, – Son 7 gün içinde dural ponksiyon.	– BT'de hiperdens arter işareti, – Minör inme (NIHSS <5) – Majör inme (NIHSS >22) – Hızlı düzelen hasta, – İnsidental intrakraniyal anevrizma, – Ekstraaksiyel intrakraniyal tümör, – Servikokraniyal arter diseksiyonu, – İleri yas ¸ (>80 yıl), – Demans, – Epileptik nöbet, – İnme öncesi mobiliteyi engellemeyen özürlülük, – Hiperglisemi, – Hipoglisemi, – Menstrüel kanama, – Hamilelik, – Akut miyokard enfarktüsü (non-STEMİ, posteriorveya inferior STEMİ), – İntrakardiyak trombüs, – Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidogrelkullanımı, – IV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT<40saniye), – Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24saatte, aPTT<40 saniye, anti-faktör Xa normal).

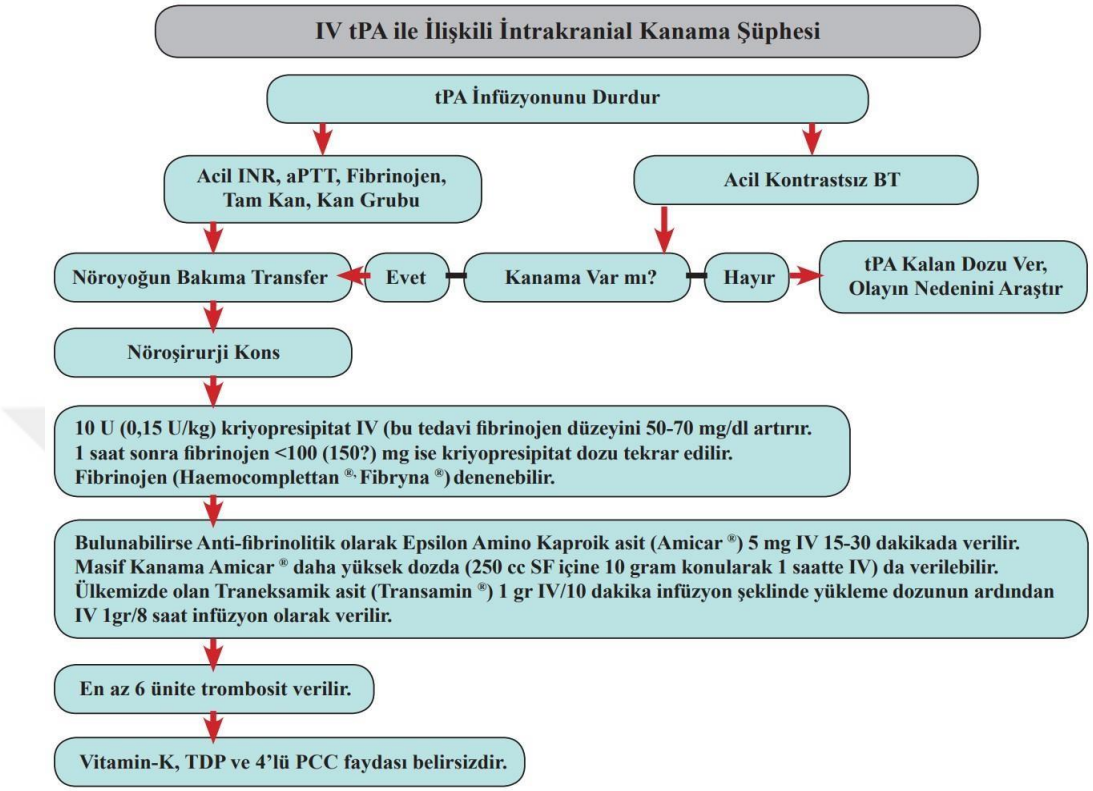
Hipertansif olup IV tPA tedavisine uygun olan hastalarda, tPA başlanmadan önce sistolik kan basıncı 185 mmHg'nın altına, diyastolik kan basıncı 110 mmHg'nın altına düşürülmelidir. Hipertansif olup tPA veya mekanik trombektomi planlanmayan ve acil antihipertansif tedavi ihtiyacı olmayan vakalarda ilk 24 saatte kan basıncının %15 oranında düşürülmesi önerilmektedir (67).

Tablo 6: İskemik İnme Hastalarında Hipertansiyon Yönetimi

KB > 185/110 mmHg olması dışında acil reperfüzyon tedavisi için uygun olan hasta:
Labetalol 10–20 mg İV 1–2 dk içerisinde, 1 defa tekrarlanabilir veya
Nikardipin 5 mg/sa İV, her 5-15 dakikada bir, maksimum doz 15 mg/sa olacak şekilde, 2.5 mg/saat yukarı titre edilir, istenilen Kan basıncı düzeyine ulaşıldığında, kan basıncılimitlerine uygun olacak şekilde ayarlanır veya
Klevidipin 1–2 mg/sa İV, istenilen kan basıncı düzeyine ulaşılana kadar, maksimum doz21 mg/sa olacak şekilde 2-5 dakikada bir doz iki katına çıkartılarak titre edilir.
Diğer ajanlar (örn, hidralazin, enalaprilat) da düşünülebilir.
-Alteplaz veya diğer reperfüzyon tedavileri süresince veya sonrasında ≤180/105 mmHg düzeyini sürdürmek için kan basıncı yönetimi:
Alteplaz tedavisinin başlangıcından itibaren kan basıncı ilk 2 saatte her 15 dakikada bir,sonraki 6 saatte her 30 dakikada bir, Sonraki 16 saatte ise her saat kontrol edilmelidir.
-Eğer SKB > 180-230 mmHg veya DKB > 105-120 mmHg ise;
10 mg İV labetalolü takiben 2-8 mg/dk İV infüzyon veya
5 mg/saat İV nikardipin, maksimum 15 mg/sa olacak şekilde, istenilen KB düzeyi sağlanana kadar her 5-15 dakikada bir 2,5 mg/sa yukarı titre edilir veya
1-2 mg/saat İV klevidipin, maksimum 21 mg/sa olacak şekilde, istenilen KB düzeyi sağlanana kadar her 2-5 dakikada bir doz iki katına çıkartılarak titre edilir.
Kan basıncı kontrol edilemiyor veya DKB > 140 mmHg ise İV sodyum nitroprussid düşünülmelidir.

IV alteplaz dozu kiloya 0,9 mg olarak hesaplanır, %10'u bir dakikada bolus olarak verilir, kalan miktar bir saat içerisinde verilir. Maksimum doz 90 mg'dır (70) IV tPA sonrası en çok korkulan komplikasyon beyin kanamasıdır. tPA tedavi uygulamasından sonra intraparankimal kanama meydana gelen hastalarda tedavi

algoritması sağlık bakanlığı tarafından hazırlanan akut inme tanı ve tedavi rehberinde belirtilmiştir (4).



Şekil 3: IV tPA ilişkili intrakranial kanama yönetimi

b) İntraarteriyel trombolitik tedavi

İntraarteriyel girişimle trombüsünün yakınına veya direkt içerisine lokal olarak trombolitik verildiği girişimsel bir tedavi metodudur. Daha düşük dozlarda trombolitik tedavi ile rekanalizasyon oranlarını artırmak hedeflenmektedir. Ancak özel merkez ve personele ihtiyaç olması, genel anestezi ve serebral vasküler sistem içerisnde invaziv riskli bir işlem yapılması gibi dezavantajları vardır (71).

Mekanik trombektomi ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, başlangıç tedavisi olarak değil kurtarma tedavisi olarak uygulanması önerilmiştir (69). Yine farklı çalışmalar sonucunda mekanik trombektomi sırasında intraarteriyel trombolitik tedavi, seçilmiş grup vakalarda özel bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (72).

Tam doz rtPA tedavisiyle fonksiyonel iyileşme sağlanamayan vakalarda

intraarteriyel trombolitik uygulanması sonucunda reperfüzyon oranı %72,5 olarak tespit edilmiştir (47).

c) Mekanik trombektomi (MT)

Mekanik trombektomi, endovasküler cihazlar ile oklüzyona sebep olan trombüsün dolaşımdan uzaklaştırılmasıdır (71).

2018 AHA akut inme kılavuzunda; büyük serebral damar oklüzyonlarında, semptom başlangıcından sonraki 4,5 saatte IV tPA ile birlikte veya semptom başlangıcından sonraki 6 saatte IV tPA kontrendike olan vakalarda mekanik trombektomi önerilmektedir (73).

Aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalarda mekanik trombektomi ve stent uygulaması önerilmektedir (67):

1. İnme öncesi modifiye Rankin skoru 0-1 olan
2. İnternal karotid arter veya MCA segment 1 (M1) oklüzyonu
3. 18 yaş ve üzeri
4. NIHSS 6'nın üzerinde olan
5. ASPECTS 6'nın üzerinde olan

d) Akut intrakranyal anjioplasti ve stent takılması

Stent Destekli Rekanalizasyon çalışması (SARIS), intrakraniyal bölgede oklüde olan damarın direkt stentlenmenin rekanalizasyonu sağlamada etkili olduğunu göstermiştir. IV tPA'nın uygun olmadığı veya tedaviye yanıt alınamayan 20 vaka ile yapılan çalışmada, %60 daha iyi fonksiyonel sonuç elde edilmiş ve %5 işleme bağlı kanama meydana gelmiştir (47).

2.7.3. Sekonder Profilaksi

ABD'de yaklaşık 800.000 inme hastasının dörtte birine yakınında her yıl tekrarlayan inmeler görülür. Tekrarlayan iskemik inmenin önüne geçilmesi için sigara bırakma, alkol kullanımının azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması gibi

yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir (74). Bunların yanında uygulanan medikal tedavilerde bulunmaktadır:

a) Antiagregan ilaçlar

Asetilsalisilik asit (ASA), trombosit siklooksijenazı irreversible olarak inhibe ederek prostaglandin ve tromboksan üretimine engel olur (75).

Akut iskemik inme tanılı hastaların tedavisinde 160-300 mg arası dozlarda ASA kullanımının güvenli ve yararlı olduğu iki büyük klinik çalışma ile kanıtlanmıştır (76,77).

İskemik inme tanılı hastalarda ilk 24-48 saatte ASA uygulanması tavsiye edilir. IV tPA uygulanan hastalarda ASA genellikle işlemden 24 saat sonra verilir (67).

Klopidogrel/tikagrelor ile ASA kombinasyonunun birlikte kullanımının, ASA monoterapisiyle karşılaştırıldığında daha etkili olduğu tespit edilmiştir. ASA monoterapisine klopidogrel veya tikagrelor eklenmesi kararı hasta özelinde altta yatan trombotik ve hemoraji riski ile birlikte değerlendirilmelidir (78,79).

b) Antikoagulan ilaçlar

Akut inmede antikoagulan kullanımı üzerine yapılan çalışmalarda; heparin, heparinoid ve LMWH kullanımının tromboembolik olayların sekonder önlenmesi ve sekel veya mortalitenin engellenmesinde faydalı olduğu kanıtlanamamıştır (76).

Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban gibi yeni nesil oral antikoagulanlar (NOAC) kullanımının da akut iskemik inme yönetiminde kullanımı desteklenmemiştir (80,81).

Kronik AF'li hastalarda ilk ve sekonder inmelerin engellenmesi amacıyla oral antikoagulan (OAC) kullanımı birinci basamak tedavi seçeneğidir (82).

