T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSE İSKEMİK İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON YANIT İNDEKSİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Eda AKMAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2026

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSE İSKEMİK İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON YANIT İNDEKSİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Eda AKMAN

Tez danışmanı: Prof. Dr. Asım KALKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLOLAR v
ŞEKİLLER vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İnme Tanımı 3
2.2. İnme Epidemiyolojisi 3
2.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma 4
2.3.1. Geniş Arter Aterosklerozu 4
2.3. 2. Kardiyoembolizm 4
2.3.3. Küçük Damar Oklüzyonu 5
2.3.4. Diğer bilinen nedenlere bağlı 5
2.3.5. Nedeni belirlenemeyen (Kriptojenik) 5
2.4. KLİNİK VE FİZİK MUAYENE 6
2.5. İLK DEĞERLENDİRME VE LABORATUVAR İNCELEMELERİ 8
2.6. İSKEMİK İNMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 8
2.6.1. Kontrastsız Bilgisayarlı Beyin Tomografisi 8
2.6.2. BT Anjiografi (BTA) 9
2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 9
2.6.4. Karotis Ultrasonografisi 10
2.7. TEDAVİ 10
2.7.1. İskemik İnme Hastalarında Tedavi 10
2.7.2. İntravenöz Tromboliz (İVT) 11
2.7.3. Mekanik Trombektomi (MT) 11
2.7.4. Antiplatelet Tedavi 11
2.7.5. Antikoagülan Tedavi 12

2.8. İSKEMİK İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ VE İNFLAMATUAR YANITIN ROLÜ 12
2.9. İSKEMİK İNME PROGNOZUNDA BİYOBELİRTEÇLER: KLASİK VE YENİ İNFLAMATUAR İNDEKSLER 14
2.9.1. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Sıı): 14
2.9.2. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (Sırı) 16
3.GEREÇ VE YÖNTEM 17
3.1. Çalışma Tasarımı ve Merkezi 17
3.2. Olguların Seçimi 17
3.3. Çalışma Popülasyonu, Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 17
3.3.1. Dahil edilme kriterleri 17
3.3.2. Dışlanma kriterleri 18
3.4. Verilerin Toplanması 18
3.5. Takip ve Sonlanım 19
3.6. Etik Onay 19
3.7. İstatistiksel Analiz 19
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 38
KISITLIKLAR VE SONUÇ 44
KAYNAKLAR 45

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve deneyimleriyle bana rehberlik eden, yol gösteren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Asım Kalkan ve Doç. Dr. Öner Bozan'a;

Acil Servis ortamının yoğun çalışma temposu içerisinde omuz omuza çalıştığımız, büyük bir ailede olmanın güven ve huzurunu hissettiren, yolumuzun kesiştiği asistan arkadaşlarıma;

Kendimi onunla aynı dönemde başladığım için çok şanslı hissettiğim, her koşulda desteklerini esirgemeyen eş kıdemlim Hüseyin Turgut'a;

Akademik hayatımın en önemli dönüm noktalarından biri olan bu çalışmada, sevgisi ve sarsılmaz desteğiyle en büyük motivasyon kaynağım olan değerli eşim Dr. Serhat Akman'a;

Dünyamı güzelleştiren neşesi, çalışma azmimin asıl kaynağı olan biricik oğlum Kaan Akman'a;

Ekip olma ruhuyla birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline;

Hayatımın her evresinde olduğu gibi, uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde de beni daima destekleyen, fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan aileme,

Her şey için çok teşekkür eder, saygı sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Eda AKMAN

İSTANBUL / 2026

SİMGELER VE KISALTMALAR

ESUS : Embolic Stroke of Undetermined Source

AF : Atriyal Fibrilasyon

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BTA : Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi

DM : Diyabetes Mellitus

DWI : Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

HT : Hipertansiyon

İKK : İntrakranial kanama

İVT : İntravenöz Tromboliz

LYM : Lenfosit

LMR : Lenfosit Monosit Oranı

MONO : Monosit

MR : Manyetik Rezonans

MRA : Manyetik Rezonans Anjiografi

MT : Mekanik Trombektomi

NEU : Nötrofil

NIHSS : National Institute of Health Sciences Scale

NLR : Nötrofil-Lenfosit Oranı

NPV : Negatif Prediktif Değer

PLR : Platelet Lenfosit Oranı

PLT : Platelet

RDW : Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

JAHA : Journal of the American Heart Association

SII : Sistemin İmmün İnflamasyon İndeksi

SIRI : Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi

TOAST : Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

TABLOLAR

Tablo 1. NIHSS ölçeği 6
Tablo 2. İskemik inme ayırıcı tanı 8
Tablo 3. Mekanik trombektomi için uygunluk kriterleri 11
Tablo 4. Hastaların demografik, komorbidite ve mortalite sonuçları 24
Tablo 5. Komorbiditelerin 15. Gün mortalite ile ilişkisi 25
Tablo 6. Komorbiditelerin 30. gün mortalite ile ilişkisi 26
Tablo 7. Sürekli değişkenlerin 15. gün mortalite gruplarında non-parametrik karşılaştırılması 27
Tablo 8. Sürekli değişkenlerin 30. gün mortalite gruplarında non-parametrik karşılaştırılması 28
Tablo 9. Başvuru (0. gün) yaş, hemogram parametreleri ve indekslerin tüm takip süresindeki mortalite durumuna göre karşılaştırılması 29
Tablo 10. SIRI ve SII İndeksleri için 15. Gün Mortalite Tanısal Metrikleri 30
Tablo 11. SIRI ve SII indekslerinin 30. gün mortalite için tanısal performans metrikleri 32
Tablo 12. SIRI ve SII indexlerinin 30. gün mortalite sonuçları 33
Tablo 13. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi: 30-gün mortalite ile ilişkili faktörler 36

ŞEKİLLER

Şekil 1. SIRI index için histogram ve Q-Q plot grafikleri 23
Şekil 2. SII index için histogram ve Q-Q plot grafikleri..... 23
Şekil 3. SIRI ve SII indeksleri için 15. Gün mortalite ROC eğrileri 30
Şekil 4. SIRI ve SII indeksleri için 30. gün mortalite ROC eğrileri 31
Şekil 5. SIRI ve SII İndeksleri Arasındaki Korelasyon Analizinin Saçılım Grafiği . 34

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, acil servise başvuran iskemik inme tanısı alan hastalarda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi(SII) ve Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi(SIRI) değerlerinin kısa dönem mortalite(1.,15.ve 30.gün) üzerindeki öngörü gücünü değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya toplam 490 iskemik inme tanılı hasta dahil edildi. Hataların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve inflamasyon temelli hematolojik indeksleri retrospektif olarak analiz edildi. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında SII ve SIRI düzeyleri karşılaştırıldı ve kısa dönem mortalitenin belirleyicilerini incelemek için lojistik regresyon ve ROC analizleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmada, mortalite gelişen hastaların tüm zaman noktalarında daha ileri yaşa sahip olduğu, erkek hastalarda hastane içi mortalitenin daha yüksek bulunduğu görüldü. SII ve SIRI değerleri mortalite gelişen hastalarda anlamlı düzeyde yükselmişti.30 günlük mortalite gelişen grupta mortalite olmayan gruba göre SII 1,494'ten 3,961'e,SIRI 722'den 1367'ye yükseldi.($p< 0,001$).

SII/SIRI için 15. Gün mortalite analizinde mortalite gelişen grupta gelişmeyen gruba göre SII 723'ten 1133'e, SIRI 1,506'dan 3,730'a yükselmiş olup sadece SIRI için anlamlıydı. ROC analizinde 30 günlük mortalite için SIRI AUC:0,72; SII AUC:0,62, 15 günlük mortalite için SIRI AUC:0,67; SII AUC:0,62 bulundu. SII ve SIRI kısa dönem mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak saptandı.

Sonuç: SII ve SIRI, iskemik inme hastalarında kısa dönem mortaliteyi öngörmede anlamlı prognostik değere sahip, kolayca hesaplanabilen ve maliyet etkin biyobelirteçlerdir. Bu indekslerin acil serviste erken risk sınıflamasına entegre edilmesi, klinik yönetimde yüksek riskli hastaların belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İskemik İnme, Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI), ROC analizi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the predictive power of Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) values on short-term mortality (days 1, 15, and 30) in patients diagnosed **with ischemic stroke who presented to the emergency department.**

Methods: A total of 490 patients diagnosed with ischemic stroke were included in the study. Patients' demographic characteristics, laboratory parameters, and inflammation-based hematological indices were retrospectively analyzed. SII and SIRI levels were compared between patients with and without mortality, and logistic regression and ROC analyses were used to examine the predictors of short-term mortality.

Results: Patients with mortality were significantly older at all time points, with higher in-hospital mortality rates observed in males. Both SII and SIRI levels were significantly higher in the mortality group. Specifically, for 30-day mortality, SII levels rose from 1,494 to 3,961, while SIRI levels rose from 722 to 1,367 compared to the non-mortality group.

In the 15-day mortality analysis, SII increased from 723 to 1,133 and SIRI increased from 1,506 to 3,730 in the mortality group compared to the survivors; however, this increase was statistically significant only for SIRI. In the ROC analysis, for 30-day mortality, the AUC values were 0.72 for SIRI and 0.62 for SII; for 15-day mortality, the AUC values were 0.67 for SIRI and 0.62 for SII. Both SII and SIRI were identified as independent predictors of short-term mortality.

Conclusion: SII and SIRI are easily calculable and cost-effective biomarkers with significant prognostic value in predicting short-term mortality in patients with ischemic stroke. Integrating these indices into early risk stratification in the emergency department may contribute to identifying high-risk patients in clinical management.

Keywords: Ischemic stroke, Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), ROC analysis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik inme, serebral arterlerin trombotik ya da embolik bir mekanizmayla oklüde olması sonucu, beynin ilgili bölgesine kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi ile oluşan, akut başlangıçlı, fokal nörolojik defisitlere neden olan ve sıklıkla infarktla sonuçlanan bir serebrovasküler olaydır. Tüm inme vakalarının %85 i iskemik tiptedir(1). En sık etiyoloji; aterosklerotik büyük arter hastalığı ve kardiyoembolik olaylardır. Yüksek mortalite ile ilişkili bir hastalıktır. Bu nedenle acil müdahale gerektirir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), lenfosit-monosit oranı (LMR) ve kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) gibi birçok inflamatuar göstergenin inme prognozunu tahmin ettiği belgelenmiştir, ancak tahmin gücü sınırlıdır(2).

Sistemik inflamatuar yanıt indeksi (SIRI) ve Sistemik immün inflamasyon indeksi(SII), iskemik inmede prognoz tahmini ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için son yıllarda araştırılan hematolojik biyobelirteçlerdir. Her iki indekste tam kan sayımı parametrelerinden hesaplanır ve sistemik inflamasyonu yansıtır.

Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi(SIRI): (NötrofilxMonosit)/Lenfosit ile hesaplanır . Yüksekliği şiddetli inflamatuar yanıtı gösterir. Çalışmalarda İnme şiddeti(NIHSS skoru) ile pozitif korelasyon gösterdiği, kötü prognoz ile ilişkili olduğu, erken nörolojik kötüleşme ve inme sonrası enfeksiyon riskini öngörebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle SIRI erken dönemde risk sınıflaması ve tedavi planlamasında faydalı olabilir.

Sistemin İmmün İnflamasyon İndeksi(SII) : (Trombosit xNötrofil)/Lenfosit ile hesaplanır. Hem immün yanıtı hem de trombositlerin rolünü göz önüne alan daha geniş kapsamlı bir indekstir. Yüksek SII düzeyi: Artmış inme şiddeti, kötü kısa ve uzun dönem prognoz, inme sonrası komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur(3).

Her iki indeks de iskemik inmede non-invaziv , kolay erişilebilir ve ucuz belirteçler olarak öne çıkmaktadır. Klinik pratikte standart kullanımda olmasalarda,

artan sayıda çalışma bu indekslerin erken risk belirleme,prognoz tahmini ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, 18 yaş üstü acil servise başvuran ve iskemik inme tanısı alan hastalarda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) ve Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI) değerlerinin kısa dönem mortalite (1., 15. ve 30. gün) üzerindeki kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNME TANIMI

İskemik inme, serebrovasküler hastalıklar içinde mortalite ve kalıcı nörolojik morbiditenin en sık nedenleri arasında yer alır(4). Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi; "hızlı gelişen, serebral işlevlerin global veya fokal bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması" olarak tanımlamıştır(5). Tüm inme vakalarının yaklaşık %80-85'ini oluşturan iskemik inme, serebral arterlerin trombotik ya da embolik bir mekanizmayla oklüde olması sonucu, beynin ilgili bölgesine kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi ile oluşan , akut başlangıçlı , fokal nörolojik defisitlere neden olan ve sıklıkla infarkt ile sonuçlanan serebrovasküler olaydır. Bu patolojinin yarattığı bireysel ve toplumsal yük, yalnızca yüksek mortalite oranlarıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda hayatta kalan bireylerde yol açtığı uzun süreli fiziksel, kognitif ve emosyonel sekeller nedeniyle sağlık sistemleri ve ekonomiler üzerinde de muazzam bir baskı oluşturmaktadır(4,6).

2.2. İNME EPİDEMİYOLOJİSİ

İnme, dünya genelinde ikinci en sık ölüm nedeni ve üçüncü en sık maluliyet nedenidir(6,7). Yıllık inme insidansı 12 milyonun üzerinde olup, yaşam boyu inme geçirme riski özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde artış göstermektedir(6). İnsidans ve prevalans oranları, coğrafi bölgeler, sosyoekonomik düzey ve etnik köken gibi faktörlere bağlı olarak anlamlı farklılıklar gösterir. Yaşlanmakta olan dünya popülasyonu ile birlikte inme yükünün önümüzdeki yıllarda daha da artacağı öngörülmektedir(7,8). İnme mortalitesi, yüksek gelirli ülkelerde akut bakım ve sekonder koruma stratejilerindeki gelişmeler sayesinde göreceli bir düşüş eğiliminde olsa da, bu ülkelerde dahi kalıcı maluliyet oranları halen önemli bir sorun teşkil etmektedir(6,9). Bu epidemiyolojik veriler, inmenin acil tanı ve tedavisinin yanı sıra, hastaların prognozunu erken dönemde doğru bir şekilde öngörebilecek stratejilere olan ihtiyacın altını çizmektedir.

2.3. ETİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

İskemik inmenin etiyolojisi, prognoz ve tedavi yaklaşımlarını belirlemede kritik bir faktördür. Bu bağlamda, klinik pratikte en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi olan Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) kriterleri, iskemik inmeyi altında yatan patofizyolojiye göre beş ana kategoriye ayırmaktadır(10).

Bu sınıflandırma şu şekildedir:

- Geniş arter aterosklerozu
- Kardiyoembolizm
- Küçük damar oklüzyonu (Laküner İnfarkt)
- Diğer bilinen nedenlere bağlı
- Nedeni belirlenemeyen

2.3.1. Geniş Arter Aterosklerozu

Bu kategori, ekstrakraniyal karotis veya vertebral arterler ile majör intrakraniyal arterlerde (M1 segmenti, baziler arter vb.) saptanan anlamlı stenozları (%50 ve üzeri) kapsar. Hasar mekanizması genellikle aterom plağının rüptürü sonrası gelişen yerel tromboz veya plağın distal yatağa "arterden-artere" embolizasyonudur. Tanı için Doppler USG, BT anjiyografi veya MR anjiyografi ile vasküler görüntüleme şarttır(11,12).

2.3. 2. Kardiyoembolizm

Kardiyak kaynaklı bir embolinin serebral dolaşıma katılarak damar oklüzyonuna yol açmasıdır. Atriyal fibrilasyon (AF), mekanik protez kapaklar, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü ve dilate kardiyomiyopati en yüksek riskli kaynaklardır. Bu hastalarda infarktlar genellikle kortikal bölgeleri etkiler ve farklı vasküler sulama alanlarında eş zamanlı çoklu lezyonlar izlenebilir(13).

2.3.3. Küçük Damar Oklüzyonu

Beynin derin beyaz cevherini veya bazal ganglionlarını besleyen küçük penetran arterlerin tıkanması sonucu oluşur. Çapı genellikle 1.5 cm'den küçük olan bu lezyonlar; hipertansiyon ve diyabetle ilişkili olan lipohiyalinozis veya mikroaterom süreciyle gelişir. Kortikal bulguların (afazi, ihmal vb.) olmaması ve spesifik laküner sendromların (saf motor inme gibi) varlığı ayırıcıdır(14). Laküner infarkt tanısı koyabilmek için kardiyak kökenli bir emboli ve ipsilateral arterde %50'den fazla darlık olmaması gerekmektedir(15).

2.3.4. Diğer bilinen nedenlere bağlı

Klasik risk faktörlerinin dışında kalan, daha nadir görülen durumları içerir. Özellikle genç hastalarda görülen arter diseksiyonları, vaskülitler, moyamoya hastalığı ve hiperkoagülabilite durumları (antifosfolipid sendromu vb.) bu grupta yer alır. Tanı için bazen genetik testler veya biyopsi gibi ileri tetkikler gerekebilir(12).

2.3.5. Nedeni belirlenemeyen (Kriptojenik)

Kapsamlı klinik araştırmalara rağmen inme kaynağının saptanamadığı veya iki farklı potansiyel nedenin (örneğin hem AF hem de ipsilateral karotis darlığı) bir arada bulunduğu durumları tanımlar. Son yıllarda literatürde bu grup için "Embolic Stroke of Undetermined Source" (ESUS) terimi de yaygınlık kazanmıştır(12).

Her bir TOAST alt tipinin farklı risk faktörü profilleri, tekrar riski ve prognozu olması, etiyolojiye yönelik bu sınıflandırmanın klinik yönetimdeki önemini vurgulamaktadır(16).

Acil servisler, iskemik inme hastalarının ilk başvurduğu ve zamanla yarışın en kritik olduğu ünitelerdir. Bu nedenle, acil hekiminin görevi sadece tanıyı hızla doğrulamak ve uygun hastaları reperfüzyon tedavilerine yönlendirmekle sınırlı değildir. Aynı zamanda, hastanın erken dönemdeki mortalite ve morbidite riskini öngörebilmek, triyaj kararlarını optimize etmek, yoğun bakım ihtiyacını belirlemek ve hasta yakınlarına doğru bilgi sağlamak açısından da büyük önem taşır(17). Klinik değerlendirme skalaları, özellikle National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), inme şiddetini belirlemede altın standart olsa da, tek başına uzun dönem mortalite ve

komplikasyonları öngörmedeki gücü sınırlıdır(18). Bu noktada, hastanın sistemik fizyolojik yanıtını yansıtan, rutin kan tetkiklerinden kolayca elde edilebilen, ucuz ve objektif biyobelirteçlere olan ihtiyaç duyulmaktadır. İnme patofizyolojisinin merkezinde yer alan inflamatuar süreçlerin sistemik dolaşıma yansıması olan bu belirteçler, prognoz tayininde klasik klinik skorlamalara değerli bir tamamlayıcı bilgi sunma potansiyeli taşımaktadır(19).

2.4. KLİNİK VE FİZİK MUAYENE

Acil serviste iskemik inme tanısının ilk basamağını klinik değerlendirme oluşturmaktadır. Ani başlangıçlı, fokal nörolojik defisitlerin varlığı iskemik inme açısından yüksek şüphe uyandırır. En sık karşılaşılan klinik bulgular arasında tek taraflı güçsüzlük veya duyu kaybı, konuşma bozukluğu (afazi, dizartri), görme alanı defisitleri ve denge bozuklukları yer almaktadır. Semptomların başlama zamanı ya da hastanın en son normal görüldüğü zaman mutlaka belirlenmelidir; bu bilgi reperfüzyon tedavilerinin uygunluğu açısından kritik öneme sahiptir.

Nörolojik defisitin şiddetini objektif olarak değerlendirmek amacıyla National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) kullanılmaktadır. Yüksek NIHSS skoru, özellikle büyük arter oklüzyonlarını düşündürmekte ve ileri görüntüleme ile endovasküler tedavi gereksinimini işaret edebilmektedir (20,21).

Tablo 1. NIHSS ölçeği

1a. Bilinç Düzeyi	Uyanık (0), Sözlü uyaranla uyanıyor (1), Ağrılı uyaranla uyanıyor (2), Yanıtsız/Refleks cevap (3)
1b. Bilinç Soruları (Ay ve yaş sorulur)	İki soruya doğru cevap (0) Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, yabancı dil) (1) İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma (2)
1c. Bilinç Komutları (Göz yumma, el sıkma)	İkisini de yapar (0) Birini yapar (1) Hiçbirini yapamaz (2)
2. Bakış (Gaze)	Normal (0) Parsiyel bakış kısıtlılığı (1) Tam deviasyon/zorlu bakış (2)
3. Görme Alanı	Görme kaybı yok (0) Parsiyel hemianopsi (1) Tam hemianopsi (2) Bilateral hemianopsi (3)

4. Fasiyal Paralizi	Normal (0) Minimal asimetri (1) Parsiyel felç (2) Tam felç (3)
5a. Sol Kol Motor (10 sn tutma)	Düşme yok (0), Yavaş yavaş düşme (1) Yerçekimine karşı koyma (2) Yerçekimine koyamaz (3) Hareket yok (4)
5b. Sağ Kol Motor (10 sn tutma)	Sol kol ile aynı kriterler geçerlidir.
6a. Sol Bacak Motor (5 sn tutma)	Düşme yok (0) Yavaş yavaş düşme (1) Yerçekimine karşı koyma (2) Yerçekimine koyamaz (3) Hareket yok (4)
6b. Sağ Bacak Motor (5 sn tutma)	Sol bacak ile aynı kriterler geçerlidir.
7. Ataksi (Limb Ataksi)	Yok (0) Bir ekstremitede var (1) İki veya daha fazla ekstremitede var (2)
8. Duyu	Normal (0) Hafif-orta duyu kaybı (1) Ağır-tam duyu kaybı (2)
9. Konuşma (Afazi)	Afazi yok (0) Hafif-orta afazi (1) Ağır afazi (2) Mutizm/Global afazi (3)
10.Dizartri	Normal (0) Hafif-orta dizartri (1) Şiddetli dizartri/Anlaşılamaz (2)
11.İhmal(Neglect)	İhmal yok (0) Görsel, dokunsal veya işitsel ihmal (1) Tam ihmal (2)

Toplam puan **0 ile 42** arasındadır. Puan yükseldikçe nörolojik hasarın ciddiyeti artar.

- **0:** Belirti yok
- **1 - 4:** Hafif inme
- **5 - 15:** Orta şiddette inme
- **16 - 20:** Orta-ağır şiddette inme
- **21 - 42:** Ağır inme

2.5. İLK DEĞERLENDİRME VE LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Klinik değerlendirme ile eş zamanlı olarak hastanın hava yolu, solunum ve dolaşımı güvence altına alınmalı, vital bulguları değerlendirilmelidir. Kanda glukoz ölçümü yapılmalı, hipoglisemi gibi inme benzeri klinik tabloya yol açabilecek durumlar dışlanmalıdır. Rutin laboratuvar testleri(tam kan sayımı, biyokimya, koagülasyon testleri) tedavi planlaması açısından önem taşımakta olup, görüntülemeyi geciktirmemelidir(22).

Tablo 2. İskemik inme ayırıcı tanı

Durum	Ayırıcı Özellik	Tanı Aracı
Hipoglisemi	Terleme, çarpıntı, hızlı düzelme	Glukometre
Todd Paralizisi	Nöbet geçirme öyküsü, post-iktal dönem	EEG, Öykü
Hemiplejik Migren	Baş ağrısı öyküsü, görsel auralar	Öykü, MR
Psikojenik (Konversiyon)	Muayenede tutarsız bulgular	Nörolojik Muayene

2.6. İSKEMİK İNMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İskemik inme tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri: Bilgisayarlı Tomografi (BT), BT Anjiografi (BTA), Manyetik Rezonans (MR), MR Anjiografi (MRA) ve Karotis ultrasonografisi' dir.

2.6.1. Kontrastsız Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

Non-kontrast Beyin BT: Akut iskemik inme şüphesiyle başvuran hastalarda standart ilk basamak görüntülemedir. Temel amacı, diğer kitle lezyonlarını ve intrakranial kanama (İKK)yı dışlamaktır. Non-kontrast BT, çapı 1 cm'den büyük parankimal kanamaların büyük çoğunluğunu belirleyebilir ve SAK' ı tespit etmede yüksek duyarlılığa sahiptir. Çoğu iskemik inmede, enfarktüsün büyüklüğüne bağlı olarak iskemi bulguları rutin BT taramalarında en az 6 saat boyunca görünmez. Sadece akut hipodansite ve kitle etkisinin fibrinolizden sonra İKK riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(23).

Erken dönemde BT'de parankime ait bulgular; lentiform nükleus sınırlarının belirsizleşmesi, insular doku bandının seçilememesi, gri-beyaz cevher ayırımında kayba yol açan diffüz düşük dansite ve sulkusların silinmesidir. BT'de hipodens görünümün nedeni iskemik değişikliğin ilerlemesine bağlı gelişen sitotoksik ve vazojenik ödemdir. Geniş enfarktlarda kitle etkisi daha fazla olacağından sulkuslarda silinme ve ventriküllere bası bulguları oluşur. Erken dönem BT'de belirgin ödem görülmesi hipoperfüzyonun daha ağır, kollaterallerin yetersiz olduğunu gösterir ve bu da prognozun daha kötü olacağının işaretidir(24).

2.6.2. BT Anjiografi (BTA)

BTA, intravenöz yoldan iyotlu kontrast madde verilerek gerçekleştirilir. Akut inme protokolünde tarama genellikle aort arkından başlar ve kafa tepesine (vertex) kadar devam eder. Bu geniş tarama alanı sayesinde hem kalpten çıkan ana damarlar (arkus aorta) hem de boyun (karotis ve vertebral arterler) ve beyin içi damarlar (Willis poligonu) tek bir çekimde değerlendirilir. Hızlı uygulanabilen bir teknik olması, hastaya BT çekildikten sonra mobilize edilmeden işleme başlanabilmesi, hızlı tanı ve tedavinin belirlenmesini sağlaması avantajlarıdır. Yüksek doz kontrast madde kullanılması, hareketli hastalarda net görüntü alınamaması da başlıca dezavantajlarıdır (25).

2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Düşük hacimli iskemik odakları ve posterior fossa (beyincik ve beyin sapı) inmelerini saptamada BT'den çok daha üstündür.

- **Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI):** İskemiyi başladıktan sonraki 15-30 dakika içinde tespit edebilen en hassas sekanstır(26).

- **FLAIR-DWI Uyumsuzluğu:** Hastanın inme geçirdiği saat bilinmiyorsa (örneğin "uyandığında fark edilen inme"), DWI'da pozitif ancak FLAIR'da negatif olan bulgular, hastanın hala trombolitik tedavi penceresinde (ilk 4.5 saat) olabileceğine işaret eder(27).

2.6.4. Karotis Ultrasonografisi

Non-invaziv bir işlem olması sebebiyle sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Damar çaplarını, damar duvar kalınlığını, damar tıkanıklığını ve kanın akış hızını görüntüleyebildiğimiz bir yöntemdir. Karotis tıkanıklığı açısından yüksek riskli hastalarda tarama amacıyla kullanılmaktadır.

2.7. TEDAVİ

2.7.1. İskemik İnme Hastalarında Tedavi

Tedavide amaç; İnme sırasında geri dönüşümsüz hasar almış merkezi bölgenin çevresinde, kan akımı azalmış ancak henüz ölmemiş bir doku bulunur. Buna iskemik penumbra denir. Tedavinin birincil amacı, bu doku ölmeden kan akımını geri sağlamaktır. Tıkalı olan damarın mümkün olan en kısa sürede açılması (rekanalizasyon) ve beyin dokusunun yeniden kanlanması (reperfüzyon) hedeflenir(28). Bu, İntravenöz Trombolitik (IVT) veya Mekanik Trombektomi (MT) yöntemleriyle sağlanır.

Hasarın yayılmasını engelleyerek; hastada kalıcı olabilecek felç (hemipleji), konuşma bozukluğu (afazi) veya görme kaybı gibi fonksiyonel kayıpları minimum düzeye indirmek amaçlanır. Bu süreçte NIHSS skoru ile objektif takip yapılır. İnmenin nedenini (etiyolojisini) saptayıp, hastanın hastanedeyken ikinci bir inme geçirmesini engellemek için antiagregan (Aspirin vb.) veya antikoagülan tedaviye en uygun zamanda başlamak gerekir. Tansiyonu yüksek olan hastalarda amaç trombolitik tedavi öncesi sistol 185/110 mmHg altına düşürmektir (29,30). İntravenöz fibronolitik tedavi alamayacak vakalarda arteryel ölçülen tansiyon değerinin 24 saat sonra ilk ölçülen değere göre %15 düşmüş olması beklenmektedir. Bu vakalarda tedavi başlanması gereken alt sınır sistolik 220/120 mmHg olması gerekmektedir(31).

Uzun vadeli hedef, hastanın günlük yaşam aktivitelerini başkasının yardımına ihtiyaç duymadan sürdürebilmesini sağlamaktır. Bu aşamada erken rehabilitasyon hayati önem taşır.

İlk 10 Dakikada ABC stabilizasyonu, parmak ucu kan şekeri ve NIHSS skorlaması yapılmalıdır. İlk 20 Dakikada Kontrastsız Beyin BT ile intrakraniyal kanama dışlanmalıdır.