2.8. İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

İnme tanı ve tedavisi kadar, inme sıklığının azaltılması ve etkili önleyici yaklaşımlar da önem arz etmektedir. Bu sebeple risk faktörlerinin ortaya konması ve yönetilmesi önemlidir. İnme için risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen faktörler olarak iki gruba ayrılır. Kesinleşmiş risk faktörleri, tedavi edildiğinde inme

insidansını azaltan risk faktörleri iken, kesinleşmemiş risk faktörleri, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeniyle nedenselliği daha az olan risk faktörleridir (83).

Tablo 7: İskemik inmede risk faktörleri

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri	2.Değiştirilebilir risk faktörleri	
	Kesinleşmiş faktörler	**Kesinleşmemiş faktörler**
a. Yaş	a. Hipertansiyon	i. Alkol kullanımı
b. Cinsiyet	b. Diyabetes mellitus	j. Obezite ve vücut yağ dağılımı
c. Irk	c. Koroner arter hastalığı	k. Diyet ve beslenme alışkanlıkları
d. Aile öyküsü/genetik	d. Atriyal fibrilasyon	l. Fiziksel inaktivite
	e. Hiperlipidemi	m. Hiperhomosisteinemi
	f. Sigara	n. Madde kullanımı ve bağımlılığı
	g. Asemptomatik karotis stenozu	o. Oral kontraseptif kullanımı
	h. Orak hücreli anemi	p. Hiperkoagülabilite ve fibrinojen
		q. İnflamasyon ve mediatörler
		r. Enfeksiyonlar
		s. Migren
		t. Lipoprotein A

2.8.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

a) Yaş

İleri yaş inme için en önemli risk faktörüdür ve inme insidansı yaşla birlikte artar. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaş ve üzerindedir (84). 55 yaşından sonra risk her 10 yılda bir ikiye katlanmaktadır (85).

b) Cinsiyet

Tüm inme vakaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, vakaların erkek cinsiyette daha sık meydana geldiği tespit edilmiştir. Fakat yaş ile cinsiyet birlikte dikkate alındığında 35-44 yaş arası ile 85 yaş ve üstü kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır (85). Öte yandan, kadınların erkeklere göre daha uzun yaşam beklentisine sahip olması nedeniyle inmeye bağlı ölenlerin sayısı kadınlarda daha fazladır (86).

c) Irk

Siyah ırkın beyazlara göre inme geçirme olasılığını daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun DM ve HT gibi diğer risk faktörlerinin de yüksekliği ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür (85, 87, 88).

d) Aile öyküsü/genetik

Hem anneden hem de babadan gelen genetik inme öyküsünün inme riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (89). Ayrıca beslenme alışkanlıkları, ailedeki benzer kültürel ve çevresel koşullar, yaşam biçimleri ve bazı genetik özellikler de bu konuda önemli olabilir (90).

Çalışmalar birçok genin felç geçirme eğilimine katkıda bulunduğunu ve çevresel faktörlerle ilişkisinin de önemli olduğunu göstermiştir (84, 91).

2.8.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

a) Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT), hem iskemik hem de hemorajik inmede öne çıkan risk faktörlerindendir. İnme riski ve arteriyel kan basıncı arasında önemli bir ilişki vardır (92,93). Yüksek kan basıncı inme riskini arttırır (94). Kan basıncı yaşla birlikte artarken hipertansiyon riski de artar (95, 96). JNC 8 (Sekizinci Ortak Ulusal Komite) tarafından antihipertansif tedavi protokolü uygulaması tavsiye edilir (97). Kan basıncı düzenlenmesinin inme insidansını %35-44 oranında azalttığı bulunmuştur (85). Hipertansiyon tanılı hastalarda hastalığı kontrol altına almak için, ilaçlara ek olarak, hastalığın etkilerini azaltmak için beslenme değişiklikleri ve fiziksel aktivite gibi davranış değişiklikleri de büyük önem arz etmektedir (95).

b) Diyabetes Mellitus

Diyabet tanılı hastaların ateroskleroza eğilimi vardır (98). Diyabetle ilişkili iskemik inme riskinin yaklaşık 10 kata kadar arttığı bulunmuştur (99). İnme riskinin yaşla birlikte artmasına rağmen, iskemik inme tanılı hastalarda yapılan çalışmalar, diyabetli iskemik inme hastalarının daha genç olduğunu ve HT, miyokard enfarktüsü

(MI) ve yüksek lipid düzeyine daha yatkın olduğunu göstermiştir (100).

c) Koroner Arter Hastalığı

AHA'nın 2017 güncellemesine göre, ABD'de 92 milyon yetişkinde en az bir tür koroner arter hastalığı vardır. Yapılan bir çalışma, 2030 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkin nüfusun yaklaşık %44'ünün en az bir koroner arter hastalığına sahip olacağını öngörüyor (101). Ayrıca, dünyadaki kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin çoğu düşük ve orta sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde meydana gelmektedir ve cinsiyet faktörü dikkate alındığında ölüm oranı erkekler ve kadınlar için yaklaşık aynıdır (101).

Her iki cinsiyette de miyokard enfarktüsü sonrası inme riskinin arttığı bilinmektedir. Ulusal Kalp Enstitüsü ve Boston Üniversitesi tarafından yapılan bir araştırma, kalp krizinden sonraki altı yıl içinde felç geçirme olasılığının kadınlarda %11 ve erkeklerde %8 olduğunu gösterdi. Koroner arter hastalığı sebebiyle koroner arter baypas greftleme (CABG) uygulanan hastalarda perioperatif inme geçirme olasılığı %1-7'dir. Yaş, cerrahi süresi ve geçirilmiş inme, diyabet, atriyal fibrilasyon ve aortik ateroskleroz gibi faktörlerin bu riski artırdığı gösterilmiştir (102).

d) Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF), tüm dünyada yetişkin popülasyonda en sık görülen kardiyak aritmi türüdür (103). 65 yaş üzeri erişkinlerde AF yaygınlığı yaklaşık %6'dır ve yaşın artmasıyla da prevalansın arttığı bilinmektedir. Bu nedenle AF'nin sebep olduğu inme riski ileri yaşta en fazladır (104).

Kalp kapak hastalığı olmaksızın AF'li hastalarda, inme geçirme riski sol atriyumda oluşan pıhtı ve ona bağlı ortaya çıkan emboli sebebiyle 4-5 kata kadar artış göstermektedir (105). Yapılan bir araştırmada sol atriyumda meydana gelen pıhtı sebebiyle ortaya çıkan embolinin yaşlı hasta grubunda bütün inme türlerinin %10'undan daha fazlasına sebep olduğu gösterilmiştir (106).

AF kaynaklı inme geçiren hasta grubunda mortalite ve morbidite oranı daha fazla bulunmuştur ve inme geçirme riski bakımından paroksismal AF ve kalıcı AF arasında fark saptanmamıştır (107). Kalp kapak hastalığı ile birlikte AF'li hastalarda bu risk 20 kata kadar yükselmektedir (108,109).

AF ritmine sahip hastalarda tromboembolik inme riskini azaltmak için antikoagülan tedavi düzenlenmelidir. Antikoagülan tedavi düzenlenmesi için CHADS-VASC skoru kullanılmaktadır (109).

Tablo 8 : CHADS-VASC skorlama sistemi

	Risk Faktörü
C	Konjestif kalp yetmezliği
H	Hipertansiyon
A2	Yaş (≥75 yıl)
D	Diyabetes mellitus
S2	İnme/ TIA/ Sistemik emboli
V	Vasküler hastalık (Eski Mİ, PAH, aortik plak)
A	Yaş (65-74 arası)
Sc	Cinsiyet kategorisi (Kadın cinsiyet yüksek risklidir)

Tablo 9: AF hastaları CHA2DS2-VASc skoru yıllık tromboemboli riski

CHA2DS2-VASc Skoru	**Yıllık İnme Riski %**	**CHA2DS2-VASc Skoru**	**Yıllık İnme Riski %**
0	%0	5	%6,7
1	%1,3	6	%9,8
2	%2,2	7	%9,6
3	%3,2	8	%12,5
4	%4,0	9	%15,2

e) Hiperlipidemi

İnme için risk faktörleri arasında total kolesterol ve LDL yüksekliği ile HDL düşüklüğü de yer almaktadır (110). Asya Pasifik Kohort Çalışmaları İşbirliği tarafından yapılan bir çalışmaya göre total kolesterol için normal aralığın üzerinde her 1 mmol/L yükselme, felç geçirme riskinde %25 artma ile ilişkili bulunmuştur (111).

Kolesterol yüksekliği için kullanılan statinler, aspirin ve antihipertansif tedavilerin kullanılması inme riskini azaltmada öne çıkmıştır. LDL kolesterol seviyesinde azalma, kan basıncının düzenlenmesi ve antitrombotik tedavi ile birlikte uygulandığında felç geçirme riskinde ciddi düşmeye neden olabilir (112).

165.792 kişi içeren statin çalışmasında, LDL kolesterolde her 1 mmol/L azalma felç geçirme riskinde %21,1 oranında azalma sağlar. Statinler tarafından LDL kolesterol seviyelerinde düşme sağlanması da tekrarlayan felç riskini anlamlı seviyede azaltmaktadır (113). Ayrıca statinler genel inme geçirmeyi azaltmakla birlikte, karotis aterosklerozunun artmasını da engellemektedir (113).

f) Sigara

Sigara ateroskleroz yükünü artırarak ve daralmış olan damarlarda pıhtı oluşumunu etkileyerek inme riskini artırır (114, 115).

İnme riski ile sigara arasındaki ilişkiyi konu alan, 40-69 yaş arası 3626 erkek ile Japonya'da yapılan bir çalışmada, daha önceden felç geçirmemiş ve günde 20 sigara içen kişiler ile sigara içmeyen kişiler arasındaki risk oranı 1,6 olarak bulunmuştur (116).

Framingham Kalp Çalışması'nda da sigaranın felç ile ilişkisinin olduğu ve sigara sayısı arttıkça da felç riskinin arttığı bulunmuştur. İçilen sigara miktarı günde 40 sigarayı geçtiğinde, günde 10 sigaradan daha az içenlere göre felç geçirme riski 2 kata kadar artmaktadır (115- 120).

g) Karotis stenozu

Yüzde elli ve üzerinde karotis darlığı görülen vakalarda damarsal olayların ortaya çıkma oranı yılda %11 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda inme ve damarsal hastalıklara bağlı ölüm oranı %5,5 olarak bulunmuştur. Yüzde ellinin altında karotis darlığı görülenlerde ise damarsal olayların ortaya çıkma oranı %4,2 ve bu hastalarda

felç ve damarsal hastalıklara bağlı ölüm oranı %1,9 olarak saptanmıştır (121-123).

2.9. İSKEMİK İNME ŞİDDETİ

İnmenin prognozu ve şiddetini belirlemek için skorlama sistemleri oluşturulmuştur. İnme şiddeti, tedavi ve prognozu göstermek amacıyla kullanılan güncel skorlamalar; Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS), Modifiye Rankin Skalası (MRS), Glasgow Koma Skorlaması'dır (124).

2.9.1. Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS): Hastane öncesi ve acil servislerde hastanın birincil değerlendirmesinde, tedavi protokolüne karar verilmesinde ve prognozu göstermede kullanılır (125). Güvenilirliği yüksek, kısa sürede değerlendirilebilen, özel ekipman gerektirmeyen, dil ve bilişsel yetersizliği olanlarda da kullanılabilen bir skordur (126).