2.7.2. İntravenöz Tromboliz (İVT)

Kontrendikasyon yoksa IV Alteplase (0.9 mg/kg) veya Tenekteplase başlanmalıdır. En sık kullanılan trombolitik ajan Alteplazdır. Alteplazın faydası zamana bağlı olduğundan tedavinin bilinen en son iyilik halinden itibaren 4,5 saat içinde başlatılmalıdır(32).

2.7.3. Mekanik Trombektomi (MT)

Mekanik trombektominin, akut iskemik inme semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 6- 24 saat arasında deneyimli bir inme merkezinde yapılması önerilmektedir (33). Özellikle internal karotis arter (ICA) veya orta serebral arter (MCA-M1 segmenti) tıkanıklıklarında, intravenöz trombolitiklerin (IV tPA) pıhtı eritmekte yetersiz kaldığı durumlarda altın standart olarak kabul edilir.

Tablo 3. Mekanik trombektomi için uygunluk kriterleri

İnme öncesi modifiye Rankin Skalası (mRS) skoru 0-1
Neden olan tıkanıklığın internal karotid arter veya orta serebral arter segment 1'de (M1) olması
Yaş>18
NIHSS skoru ≥ 6
Alberta İnme Programı Erken BT Skoru ≥ 6

2.7.4. Antiplatelet Tedavi

Hastanın trombolitik tedavi alıp almadığına ve semptomların şiddetine göre planlanmalıdır. Trombolitik tedavi uygulanmayan vakalarda, kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ile intrakraniyal kanama ekarte edildikten sonra ilk 24-48 saat içerisinde aspirin başlanması esastır. Buna karşın, IV trombolitik alan hastalarda antiplatelet ajanlara geçmeden önce hemorajik komplikasyon riskini dışlamak

amacıyla 24. saatte kontrol BT çekilmesi zorunludur(34). Klinik tabloda düşük riskli geçici iskemik atak (GİA) veya NIHSS skoru 5 ve üzeri olan inme vakalarında 160-325 mg/gün dozunda aspirin yeterli görülmektedir.

Ancak yüksek riskli GİA, minör iskemik inme (NIHSS < 5) veya büyük arter aterosklerozu saptanan olgularda ikili antiplatelet tedavisi (aspirin + klopidogrel) tercih edilmelidir. Bu protokolde yükleme dozlarını takiben (Aspirin: 160-325 mg; Klopidogrel: 300-600 mg), günlük idame dozları sırasıyla 50-100 mg ve 75-100 mg olarak uygulanır. Literatürdeki çalışmalar, bu kombinasyonun inme profilaksisindeki etkinliğinin ilk 21 gün ile sınırlı olduğunu; bu süreyi aşan kullanımların ikincil bir koruma sağlamadığı gibi kanama riskini de anlamlı ölçüde artırdığını göstermektedir(35).

2.7.5. Antikoagülan Tedavi

İskemik inme sonrası antikoagülasyonun temel amacı, özellikle Atriyal Fibrilasyon (AF) kaynaklı kardiyoembolik olayların tekrarlamasını önlemektir. Akut evrede (ilk 24-48 saat), hemorajik transformasyon riski nedeniyle tam doz antikoagülasyondan kaçınılmalı; tedavi hastanın inme şiddetine (NIHSS) ve beyin hasarının boyutuna göre bireyselleştirilerek başlanmalıdır(36).

- NOAK'lar (Apiksaban, Rivaroksaban vb.): Düşük kanama riski ve kullanım kolaylığı nedeniyle ilk seçenek haline gelmiştir.
- VKA (Warfarin): Kapak hastalıkları veya mekanik kapak varlığında tercih edilir.

2.8. İSKEMİK İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ VE İNFLAMATUAR YANITIN ROLÜ

İskemik inmenin patofizyolojisi, bir serebral arterin oklüzyonu ile başlayan ve saniyeler içinde devreye giren karmaşık ve dinamik bir olaylar dizisi olan "iskemik kaskad" ile karakterizedir(37). Oklüzyonun hemen ardından, etkilenen beyin dokusu, perfüzyonun derecesine bağlı olarak iki ana bölgeye ayrılır: iskemik çekirdek ve

penumbra. Serebral kan akımının normal değeri olan yaklaşık 50 mL/100g/dk'dan, 10 mL/100g/dk'nın altına düştüğü merkez bölge, iskemik çekirdek olarak adlandırılır. Bu bölgede, enerji metabolizması hızla ve geri dönüşümsüz bir şekilde bozulur ve nekrotik hücre ölümü gerçekleşir(38,39). Bu çekirdek bölgenin etrafında ise, serebral kan akımının yaklaşık 10-25 mL/100g/dk arasında olduğu, fonksiyonel olarak sessiz ancak yapısal olarak henüz canlılığını koruyan "penumbra" yer alır. Penumbra, terapötik müdahalelerin birincil hedefidir; bu bölgedeki nöronlar, zamanında reperfüzyon sağlanması durumunda kurtarılabilir durumdadır, ancak tedavi edilmezse saatler içinde iskemik çekirdeğe dahil olurlar(39,40).İskemik kaskad ile ilişkili en kritik bileşen, steril bir hasara yanıt olarak gelişen yoğun inflamatuar yanıttır(37). İskeminin başlamasından dakikalar sonra, mikroglialar ve astrositler aktive olur. Bu hücreler, hasar ilişkili moleküler paternleri tanıyan Toll-like reseptörler aracılığıyla pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler salgılamaya başlar(41). Bu mediatörler, normalde sıkı bir bariyer olan kan-beyin bariyerinin permeabilitesini artırır. Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulması, sistemik dolaşımdaki immün hücrelerin beyin parankimine sızmasına neden olur. İlk olarak, saatler içinde nötrofiller hasar bölgesine infiltre olur. Nötrofiller, ROS, proteazlar ve pro-inflamatuar mediatörler salgılayarak mikrovasküler obstrüksiyona ve direkt doku hasarına katkıda bulunur(42,43). Nötrofil infiltrasyonunu, ilerleyen saatler ve günlerde monositlerin/makrofajların ve lenfositlerin bölgeye göçü takip eder(37). Özellikle monositler, hasarlı dokuda pro-inflamatuar (M1) veya anti-inflamatuar/onarıcı (M2) makrofajlara farklılaşarak, hem hasarın şiddetlenmesinde hem de daha sonraki doku onarım süreçlerinde ikili rol oynarlar(44). Bu süreç, iskemik lezyon bölgesinde meydana gelen lokal bir inflamasyon olmakla birlikte, salınan sitokinlerin ve aktive olan lökositlerin sistemik dolaşıma katılmasıyla güçlü bir sistemik inflamatuar yanıtı da tetikler. İşte bu sistemik yansıma, tam kan sayımında ölçülebilen nötrofil, monosit ve lenfosit sayılarında değişime neden olur ve bu hücrelerin oranlarıyla hesaplanan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) ve Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI) gibi belirteçlerin prognostik değerinin altında yatan biyolojik mantığı teşkil eder(45).

2.9. İSKEMİK İNME PROGNOZUNDA BİYOBELİRTEÇLER: KLASİK VE YENİ İNFLAMATUAR İNDEKSLER

NIHSS gibi klinik skorlama sistemleri inme şiddetini belirlemede temel araçlar olsa da, uzun dönem mortalite ve prognozu öngörmede bazen yetersiz kalabilmektedir. Bu durum, inme patofizyolojisinin merkezinde yer alan sistemik inflamasyonu yansıtan, daha objektif ve erişilebilir biyobelirteçlere olan ilgiyi artırmıştır.

Literatürde inme prognozu ile ilişkilendirilen ilk ve en bilinen inflamatuar belirteçlerden biri olan CRP, yüksek seviyeleriyle kötü prognozla ilişkilendirilse de nonspesifik yapısı nedeniyle inmeye özgü süreçleri yansıtmakta kısıtlı kalmaktadır(46). Bu kısıtlılık, araştırmacıları hemogram parametrelerinden türetilen; Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) ve Lenfosit-Monosit Oranı (LMR) gibi daha spesifik hücresel oranlara yöneltmiştir.

Ancak inme sonrası karmaşık immün yanıtı daha bütüncül yansıtmak adına, nötrofil, monosit, lenfosit ve trombositleri tek bir formülde birleştiren Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI) ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) gibi kompozit indeksler geliştirilmiştir. Güncel literatür, bu yeni nesil belirteçlerin mortalite ve fonksiyonel sonuçları öngörmede tekil parametrelere göre daha güçlü ve bağımsız birer prognostik araç olduğunu ortaya koymaktadır

2.9.1. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Sıı):

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), ([Trombosit × Nötrofil] / Lenfosit), iskemik inme sonrası gelişen sistemik yanıtın üç temel eksenini (tromboz, inflamasyon ve immünosüpresyon) bütüncül bir şekilde değerlendiren, yeni nesil bir kompozit biyobelirteçtir(47). Formülüne trombositleri de dahil ederek, iskemik inmenin temelinde yatan "tromboinflamasyon" kavramını doğrudan ölçer. SII, bir yandan nötrofil aracılı akut inflamasyon ve lenfosit aracılı immün denetim arasındaki dengeyi, diğer yandan bu sürece trombositlerin pro-inflamatuar ve pro-trombotik katkılarını da ekleyerek değerlendirir. Yüksek bir SII değeri, bu üç hücre hattının sinerjistik olarak patolojik bir yanıt oluşturduğunu, yani hem şiddetli bir inflamasyonun, hem immün denetim kaybının hem de artmış trombotik potansiyelin bir arada bulunduğunu gösterir.

İndekste yer alan nötrofiller, akut inflamatuar yanıtta yer alarak, iskemik doku hasarının başlamasından sonraki ilk saatlerde olay yerine ulaşan ilk lökosit popülasyonudur(42). İskemik bölgeden salınan kemokinler ve sitokinler tarafından aktive edilen nötrofiller, reaktif oksijen türleri (ROS), proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar [MMP'ler], nötrofil elastaz) ve pro-inflamatuar mediatörler içeren zengin bir yıkıcı kargo salgılarlar. Bu moleküller, kan-beyin bariyerinin daha da parçalanmasına, mikrovasküler yatağın tıkanmasına ("no-reflow" fenomeni) ve direkt nöronal hasara yol açarak iskemik hasarı derinleştirir. Trombositler ise, yakın zamana kadar sadece hemostazın bir parçası olarak görülürken, günümüzde "tromboinflamasyon" sürecinin kilit oyuncuları olarak kabul edilmektedir(48). Aktive trombositler nötrofiller ve endotel hücreleriyle etkileşime girerek lökositlerin hasarlı dokuya infiltrasyonunu kolaylaştırır. Dahası, salgıladıkları sayısız kemokin ve büyüme faktörüyle inflamatuar ortamı daha da şiddetlendirirler(49,50). SII formülünde nötrofil ve trombosit sayılarının çarpılması (N × P), bu iki hücre tipinin pro-inflamatuar ve pro-trombotik etkilerinin birbirini güçlendirdiği patolojik bir sinerjiyi temsil eder ve iskemik hasarın hem inflamatuar hem de vasküler bileşenlerinin şiddetinin bir göstergesi olarak işlev görür(47).

Akut iskemik inmenin tetiklediği masif sempatik deşarj ve glukokortikoid salınımı, lenfositler üzerinde yoğun bir apoptotik etki yaratarak dolaşımdaki sayılarının hızla düşmesine, yani lenfopeniye yol açar(51). Lenfopeni, sadece genel bir immünosüpresyon durumunu yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda pro-inflamatuar yanıtları kontrol altında tutan T regülatör hücreler gibi düzenleyici alt grupların da kaybı anlamına gelebilir. Bu durum, bir yandan hastayı inme sonrası enfeksiyonlara karşı aşırı duyarlı hale getirirken, diğer yandan nötrofil ve monosit kaynaklı inflamatuar yanıtın kontrolsüz bir şekilde devam etmesine zemin hazırlar(52). Dolayısıyla, yüksek trombosit ve nötrofil sayılarının (şiddetli trombo-inflamasyon), düşük lenfosit sayısı (immün denetim kaybı ve süpresyon), vücudun hem aşırı ve yıkıcı bir inflamatuar yanıt verdiği hem de bu yanıtı düzenleme ve enfeksiyonlarla savaşma yeteneğini kaybettiği, prognostik olarak son derece tehlikeli bir durum anlamına gelir(53,54).

SII, acil serviste kolayca elde edilebilen tam kan sayımı verilerinden hesaplanarak, yüksek riskli hastaların erken tespiti ve daha agresif bir izlem stratejisinin planlanması için umut verici, maliyeti uygun bir araç olarak öne çıkmaktadır.

2.9.2. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (Sırı)

[(Nötrofil x Monosit) / Lenfosit] formülüyle, iskemik inme sonrası aktive olan innate(doğal) immün sistemin fagositik kapasitesini adaptif immün yanıtla oranlayan bütüncül bir belirteçtir(55). SIRI'yi klasik Nötrofil-Lenfosit Oranı'ndan (NLR) ayıran temel fark; denkleme doku onarımı ve inflamasyonun sürdürülmesinde kritik rolleri olan monositleri de dahil etmesidir(56). Monositlerin hasarlı beyin dokusunda pro-inflamatuar M1 veya onarıcı M2 fenotiplerine dönüşebilmesi, SIRI'ye inme sonrası immün yanıtı daha dinamik yansıtma kabiliyeti kazandırır. Nötrofil ve monositlerin oluşturduğu yüksek inflamatuar yüke lenfosit düşüşünün (lenfopeni) eşlik etmesi, kontrolsüz inflamasyon ve bozulmuş immün denetimi simgeleyen güçlü bir prognostik sinyaldir(54,55).

Tezin temel hipotezi, SII ve SIRI'nin patofizyolojik odak noktalarındaki farklılığa dayanmaktadır. SII (Trombosit x Nötrofil / Lenfosit) daha çok mikrotrombüs oluşumu ve vasküler bütünlük kaybıyla karakterize "tromboinflamatuar" süreci yansıtırken; SIRI parankimal hasarın boyutu ve nöronal sekellerle daha yakından ilişkilidir. Mevcut veriler, bu iki indeksin inme sonrası sistemik yanıtın birbirini tamamlayan yönlerini temsil ettiğini göstermektedir. Dolayısıyla, bu tez kapsamında her iki indeksin birlikte değerlendirilmesi, akut iskemik inme hastalarında risk sınıflamasını rafine etme ve altta yatan baskın mekanizmayı anlama potansiyeli taşımaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE MERKEZİ

Bu çalışma, tek merkezli, gözlemsel, retrospektif kohort olarak yapılmıştır. Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran hastalar, hastane bilgi yönetim sistemi ve elektronik hasta dosyaları üzerinden geriye dönük olarak taranmıştır. Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi yıllık 550.000 kadar hasta başvurusu mevcut olan 3. Basamak Eğitim ve Araştırma hastanesi acil servisidir. Bu çalışmada; Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servis Kliniğine ayaktan veya ambulans ile başvurmuş olan ve iskemik inme tanısı alan hastaları kapsamaktadır. Araştırma, 01.01.2020–01.01.2025 tarihleri arasında acil servise başvuran hastaları kapsamaktadır.

3.2. OLGULARIN SEÇİMİ

Etik kurul onayı alındıktan sonra Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi'nde iskemik inme tanısı alan tüm uygun olgular ardışık biçimde tarandı. Örneklem seçimi yapılmamış olup, en az 500 olgunun çalışmaya dâhil edilmesi hedeflendi.

3.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONU, DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışma popülasyonunu, acil serviste iskemik inme tanısı alan, klinik değerlendirme ve görüntüleme (difüzyon MRG ve/veya beyin BT) ile tanısı doğrulanan, 18 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur.

3.3.1. Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Acil servise başvuruda klinik ve görüntüleme ile doğrulanmış iskemik inme tanısı olan hastalar
- Başvuru anında tam kan sayımı (hemogram) verilerinin mevcut olması
- Mortalite verisine ulaşılabilmesi

3.3.2. Dışlanma kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Gebeler
- Bilinen otoimmün hastalığı veya hematolojik hastalığı bulunanlar
- Öncesinde kemoterapi veya radyoterapi öyküsü olanlar
- Veri yetersizliği
- Kanama odaklı inme (primer intrakraniyal kanama, subaraknoid kanama vb.) saptanan olgular
- Aynı hastaya ait mükerrer başvurular değerlendirmeye alınmamış; analizlerde yalnızca ilk başvuru dikkate alınmıştır.

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Veriler, hastanenin elektronik bilgi yönetim sistemi üzerinden standardize edilmiş olgu rapor formuna aktarılmıştır. Aşağıdaki değişkenler kayıt altına alınmıştır:

- **Demografik veriler:** Yaş, cinsiyet.
- **Komorbiditeler:** Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), serebrovasküler olay öyküsü (CVO), iskemik kalp hastalığı (İKH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite, demans, disritmi ve diğer komorbiditeler (BPH, Behçet hastalığı, migren, epilepsi, vertigo, astım, Parkinson hastalığı, tiroit hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklar vb.).
- **Hematolojik parametreler:** Başvuru anındaki tam kan sayımı sonuçlarından trombosit (PLT), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM) ve monosit (MONO) değerleri ($\times 10^9$/L).
- **İnflamatuvar indeksler:**
    - **Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI):**

$$SIRI = \frac{Nötrofil \times Monosit}{Lenfosit}$$

    - **Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII):**

$$SII = \frac{Trombosit \times Nötrofil}{Lenfosit}$$

Her iki indeks de başvuru anındaki hemogram değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Mortalite verileri: Hastaların 1., 15. ve 30. günlerdeki yaşam durumları, hastane kayıtları ve gerektiğinde ulusal kayıt sistemleri üzerinden doğrulanarak belirlenmiştir. Çalışma kapsamındaki genel mortalite değişkeni, takip süreci boyunca (30 güne kadar) gerçekleşen tüm ölümleri içermektedir.

3.5. TAKİP VE SONLANIM

Çalışmanın birincil sonlanım değişkeni, acil servise başvuru sonrası 30 günlük mortalite olarak tanımlanmıştır. İkincil sonlanım değişkenleri ise: 1. gün mortalitesi, 15. gün mortalitesi, Tüm takip süresindeki (30 gün) mortalite durumu, SIRI ve SII indekslerinin ROC analiziyle elde edilen kesim değerleri kullanılarak mortalite açısından tanısal performans (duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, LR+ ve LR–) olarak belirlenmiştir.

3.6. ETİK ONAY

Çalışma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (28.07.2025 tarihi ve 243 sayılı karar). Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, retrospektif tasarım ve verilerin kimliksizleştirilmesi nedeniyle bireysel bilgilendirilmiş onam gerektirmediği kurul kararıyla kabul edilmiştir. Çalışma, gözlemsel kohort çalışmalarının raporlanmasına yönelik STROBE kılavuzu dikkate alınarak planlanmış ve raporlanmıştır.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Phyton 3 pandas, IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), MedCalc yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov–Smirnov testi ve görsel yöntemlerle (histogram ve Q–Q grafikleri) değerlendirildi; yaş, hemogram parametreleri ve özellikle SIRI ile SII indekslerinde belirgin sağa çarpıklık saptanması üzerine parametrik olmayan yöntemlerin kullanılması tercih edildi. Sürekli değişkenler normal dağılmadıkları için median (IQR) [25.–75. persentiller] olarak, bazı yerlerde ek olarak

ortalama±standart sapma ile özetlendi; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde [n (%)] şeklinde raporlandı.

Komorbiditeler ile 15. ve 30. gün mortalite durumları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kategorik değişkenler üzerinde Pearson Ki-kare testi (gerekli yerlerde Fisher'ın kesin testi) kullanıldı. On beşinci ve otuzuncu günde mortal olan ve olmayan hastalar arasındaki yaş, hemogram parametreleri (PLT, NEU, LYM, MONO) ve inflamatuvar indeksler (SIRI, SII) iki bağımsız grup için Mann–Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tüm takip süresindeki (30 gün sonuna kadar) mortalite açısından başvuru (0. gün) yaş, hemogram parametreleri ve SIRI/SII indeksleri yine Mann–Whitney U testi ile analiz edildi.

SIRI ve SII indeksleri arasındaki ilişki, her iki indekste de normal dağılım gözlenmemesi nedeniyle Spearman sıra korelasyon analizi ile değerlendirildi; hayatta kalan ve 30. günde eksitus olan hastalar için korelasyon katsayıları ayrı ayrı hesaplandı ve saçılım grafikleri ile görselleştirildi.

SIRI ve SII indekslerinin 15. ve 30. gün mortaliteyi öngörme performansını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ve DeLong testi yapıldı. Her bir indeks için eğri altındaki alan (AUC) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Optimal kesim noktaları Youden indeksi (J = duyarlılık + özgüllük − 1) maksimize edilerek belirlendi. Bu kesim değerleri kullanılarak, SIRI ve SII için 15. ve 30. gün mortaliteye yönelik duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler (PPV, NPV), doğruluk, pozitif ve negatif olasılık oranları (LR+ ve LR–) hesaplandı ve tablolaştırıldı. Belirlenen Youden kesim değerlerinin üzerinde ve altında kalan gruplar için 30 günlük mortalite ile ilişkili odds oranları (OR) ve %95 güven aralıkları da ek olarak raporlandı.

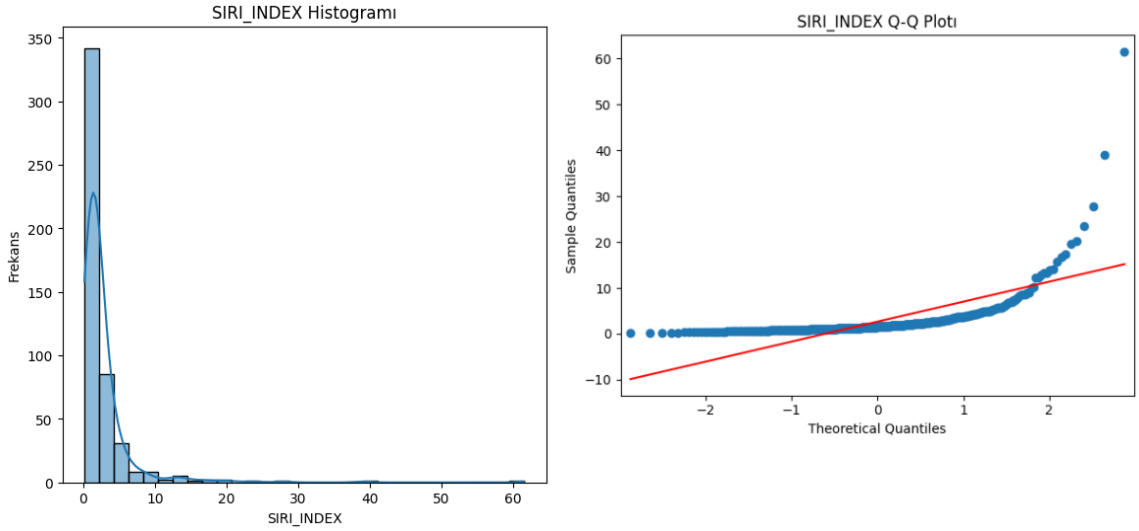
Otuz günlük mortalite ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla sırasıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi. Öncelikle yaş, hemogram parametreleri, demans varlığı ve SIRI/SII indeksleri için tek değişkenli modeller kurularak her bir değişkenin 30 günlük mortalite ile ilişkili OR, %95 güven aralığı ve p değeri hesaplandı. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan ve klinik açıdan önemli kabul edilen değişkenler (yaş, demans, SIRI ve SII)

daha sonra çok değişkenli modele dâhil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon modeli için –2 log likelihood, olasılık oranı (likelihood ratio) testi p değeri ve Nagelkerke R^2 değeri hesaplanarak model uyumu ve açıklayıcılığı değerlendirildi. Tüm testlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi ve analizler iki yönlü (two-tailed) olarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

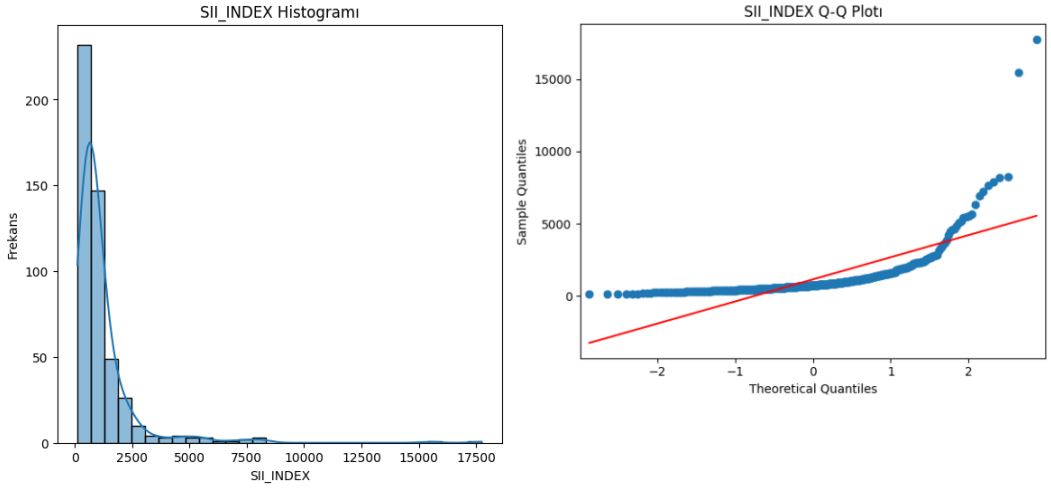
Çalışmaya toplam 490 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 66,5±13,9 yıl (min–maks: 21–96) olup, ortanca yaş 67 (25–75 persentiller: 57–78) yıl olarak bulunmuştur. Çalışma grubunun 272'si (%55,5) erkek, 218'i (%44,5) kadındır. Komorbiditeler incelendiğinde; hipertansiyon 253 hastada (%51,6), diyabetes mellitus 138 hastada (%28,2), kardiyovasküler hastalık 87 hastada (%17,8), iskemik kalp hastalığı 93 hastada (%19,0) ve malignite 21 hastada (%4,3) saptanmıştır. KOAH 18 hastada (%3,7), kronik böbrek yetmezliği 17 hastada (%3,5), demans 30 hastada (%6,1) ve disritmi 30 hastada (%6,1) mevcuttur. "Diğer" komorbiditeler başlığı altında 67 hasta (%13,7) yer almakta olup bunlar; BPH(Benign prostat hiperplazisi), behçet, migren, epilepsi, vertigo, astım, Parkinson, tiroit hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklardır. 96 hastada (%19,6) ise bilinen kronik hastalık bulunmamaktadır. Başvuru anındaki hematolojik parametreler değerlendirildiğinde; trombosit sayısının ortalaması 246,8±73,6×10⁹/L, ortanca değeri 239,5 (192–285,8)×10⁹/L olarak saptanmıştır. Nötrofil sayısı için ortalama 6,69±4,13×10⁹/L, ortanca 5,85 (4,52–7,87)×10⁹/L; lenfosit sayısı için ortalama 1,98±0,96×10⁹/L, ortanca 1,84 (1,31–2,51)×10⁹/L; monosit sayısı için ise ortalama 0,55±0,26×10⁹/L, ortanca 0,50 (0,40–0,66)×10⁹/L bulunmuştur. Sürekli hematolojik değişkenlerin tamamında dağılımın sağa çarpık olduğu görülmüştür.

İnflamatuvar indeksler açısından bakıldığında, SIRI değerlerinin ortalaması 2,66±4,36, ortancası 1,53 (0,99–2,63) olup 0,17 ile 61,53 arasında geniş bir aralıkta dağılmaktadır. SII için ortalama 1156,5±1530,4, ortanca 741,6 (488,6–1200,4) olarak hesaplanmış; minimum değer 117,2, maksimum değer ise 17.748,5 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle SIRI ve SII indekslerinde belirgin sağa çarpıklık ve uç değerlerin bulunduğunu göstermektedir (Şekil 1 ve Şekil 2).