Tablo 10: National Instututes of Health Stroke Scale (NIHSS) inme ölçeği

1a- Bilinç Düzeyi	0 : Uyanık
	1 : Hafif uyarıya cevap veriyor
	2 : Güçlü, ağrılı uyarıya cevap veriyor
	3 : Cevapsız veya refleks cevap
1b- Bilinç Düzeyi Soruları	0 : 2 soruya da doğru cevap
(Kaç yaşındasın?	1 : 1 soruya doğru cevap (entübe, dizartri, dilimizi bilmiyor)
Hangi aydayız?)	2: 2 soruya da yanlış cevap, afazik, koma
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri	0 : İkisini de yapıyor
(Gözlerini aç kapa,	1: Birisini yapıyor
Sağlam elini aç kapa)	2 : İkisini de yapamıyor
2- Bakış	0 : Normal
	1 : Parsiyel bakış parezisi
	2: Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)
3- Görme Alanı	0 : Normal
	1 : Parsiyel hemianopsi
	2 : Komplet hemianopsi
	3 : Bilateral hemianopsi veya körlük
4- Fasiyal Parezi	0 : Yok
(Ağrılı uyarana grimas)	1: Hafif parezi, Nazolabial oluk silik, Asimetrik gülümseme

	2 : Alt yüz parsiyel parezi
	3 : Yüzün üst ve altında tek taraflı tam parezi veya çift taraflıparezi veya koma
5- Motor (kollar)	0 : Normal
5a- Motor sol kol	1 : Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)
5b- Motor sağ kol	2 : Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
	3 : Minimal hareket var
	4 : Hareket yok
	X : Ampute
6- Motor (bacaklar)	0 : Normal
6a- Motor sol bacak	1 : Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)
6b- Motor sağ bacak	2 : Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
	3 : Minimal hareket var
	4 : Hareket yok
	X : Ampute
7- Ataksi	0 : Yok
	1 : Tek ekstremitede var
	2 : Üst ve alt ekstremitede var
	X : Değerlendirilemiyor
8- Duyu	0 : Normal
	1 : Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu
	2 : Tek taraflı tam kayıp veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik
9- Konuşma	0 : Normal
	1 : Hafif- sonrası orta şiddette afazi
	2 : Ağır afazi
	3 : Sözel ifade anlama yok veya koma
10- Dizartri	0 : Yok
	1 : Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor
	2 : Anlaşılmaz artikülasyon, anartri, mutizm
11- İhmal	0 : Yok, değerlendirilemiyor
	1 : Tek modalitede söndürme
	2 : Birden fazla modalitede ihmal .

2.9.2. Modifiye Rankin Skalası (MRS): İskemik inme hastanın aktiflik ve hayata katılım, sekel durumunun belirlenmesi için kullanılır (125). 1 ve 2 puan alan hastalar bağımsız olarak hayatlarına devam edebilirken, 3 ve üstü puanlar hastaların

bağımlı olarak hayatlarını devam ettirebilirler (127).

Tablo 11: Modifiye Rankin Skalası

0	Hiçbir belirti yok
1	Semptomlara rağmen belirli bir bozukluk yoktur; olağan aktivite ve görevleri yerinegetirebilmektedir
2	Hafif bozukluk; daha önce yapabildiği aktiviteleri devam ettirememektedir fakatyardım olmadan kendi ihtiyaçlarını karşılayabiliyor
3	Orta derecede bozukluk; biraz yardım gerektirir fakat yardım olmadan yapamaz
4	Şiddetli bozukluk; yardım olmadan yürüyemez ve kendi ihtiyaçlarını yardım olmadanyapamaz
5	Çok şiddetli bozukluk; yatalak ve sürekli hemşire bakımına ihtiyaç duyar
6	Ölüm

2.9.3. Glasgow Koma Skalası (GKS): 1974'te bütün sağlık personelleri arasında aynı dili konuşabilmek amaçlı İskoçya/Glasgow'da geliştirilmiştir, bilinç seviyesini değerlendirip sınıflama yapar (128).

Tablo 12: Glasgow Koma Skalası

Göz açma	4: Herhangi bir uyarı verilmeden kendiliğinden gözlerini açar
	3: Normal ve yüksek sesle seslenince gözlerini açar
	2: Ağrılı uyaranla gözlerini açar
	1: Ağrılı uyaranla dahi gözlerini açmaz
Motor cevap	6: Basit komutları yerine getirebilir
	5: Ağrılı uyaranı lokalize edebilir, uyaranı uzaklaştırmaya çalışır
	4: Ağrıya karşı amaçsız hareket eder, uyarandan uzaklaşmaya çalışır
	3: Anormal fleksör yanıt veya dekortike duruş
	2: Anormal ekstansör yanıt veya deserebre duruş
	1: Ağrıya karşı motor yanıt yok
Sözel cevap	5: Yer, zaman, kişi oryantasyonu tamdır
	4: Oryantasyon bozuk, konfüze
	3: Çok az anlamı olan ya da olmayan kelimeler
	2: Anlamsız sesler
	1: Sözel cevap yok

2.10. HALP SKORU

HALP skoru hastanın beslenme ve bağışıklık durumunu değerlendiren bir skorlama sistemidir. Hemoglobin (g/L) × Albümin (g/L) × Lenfositler (/L) / Trombositler (/L) olarak hesaplanır.

HALP skoru, gastrointestinal ve genitoüriner sistem maligniteleri başta olmak üzere çeşitli kanser türlerine sahip hastalarda prognoz ile ilişkilendirilmiştir (129, 130).

Anemi, tüm dünyada her yaştan insanı etkileyen önemli bir toplum sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre kadın cinsiyette 12,0 g/dL'nin altı, erkek cinsiyette 13,0 g/dL'nin altındaki hemoglobin seviyeleri anemi olarak adlandırılır (131). Anemi, iskemik inmede risk faktörü olmakla birlikte mortalite artışı ile de ilgilidir (82, 132, 133). Hemoglobin düzeylerinde azalma ile oksijen transportu bozulur, inflamatuar yanıt ve kan akışkanlığında değişim olur ve serebral otoregülasyon bozulur (134, 135). Akut inme tanılı hastalarda anemi görülme sıklığı %17-29 arasındadır (136, 137). Bu hasta grubunda anemisi olan hastalar anemisi olmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite ve sekel oranlarına sahiptir (82). Akut iskemik inme ile anemi arasındaki ilişki cinsiyete ve iskemik inme tipine göre farklılık göstermemektedir. Hemoglobin düzeyi ile ölüm oranları arasındaki ilişki doğrusal değildir, hemoglobin düzeyinin düşük ve yüksek olduğu durumlarda artmıştır (133).

Albumin karaciğerde sentezlenen bir plazma proteinidir. Kanda endojen ve eksojen kaynaklı birçok molekülün transportunda ve plazma onkotik basıncının sağlanmasında rol oynar (138). Serum albumin düzeyinde düşüklük beslenme yetersizliğinin yanında travma, sepsis, malignite gibi şiddetli inflamasyon varlığında damar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir (139). Serum albumin düzeyinin yüksek olması da hemokonsantrasyon ile ilişkili olabilir (140). Albuminin oksidasyon, tromboz ve lökosit adezyon antagonizması ile nöroprotektif etkisi vardır, beyin hasarında olumlu etki gösterir (141). Ayrıca albumin, hematokrit düzeyini düşürür, eritrosit agregasyonunu engeller, oksitleyici ajanlara karşı antioksidan etki gösterir. Akut iskemik inmede erken reperfüzyon fazında postkapiller dolaşımdaki staz, tromboz ve lökosit adezyon antagonizmasından sorumludur (142, 143).

Deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada MCA oklüzyonu ile oluşturulan geçici iskemide, albumin tedavisiyle, infarktüs hacmi, beyin ödemi ve beyin hasarında

azalma saptanmıştır (144, 145). Yine bir diğer çalışmada inme sebebiyle ölen hastalarda, inme sonrası hayatta kalan hastalara göre serum albumin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (146).

İskemik inme patogenezinde lenfositlerin çeşitli etkileri vardır. Bazı hücreler pro-inflamatuar sitokinler (IFN-γ ve IL-17) salgılayarak olumsuz etki gösterir, bazı hücreler (Treg hücreleri) anti-inflamatuar sitokinler (IL-10) salgılayarak olumlu etki gösterir (147-150). Hayvan deneylerinde IL-10 eksikliği olan farelerde MCA oklüzyonunda lezyon boyutunun daha büyük olduğu saptanmıştır ve bu hayvanlara IL-10 verildiğinde inme hasarında azalma olduğu görülmüştür (151-155).

Normal seviyelerde olmayan trombosit sayılarının, çeşitli hastalıklarda kötü prognozla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (156). Trombositler ateroskleroz, inflmasyon gibi durumlarda trombüs ve emboli oluşumunda rol oynar (157). Çin'de yapılan bir çalışmaya göre trombosit sayısı ile inme rekürrensi ve mortalite arasında J şeklinde, trombosit sayısı ile kötü fonksiyonel sonuçlar arasında U şeklinde bir ilişki bulunmuştur (158).

HALP skorunun düşük seviyelerde olması, mortaliteye yatkınlığı ve hastalığın seyrinin daha ağır geçeceğini gösterirken, yüksek seviyelerdeki skorlar da hastalığın daha hafif geçeceğini gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ VE TASARIMI

Retrospektif gözlemsel olarak tasarlanan bu çalışmaya 1 Ağustos 2021-1 Ağustos 2022 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi acil servisine başvuran akut iskemik inme tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastaların HALP skorları hesaplanıp, prognoz ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'na başvuru yapılıp onay alındıktan sonra Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde etik kurul başvurusu yapılıp onay alınmıştır (Etik Kurul Karar No: 2022/514/230/19, Tarih: 27.07.2022).

Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzlarına uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. HASTALARIN SEÇİLMESİ

1 Ağustos 2021-1 Ağustos 2022 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi acil servisine başvuran 18 yaş üstü, her iki cinsiyetteki akut iskemik inme tanılı tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Verilerinde eksiklik olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Akut iskemik inme tanılı hastalar
- 18 yaş üzerindeki hastalar
- 01 Ağustos 2021-01 Ağustos 2022 tarihleri arasında acil servise başvuran hastalar
- Bilgilerine ve laboratuvar değerlerine ulaşılabilen hastalar

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaş altındaki hastalar
- Gebe hastalar
- Hemorajik inme tanılı hastalar
- Bilgilerine ve laboratuvar değerlerine ulaşılamayan hastalar

3.3. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş ve sonrasında mortalite bilgileri alındı. Hastaneye başvurudan sonra ilk 24 içerisinde alınan laboratuvar (hemoglobin, albumin, lenfositler, trombositler) parametreleri kaydedilerek HALP skoru hesaplandı. Hastalara ait NIHSS skorları da başvuru anında ve taburculukta olmak üzere iki kez hesaplandı. Ayrıca hastaların semptom ve tedavi zamanları ile hastanedeki sevk birimleri not edildi. Tüm veriler hastane elektronik kayıtlarından elde edildi.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS version 25 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, frekans, yüzdelik) kullanılarak verilerin özetlenmesi yapılmıştır. Sürekli

değişkenlerin normallik testleri için Shapiro-Wilk Testi kullanılmıştır. İki gruptan fazla olan kategorik değişkenlerin sürekli değişkenlerle ilişkisi normallik sağlanıyorsa Varyans Analizi (Anova), sağlanmıyorsa Kruskal-Wallis Testi yapılmıştır. Yapılan bütün iki grup ortalamalar arası farkın araştırılmasında normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. Bağımlı grup fark testleri için ise normallik sağlanmadığından Wilcoxon Signed Ranks Testi yapılmıştır. Araştırmada kullanılan skorların hastaların mortalite durumunu belirleme gücünü ortaya koymak amacıyla ROC Analizi uygulanmıştır. Yapılan tüm testler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır (159,160).

4. BULGULAR

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde 01.08.2021-01.08.2022 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'ne başvuran akut inme tanılı hastalar incelenmiştir. Hemorajik inme tanılı hastalar ve verilerine ulaşılamayan hastalar çıkarıldıktan sonra 267 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 70,19±0,76 olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların %46,1'i (n=123) kadın, %53,9'u (n=144) erkek olup kadınların yaş ortalaması 74,68±1,08 iken erkeklerin yaş ortalaması 66,35±0,98 olarak hesaplanmıştır. p değeri 0,05'ten küçük olduğundan, kadın hastalarla erkek hastalara ait ortalama yaşlar arasında fark vardır ve kadınların ortalama yaşı daha büyüktür. Tablo 13'de çalışmaya dahil edilen 267 hastanın cinsiyet, sayı ve yüzde dağılımı verilmiştir.

Tablo 13: Hastaların demografik verileri

Cinsiyet	Hasta Sayısı (n=267)	Yüzde	Yaş Ortalaması (%95 güven aralığı)	Standart Hata	p değeri
Kadın	123	46,1	74,68 (72,55; 76,82)	1,08	0,000[1]
Erkek	144	53,9	66,35 (64,45; 68,24)	0,98	

1 Mann-Whitney Test

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde fasiyel asimetrinin %65,9 ile yüksek oranda görüldüğü, yine alt ve üst ekstremitede motor defisitin yaklaşık %60'a varan oranda görüldüğü anlaşılmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında dizartri ve %22'sinde afazi olmak üzere toplamda çok yüksek oranda konuşma bozukluğu görülmüştür. Tablo 14'te hastaların başvuru şikayetleri incelenmektedir.

Tablo 14: Hastaların başvuru şikayet dağılımları.

Şikayet		Sayı	Yüzde
Fasiyel Asimetri		176,0	65,9
Motor desifit (üst ekstremite)	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)	56,0	21,0
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	31,0	11,6
	Minimal hareket var	19,0	7,1
	Hiç hareket yok	161,0	60,3
Motor defisit (alt ekstremite)	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)	30,0	11,2
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	45,0	16,9
	Minimal hareket var	18,0	6,7
	Hiç hareket yok	174,0	65,2
Duyu defisit		50,0	18,7
Dizartri		133,0	49,8
Afazi		59,0	22,1
Ataksi		30,0	11,2

Tablo 15'te çalışmaya dahil edilen hastaların bilinen ek hastalıkları verilmiştir. Hastalar arasında %62 (n=168)'lik oran ile en sık görünen hastalık HT iken bunu KAH %33,7 (n=90), DM %31,8 (n=85), kronik AF %25,1 (n=67) oranları ile izlemektedir.

Tablo 15: Hastalara ait ek hastalık dağılımları.

	Sayı	Yüzde
DM	85	31,8
HT	168	62,9
KAH	90	33,7
KOAH	8	3,0
Geçirilmiş inme	54	20,2
Geçirilmiş TİA	18	6,7
Kronik AF	67	25,1
Malignite	27	10,1

Tablo 16'da hastaların hangi birimlere sevk edildikleri verilmiştir. Bir hasta birden fazla birime farklı zamanlarda sevk edilebilmektedir. Sevk dağılımına bakıldığında hastaların %59,9 (n=160) oran ile en fazla serviste, daha sonra %47,9 (n=128) oran ile yoğun bakımda tedavi gördükleri anlaşılmaktadır. Ayrıca 267 hastadan %17,2 (n=46)'sinin exitus olduğu kayıt edilmiştir.

Tablo 16: Hastaların klinik sonlanımlarının değerlendirilmesi

	Sayı	Yüzde
Servis Yatış	160	59,9
YBÜ Yatış	128	47,9
Trombolitik	21	7,9
Trombektomi	52	19,5
Mortalite	46	17,2

Tablo 17'de hastalara ait vital bulgular ile laboratuvar sonuçlarının ve HALP skorlarının ortalama, minimum-maksimum ve standart sapma değerleri incelenmiştir.

Hemoglobin ortalaması 12,81 (min-max: 5,1-17,4), albumin ortalaması 40,77 (min-max: 23-50), lenfosit ortalaması 2,03 (min-max: 0,23-6,45), trombosit ortalaması 246,97 (min-max: 57-908) olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama HALP skorunun 48,14 olduğu ve 1,66 ile 248,04 arasında değiştiği görülmüştür.

Tablo 17: Hastaların vital bulguları, labaratuvar değerleri ve HALP skoru istatistikleri

Parametreler	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Sistolik Tansiyon	267	157,32	29,32	87,00	270,00
Diastolik Tansiyon	267	89,95	18,98	41,00	163,00
Nabız	267	83,92	16,23	50,00	150,00
MAP	267	112,38	20,58	56,00	190,00
Hemoglobin	267	12,81	2,07	5,10	17,40
Hematokrit	267	40,10	5,63	18,10	51,90
Albumin	267	40,77	4,38	23,00	50,00
Lenfosit	267	2,03	1,02	0,23	6,45
Nötrofil	267	5,94	2,74	1,15	22,11
Trombosit	267	246,97	84,65	57,00	908,00
Laktat	267	2,13	1,11	0,20	8,50
Baz Açığı	267	0,51	3,45	-19,30	10,40
HCO3	267	24,20	2,67	10,20	32,70
HALP	**267**	**48,14**	**32,31**	**1,66**	**248,04**

Tablo 18'de verilen tansiyon, nabız, MAP ile laboratuvar değerleri ve HALP skoru exitus olan ve sağ kalan hastalar arasında bu değerlerin ortalamaları bakımından fark testleri Mann-Whitney Testleri ile araştırılmıştır. Elde edilen p değerlerinden 0,05'den küçük olanlara göre; diastolik tansiyon, albümin, lenfosit, laktat, baz açığı, NIHSS skoru ortalamaları arasında exitus olan ve sağ kalan hastalar bakımından farklılıklar vardır. Exitus olan hastaların sağ kalanlara göre ortalama diastolik tansiyonu, lenfosit sayısı, laktat düzeyi, NIHSS skoru istatistiksel olarak daha yüksektir. Diğer yandan exitus olan hastaların sağ kalanlara göre ortalama albümin değeri anlamlı biçimde daha düşüktür. Exitus olan hastaların ortalama HALP skoru daha düşük olmasına rağmen, farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı anlaşılmaktadır.

Tablo 18: Verilerin ve HALP skorunun mortaliteye göre karşılaştırılması

Parametreler	Mortalite (n= 221/46)	Ortalama	Standart Sapma	p değeri
Sistolik Tansiyon	Hayır	157,54	28,85	0,950
	Evet	156,24	31,83	
Diastolik Tansiyon	Hayır	88,79	18,02	0,013
	Evet	95,50	22,46	
Nabız	Hayır	83,14	15,26	0,319
	Evet	87,65	20,02	
MAP	Hayır	111,68	19,75	0,077
	Evet	115,74	24,16	
Hemoglobin	Hayır	12,91	2,06	0,058
	Evet	12,33	2,05	
Hematokrit	Hayır	40,33	5,56	0,093
	Evet	39,03	5,91	
Albümin	Hayır	4,12	0,41	0,004
	Evet	3,89	0,50	
Lenfosit	Hayır	2,01	0,98	0,019
	Evet	2,12	1,18	
Nötrofil	Hayır	5,75	2,52	0,950
	Evet	6,88	3,51	
Trombosit	Hayır	244,83	74,30	0,926
	Evet	257,22	123,44	
Laktat	Hayır	2,03	0,97	0,017
	Evet	2,60	1,56	
Baz Açığı	Hayır	0,71	3,25	0,042
	Evet	-0,45	4,16	
HCO3	Hayır	24,33	2,51	0,141
	Evet	23,57	3,28	
NIHSS	Hayır	4,88	4,64	0,000
	Evet	14,72	5,25	
HALP	Hayır	48,53	31,65	0,347
	Evet	46,29	35,63	

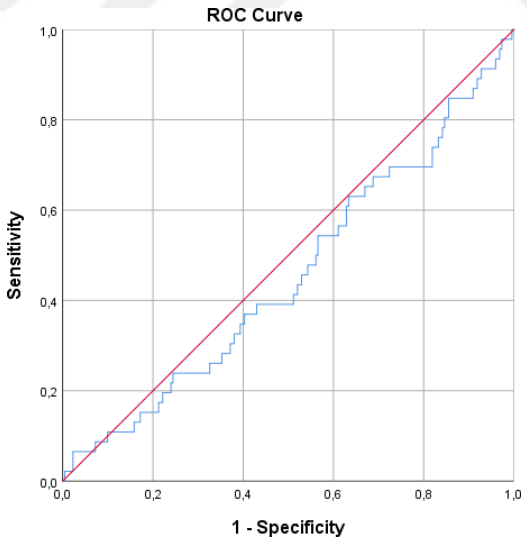
HALP skorunun hastaların exitus oranını belirleme gücünü karşılaştırmak amacıyla ROC Analizi yapılmıştır. Böylece skorların uygun pozitiflik eşiğinin belirlenmesi, kritik değerlerin bulunması ve exitus olmayı öngörmedeki kaliteleri ortaya konulmuştur.

Tablo 19'da verilen ROC analizi sonuçlarına ve Şekil 4'de verilen skorlara ait ROC eğrilerinin altında kalan alanının büyüklüğü %54,4'tür ve p değerlerine alanın büyüklüğü etkin değildir.

HALP skorunun exitus olan hastaların doğru şekilde belirlenme oranı olan duyarlılık oranı %30,43 ile düşükken, sağ kalan hastaları doğru şekilde belirleme oranı olan özgüllük oranı %81,9 ile yüksektir. Exitus olma durumu HALP skoru kritik değeri yaklaşık 22'dir.

Tablo 19: ROC Analizi sonuçları

HALP Kriter	AUC	p değeri	AUC %95 Güven Aralığı	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV	NPV	PLR	NLR
≤22,008	0,544	0,3573	0,482- 0,605	30,43	81,9	25,9	85	1,68	0,85



Şekil 4: HALP Skoruna ait ROC Eğrisi

Tablo 20'de hastaların klinik sonlanmaları servis yatış, YBÜ yatış ve trombolitik-trombektomi için sevk edilme durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması verilmiştir. Normalliğin sağlandığı durumda Varyans Analizi

(Anova), sağlanmadığı durumda ise 3 grup için Kruskal-Wallis, 2 grup için Mann-Whitney Testleri yapılmıştır.

Genel olarak 3 grup arasında bir farklılığın olduğunu gösteren ve 0,05'den küçük p değerlerine göre albümin, lenfosit, nötrofil, trombosit, baz açığı ve HALP skoru parametreleri hastaların klinik sonuçları bakımından farklılık göstermektedir.
Gruplar arası karşılaştırmalar için elde edilen p değerlerine bakıldığında;
Albümin miktarları bakımından serviste yatan hastaların hem YBÜ'de yatan hastalara hem de trombolitik-trombektomi yapılan hastalara göre daha yüksek ortalamaya sahip olduğu görülmektedir.