Şekil 1. SIRI index için histogram ve Q-Q plot grafikleri

***Histogram**: SIRI index değişkeninin histogramına bakıldığında, verilerin sağa çarpık (pozitif çarpık) bir dağılıma sahip olduğu görülmektedir. Yani, düşük değerlerin frekansı daha yüksekken, yüksek değerlere doğru frekansın azaldığı gözlenmektedir. **Q-Q Plot**: SIRI index'in Q-Q grafiğinde noktaların teorik normal dağılım çizgisinden (düz çizgi) büyük ölçüde sapması, bu değişkenin normal dağılıma uymadığını açıkça göstermektedir. Özellikle çizginin altında ve üstünde gözlemlenen kıvrımlar, çarpıklığı ve dağılımın normallikten uzaklığını desteklemektedir.*



Şekil 2. SII index için histogram ve Q-Q plot grafikleri

***Histogram**: SII index değişkeninin histogramı da SIRI index'e benzer şekilde sağa çarpık bir dağılım sergilemektedir. Bu, çoğu gözlemin düşük SII index değerlerine sahip olduğunu, ancak bazı yüksek değerlerin de bulunduğunu ve frekanslarının daha az olduğunu göstermektedir. **Q-Q Plot**: SII index için çizilen Q-Q grafiği de noktaların normal dağılım çizgisinden önemli ölçüde uzaklaştığını göstermektedir. Bu da SIRI index değişkeni gibi SII index değişkeninin de Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testlerinin sonuçlarını destekler şekilde normal dağılmadığına işaret etmektedir.*

Mortalite verileri incelendiğinde, tüm takip süresi boyunca 42 hastanın (%8,6) eksitus olduğu belirlenmiştir. Birinci gündeki mortalite 3 hastada (%0,6), 15. günde 22 hastada (%4,5) ve 30. günde 32 hastada (%6,5) saptanmıştır. Bu oranlar, çalışmadaki erken dönem ve 30-gün mortalite sıklığının görece düşük olmakla birlikte, inflamatuvar indekslerin prognostik değerinin değerlendirilmesine imkân tanıdığını düşündürmektedir. Çalışma grubunun demografik özellikleri, komorbidite dağılımı ve mortalite oranları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik, komorbidite ve mortalite sonuçları

Değişken	**Değer**
Toplam hasta sayısı (n)	490
Yaş, yıl, median (IQR)	67 (57–78)
Cinsiyet	
└Erkek, n (%)	272 (55,5)
└Kadın, n (%)	218 (44,5)
Komorbiditeler	
└HT, n (%)	253 (51,6)
└DM, n (%)	138 (28,2)
└CVO, n (%)	87 (17,8)
└KOAH, n (%)	18 (3,7)
└KANSER, n (%)	21 (4,3)
└İKH, n (%)	93 (19,0)
└KBY, n (%)	17 (3,5)
└DEMANS, n (%)	30 (6,1)
└DİSRİTMİ, n (%)	30 (6,1)
└Diğer komorbiditeler, n (%)	67 (13,7)
└Komorbidite yok, n (%)	96 (19,6)
Mortalitenin zamanlaması	
└Tüm takip süresinde mortalite, n (%)	42 (8,6)
└1. gün mortalite, n (%)	3 (0,6)
└15. gün mortalite, n (%)	22 (4,5)
└30. gün mortalite, n (%)	32 (6,5)

HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, CVO:serebrovasküler olay, KOAH:kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH:iskemik kalp hastalığı, KBY:kronik böbrek yetmezliği

Hastaların komorbidite durumları ile 15. ve 30. gün mortalite sonuçları arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. 15. gün mortalitesi açısından bakıldığında; komorbiditelerden yalnızca disritmi ve demans için elde edilen p değerleri 0.039 olup anlamlıdır. 30. gün mortalitesi incelendiğinde ise yalnızca demans varlığı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü (χ^2=17,858; p<0,001) (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 5. Komorbiditelerin 15. Gün mortalite ile ilişkisi

Komorbidite	**15. günde yaşayan (n, %)**	**15. günde eksitus (n, %)**	**p değeri**
HT	243 (51,9)	10 (45,5)	0,553
DM	134 (28,6)	4 (18,2)	0,287
CVO	81 (17,3)	6 (27,3)	0,252
KOAH	16 (3,4)	2 (9,1)	0,191
KANSER	19 (4,1)	2 (9,1)	0,242
İKH	88 (18,8)	5 (22,7)	0,586
KBY	15 (3,2)	2 (9,1)	0,174
DEMANS	26 (5,6)	4 (18,2)	**0,039***
DİSRİTMİ	26 (5,6)	4 (18,2)	**0,039***
DİĞER KOMORBİDİTE	67 (14,3)	0 (0,0)	0,057
KOMORBİDİTE YOK	93 (19,9)	3 (13,6)	0,592

HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, CVO:serebrovasküler olay, KOAH:kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH:iskemik kalp hastalığı, KBY:kronik böbrek yetmezliği

Tablo 6. Komorbiditelerin 30. gün mortalite ile ilişkisi

Komorbidite	**30. günde yaşayan (n, %)**	**30. günde eksitus (n, %)**	**p değeri**
HT	238 (52,0)	15 (46,9)	0,577
DM	131 (28,6)	7 (21,9)	0,413
CVO	79 (17,2)	8 (25,0)	0,267
KOAH	16 (3,5)	2 (6,2)	0,331
KANSER	18 (3,9)	3 (9,4)	0,151
İKH	86 (18,8)	7 (21,9)	0,666
KBY	15 (3,3)	2 (6,2)	0,306
DEMANS	22 (4,8)	8 (25,0)	**0,000***
DİSRİTMİ	26 (5,7)	4 (12,5)	0,123
DİĞER KOMORBİDİTE	66 (14,4)	1 (3,1)	0,105
KOMORBİDİTE YOK	92 (20,1)	4 (12,5)	0,296

HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, CVO:serebrovasküler olay, KOAH:kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH:iskemik kalp hastalığı, KBY:kronik böbrek yetmezliği

15. günde mortal olan ve olmayan hastalar arasındaki sürekli değişkenler Mann–Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Analiz sonucunda, yaş, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve SIRI indeksi için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna karşın trombosit sayısı, monosit sayısı ve SII indeksi açısından 15. günde mortal olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 4).

30. günde mortalite durumuna göre yapılan Mann–Whitney U analizinde ise, incelenen tüm değişkenler için gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Yaş, platelet, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, SIRI indeksi ve SII indeksi için 30. günde eksitus olan hastalar ile yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Bu bulgular, özellikle nötrofil ve lenfosit sayıları ile SIRI indeksinin hem 15. hem de 30. gün mortalitesi ile ilişkili olduğunu; SII indeksinin ise yalnızca 30. gün mortalitesi açısından anlamlı düzeyde ayrım gücüne sahip olduğunu göstermiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Sürekli değişkenlerin 15. gün mortalite gruplarında non-parametrik karşılaştırılması

Değişken	**15. günde yaşayan median (IQR)**	**15. günde eksitus median (IQR)**	**u değeri**	**p değeri**
Yaş (yıl)	67,0 (21,0)	79,0 (13,0)	2481,5	**<0,001***
PLT (×10⁹/L)	240,5 (93)	229,0 (118,0)	5753,5	0,351
NEU (×10⁹/L)	5,785 (3,225)	7,875 (5,010)	3106,0	**0,002***
LYM (×10⁹/L)	1,870 (1,205)	1,500 (0,973)	6438,5	**0,047***
MONO (×10⁹/L)	0,500 (0,260)	0,530 (0,340)	4462,5	0,291
SIRI	1,506 (1,576)	3,730 (5,528)	3418,0	**0,008***
SII	723,760 (673,74)	1133,874 (2208,12)	3930,0	0,061

*Sürekli değişkenler median (IQR) olarak verilmiştir. Grup karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. * ve kalın ifadeler istatistiki anlamlılığı ifade etmektedir. PLT:platelet, NEU:nötrofil, LYM:lenfosit, MONO:monosit, SIRI ve SII:indeksler.*

Tablo 8. Sürekli değişkenlerin 30. gün mortalite gruplarında non-parametrik karşılaştırılması

Değişken	30. günde yaşayan median (IQR)	30. günde eksitus median (IQR)	u değeri	p değeri
Yaş (yıl)	66,0 (21,0)	76,5 (15,0)	3799,5	**<0,001***
PLT (×10⁹/L)	242,0 (91,8)	198,5 (119,0)	9048,5	**0,026***
NEU (×10⁹/L)	5,775 (3,117)	8,910 (5,067)	4442,0	**<0,001***
LYM (×10⁹/L)	1,880 (1,208)	1,445 (0,972)	9793,0	**0,001***
MONO (×10⁹/L)	0,500 (0,258)	0,600 (0,372)	5590,5	**0,025***
SIRI	1,494 (1,530)	3,961 (5,820)	4049,0	**<0,001***
SII	722,532 (647,30)	1366,946 (1830,75)	5502,0	**0,018***

*Sürekli değişkenler median (IQR) olarak verilmiştir. Grup karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. * ve kalın ifadeler istatistiki anlamlılığı ifade etmektedir. PLT:platelet, NEU:nötrofil, LYM:lenfosit, MONO:monosit, SIRI ve SII:indeksler.*

Başvuru (0. gün) değerleri esas alınarak yaş, hemogram parametreleri ve inflamatuvar indeksler tüm takip süresindeki mortalite durumuna göre karşılaştırılmıştır (Tablo 8). Buna göre eksitus olan hastaların yaşının, yaşayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Hematolojik parametreler incelendiğinde, trombosit sayısı (PLT) açısından mortalite grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın nötrofil sayısı (NEU) eksitus grubunda anlamlı derecede yüksek lenfosit sayısı (LYM) ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Monosit sayıları da mortal seyreden hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. İnflamatuvar indeksler değerlendirildiğinde gerek SIRI gerekse SII indekslerinin eksitus olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir.

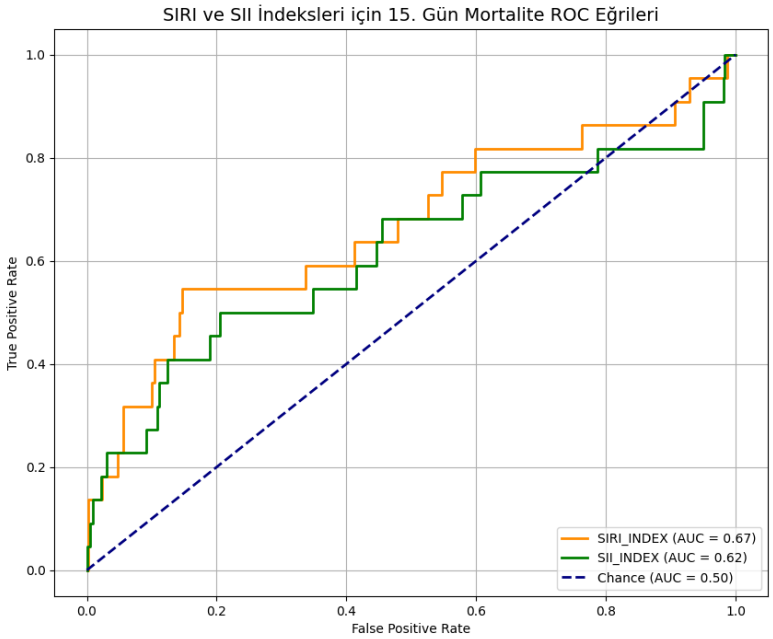
Tablo 9. Başvuru (0. gün) yaş, hemogram parametreleri ve indekslerin tüm takip süresindeki mortalite durumuna göre karşılaştırılması

Değişken	Eksitus median (IQR)	u değeri	p değeri
Yaş (yıl)	77,5 (15)	4456,5	**0.000***
PLT (×10⁹/L)	227 (117,250)	10366	0.275
NEU (×10⁹/L)	8,910 (4,445)	5158	**0.000***
LYM (×10⁹/L)	1,435 (0,848)	12685	**0.000***
MONO (×10⁹/L)	0,640 (0,345)	6728,5	**0.002***
SIRI	3,961 (5,362)	4443	**0.000***
SII	1481,235 (1605,59)	5948	**0.000***

*Sürekli değişkenler median (IQR) olarak verilmiştir. Grup karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. * ve kalın ifadeler istatistiki anlamlılığı ifade etmektedir. PLT:platelet, NEU:nötrofil, LYM:lenfosit, MONO:monosit, SIRI ve SII:indeksler.*

SIRI ve SII indeksin 15 ve 30 günlük mortaliteyi tahmin etme performansları ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir.

15. gün mortalite ROC analizine göre SIRI indeks AUC değeri 0.67 (%95 GA: 0.52-0.80) olarak bulunmuştur (Şekil 3). SIRI indeksin 15 günlük mortaliteyi tahmin etme performansı orta düzeydedir. Optimal kesme noktası 3.701 olarak belirlenmiş olup, bu değerde duyarlılık %54.5, özgüllük %85.3 ve doğruluk %83.9'dur. SII indeks AUC değeri 0.62 (%95 GA: 0.47-0.76) olarak bulunmuştur. SII indeksin 15 günlük mortaliteyi tahmin etme performansı SIRI indekse göre daha düşüktür. Optimal kesme noktası 1335.366 olup, bu değerde duyarlılık %50.0, özgüllük %79.5 ve doğruluk %78.2'dir(Tablo 7). Bu sonuçlar, SIRI indeksin 15 günlük mortalite tahmininde SII indeksten daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 3. SIRI ve SII indeksleri için 15. Gün mortalite ROC eğrileri

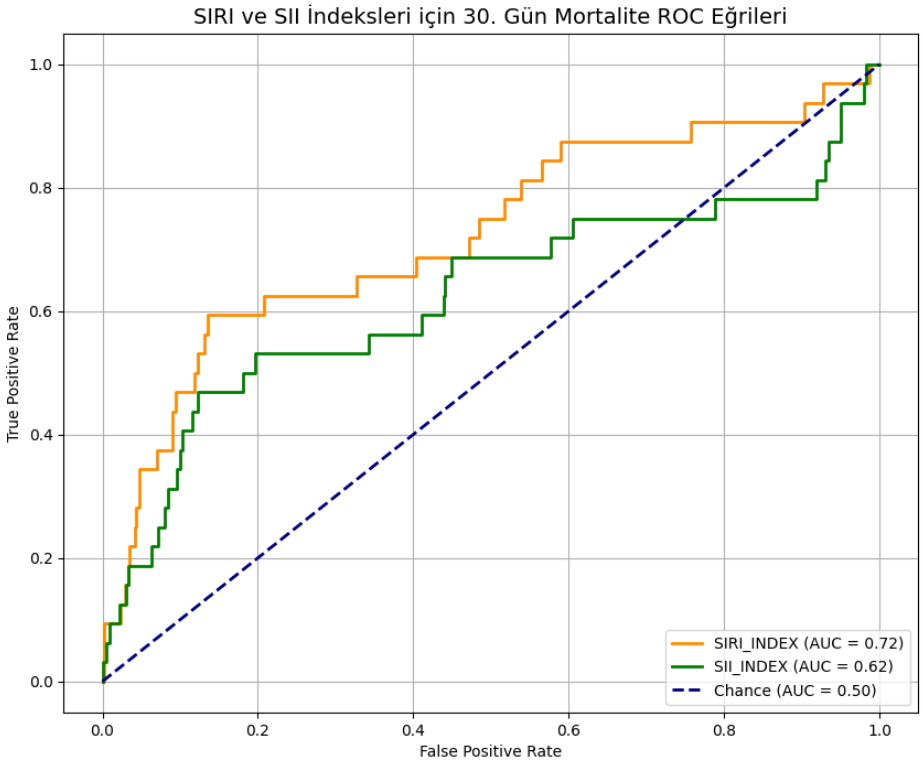
Tablo 10. SIRI ve SII İndeksleri için 15. Gün Mortalite Tanısal Metrikleri

İndeks	SIRI	SII
AUC (95% GA)	0,67	0,62
Kesim değeri	3,701	1335,37
Duyarlılık %	0,545	0,5
Özgüllük %	0,853	0,795
PPV %	0,148	0,103
NPV %	0,976	0,971
Doğruluk %	0,839	0,782
LR+	3,7	2,437
LR–	0,533	0,629
Youden J	0,398	0,295

Tablo duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, doğruluk ve LR değerleri tanısal test performansını göstermektedir. AUC: Area Under the Curve (Eğri Altındaki Alan); GA: Güven Aralığı; SIRI: Systemic Inflammation Response Index; SII: Systemic Immune-Inflammation Index; PPV: Pozitif Prediktif Değer (Positive Predictive Value); NPV: Negatif Prediktif Değer (Negative Predictive Value); LR+: Pozitif Likelihood Ratio; LR–: Negatif Likelihood Ratio; Youden J: Youden İndeksi (testin duyarlılık ve özgüllüğünü birlikte değerlendiren ölçüt).

30. gün mortalite ROC analizine göre SIRI indeks AUC değeri 0.72 (%95 GA: 0,61-0,83) olarak bulunmuştur (Şekil 4). Bu, SIRI indeksin 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede orta düzeyde bir ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir. Optimal kesme noktası 3,689 olarak belirlenmiş olup, bu değerde duyarlılık %59,4, özgüllük %86,5 ve doğruluk %84,7'dir. SII indeks AUC değeri 0.62 (%95 GA: 0,50-0,75) olarak bulunmuştur. SII indeksin ayırt ediciliği SIRI indekse göre daha düşüktür. Optimal kesme noktası 1647,50 olup, bu değerde duyarlılık %46,9, özgüllük %87,8 ve doğruluk %85,1'dir (Tablo 8).

Her iki indeks için de hem 15 günlük hem 30 günlük mortalite gruplarında bakıldığında AUC değerleri 0.50'nin üzerinde olup, rastgele tahminden daha iyi performans sergilemektedirler. Yapılan DeLong testinde AUC değerleri kıyaslamasında 30 günlük mortalite tahmininde SIRI indeksi SII indeksinden istatistiksel olarak daha üstün bir performansa sahip olduğunu (p=0,014), ancak 15 günlük mortalite tahmininde bu iki indeks arasında anlamlı bir fark olmadığını (p=0,232) göstermektedir.



Şekil 4. SIRI ve SII indeksleri için 30. gün mortalite ROC eğrileri

Tablo 11. SIRI ve SII indekslerinin 30. gün mortalite için tanısal performans metrikleri

İndeks	SIRI	SII
AUC (95% GA)	0,72	0,62
Kesim değeri	3,689	1647,5
Duyarlılık %	0,594	0,469
Özgüllük %	0,865	0,878
PPV %	0,235	0,211
NPV %	0,968	0,959
Doğruluk %	0,847	0,851
LR+	4,386	3,834
LR–	0,47	0,605
Youden J	0,458	0,346

Tablo duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, doğruluk ve LR değerleri tanısal test performansını göstermektedir. AUC: Area Under the Curve (Eğri Altındaki Alan); GA: Güven Aralığı; SIRI: Systemic Inflammation Response Index; SII: Systemic Immune-Inflammation Index; PPV: Pozitif Prediktif Değer (Positive Predictive Value); NPV: Negatif Prediktif Değer (Negative Predictive Value); LR+: Pozitif Likelihood Ratio; LR–: Negatif Likelihood Ratio; Youden J: Youden İndeksi (testin duyarlılık ve özgüllüğünü birlikte değerlendiren ölçüt).

SIRI indeksi 3,689 ve üzerinde olan hastalarda 30 günlük mortalite riski, bu değerin altında olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p <0,001). Odds Oranı (OR): 9.335 (%95 GA: 4.389-19.852). Bu, SIRI indeksi yüksek olan hastaların 30 günlük mortalite olasılığının yaklaşık 9.3 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (Tablo 9).

SII indeksi 1647,50 ve üzerinde olan hastalarda 30 günlük mortalite riski, bu değerin altında olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p <0,001). Odds Oranı (OR): 6.334 (%95 GA: 2.997-13.389). Bu, SII indeksi yüksek olan hastaların 30 günlük mortalite olasılığının yaklaşık 6.3 kat daha fazla olduğunu göstermektedir.

Her iki indeks için de odds oranları istatistiksel olarak anlamlıdır ve mortalite riskinde önemli artışlar olduğunu doğrulamaktadır (Tablo 9).

Duyarlılık ve Özgüllük açısından incelendiğinde SIRI indeks, SII indekse göre daha yüksek duyarlılığa (%59,4 vs %46,9) sahiptir, yani daha fazla gerçek pozitif vakayı tespit etmektedir. Özgüllük değerleri ise her iki indeks için de yüksektir (SIRI: %86,5, SII: %87,8), bu da negatif vakaları doğru bir şekilde dışlama yeteneklerinin benzer olduğunu gösterir.

Negatif Prediktif Değer (NPV) her iki indeks için de oldukça yüksektir (SIRI: %96,8, SII: %95,9), bu da indeksin düşük olduğu durumlarda hastaların hayatta kalma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Pozitif Prediktif Değer (PPV) ise her iki indeks için de düşüktür (SIRI: %23,5, SII: %21,1), bu da indeksin yüksek olduğu durumlarda bile mortalite olasılığının nispeten düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu, test pozitif çıktığında bile yanlış pozitif sayısının yüksek olabileceği anlamına gelir (Tablo 11).

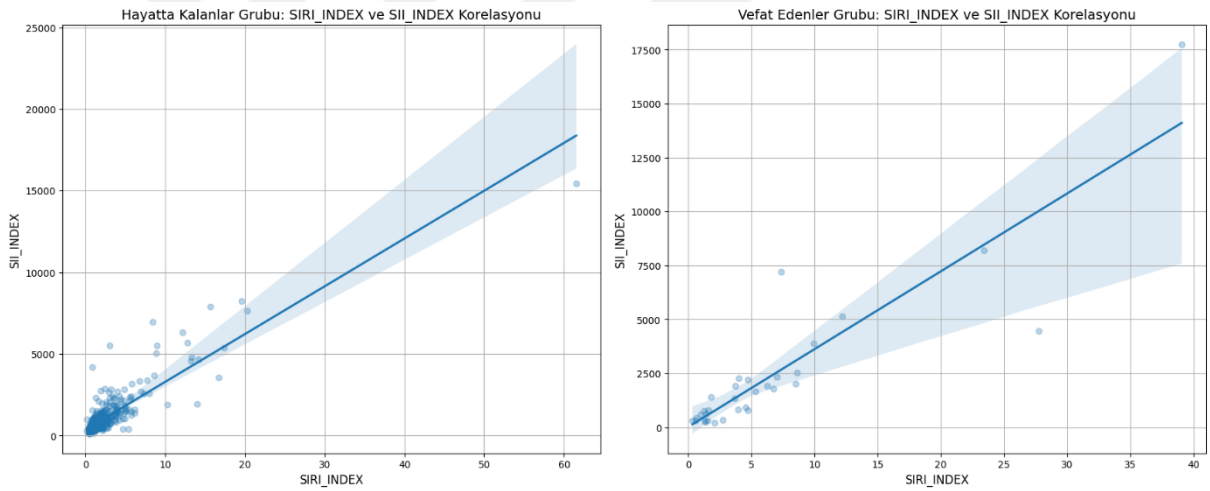
Tablo 12. SIRI ve SII indexlerinin 30. gün mortalite sonuçları

İndeks (Youden kesim değeri)	**Sonuç**	**30. günde mortalite (+) n (%)**	**30. günde mortalite (–) n (%)**	**p değeri**	**OR (95% GA)**
SIRI (≥ 3,701)	Pozitif	19(%23,4)	62(%76,5)	**<0,001***	9.335 (4.389-19.852)
	Negatif	13(%3,17)	396(%96,8)	**<0,001***	0.107 (0.050-0.228)
SII (≥ 1650,483)	Pozitif	15(%21,1)	56(%78,8)	**<0,001***	6.334 (2.997-3.389)
	Negatif	17(%4.05)	402(%95,9)	**<0,001***	0.158 (0.075-0.334)

(pozitif = "mortalite var"), ROC–Youden kesimleri kullanılarak hesaplanmıştır. OR:odds ratio

Çalışmada SIRI ve SII indeksleri arasındaki ilişki, dağılımın normal olmaması nedeniyle Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Yaşayan hastalarda SIRI ile SII arasında güçlü ve pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (Spearman r=0,760; p<0,001). 30 günlük takibinde mortal seyreden hastalarda da bu iki indeks arasında çok güçlü bir pozitif korelasyon mevcuttu (Spearman r=0,895; p<0,001). Korelasyon katsayısının eksitus grubunda daha yüksek olması, inflamatuvar yükün arttığı ve mortalite ile sonuçlanan olgularda bu iki indeksin birbirine daha paralel seyrettiğini düşündürmektedir (Şekil 5).

SIRI ve SII'nin aynı hematolojik bileşenlerden türemesi nedeniyle beklenen bu yüksek korelasyon düzeyi, çok değişkenli regresyon modelleri planlanırken olası çoklu doğrusal bağlantı (multikolinearite) açısından dikkate alınmış ve regresyon aşamasında bu iki indeks aynı modelde değerlendirilmemiştir.



Şekil 5. SIRI ve SII İndeksleri Arasındaki Korelasyon Analizinin Saçılım Grafiği

Hayatta kalan ve 30 günlük mortal seyreden hastalarda Spearman korelasyon katsayılarının karşılaştırılması

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları ile SIRI ve SII indekslerinin 30 günlük mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu; trombosit sayısının ise sınırda, ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilemeyecek bir ilişki gösterdiği saptandı.

Yaş için elde edilen odds oranı 1,07'dir. Buna göre yaşta her bir yıllık artış, 30 günlük mortalite olasılığını yaklaşık %7 oranında artırmaktadır. Trombosit sayısı (PLT) için odds oranı 0,99 olarak hesaplanmış (OR=0,99; %95 GA: 0,99–1,00; p=0,053) olup, güven aralığının 1 değerini içermesi ve p değerinin 0,05'in üzerinde olması nedeniyle 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiği kabul edilmemiştir (Tablo 9).

Nötrofil sayısı (NEU) için odds oranı 1,09'dur ve NEU'daki her bir birim artış, 30 günlük mortalite riskinde yaklaşık %9'luk bir artış ile ilişkilidir. Lenfosit sayısı (LYM) için odds oranı 0,58 olarak bulunmuştur ve LYM'deki her bir birim artışın mortalite olasılığını yaklaşık %42 oranında azalttığı görülmüştür. Monosit sayısı (MONO) için hesaplanan odds oranı 2,77'dir; bu da MONO'daki her bir birim artışın 30 günlük mortalite riskini yaklaşık 2,8 kat artırdığını göstermektedir (Tablo 10).

İnflamatuvar indeksler değerlendirildiğinde, SIRI için odds oranı 1,11 olup, SIRI değerindeki her bir birim artışın 30 günlük mortalite riskini yaklaşık %11 oranında artırdığı saptanmıştır. SII indeksi için odds oranı 1,00027 olarak bulunmuştur. Sayısal olarak her bir birimlik artışa karşılık gelen etki büyüklüğü oldukça küçük görünmekle birlikte, SII'nin geniş değer aralığı dikkate alındığında, özellikle yüksek SII düzeylerinde 30 günlük mortalite riskinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğu görülmektedir (Tablo 9).

Tablo 13. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi: 30-gün mortalite ile ilişkili faktörler

Değişken	Odds oranı (OR)	%95 GA alt	%95 GA üst	p değeri
Yaş (yıl)	1,07	1,04	1,11	**<0,001**
PLT (×10⁹/L)	0,99	0,99	1,00	0,053
NEU (×10⁹/L)	1,09	1,01	1,17	**0,023**
LYM (×10⁹/L)	0,58	0,36	0,93	**0,024**
MONO (×10⁹/L)	2,77	1,02	7,53	**0,046**
Demans	6,61	2,67	16,37	**<0,001**
SIRI indeksi	1,11	1,04	1,18	**0,001**
SII indeksi	1,00027	1,00011	1,00042	**<0,001**

Tablo Odds Ratio (OR), güven aralıkları (GA) ve p-değerleri ile lojistik regresyon analizi sonuçlarını göstermektedir. PLT:platelet, NEU:nötrofil, LYM:lenfosit, MONO:monosit, SIRI ve SII:indeksler.

Otuz günlük mortalite ile ilişkili bağımsız belirleyicileri değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Modele, tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan ve klinik açıdan anlamlı kabul edilen yaş (sürekli değişken), demans varlığı (yok=0, var=1) ile SIRI ve SII indeksleri sürekli değişkenler olarak dahil edilmiştir.

Modelin uyum özellikleri incelendiğinde, –2 log likelihood değeri 199,109 olarak bulunmuş ve olasılık oranı (likelihood ratio) testi sonucunda kurulan modelin yalnızca sabit terim içeren boş modele kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi uyum gösterdiği saptanmıştır ($p<0,001$). Nagelkerke R^2 değeri 0,192 olup, modelin 30 günlük mortalitedeki varyansın yaklaşık %19,2'sini açıkladığını göstermektedir. Bu oran orta düzeyde bir açıklayıcılığa işaret etmekle birlikte, 30 günlük mortalitenin yalnızca modelde yer alan değişkenlerle tam olarak açıklanamadığını, başka klinik ve biyolojik belirleyicilerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Çok değişkenli modelde yaş ve demans varlığı, 30 günlük mortalite için bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. Yaş için odds oranı (OR) 1,054 bulunmuş (%95 GA: 1,017–1,092; p=0,004) ve diğer değişkenler sabit tutulduğunda, yaşta her bir yıllık artışın 30 günlük mortalite riskini yaklaşık %5,4 oranında artırdığı gösterilmiştir. Demans varlığı için OR 4,074 olarak hesaplanmış (%95 GA: 1,506–11,025; p=0,006) olup, demans tanısı olan hastalarda 30 günlük mortalite riskinin, demansı olmayanlara kıyasla diğer değişkenler kontrol edildiğinde yaklaşık dört kat daha yüksek olduğu görülmüştür.

Buna karşın, tek değişkenli analizlerde 30 günlük mortalite ile anlamlı ilişkili bulunan inflamatuvar indeksler çok değişkenli modelde bağımsız prediktör olarak kalmamış, anlamlılığını kaybetmiştir. SIRI indeksi için OR 1,043 olarak bulunmuş (%95 GA: 0,914–1,190; p=0,530) ve diğer değişkenler için ayarlama yapıldığında 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır. Benzer şekilde, SII indeksi için OR 1,000 (%95 GA: 1,000–1,001; p=0,448) olup, modelde yaş ve demans dikkate alındığında SII'nin de 30 günlük mortalite açısından bağımsız bir belirleyici olmadığı görülmüştür.