Lenfosit ortalamalarında da aynı durumun olduğu, serviste yatan hastaların ortalama olarak diğer grup hastalara göre daha yüksek lenfosit miktarına sahip oldukları anlaşılmaktadır.

Nötrofil miktarları bakımından serviste yatan hastaların ortalama olarak YBÜ'de yatan hastalara göre daha düşük nötrofil miktarına sahip oldukları görülmektedir.

Baz açığı miktarları bakımından serviste yatan hastaların ortalama olarak YBÜ'de yatan hastalara göre daha yüksek baz açığı miktarına sahip oldukları anlaşılmaktadır.

Servise sevk edilen hastaların ortalama semptom başlama süresinin YBÜ yatış ve trombolitik-trombektomi yapılan hastalara göre oldukça yüksek olduğu, tedavi başlama zamanının ise bütün gruplarda farklılık gösterdiği görülmektedir. Tedavi başlama zamanı serviste yatanlarda ortalama olarak en yüksek, sonra YBÜ'de yatanlarda yüksek olup, en düşük trombolitik-trombektomi yapılan hastalara aittir.

Ortalama HALP skorları bakımından serviste yatan hastaların, YBÜ'de yatan hastalara göre daha yüksek HALP skoruna sahip oldukları görülmektedir.
Diğer parametrelerde hastaların klinik sonlanmasına göre farklılık kaydedilmemiştir.

Tablo 20: Hastaların klinik sonlanmasına göre parametrelerin karşılaştırması.

Parametre	Klinik Sonlanım (a: Servis yatış, b: YBÜ yatış, c: Trombolitik-Trombektomi)	Sayı	Ortalama±SD (Min-Max)	Median [IQR]	P değeri P	(a-b)	(b-c)	(a-c)
Sistolik Tansiyon	a	132	158,25±29,36 (90-270)	156,50	0,688[1]	-	-	-
	b	72	157,49±30,78 (87-244)	160,00				
	c	45	152,53±25,94 (98-204)	153,00				
Diastolik Tansiyon	a	132	90,22±19,16 (50-160)	85,50	0,764[2]	-	-	-
	b	72	90,38±20,74 (41-163)	88,00				
	c	45	88,09±17,22 (56-160)	90,00				
Nabız	a	132	83,62±15,44 (51-140)	85,00	0,395[1]	-	-	-
	b	72	83,87±18,98 (50-150)	84,50				
	c	45	82,87±14,54 (59-124)	78,00				
MAP	a	132	112,88±20,83 (72-190)	108,00	0,661[2]	-	-	-
	b	72	112,72±22,21 (56-188)	114,50				
	c	45	109,53±17,71 (70-173)	109,00				
Hemoglobin	a	132	13,10±2,13 (6,60-17,40)	13,40	0,067[2]	-	-	-
	b	72	12,37±2,12 (5,10-15,90)	12,70				
	c	45	12,99±1,78 (8,50-16,90)	13,10				
Hematokrit	a	132	40,70±5,65 (23-51)	41,50	0,468[1]	-	-	-
	b	72	39,17±6,13 (18,10-51,40)	39,75				
	c	45	40,45±4,95 (26,40-51)	40,50				
Albumin	a	132	4,17±0,38 (3,30-4,90)	4,20	0,004[2]	0,006[3]	0,009[3]	0,969[3]
	b	72	3,98±0,47 (2,30-5)	4,00				
	c	45	3,97±0,44 (2,70-4,80)	4,10				
Lenfosit	a	132	2,20±0,99 (0,46-6,65)	2,07	0,009[2]	0,012[3]	0,016[3]	0,917[3]
	b	72	1,89±1,08 (0,23-5,43)	1,74				

	c	45	1,82±0,99 (0,47-5,98)	1,69				
Nötrofil	a	132	5,45±1,99 (1,15-12,80)	5,08	0,042[2]	0,013[3]	0,204[3]	0,413[3]
	b	72	6,86±3,77 (2,21-22,11)	5,85				
	c	45	6,05±2,58 (1,96-14,63)	5,31				
Trombosit	a	132	254,87±78,18 (57-481)	240,50	0,023[2]	0,116[3]	0,010[3]	0,187[3]
	b	72	246,17±105 (126-908)	225,50				
	c	45	224,04±67,63 (125-468)	219,00				
Laktat	a	132	2,04±0,78 (0,30-4,50)	1,90	0,716[2]	-	-	-
	b	72	2,11±1,55 (0,70-7)	1,80				
	c	45	2,45±1,75 (0,20-8,50)	1,80				
Baz Açığı	a	132	1,18±3 (-18-10,40)	1,00	0,033[2]	0,008[3]	0,231[3]	0,589
	b	72	0,14±3,17 (-10-7,10)	-0,25				
	c	45	-0,076±4,40 (-19,30-6)	0,60				
HCO3	a	132	24,57±2,32 (10,80-32,70)	24,75	0,345[2]	-	-	-
	b	72	24,17±2,66 (16,30-30,70)	24,40				
	c	45	23,72±3,21 (10,20-28,30)	24,30				
Başvuru-semptom başlama süresi (saat)	a	132	10,68±10,99 (1-48)	6,00	0,000[2]	0,000[3]	0,000[3]	0,485[3]
	b	99	4,63±7,98 (1-48)	2,00				
	c	36	4,68±8,70 (1-48)	1,50				
Tedavi başvuru zamanı (saat)	a	46	3,45±1,27 (1-8)	3,00	0,000[2]	0,000[3]	0,000[3]	0,000[3]
	b	72	3,03±3,11 (1-24)	3,00				
	c	45	1,51±0,97 (1-4)	1,00				
HALP	a	132	53,55±34,51 (4,94-248)	48,23	0,018[2]	0,007[3]	0,104[3]	0,519[3]
	b	72	42,10±28,91 (1,66-158,19)	37,74				
	c	45	45,56±31,55 (8,92-192,4)	38,76				

1 Anova 2 Kruskal-Wallis 3 Mann-Whitney

Giriş ve çıkışta hesaplanan NIHSS skorlarına ait ortalamalar, minimum-maksimum değerler ile NIHSS skorlarının kendi aralarında ve giriş-çıkış şeklinde fark test sonuçları Tablo 21'da verilmiştir. NIHSS skorlarının giriş-çıkış skorları arasındaki fark testlerinde normalliğin sağlanmaması nedeniyle Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılmıştır.

Elde edilen p değerlerine göre girişte hastalardan elde edilen NIHSS skorları ortalamaları arasında klinik sonlanım bakımından farklılıklar vardır. En az NIHSS skoru ortalamasına sahip olan grup serviste yatan hastalardır, daha sonra trombolitik-trombektomi yapılan ve en yüksek skor ortalamasına sahip olanlar ise YBÜ'de yatan hastalardır.

Çıkışta elde edilen NIHSS skor ortalamalarına bakıldığında, serviste yatan hastaların anlamlı şekilde diğer grup hastalara göre daha düşük ortalama NIHSS skoruna sahip oldukları, ancak YBÜ'de yatanlar ile trombolitik-trombektomi yapılan hastalar arasında NIHSS skor ortalaması bakımından farklılık olmadığı anlaşılmıştır.

NIHSS giriş-çıkış ortalamalar arası test sonuçlarına göre (p değerler<0,05) üç grup içinde anlamlı farklılıkların olduğu görülmektedir. Serviste yatan hastaların ortalama skoru 3,03'den 1,69 'a, YBÜ'de yatan hastaların 11,74'den 3,92'ye ve trombolitik-trombektomi yapılan hastaların 9,33'den 3,12'ye düştüğü, yani bütün gruplarda girişte alınan skorların çıkış itibariyle ciddi şekilde azaldığı anlaşılmaktadır.

Tablo 21: Giriş-çıkış şeklinde hastalara uygulanan NIHSS skor ortalamaları test sonuçları.

Parametre	Klinik Sonlanım	Sayı	a1 ve a2: Servis yatış, b1 ve b2: YBÜ yatış, c1 ve c2: Trombolitik-Trombektomi Ortalama±SD (Min-Max)	P değerleri P	(a1-b1)	(a1-c1)	(b1-c1)
NIHSS Giriş	a1	132	3,03±2,83 (0-17)	0,000[1]	0,000[2]	0,000[2]	0,038[2]
	b1	72	11,74±6,22 (1-22)				
	c1	45	9,33±6,05 (0-21)				
NIHSS Çıkış	a2	132	1,69±2,19 (0-11)	0,000[1]	0,000[2]	0,030[2]	0,097[2]
	b2	72	3,92±2,76 (0-10)				
	c2	45	3,12±3,34 (0-13)				

P değerleri	P	0,000[3]
	(a1-a2)	0,000[3]
	(b1-b2)	0,000[3]
	(c1-c2)	0,000[3]

1 Kruskal-Wallis 2 Mann-Whitney 3 Wilcoxon Signed Ranks

Tablo 22'de NIHSS skoruna göre hastalara ait inme şiddetlerinin çapraz tablo dağılımı verilmiştir. Girişte hafif şiddetli olarak sınıflanan hastaların hepsinin çıkışta da hafif şiddetli olarak sınıflandığı, orta şiddetli olanların yarısından biraz fazlasının hafif şiddetliye kaydığı, girişte ağır şiddetli inme olarak sınıflanan hastaların, çıkışta hiçbirinin ağır şiddetli olarak sınıflanmadığı, hafif veya orta şiddetli gruplara kaydıkları ve dolayısıyla inme şiddetinin azaldığı anlaşılmaktadır.

Tablo 22: NIHSS giriş ve çıkış arasındaki dağılımlar

		NIHSS çıkış		
		Hafif şiddetli inme	Orta şiddetli inme	Toplam
NIHSS giriş	Hafif şiddetli inme	162 (100)	0 (0)	162 (100)
	Orta şiddetli inme	26 (55,3)	21 (44,7)	47 (100)
	Ağır şiddetli inme	5 (41,7)	7 (58,3)	12 (100)
	Toplam	193 (87,3)	28 (12,7)	221 (100)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre HALP skoru iskemik inme hastalarında, yoğun bakım yatışı kararı verilerken kullanılabilecek basit, ucuz ve hızlı bir skorlama sistemidir. HALP skoru ilk olarak Chen ve arkadaşları tarafından mide kanserinde prognozu tahmin etmek için kullanılmıştır (161). Daha sonra prostat kanseri, mesane kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser ve iskemik inme hastalarında prognozu tahmin etmek için de kullanılmıştır (162-165). Aynı zamanda HALP skoru, gastrointestinal, genitoüriner ve çeşitli kanser türlerine sahip hastalarda da prognostik bir faktör olarak tanımlanmıştır (166-167). Hatta tüp mide uygulanan hastalarda HALP skoru yüksek olan hastaların daha fazla kilo verdiği ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (168).

HALP skorunda 4 parametre vardır: hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit.