Özetle, çok değişkenli lojistik regresyon analizi yaş ve demansın 30 günlük mortalite için güçlü ve bağımsız belirleyiciler olduğunu ortaya koymaktadır. SIRI ve SII indeksleri, tek değişkenli düzeyde mortaliteyle ilişkili görünmekle birlikte, yaş ve demans gibi baskın klinik/demografik faktörler modele dahil edildiğinde bağımsız açıklayıcı güçlerini kaybetmektedir. Bu durum, inflamatuvar indekslerin mortalite tahminindeki rollerinin önemli ölçüde diğer değişkenlerle; yaş ve komorbidite profili (özellikle demans varlığı) ile ve başka değişkenlerle ilişkili olabileceğini ve bu faktörler tarafından kısmen açıklanabildiğini göstermiştir. Buna göre, 30 günlük mortalite riskinin klinik değerlendirilmesinde yaş ve demansın öncelikli parametreler olduğu; SIRI ve SII'nin ise özellikle ayarlanmamış değerlendirmelerde veya risk sınıflandırmalarında tamamlayıcı rol oynayabileceği söylenebilir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, acil serviste iskemik inme tanısı alan hastalarda yeni nesil inflamatuvar belirteçler olan Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI) ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)'nin kısa dönem (15 ve 30 günlük) mortalite öngörüsündeki rollerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bulgularımız, her iki indeksin de mortalitenin önemli birer belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, SIRI'nın 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede SII'ye kıyasla daha üstün bir diskriminatif performansa sahip olduğu saptanmıştır. Elde edilen veriler, periferik kandan kolayca hesaplanabilen inflamatuvar parametrelerin inme sonrası risk stratifikasyonunda non-invaziv, hızlı ve klinik olarak uygulanabilir araçlar olarak kullanım potansiyelini desteklemektedir.

Çalışmamızda acil serviste iskemik inme tanısı konan hastaların yaş ortalaması 67 bulundu. Shaima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların yaş ortalaması 68.4(57), Ma ve arkadaşları 67,06(55), Zhang ve arkadaşları 68.2 saptanmıştır(58).

Araştırmamızdaki erkek cinsiyet baskınlığı (%55,5), literatürdeki geniş ölçekli iskemik inme çalışmalarıyla paralellik göstermektedir. Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek cinsiyeti %51.4, Wilson ve arkadaşlarının çalışmalarında %52,4 olarak saptanmıştır(59,60). Koyuncu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, erkek oranı %48,4 iken; kadın oranı %51,6 bulunmuştur(61). Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı genel popülasyonda kadın-erkek nüfus dağılımının değişimine bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda komorbidite profilinde hipertansiyonun (%51,6) en sık görülen ek hastalık olması, vasküler risk faktörlerinin dağılımı açısından güncel verilerle uyumludur. Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, HT'nin inmeye yol açan değiştirilebilir en önemli risk faktörü olduğu, ve kan basıncında 10 mm/Hg düşüşün inme insidansında önemli ölçüde düşüş sağlayacağını vurgulamaktadır(62). Somay ve çalışma arkadaşları (63) tarafından gerçekleştirilen araştırmada; modifiye edilebilir risk faktörleri arasında hipertansiyonun ilk sırada yer aldığı görülmüş; bunu iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi, tütün kullanımı, diyabet ve alkol tüketiminin izlediği bildirilmiştir. Mevcut bulgular, hastaların sahip olduğu komorbiditenin tek

başına inme riskini tetiklediğini, yaş faktörüyle birleştiğinde ise bu riskin çok daha kritik seviyelere ulaştığını kanıtlamaktadır (64).

Literatürde son on yıla ait çalışmaları sentezleyen Iordache ve ark., akut dönemdeki yüksek sitokin seviyelerinin (IL-6, TNF-α) ve lökosit infiltrasyonunun enfarkt hacmini genişlettiği ve doğrudan mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(65). Çalışmamızda eksitus grubunda yaşın anlamlı derecede yüksek bulunması, Iordache ve ark.'nın "yaşlı hastalarda inme sonrası gelişen sistemik inflamatuar yanıtın nöro-vasküler hasarı derinleştirdiği ve mortalite riskini artırdığı" yönündeki çıkarımlarını destekleyen klinik bir kanıt sunmaktadır.

Mortal seyreden hastalarda nötrofil sayılarının belirgin derecede yüksek, lenfosit sayılarının ise düşük bulunması, iskemik inme sonrası immünolojik yanıtın patofizyolojisiyle uyumludur(66)**.** Nöronal hasara bağlı kan-beyin bariyeri bozulması, nötrofillerin beyin dokusuna infiltrasyonunu kolaylaştırmakta; nötrofiller serbest oksijen radikalleri, pro-inflamatuvar sitokinler ve matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) aracılığıyla doku hasarını artırmaktadır(67,68)**.** Öte yandan lenfopeni, gerek kortizol aracılı stres yanıtı gerekse SIIDS (Stroke-Induced Immunodepression Syndrome) kapsamında görülen lenfosit apoptozu ile ilişkilidir(69). SIRI ve SII'nin yüksekliği, esasen bu patolojik dengenin —nötrofil ve monosit artışı ile lenfosit azalmasının— sayısal bir yansımasıdır.

Araştırmamızda tüm takip süresi boyunca saptanan %8,6'lık (n=42) toplam mortalite oranı ve 30 günlük %6,5'lik (n=32) mortalite sıklığı, iskemik SVO literatüründeki benzer çalışmalarla uyumludur. Literatürde, acil servise başvuran iskemik inme hastalarında 30 günlük mortalite oranları Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %15.7 bulunmuştur(70). Çalışmamızdaki oranın görece daha düşük olması, örneklemimizdeki inme şiddetinin (NIHSS) değişkenliği veya hastaların hastaneye başvuru anındaki erken müdahale olanaklarıyla ilişkilendirilebilir. Bu düşük mortalite oranına rağmen, SII ve SIRI gibi enflamatuvar indekslerin istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermesi, bu belirteçlerin prognostik duyarlılığının yüksek olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Komorbiditelerin mortalite üzerindeki etkisi incelendiğinde, demans varlığının hem 15. günde (p=0,039) hem de 30. günde (p<0,001) mortalite ile en güçlü ilişki gösteren değişken olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, Saposnik ve ark. (71) tarafından geliştirilen ve inme sonrası sağkalımı öngörmede altın standart kabul edilen iScore modelindeki "önceden var olan bilişsel bozukluğun kötü prognoz belirteci olması" verisiyle tam bir uyum içerisindedir. Demanslı hastalarda gözlenen bu yüksek mortalite riski, literatürde bu hasta grubunun enfeksiyonlara (özellikle aspirasyon pnömonisi) daha yatkın olması ve bazal nöro-enflamatuar yanıtlarının daha agresif seyretmesiyle açıklanmaktadır.

Bir diğer dikkat çekici bulgu, disritminin (özellikle atriyal fibrilasyon vb.) 15. günlük erken mortalite ile anlamlı ilişki gösterirken (p=0,039), 30. günde bu anlamlılığın kaybolmasıdır. Literatürde kardiyoembolik inmelerin, büyük damar tıkanıklıklarına ve geniş infarkt alanlarına yol açarak "erken dönem" mortaliteyi tetiklediği bilinmektedir. Çalışmamızdaki bu zamansal fark, disritmi kaynaklı inmelerin akut dönemdeki agresif seyrini ve erken mortalite üzerindeki baskın rolünü destekleyen bir veri olarak değerlendirilmiştir. Lin ve arkadaşlarının(72) JAHA' da yayınlanan çalışmasında inme sonrası ilk haftalarda (erken dönem) disritmiye bağlı mortalite riskinin zirve yaptığını ve 30. günden sonra bu riskin daha yavaş bir seyir izlediğini göstermektedir.

Sonuç olarak, hipertansiyon ve diyabet gibi yaygın vasküler risk faktörlerinin mortalite grupları arasında anlamlı fark oluşturmaması; akut iskemik inmede kısa vadeli mortalitenin, hastanın kronik zemininden (demans gibi) ve inme mekanizmasından (disritmi gibi) daha fazla etkilendiğini göstermektedir.

Araştırmamızda, başvuru anındaki hematolojik verilerin tüm takip süresindeki mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; eksitus olan hastalarda nötrofil ve monosit sayılarının anlamlı derecede yüksek, lenfosit sayılarının ise anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001). Bu bulgu, akut iskemik inme sonrası gelişen "sistemik enflamatuar yanıt" ve "immünosüpresyon" (bağışıklık baskılanması) süreçlerini yansıtan güncel literatürle tam bir uyum içerisindedir.

Özellikle monosit sayısındaki her bir birimlik artışın mortalite riskini 2,77 kat artırması, monositlerin iskemik hasar sürecindeki yıkıcı rolünü vurgulayan Liberman ve arkadaşlarının bulgularıyla yüksek derecede uyumludur. Literatürde monositler, kan-beyin bariyeri hasarını takiben iskemik dokuya sızan ve burada pro-enflamatuvar sitokin salınımıyla doku hasarını derinleştiren temel hücreler olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, monosit bileşenini içeren SIRI indeksinin iskemik inme prognozunda daha duyarlı olduğunu açıklamaktadır.

Rallidis ve arkadaşlarının(73) yaptıkları çalışmada lökosit sayısının tek değişkenli analizlerde mortalite ile ilişkili olduğunu ancak çok değişkenli modellerde bağımsızlığını kaybettiğini bildirmişlerdir. Bu bulgu, bizim çalışmamızda SIRI ve SII indekslerinin çok değişkenli analizde yaş ve demans gibi baskın klinik faktörler modele dahil edildiğinde anlamlılığını kaybetmesiyle (SIRI p=0,530; SII p=0,448) paralellik göstermektedir. Rallidis ve ark. çalışmasında %13,4 olarak saptanan hastane içi mortalite oranının, bizim çalışmamızdaki %6,5'lik 30 günlük mortalite oranından yüksek olması; örneklem gruplarının inme şiddeti (NIHSS) ve komorbidite yükleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Buna karşın, trombosit sayısının (PLT) mortalite grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmaması (p=0,275), literatürdeki bazı çalışmalarla farklılık göstermektedir. Wu ve ark. (2022)'nın MIMIC-IV çalışmasındaki bulgularıyla kısmi bir tezat oluşturmaktadır. Wu ve arkadaşları(70) trombositlerin SII aracılığıyla mortaliteyi öngördüğünü savunurken; bizim bulgularımız, acil servis başvurularında trombosit sayısından ziyade nötrofil (OR: 1,09) ve monosit (OR: 2,77) yükünün daha belirleyici olduğu yönündeki Zhang ve arkadaşlarının(58) verilerini desteklemektedir.

İskemik SVO hastalarında 15 günlük mortaliteyi öngörmede SIRI ve SII indekslerinin tanısal doğruluğu ROC analizi ile incelenmiş; SIRI indeksinin (AUC: 0.67), SII indeksine (AUC: 0.62) kıyasla daha yüksek bir ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Wang ve ark.(3) tarafından yapılan araştırmada da SIRI'nın, nöro-enflamasyonu yansıtmada monosit bileşeni sayesinde SII'dan daha üstün bir prediktif performans sergilediği bildirilmiştir.

Çalışmamızın çarpıcı bir sonucu da SIRI'nın performansının 15. günden (AUC: 0.67) 30. güne (AUC: 0.72) yükselmiş olmasıdır. Bu durum, SIRI bileşeninde yer alan monositlerin, iskemik hasarın kronikleştiği ve ikincil hasarların (pnömoni, nöronal apoptoz vb.) geliştiği geç dönemde daha belirleyici bir prognostik değer kazandığını düşündürmektedir.

SIRI için saptanan 3,689 kesme değeri (cut-off), %86,5 gibi yüksek bir özgüllük sunmaktadır. Bu yüksek özgüllük oranı, bu eşiğin üzerindeki hastaların çok yüksek bir risk grubu oluşturduğunu ve klinik olarak daha agresif takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Chu ve arkadaşları(74),hafif iskemik inme hastalarında SIRI'nın 3. aydaki fonksiyonel sonuçları öngörmede yüksek bir ayırt ediciliğe (AUC: 0,737) sahip olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda 30 günlük mortalite için elde ettiğimiz 0,72'lik AUC değeri, Chu ve ark. bulgularını destekler niteliktedir. Ancak söz konusu çalışmada kesim değeri 1,02 olarak rapor edilirken, çalışmamızda mortaliteyi öngören eşik değerin 3,68 olarak saptanması, örneklemimizdeki inme şiddetinin ve mortalite ile sonuçlanan vakalardaki sistemik enflamatuar yanıtın daha agresif seyretmesiyle açıklanabilir.

Aynı şekilde, 12.000'den fazla hastayı kapsayan Huang ve arkadaşlarının(75) meta-analizlerinde, yüksek SIRI düzeylerinin hem kısa(1 ay) hem de uzun dönem(3 ay) mortalite riskini anlamlı derecede artırdığını rapor etmişlerdir. SIRI'nın sadece iskemik inmede değil, aynı zamanda inme sonrası gelişen pnömoni ve subaraknoid kanama gibi komplikasyonların şiddetini belirlemede de başarılı bir klinik araç olduğu saptanmıştır.

Ma ve arkadaşları(55) tarafından yürütülen ve 3000'den fazla hastayı içeren geniş bir retrospektif çalışmada, başvuru anında hesaplanan yüksek SIRI değerlerinin, taburculukta kötü fonksiyonel sonuç (mRS skoru 3-6) için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir . Aynı çalışmada SIRI'nin prognostik doğruluğunun (AUC değeri ile ölçülen), tek başına NLR veya PLR'den daha üstün olduğu bulunmuştur. Benzer

şekilde, Jin ve arkadaşları(67), SIRI'nin sadece kısa dönem (3 ay) fonksiyonel sonuçları değil, aynı zamanda 1 yıllık uzun dönem prognozu öngörmede de değerli olduğunu ve yüksek SIRI grubundaki hastaların mortalite riskinin anlamlı derecede daha fazla olduğunu bildirmiştir. SIRI'nin, CRP gibi klasik inflamatuar belirteçlere ve NR gibi daha basit oranlara kıyasla daha yüksek bir prognostik performans göstermesi, onun inflamatuar kaskadın karmaşıklığını daha iyi özetlediğinin bir göstergesidir.

Analizimizde lenfosit sayısındaki artışın mortalite olasılığını %42 oranında (OR: 0,58) azalttığı saptanmıştır. Bu "koruyucu" etki, literatürdeki "İnme İlişkili İmmün Baskılanma Sendromu" (SIIDS) teorisiyle örtüşmektedir. Prass ve ark.(66) ile Shi ve ark.(76), düşük lenfosit düzeylerinin vücudun inme sonrası sekonder enfeksiyonlara (pnömoni, sepsis vb.) karşı direncini kırdığını ve mortaliteyi tetiklediğini bildirmişlerdir.

Araştırmamızda 30 günlük mortalite ile ilişkili bağımsız belirleyicileri saptamak amacıyla kurulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, yaş (OR: 1,054) ve demans varlığı (OR: 4,074) istatistiksel olarak anlamlı bağımsız prediktörler olarak belirlenmiştir. Buna karşın, tek değişkenli analizlerde güçlü birer öngördürücü olarak saptanan SIRI ve SII indeksleri, modelde yaş ve demans gibi klinik/demografik değişkenler kontrol edildiğinde bağımsızlıklarını kaybetmişlerdir. Bu durum, inflamatuvar indekslerin mortalite üzerindeki etkisinin, hastanın yaşı ve komorbidite yükü (özellikle demans) tarafından büyük ölçüde açıklandığını veya bu faktörlerle "çeldirici" (confounding) bir ilişki içerisinde olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde iskemik inme üzerine yapılan çalışmaların bir kısmı SIRI ve SII'nın bağımsız belirleyiciler olduğunu savunurken, bizim bulgularımızla paralellik gösteren ve bu belirteçlerin yaş/komorbidite ayarlanmasından sonra anlamlılığını yitirdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Luo ve arkadaşları (77); SIRI ve NLR tek değişkenli analizde mortalite ile ilişkili bulunmuş, ancak yaş ve inme şiddeti (NIHSS) gibi güçlü klinik prediktörler modele dahil edildiğinde, bu indekslerin bağımsız anlamlılıklarını yitirdiği veya etkilerinin azaldığı gözlemlenmiştir.vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda yaşın her bir yıllık artışının mortalite riskini %5,4 artırması (p=0,004), bu teoriyi destekler niteliktedir.

KISITLIKLAR VE SONUÇ

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmanın retrospektif ve tek merkezli tasarımı, verilerin kayıt kalitesine bağımlı olmasına ve sonuçların genellenebilirliğinin sınırlı olmasına neden olmaktadır. Ayrıca, hastaların kabul anındaki inme şiddetini gösteren NIHSS skorlarının retrospektif veri setinde tam olarak bulunmaması nedeniyle analize dahil edilememesi, önemli bir prognostik faktörün dışlanmasına yol açmıştır. Hasta popülasyonunun demografik özellikleri ve klinik yaklaşım farklı merkezlerde değişebileceğinden, sonuçların genellenebilirliği sınırlı olabilir. SII ve SIRI değerleri başvuru anındaki laboratuvar ölçümlerine dayanmakta olup, inflamatuvar yanıtın zaman içindeki dinamik değişimi değerlendirilememiştir. Ayrıca çalışma, yalnızca kısa dönem mortalite (1.,15.,30. gün) üzerine odaklanmış ve uzun dönem klinik sonuçlar analiz edilmemiştir. Son olarak, C-reaktif protein (CRP) gibi diğer inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırmalı analizde yer almaması bir diğer kısıtlılıktır.

Sonuç

Sonuç olarak, acil servise başvuran iskemik inme hastalarında SIRI ve SII indeksleri, mortalite riski yüksek hastaları belirlemede, özellikle SIRI daha üstün olmak üzere, yararlı ve kolay ulaşılabilir biyobelirteçlerdir. Ancak, bu indekslerin mortalite üzerindeki etkilerinin yaş ve demans gibi güçlü klinik faktörlerden bağımsız olmadığı görülmüştür. Klinisyenlerin, yüksek SIRI değerlerine sahip hastalarda mortalite riskinin arttığını öngörmeleri, ancak bu riski hastanın yaşı ve komorbidite durumu (özellikle demans) bağlamında bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmeleri önerilir.

KAYNAKLAR

[1] Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. The Lancet. 2008 May;371(9624):1612-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7.

[2] Luo Y, He Q, Liu Z, Li J, Huang L, Liang F. Value of the red blood cell distribution width (RDW) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in the prediction of functional recovery and 3-month mortality following endovascular treatment for acute anterior circulation ischemic stroke. BMC Neurol. 2021 Jul 20;21(1):282. doi: 10.1186/s12883-021-02312-3.

[3] Wang N, Wang L, Zhang M, Deng B, Wu T. Correlations of 2 Novel Inflammation Indexes With the Risk for Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke Patients After Intravenous Thrombolytic Therapy. Neurologist. 2024 May 1;29(3):146-151. doi: 10.1097/NRL.0000000000000557. PMID: 38323983.

[4] Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. Continuum (Minneap Minn). 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416.

[5] Writing Group Members, on behalf of the World Health Organization. The WHO STEP-wise approach to stroke surveillance. 2006.

[6] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Neurology. 2021 Oct;20(10):795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.

[7] Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Neurology. 2021;20(10):795–820.

[8] Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 2019;18(5):439–58.

[9] O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. The Lancet. 2016 Aug;388(10046):761-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.

[10] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.

[11] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf PA. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (updated ASCO). Cerebrovascular Diseases. 2013;36(1):1-5. DOI: 10.1159/000352050.

[12] Utku U, Çelik Y. (2009). İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. (s. 51-62). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.

[13] B. R. N. C. Baski, Temel k‹tabi. .

[14] Adams HP, Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic sroke. Definitions for use in a multicenter trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. Stroke. 1993; 24: 35-41.

[15] Dora B, Balkan S. (2009). Laküner infarktlar. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. (s. 87-96). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.

[16] Marmagkiolis K, Cilingiroglu M. TOAST, AETIOLOGIC, AND OTHER CLASSIFICATION SYSTEMS FOR ISCHEMIC STROKE. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

[17] Purrucker JC, Hametner C, Engelbrecht A, Bruckner T, Popp E, Poli S, et al. Comparison of stroke recognition and stroke severity scores for stroke detection in a simulated prehospital setting. Journal of Neurology. 2015;262(12):2642-8.

[18] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989 Jul;20(7):864-70. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864.

[19] Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview. Neurotherapeutics. 2016;13(4):661-70. DOI: 10.1007/s13311-016-0483-x.

[20] Go S, Worman DJ. İnme, Geçici İskemik Atak ve Servikal Arter Diseksiyonu. İçinden: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu. 7.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2013;1122.

[21] Emet M, Sarı FM. İnme (Stroke). İçinden: Cander B, Çakır ZG, Gül M, Serinken M, Oğuztürk H, Altıntop L. Temel Başvuru Kitabı Acil Tıp. 1.baskı. İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2016;1733.

[22] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.

[23] Kumral E. (2011). Serebrovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi. Edt Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. (s. 51-62). Ankara; Güneş Tıp Kitabevi.

[24] Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. Am J Neuroradiol. 2001; 22: 1534-1542.

[25] Yang C-Y, Chen Y-F, Lee C-W, Huang A, Shen Y, Wei C, et al. Multiphase CT angiography versus single-phase CT angiography: comparison of image quality and radiation dose. 2008;29(7):1288-95.

[26] Kumral E. (2011). Serebrovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde MRG. Edt Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. (s. 67-85). Ankara; Güneş Tıp Kitabevi.

[27] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRIGuided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. New England Journal of Medicine. 2018 Aug 16;379(7):611–22.

[28] Go S, Worman DJ. İnme, Geçici İskemik Atak ve Servikal Arter Diseksiyonu. İçinden: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu. 7.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2013;1122.

[29] Crocco TJ, Goldstein JN. Stroke. In: Marx J, Hockberger R, Walls R (Edt) Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice. 8th Edition. Elsevier Health Sciences, Philadelphia. 2013;1363-74.

[30] Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, et al. Early versus Late Anticoagulation in Post-ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2023 Jun 1;388(22):2037-2048. doi: 10.1056/NEJMoa2214303.

[31] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-974.

[32] Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH ,JAMA. 2013;309(23):2480.

[33] Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center.Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneaux BJ, Gross BA, Jankowitz BT, Jovin TG,Stroke. 2018;49(4):1015. Epub 2018 Mar 16.

[34] O'Brien E, Milentijevic D, Roychowdhury R, Mitra S, Chen CY. Antiplatelet treatment patterns and outcomes of secondary stroke prevention in the United States. Heliyon 2023;9(2). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e13579.

[35] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients(MATCH):randomised,double-blind,placebo-controlled trial.Lancet 2004;364:331.

[36] Hankey GJ. Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. Nature reviews. Neurology 2012; 8(6): 319-28.

[37] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. Nature Medicine. 2011 Jul;17(7):796-808. DOI: 10.1038/nm.2399.

[38] Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. Neuron. 2010 Oct;67(2):181-98. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.

[39] Heiss WD. The ischemic penumbra: correlates in imaging and clinical relevance. Stroke. 2011;42(1 Suppl):S123-7.

[40] Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. Physiological Reviews. 1999 Oct;79(4):1431-568. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1431.

[41] Kim JY, Park J, Chang JY, Kim SH, Lee JE. Inflammation after ischemic stroke: The role of results from recent clinical trials. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2016;36(8):1426-1440.

[42] Jickling GC, Liu D, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Sharp FR. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2015;35(6):888–901.

[43] Pérez-de-Puig I, Miró-Mur F, Ferrer-Ferrer M, Gelabert-Gisbert M, Pedragosa J, Planas AM. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. Acta Neuropathologica. 2015;129(2):239-257.

[44] Wattananit S, Tornero D, Graubardt N, Membrivez T, Thevampalayam S, S-A, et al. Monocyte-derived macrophages contribute to spontaneous long-term functional recovery after stroke in mice. Journal of Neuroscience. 2016;36(16):4551-64.

[45] Chen J, Ye S, Li H, Chen Y, Wang M, Li F. The prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with acute ischemic stroke. Heliyon. 2023;9(3):e13994.

[46] den Hertog HM, van Rossum JA, van der Worp HB, van Gemert GJ, de Jonge R, Koudstaal PJ, Dippel DW. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: a marker of infection. Journal of Neurology. 2009;256(12):2003-8.

[47] Çetin E, Çetin R, Arıkan E. The predictive value of the systemic immune-inflammation index for in-hospital and long-term mortality in patients with acute ischemic stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2019;28(11):104358.

[48] Deppermann C, Kubes P. Platelets and infection. Seminars in Immunology. 2016;28(6):536-545

[49] Nieswandt B, Varga-Szabo D, Elvers M. Platelets in hemostasis and thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7 Suppl 1:213-9.

[50] Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Lafarge S, Chavarin P, Cogné M, Richard Y, Garraud O. Human platelets can mobilize advanced inflammatory mediators: a new function for an old cell. Pathogen and immunity. 2018;3(1):37.

[51] Urra X, Cervera A, Obach V, Claret M, Planas AM, Chamorro A. The state of the art in developing treatments for stroke. Nature Reviews Neurology. 2009;5(11):617-27.

[52] Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection. The Lancet Neurology. 2011;10(9):835-48.

[53] Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. The systemic immune-inflammation index and risk of cancer: a population-based study. International Journal of Cancer. 2020;146(2):420-426. [Note: While this is a cancer study, it often provides the biological rationale cited in stroke papers.]

[54] Yang Y, Li Y, Wang J, Zeng Y, Li G. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20(1):420.

[55] Ma Y, Zhang Y, He M, Li Y, Cai X, Zhang R. The predictive value of the systemic inflammation response index (SIRI) for the prognosis of patients with acute ischemic stroke. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2021;207:106757.

[56] Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X, Shi H. The Value of the Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Predicting 3-Month and 1-Year Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. Journal of Inflammation Research. 2021;14:6449-6462.

[57] Abuhulayqah S, Aldulijan FA, Turkistani AN, Almulhim AF, Almulhim CF, Bashir S, et al. Impact of hemoglobin levels on acute ischemic stroke severity. Brain Sci. 2022 Dec 27;13(1):52. doi: 10.3390/brainsci13010052.

[58] Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The predictive role of systemic inflammation response index (SIRI) in the prognosis of stroke patients. Front Neurol. 2021;12:711029.

[59] YU I, SONG TJ, KIM BJ, HEO SH, JUNG JM, OH KM, et al. CHADS2, CHA2DS2-VASc, ATRIA, and Essen stroke risk scores in stroke with atrial fibrillation: A nationwide multicenter registry study. Medicine (Baltimore). 2021;100(3):e24000.

[60] WILSON G, SHARMA M, EAGLES D, NEMNOM MJ, SIVILOTTI MLA, EMOND M, et al. Ninety-Day Stroke or Transient Ischemic Attack Recurrence in Patients Prescribed Anticoagulation in the Emergency Department With Atrial Fibrillation and a New Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. J Am Heart Assoc. 2023;12(8):e026681.

[61] Koyuncu F,Cander B,Girişgin S,Dur A, Kocak S, Gul M. İskemik İnme Etyolojisinde Kardiyak ve Karotis Patolojilerinin Yeri ve Onemi.JAEM 2011:114-8.

[62] Liu LS, Caguioa ES, Park CG, Quek DK, Saito I, Venketasubramanian N, et al. Reducing stroke risk in hypertensive patients: Asian Consensus Conference recommendations. Int J Stroke. 2006;1(3):150-7.

[63] SOMAY G, TOPALOĞLU P, Somay H, Araal Ö, Halaç GU, Bulkan M. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes in different age groups: a hospital-based study. Turkish J Med Sci 2006;36(1):23-9.

[64] Ruksakulpiwat S, Zhou W, Phianhasin L, Benjasirisan C, Salehizadeh S, Wang L, vd. Associations between diagnosis with stroke, comorbidities, and activity of daily living among older adults in the United States. Chronic Dis Transl Med. 2023;9(2):164-7

[65] Iordache MP, Buliman A, Costea-Firan C, Gligore TCI, Cazacu IS, Stoian M, et al. Immunological and Inflammatory Biomarkers in the Prognosis, Prevention, and Treatment of Ischemic Stroke: A Review of a Decade of Advancement. Life (Basel). 2023;13(5):1147.

[66] Prass, K., et al. (2003). *Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous . bacterial infections and yields high mortality.* Journal of Experimental Medicine.
[67].Jin R,Yang G,Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. J Leukoc Biol [Internet].2010 May [cited 2024 Jan 7];87(5):779–89.
[68] Zhou YX, Li WC, Xia SH, Xiang T, Tang C, Luo JL, et al. Predictive Value of the Systemic Immune Inflammation Index for Adverse Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke. Front Neurol [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2024 Jan 5];13:836595. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8971364/
[69] Chamorro, Á., Meisel, C., Planas, A. M., et al. (2007). The immunology of acute stroke. *Nature Reviews Neurology*, 3(3), 127-134.
[70] Wu S, Shi X, Zhou Q, Duan X, Zhang X, Guo H. The Association between Systemic Immune-Inflammation Index and All-Cause Mortality in Acute Ischemic Stroke Patients: Analysis from the MIMIC-IV Database. Emerg Med Int [Internet]. 2022 Aug 2 [cited 2024 Jan 6];2022:4156489.
[71] Saposnik, G., et al. (2011). The iScore: A predictor of outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Circulation*, 123(20), 2211-2221.
[72] Lin, J., et al. (2023). Temporal trends in early versus late mortality after ischemic stroke: A population-based study. *Journal of the American Heart Association (JAHA)*, 12(4), e027154.
[73] Rallidis LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, Rizos I, Zolindaki MG, Kaliva K, et al. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke. Atherosclerosis. 2002;161(1):193-7.
[74] Chu M, Luo Y, Wang D, Liu Y, Wang D, Wang Y, et al. Systemic inflammation response index predicts 3-month outcome in patients with mild acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis. Front Neurol. 2022;13:1011333.
[75] Huang YW, Zhang Y, Feng C, An YH, Li ZP, Yin XS. Systemic inflammation response index as a clinical outcome evaluating tool and prognostic indicator for hospitalized stroke patients: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2023;14:1269476.

[76] Shi, K., et al. (2019). *Global landscape of inflammation and immune response in early clinical stroke.* The Lancet Neurology, 18(2), 191-200.
[77] Luo, Y., et al. (2021). *The prognostic value of inflammatory indices in acute ischemic stroke: a retrospective study.* Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 30(10), 106015.