Bu parametrelerin her biri ile akut iskemik inme arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma vardır. HALP skoru, hemoglobin (g/L) × albümin (g/L) × lenfositler (/L)/trombositler (/L) ile elde edilir, bu da onu inflamasyon-beslenme durumunu kolayca değerlendirmek için uygun maliyetli, basit bir parametre yapar. Bu bulgu önemli olabilir çünkü anlık inflamasyon-beslenme durumu değerlendirmesi klinisyenlerin prognozu değerlendirmesine ve uygun tedavi planlarını formüle etmesine yardımcı olabilir. Bilindiği gibi hemoglobin ve albümin seviyeleri vücudun beslenme durumunu gösterir, lenfositler ve trombositler bağışıklık durumu ile ilişkilidir. Tüm bu çalışmalar, düşük bir HALP skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anemi, iskemik inme için bir risk faktörü olmasının yanı sıra yüksek mortalite ile de ilişkilidir (169-170). Düşük hemoglobin seviyeleri ile oksijen taşınması, inflamatuar yanıt, kan viskozitesindeki değişiklikler ve bozulmuş serebral otoregülasyon arasında bir ilişki vardır (171-172). Akut inme hastalarında anemi prevalansı %17 ile %29 arasında değişmektedir (173). İskemik inmeli hastalarda beyindeki perfüzyon bozukluğuna aneminin eşlik etmesinin klinik durumu daha da kötüleştireceği de aşikardır. Akut inmeli hastaların 1 yıl izlendiği bir kohortta, aneminin hem erkeklerde hem de kadınlarda yaygın olduğu ve DSÖ anemi kriterlerine göre kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulundu. Bu ilişki; erkekler ve kadınlar arasında veya iskemik inme tipine göre farklılık göstermedi. Hemoglobin ile mortalite arasındaki ilişki lineer olmayıp düşük ve yüksek hemoglobin düzeylerinde ölüm riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada hastaların yaklaşık %20'sinde anemi olduğu ve bunun 1 yıllık mortalite tahmininde değerli olduğu belirtilmiştir (174).

İskemik inme, oksidatif stres, hemostatik aktivasyon ve inflamasyon dahil olmak üzere kademeli veya ani serebral hipoperfüzyon ile başlar ve sonunda karşılık gelen nörolojik fonksiyon kaybına yol açar. İskemik beyin dokusu lökositleri aktive eder ve proinflamatuar kemokinler salarak iskemik bölgeye göçlerini destekler. Enflamasyon, trombositlerin adezyon, salım reaksiyonu ve agregasyona katıldığı tromboz sürecini tetikler. Çalışmalar, trombosit sayısının uzun süreli tekrarlayan inme, mortalite ve kötü fonksiyonel sonuç için nitelikli bir belirleyici olabileceğini göstermiştir.

Lenfositler, inflamasyonun ortadan kaldırılmasında ve onarımında önemli rol

oynar; düşük lenfosit sayıları iskemik inme sonrası artmış enfarktüs hacmi, nörolojik kötüleşme ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (175). Bu çalışmada da mortalite izlenen hastalarla izlenmeyen hastalar kıyaslandığında lenfosit değerlerinin güncel literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu izlendi (p=0.019).

Albümin oksidasyon, durgunluk, tromboz ve lökosit adezyonu antagonizması nedeniyle nöroprotektif etkiye sahiptir (176-177). Serum albümin düzeyleri iskemik inmenin prognozunu tahmin edebilir. Bu çalışmada da albumin değerleri mortal olan grupta daha düşük saptanıp, mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (p=0.004).

Hemoglobin oksijen taşıma kapasitesine sahiptir ve penumbradaki enerji dengesini etkileyebilir (179). Hemoglobin ile iskemik inmenin kötü prognozu arasında U şeklinde bir ilişki vardır (180). Çalışmalar, yüksek hemoglobin konsantrasyonunun karotis aterosklerozu ile ilişkili olduğunu ve iskemik inme için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (181). Benzer şekilde, düşük hemoglobin ve hematokrit seviyeleri, akut iskemik inme sonrası kötü sonuç ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (182). Ayrıca, serum albümin ve hemoglobin konsantrasyonları, inme nüksü için öngörüye sahiptir (183-184). Ancak bu çalışmada hemoglobin ve hematokrit değerleri mortalite açısından istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p=0.058, p=0.093). Bu durum popülasyonun ileri yaş ortalaması ile ya da sınırda istatistiksel sonuçlar ile yorumlanabilir. Daha geniş katılımlı, çok merkezli çalışmalarla tüm bu sonuçların verifiye edilmesi gerekmektedir.

Yeni gösterge HALP skoru, yukarıda belirtilen dört hematolojik parametrenin kombinasyonuna dayanmaktadır. Anemi ve tromboz inflamasyonu şiddetlendirebilirken, lenfositler inflamasyonu azaltır (185). Serum albümini, beslenme durumunun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bazı çalışmalar da albüminin akut hastalıklarda inflamasyonun ve hastalığın şiddetini yansıttığını ileri sürmüştür (186). İnflamatuar yanıt ve beslenme durumunun inmeli hastalarda prognoz ile ilişkili olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (187-188). Her ne kadar prognozla ilişkisi net olarak ortaya konmuşsa da bu çalışmada HALP skorunun mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel bir anlam ifade etmediği tespit edilmiştir (p=0.347). Bu durum hastaların ek hastalıklarının mortalite ilişkisinin değerlendirilmeye alınmamasından kaynaklanmış olabilir. Komorbiditelerin bir

indeksle eşitlendiği, daha kapsamlı istatistiksel analizlerde daha net sonuçlara varılabilir.

Çalışmamız sonuçlarında ise HALP skorunun serviste yatan hastalar ile yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.005$). Bu önemli bulgu sayesinde YBÜ ihtiyacı olabilecek olan hastalar önceden tespit edilebilir. Böylelikle daha agresif, hızlı ve etkin tedavi ihtiyaçları bu skor kullanılarak belirlenebilir. Hastaların yoğun bakım ihtiyaçları sıklıklar başvurudaki prezantasyon, anamnez, vital bulgular ve kan parametreleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Ancak sayıların kullanıldığı objektif yaklaşım yöntemleri tedavilerde standardizasyonu yaratabilirken etkinlikte artışa da neden olabilir. Nitekim iskemik inmeli hastalarda karar basamaklarında kullanılan NIHSS gibi birçok skorlama sistemi, birçok hastalıkta etkin olarak kullanılmaktadır. Değişkenleri hemen hemen her düzey sağlık kurumunda bulunabilinen bu denli basit ve etkin bir skorlamanın klinik pratiğe yadsınamayacak katkıları olabilir. Yoğun bakım hastasının erken identifikasyonunda kullanılabilecek bu skorlama sistemi hem birinci basamak hem acil hekimleri hem de nöroloji hekimleri için bir rehber olabilecek bir yöntemdir. HALP skoru basitliği, kolay ulaşılabilirliği ve çalışmamız sonuçlarına göre etkinliği ile iskemik inme hastalarında yoğun bakım ya da servis takibi noktasında klinisyenleri rahatlatabilecek, karar alırken objektif tıbbı kanıt sunabilecek potansiyelde bir skorlamadır.

6. SONUÇ

HALP skoru iskemik inmeli hastalarda yoğun bakım ya da servis yatışı kararı verilirken kullanılması mümkün, basit, etkin, ulaşılabilir ve hızlı bir değerlendirme aracıdır. İskemik inme ile ilgili tüm klinisyenlerin bu skoru bir klinik karar destek sistemi olarak kullanması, prognoz açısından katkı sunabilir.

KAYNAKÇA

1. Weinberger, J. (2002). Stroke. 2nd. *Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co*.

2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al (2020). Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, *141*(9), 139-596.

3. Kronik Hastalıklar ve Yaşlı Sağlığı Dairesi Başkanlığı. (2019). Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Beyin Damar Hastalıkları ve İnmeye Yönelik Eğitici Eğitimi. [Internet]. [cited 2021 May]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-engelli-db/haberler/Egitimler/egitim_reh_sunum/nme_eitici_eitimi_rehberi.pdf

4. Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. (2020). Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi. Erişim adresi: 514d8894-18d7-427f-8356- c1d1b8aacdc2.pdf (bdhd.org.tr).

5. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, & Tiu, C. (2017). Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand?. *Clinical neurology and neurosurgery*, *159*, 93-106.

6. Stavem K, Lossius M, & Rønning OM. (2003). Reliability and validity of the Canadian Neurological Scale in retrospective assessment of initial stroke severity. *Cerebrovascular Diseases*, *16*(3), 286-291.

7. Lewandowski C, & Barsan W. (2001). Treatment of acute ischemic stroke. *Annals of emergencymedicine*, *37*(2), 202-216.

8. Esenwa CC, & Elkind MS. (2016). Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapyin ischaemic stroke. *Nature Reviews Neurology*, *12*(10), 594-604.

9. Lewis S, & FOOD Trial Collaboration. (2003). Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the fOOD trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *34*(6), 1450-1456.

10. Kaya C, Caliskan S, Sungur M, & Aydın, C. (2021). HALP score and albumin levels in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *International Journal of Clinical Practice*, *75*(3), e13766.

11. WHO MONICA Project Principal Investigators. (1988). The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *Journal of clinical epidemiology*, *41*(2), 105-114.

12. Lewandowski CA, Rao CP, & Silver B. (2008). Transient ischemic attack: definitions and clinical presentations. *Annals of emergency medicine*, *52*(2), S7-S16.

13. Türkiye istatistik kurumu (TUİK). Ölüm nedeni istatistikleri. [Internet]. [cited 2021 April]. Erişim adresi: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083.

14. Ferris A, Robertson RM, Fabunmi R, & Mosca L. (2005). American Heart Association and American Stroke Association national survey of stroke

risk awareness among women. *Circulation, 111*(10), 1321-1326.

15. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. (2015). Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology, 45*(3), 161- 176.

16. Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, et al. (1988). Incidence of stroke in young adults in Florence,Italy. *Stroke, 19*(8), 977-981.

17. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. (2011). Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/AmericanStroke Association. *Stroke, 42*(2), 517-584.

18. Caplan LR. (2009). Basic pathology, anatomy and pathophysiology of stroke. *In: Caplan's Stroke. A Clinical Approach. Saunders Elsevier, 4*, 22.

19. Kutluk K. (2004). İskemik İnme. *Nobel Tıp Kitapevi*, 1-4.

20. Smith WS, English JD, Johnston SC. (2008). Cerebrovascular diseases. In: Facuci AS, Braunwald E, Kasper DL. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 17th Ed. USA: McGraw Hill. 2513-2516.

21. Balkan S. (2002). Serebrovasküler hastalıklar. *Güneş Kitabevi*, 38-93.

22. Roach ES, Bettermann K, & Biller J. (2010). *Toole's cerebrovascular disorders.* Cambridge University Press. 60-74

23. Durukan A, & Tatlisumak T. (2007). Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacology, biochemistry, and behavior, 87*(1), 179–197.

24. Dirnagl U, Iadecola C, & Moskowitz MA. (1999). Pathobiology of ischaemic stroke: anintegrated view. *Trends in neurosciences, 22*(9), 391-397.

25. Jovin TG, Demchuk AM, & Gupta R. (2008). Pathophysiology of acute ischemic stroke.
CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 14(6), 28-45.

26. Fisher M, & Schaebitz, W. (2000). An overview of acute stroke therapy: past, present, and future.
Archives of internal medicine, 160(21), 3196-3206.

27. Lo EH, Dalkara T, & Moskowitz MA. (2003). Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nature reviews neuroscience, 4*(5), 399-414.

28. Kanekar SG, Zacharia T, & Roller R. (2012). Imaging of stroke: Part 2, Pathophysiology at the molecular and cellular levels and corresponding imaging changes. *American Journal of Roentgenology, 198*(1), 63-74.

29. Nicotera P, Leist M, Fava E, et al. (2000). Energy requirement for caspase activation and neuronal cell death. *Brain pathology, 10*(2), 276-282.

30. Deb P, Sharma S, & Hassan KM. (2010). Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology, 17*(3), 197-218.

31. Manning NW, Campbell BC, Oxley TJ, & Chapot, R. (2014). Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion. *Stroke*, *45*(2), 640-644.

32. Virchow RLK. (1856). Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Meidinger Sohn & Co.

33. Ay H. (2011). Etiologic classification in ischemic stroke. *Turkish Journal of Neurology*, *17*(1), 1-6.

34. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. S*troke*, *24*(1), 35-41.

35. Ay H. (2016). Classification of Ischemic Stroke. *Stroke*, 295–307.

36. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. (1991). Classification and natural history of clinicallyidentifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*, *337*(8756), 1521-1526.

37. American College of Radiology. (2009). *ACR Appropriateness Criteria "Cerebrovascular Disease".* Reston, VA: American College of Radiology.

38. De Lucas EM, Sánchez E, Gutiérrez A, et al. (2008). CT protocol for acute stroke: tips and tricksfor general radiologists. *Radiographics*, *28*(6), 1673-1687.

39. Lin MP, & Liebeskind DS. (2016). Imaging of ischemic stroke. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, *22*(5), 1399.

40. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. (2001). Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *Jama*, *286*(22), 2830-2838.

41. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan A. M, & ASPECTS Study Group. (2000). Validityand reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacutestroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*, *355*(9216), 1670-1674.

42. Schröder J, & Thomalla G. (2017). A critical review of Alberta Stroke Program Early CT Scorefor evaluation of acute stroke imaging. *Frontiers in neurology*, *7*, 245.

43. Torres-Mozqueda F, He J, Yeh IB, et al. (2008). An acute ischemic stroke classification instrument that includes CT or MR angiography: the Boston Acute Stroke Imaging Scale. *American journal of neuroradiology*, *29*(6), 1111-1117.

44. Srinivasan A, Goyal M, Azri FA, & Lum C. (2006). State-of-the-art imaging of acutestroke. *Radiographics*, *26*(suppl_1), S75-S95.

45. Van der Zijden T, Mondelaers A, Yperzeele L, et al. (2019). Current concepts in imaging and endovascular treatment of acute ischemic stroke: implications for the clinician. *Insights into imaging*, *10*(1), 64.

46. Sugrue G, O'Reilly MK, Byrne D, et al. (2019). CT cervico-cerebral angiography in acute stroke. Can we justify aortic arch imaging?. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, *188*(2), 661-666.

47. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. (2013). Guidelines for the early management of patientswith acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *44*(3), 870-947.

48. Coutts SB, Lev MH, Eliasziw M, et al. (2004). ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. *stroke*, *35*(11), 2472-2476.

49. Hoeffner EG, Case I, Jain R, et al. (2004). Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology*, *231*(3), 632-644.

50. Vagal A, Foster LD, Menon B, et al. (2016). Multimodal CT imaging: time to treatment and outcomes in the IMS III trial. *American Journal of Neuroradiology*, *37*(8), 1393-1398.

51. Vagal A, Meganathan K, Kleindorfer DO, et al. (2014). Increasing use of computed tomographicperfusion and computed tomographic angiograms in acute ischemic stroke from 2006 to 2010. *Stroke*, *45*(4), 1029-1034.

52. Leiva-Salinas C, & Wintermark M. (2010). Imaging of acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clinics*, *20*(4), 455-468.

53. Tran T, Ross B, & Lin A. (2009). Magnetic resonance spectroscopy in neurologicaldiagnosis. *Neurologic clinics*, *27*(1), 21-60.

54. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, et al. (1991). Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *American journal of neuroradiology*, *12*(4), 611-620.

55. Nanjundaswamy S, Cohen RA, & Fisher M. (2010). Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke. In
Brain Imaging in Behavioral Medicine and Clinical Neuroscience, 293-308.

56. DeLaPaz RL, Wippold II FJ, Cornelius RS, et al. (2011). ACR Appropriateness Criteria® on cerebrovascular disease. *Journal of the American College of Radiology*, *8*(8), 532-538.

57. Jadhav AP, Desai SM, Liebeskind DS, & Wechsler LR. (2019). Neuroimaging of Acute Stroke.
Neurologic Clinics, *38*, 185-199.

58. Sade R. and Ogul H, Serebrovasküler Olay. (2020). *Türk Radyoloji Seminerleri* *4*(2):198-210.

59. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, et al. (1995). Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*, *26*(5), 807-812.

60. Vu D, González RG, & Schaefer PW. (2006). Conventional MRI and MR angiography of stroke.In *Acute Ischemic Stroke* (pp. 115-137). Springer, Berlin, Heidelberg.

61. Koenig M, Klotz E, Luka B, et al. (1998). Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology*, *209*(1), 85-93.

62. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.

(1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, *333*(24), 1581-1588.

63. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. (2018). Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New England Journal of Medicine*, *378*(1), 11-21.

64. Grond M, Stenzel C, Schmülling S, et al. (1998). Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*, *29*(8), 1544-1549.

65. Çabalar M, Taşdemir N, Erdoğan HA, et al. (2018). Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi Deneyimlerimiz. *Bakırköy Tıp Dergisi*, *14*(1), 71-75.

66. Phipps MS, & Cronin CA. (2020). Management of acute ischemic stroke. *bmj*, *368*.

67. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. (2019). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *50*(12), e344-e418.

68. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Özdemir AÖ, et al. (2017). Akut inme tedavisinde intravenöz trombolitik tedavi: Sorunlar ve çözümler. *Türk Nöroloji Dergisi*, *23*(4), 162-175.

69. Bektaş H, Çabalar M, Topçuoğlu MA, & Arsava EM. (2016). Akut İskemik İnmede Endovasküler Tedavi: Son Bir Yılda Ne Değişti?. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, *22*(1),1-8.

70. Hughes RE, Tadi P, Bollu PC. (2021) TPA therapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL).

71. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. (2012). Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*(2), e601S-e636S.

72. Zaidi SF, Castonguay AC, Jumaa MA, et al. (2019). Intraarterial thrombolysis as rescue therapyfor large vessel occlusions: analysis from the north american solitaire stent-retriever acute strokeregistry. *Stroke*, *50*(4), 1003-1006

73. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. (2018). 2018 guidelines for the early managementof patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *stroke*, *49*(3), e46-e99.

74. Oza R, Rundell K, & Garcellano M. (2017). Recurrent ischemic stroke: strategies for prevention. *American family physician*, *96*(7), 436-440.

75. Awtry EH, & Loscalzo J. (2000). Aspirin. *Circulation*, *101*(10), 1206-1218.

76. Group I. S. T. C. (1997). The International Stroke Trial (IST): a randomised trial

of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet*, *349*(9065), 1569-1581.

77. Chen ZM. (1997). CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet*, *349*(9066), 1641-1649.

78. Li ZX, Xiong Y, Gu HQ, et al. (2021). P2Y12 Inhibitors Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack. *Stroke*, STROKEAHA- 120.

79. Bhatia K, Jain V, Aggarwal D, et al. (2021). Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*, *52*(6), 217-223.

80. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients withatrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *361*(12), 1139-1151.

81. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *365*(11), 981-992.

82. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. (2019). Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *The Lancet Neurology*, *18*(1), 117-126.

83. Utku U, & Çelik Y. (2009). İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. *In: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi*, 51-62.

84. Utku U, & Çelik Y. (2005). İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. *In: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Öncü Basımevi*, *2*, 61-67.

85. Midi İ, & Afşar N. (2010). İnme risk faktörleri. *Klinik Gelişim*, *10*(1), 1-14.

86. Çoban O. (2004). Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk faktörleri. *In: Öge EA, ed. İstanbul Tıp Fakültesi Temel Bilimler Ders Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri*, *3*, 194-196.

87. T O'Brien J, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. (2003). Vascular cognitive impairment. *The LancetNeurology*, *2*(2), 89-98.

88. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. (1999). Stroke incidence and survival amongmiddle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*, *30*(4), 736-743.

89. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, et al. (1993). Familial aggregation of stroke. The FraminghamStudy. *Stroke*, *24*(9), 1366-1371.

90. Liao D, Myers R, Hunt S, et al. (1997). Familial history of stroke and stroke risk: the Family Heart Study. *Stroke*, *28*(10), 1908-1912.

91. Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, & Robinette CD. (1992). A study of twins and stroke. *Stroke*, *23*(2), 221-223.

92. Uzuner N, Kutluk K, & Balkan S. (2015). İnmede Birincil Koruma: Türk Beyin

Damar Hastalıkları Derneği İnme Tanı Ve Tedavi Kılavuzu–2015. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, *21*(2), 13.

93. Prospective Studies Collaboration. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, *360*(9349), 1903-1913.

94. Primer, H. (1999). The essentials of high blood pressure. *From the council on high blood pressure research American Heart Association*, 239.

95. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. (1995). Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1991. *Hypertension*, *25*(3), 305-313.

96. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. (2002). Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Jama*, *287*(8), 1003-1010.

97. Armstrong C. (2014). JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Americanfamily physician*, *90*(7), 503-504.

98. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al (2014). Guidelines for the primary prevention ofstroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/AmericanStroke Association. *Stroke*, *45*(12), 3754-3832.

99. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, et al. (2012). Duration of diabetes and risk of ischemic stroke:the Northern Manhattan Study. *Stroke*, *43*(5), 1212-1217.

100. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. (2005). Epidemiology of ischemic stroke in patientswith diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes care*, *28*(2), 355-359.

101. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. (2017). Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, *135*(10), e146-e603.

102. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk ofdeath: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *98*(10), 946-952.

103. Benjamin EJ, Muntner, P, Alonso A, et al. (2019). Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, *139*(10), e56-e528.

104. Ovbiagele B, & Nguyen-Huynh MN. (2011). Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*, *8*(3), 319-329.

105. Kannel WB, & Benjamin EJ. (2008). Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *MedicalClinics of North America*, *92*(1), 17-40.

106. Wolf PA, Abbott RD, & Kannel WB. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor forstroke: the Framingham Study. *stroke*, *22*(8), 983-988.

107. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. (2005). Contribution of atrial fibrillation to

incidence andoutcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*, *36*(6), 1115-1119.

108. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, & Kannel WB. (1991). Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*, *22*(3), 312-318.

109. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, *137*(2), 263-272.

110. Kargman DE, Tuck C, Berglund LF, et al. (1998). Elevated high-density lipoprotein levels are more important in atherosclerotic ischemic stroke subtypes: the Northern Manhattan Stroke Study [abstract]. *Annals of Neurology*, *44*(3), 442-443.

111. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. (2003). Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *International journal of epidemiology*, *32*(4), 563-572.

112. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials ofstatins. *Lancet*, *366*(9493), 1267-1278.

113. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, & Touboul PJ. (2004). Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, *35*(12), 2902- 2909.

114. US Office on Smoking and Health. (1989). The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Diseases: A Report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, 179-203.

115. Burns DM. (2003). Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Progress incardiovascular diseases*, *46*(1), 11-29.

116. Yamagishi K, Iso H, Kitamura A, et al. (2003). Smoking raises the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. *Hypertension Research*, *26*(3), 209-217.

117. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. (1988). Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *Jama*, *259*(7), 1025-1029.

118. Fagerström K. (2002). The epidemiology of smoking. *Drugs*, *62*(2), 1-9.

119. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, et al. (1994). Cigarette smoking and stroke in a cohort of USmale physicians. *Annals of Internal Medicine*, *120*(6), 458-462.

120. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, et al. (1999). Passive smoking as well as active smokingincreases the risk of acute stroke. *Tobacco control*, *8*(2), 156-160.

121. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. (1992). Distribution and correlates of sonographicallydetected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, *23*(12), 1752-1760.

122. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'leary DH, et al. (1994). Precursors of extracranial carotidatherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*, *44*(6),

1046-1050.

123. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, et al. (1997). Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. *Neurology*, *48*(4), 896-903.

124. Kasner SE. (2006). Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology*, *5*(7),603-612.

125. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, et al. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, *20*(7), 864-870.

126. Wade DT, Collen FM, Robb GF, & Warlow CP. (1992). Physiotherapy intervention late after stroke and mobility. *British Medical Journal*, *304*(6827), 609-613.

127. Sepit, D. (2005). Bilinç Durumunun Değerlendirilmesi ve Glasgow Koma Skalası. *HemşirelikteAraştırma Geliştirme Dergisi*, *2*(1), 12-16.

128. Jiang H, Li H, Li A, et al. (2016). Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte andplatelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. *Oncotarget*, *7*(44), 72076.

129. Peng D, Zhang CJ, Gong YQ, et al. (2018). Prognostic significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Scientific reports*, *8*(1), 789.

130. Cappellini MD, & Motta I. (2015, October). Anemia in clinical practice—definition and classification: does hemoglobin change with aging?. In *Seminars in hematology* (Vol. 52, No. 4,pp. 261-269). WB Saunders.

131. Milionis H, Papavasileiou V, Eskandari A, et al. (2015). Anemia on admission predicts short- and long-term outcomes in patients with acute ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, *10*(2), 224-230.

132. Tanne D, Molshatzki N, Merzeliak O, et al. (2010). Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study. *BMC neurology*, *10*(1), 22.

133. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. (2005). Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *The American journal of medicine*, *118*(11),1288-e11.

134. Vila N, Castillo J, Dávalos A, & Chamorro A. (2000). Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke*, *31*(10), 2325-2329.

135. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. (2002). Anemia as a risk factor for cardiovasculardisease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*, *40*(1), 27-33.

136. Vaglio J, Safley DM, Rahman M, et al. (2005). Relation of anemia at discharge to survival afteracute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*, *96*(4), 496-499.

137. He P, & Curry FE. (1993). Albumin modulation of capillary permeability: role of endothelial cell [Ca2+] i. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *265*(1), H74-H82.

138. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, & Castleden CM. (1998). Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *The American journal of clinical nutrition*, *68*(2), 275-281.

139. Quinlan GJ, Martin GS, & Evans TW. (2005). Albumin: biochemical properties and therapeuticpotential. *Hepatology*, *41*(6), 1211-1219.

140. Babu MS, Kaul S, Dadheech S, et al. (2013). Serum albumin levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome. *Nutrition*, *29*(6), 872-875.

141. Belayev L, Liu Y, Zhao W, et al. (2001). Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. *Stroke*, *32*(2), 553-560.

142. Reinhart WH & Nagy C. (1995). Albumin affects erythrocyte aggregation and sedimentation. *European journal of clinical investigation*, *25*(7), 523-528.

143. Halliwell, B. (1988). Albumin—an important extracellular antioxidant?. *Biochemical pharmacology*, *37*(4), 569-571.

144. Belayev L, Pinard E, Nallet H, et al. (2002). Albumin therapy of transient focal cerebral ischemia: in vivo analysis of dynamic microvascular responses. *Stroke*, *33*(4), 1077-1084.

145. Cole DJ, Drummond JC, Osborne TN, & Matsumura J. E. R. R. Y. (1990). Hypertension and hemodilution during cerebral ischemia reduce brain injury and edema. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *259*(1), H211-H217.

146. Belayev L, Busto R, Zhao W, et al. (1997). Effect of delayed albumin hemodilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Journal of neurosurgery*, *87*(4), 595-601.

147. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, et al. (1996). Effect of malnutrition after acute strokeon clinical outcome. *Stroke*, *27*(6), 1028-1032.

148. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, & Alvarez-Sabin J. (2011). Albumin level and stroke. Potential association between lower albumin level and cardioembolic aetiology. *International Journal of neuroscience*, *121*(1), 25-32.

149. Shigematsu T, Wolf RE, & Granger DN. (2002). T-lymphocytes modulate the microvascular and inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion. *Microcirculation*, *9*(2), 99-109.

150. Zwacka RM, ZhangY, Halldorson J, et al. (1997). CD4 (+) T-lymphocytes mediate ischemia/reperfusion-induced inflammatory responses in mouse liver. *The Journal of clinical investigation*, *100*(2), 279-289.

151. Yilmaz G, Arumugam TV, Stokes KY, & Granger DN. (2006). Role of T lymphocytes and interferon-γ in ischemic stroke. *Circulation*, *113*(17), 2105-2112.

152. Ooboshi H, Ibayashi S, Shichita T, et al. (2005). Postischemic gene transfer of interleukin-10 protects against both focal and global brain ischemia. *Circulation*, *111*(7), 913-919.

153. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, & Ryu JS. (1996). Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-β, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke*, *27*(9), 1553-1557.

154. Van Exel E, Gussekloo J, De Craen AJM, et al. (2002). Inflammation and stroke: the Leiden 85-plus study. *Stroke*, *33*(4), 1135-1138.

155. Grilli M, Barbieri I, Basudev H, et al. (2000). Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischaemic damage. *European journal of neuroscience*, *12*(7), 2265-2272.

156. Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, & Barone FC. (1998). IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neuroscience letters*, *251*(3), 189-192.

157. Planas AM. (2018). Role of immune cells migrating to the ischemic brain. *Stroke*, *49*(9), 2261- 2267.

158. Alexandru N, Andrei E, Dragan E, & Georgescu A. (2015). Interaction of platelets with endothelial progenitor cells in the experimental atherosclerosis: role of transplanted endothelialprogenitor cells and platelet microparticles. *Biology of the cell*, *107*(6), 189-204.

159. Kutner MH, Nachtsheim JC, Neter J, Li W. Applied Linear Statistical Models. Fifth Edition. Chicago:Mc Graw Hill Irwin Publication; 2004.

160. John Rice, Mathematical Statistics and Data Analysis, International Edition, Cengage Learning, Inc, CA, United States, 2006.

161. Chen XL, Xue L, Wang W, Chen HN, Zhang WH, Liu K, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: A retrospective cohort study. Oncotarget 2015; **6(38)**:41370-382. doi: 10.18632/onco-target.5629.

162. Jiang H, Li H, Li A, Tang E, Xu D, Chen Y, et al. Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. Oncotarget 2016; **7(44)**:72076-083. doi: 10.18632/oncotarget.12271.

163. Tian M, Li Y, Wang X, Tian X, Pei LL, Wang X, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is associated with poor outcome of acute ischemic stroke. Front Neurol 2021; **11**:610318. doi: 10.3389/fneur. 2020.610318.

164. Peng D, Zhang CJ, Gong YQ, Hao H, Guan B, Li XS, et al. Prognostic significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy. Sci Rep 2018; **8(1)**:794. doi: 10.1038/s41598-018-19146-y.

165. Shen XB, Zhang YX, Wang W, Pan YY. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and platelet (HALP) score in patients with small cell lung cancer before first-line treatment with etoposide and progression-free survival. Med Sci Monit 2019; **25**:5630-9. doi: 10.12659/MSM. 917968.

166. Jiang H, Li H, Li A, et al. Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte

and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. Oncotarget. 2016; 7(44): 72076–72083, doi: 10.18632/oncotarget.12271, indexed in Pubmed: 27765916.

167. Peng D, Zhang CJ, Gong YQ, et al. Prognostic significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy. Sci Rep. 2018; 8(1): 794, doi: 10.1038/s41598-018-19146-y, indexed in Pubmed: 29335609.

168. Cay F, Duran A. Predictive factors of success in sleeve gastrectomy: One-year follow-up and the significance of HALP score. J Coll Physicians Surg Pak 2021; **31(12)**: 1406-11. doi: 10.29271/jcpsp.2021.12.1406.

169. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. Lancet Neurol. 2019; 18(1): 117–126, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9, indexed in Pubmed: 30415934.

170. Milionis H, Papavasileiou V, Eskandari A, et al. Anemia on admission predicts short- and long-term outcomes in patients with acute ischemic stroke. Int J Stroke. 2015; 10(2): 224–230, doi: 10.1111/ijs.12397, indexed in Pubmed: 25427291.

171. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? Semin Hematol. 2015; 52(4): 261–269, doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.006, indexed in Pubmed: 26404438.

172. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. Am J Med. 2005; 118(11): 1288, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.039, indexed in Pubmed: 16271918.

173. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(1): 27–33, doi: 10.1016/ s0735-1097(02)01938-1, indexed in Pubmed: 12103252.

174. Tanne D, Molshatzki N, Merzeliak O, et al. Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study. BMC Neurol. 2010; 10: 22, doi: 10.1186/1471-2377-10-22, indexed in Pubmed: 20380729

175. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis.* (2012) 222:464–7. doi: 10.1016/j. atherosclerosis. 2012.02.042

176. Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* (2013) 3:4. doi: 10.1186/2110-5820-3-4

177. Lam FW, Cruz MA, Leung HC, Parikh KS, Smith CW, Rumbaut RE. Histone induced platelet aggregation is inhibited by normal albumin. *Thromb Res.* (2013) 132:69–76. doi: 10.1016/j.thromres.2013.04.

178. Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Serum albumin level as a predictor of ischemic stroke outcome. *Stroke.* (2004) 35:e156–8. doi: 10.1161/01. STR.0000126609.187

179. Kimberly WT, Lima FO, O'Connor S, Furie KL. Sex differences and hemoglobin levels in relation to stroke outcomes. *Neurology.* (2013) 80:719–24. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828250ff

180. Sacco S, Marini C, Olivieri L, Pistoia F, Carolei A. Contribution of hematocrit to early mortality after ischemic stroke. *European neurology.* (2007) 58:233–8. doi: 10.1159/000107946

181. Barlas RS, Honney K, Loke YK, McCall SJ, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, et al. Impact of hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke: analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* (2016) 5:e003019. doi: 10.1161/JAHA.115.003019

182. Kellert L, Martin E, Sykora M, Bauer H, Gussmann P, Diedler J, et al. Cerebral oxygen transport failure?: decreasing hemoglobin and hematocrit levels after ischemic stroke predict poor outcome and mortality: STroke: RelevAnt Impact of hemoGlobin, Hematocrit and Transfusion (STRAIGHT)–an observational study. *Stroke.* (2011) 42:2832–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606665

183. Zhang Q, Lei YX, Wang Q, Jin YP, Fu RL, Geng HH, et al. Serum albumin level is associated with the recurrence of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* (2016) 34:1812–6. doi: 10.1016/j.ajem.2016.06.049

184. Chang JY, Lee JS, Kim BJ, Kim JT, Lee J, Cha JK, et al. Influence of hemoglobin concentration on stroke recurrence and composite vascular events. *Stroke.* (2020) 51:1309–12. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028058

185. Barlas RS, Honney K, Loke YK, McCall SJ, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, et al. Impact of hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke: analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* (2016) 5:e003019. doi: 10.1161/JAHA.115.003019

186. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: a prospective study. *Am J Med*. (2019) 133:713–22.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.031

187. Fu Y, Liu Q, Anrather J, Shi FD. Immune interventions in stroke. *Nat Rev Neurol.* (2015) 11:524–35. doi: 10.1038/nrneurol.2015.144

188. Martineau J, Bauer JD, Isenring E, Cohen S. Malnutrition determined by the patient-generated subjective global assessment is associated with poor outcomes in acute stroke patients. *Clin Nutr.* (2005) 24:1073–7. doi: 10.1016/j.clnu.2005.08.010