T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA İNMENİN SİRKADİYEN ZAMANI, SERUM ÜRİK ASİT SEVİYELERİ, SEMPTOMDAN TROMBOLİTİK TEDAVİYE KADAR GEÇEN SÜRE VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ceren Erkalaycı Kerekli

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA İNMENİN SİRKADİYEN ZAMANI, SERUM ÜRİK ASİT SEVİYELERİ, SEMPTOMDAN TROMBOLİTİK TEDAVİYE KADAR GEÇEN SÜRE VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ceren Erkalaycı Kerekli

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hatice Ferhan Kömürcü

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Nöroloji, tıp fakültesinden itibaren en çok sevdiğim branşlardan biri olmuş ve asistanlık sürecim boyunca da bu sevgi, kliniğimizin bilgi birikimi ve güçlü tıp nosyonuyla her geçen gün daha da artmıştır.

Asistanlık eğitimim süresince bilgisini, tecrübesini ve hekimlik sanatını bizlerden esirgemeyen; nörolojiye olan ilgimi daima canlı tutan ve bize her türlü eğitim imkânını sağlayan değerli hocam, klinik şefimiz Prof. Dr. Eren Gözke'ye; tezimin ve diğer akademik çalışmalarımın fikir ve yazım aşamalarında her zaman yanımda olan, bilgi birikimi ve çalışkanlığıyla bana örnek olan tez danışmanım Prof. Dr. Hatice Ferhan Kömürcü'ye teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte birlikte yol aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana güç veren, en zorlu anlarımda bir anne şefkatiyle yaklaşan ve enerjileriyle bana ilham veren başasistanlarım Işıl Kalyoncu Aslan ve Pelin Doğan Ak'a şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecimin en zorlu zamanlarında, hiç bitmeyecekmiş gibi gelen nöbetlerimde bilgi ve klinik tecrübelerini benden esirgemeyen; her zaman desteklerini hissettiğim, güzel günlerimde ise bir aile şefkatiyle yanımda olan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum tüm değerli uzman hekimlerimize ve asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında koşulsuz destekleriyle arkamda duran, bugün olduğum noktaya gelmemi sağlayan sevgili aileme; annem Şule Erkalaycı'ya, babam Selahattin Erkalaycı'ya, ablam Gonca Erkalaycı'ya ve bu süreçte sabrı ve sevgisiyle daima yanımda olan eşim Cihan Kerekli'ye en derin teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ceren Erkalaycı Kerekli

İstanbul/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
İÇİNDEKİLER.....ii
TABLOLAR.....iv
ŞEKİLLER.....vi
GRAFİKLER.....vii
KISALTMALAR.....viii
ÖZET.....x
ABSTRACT.....xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. AKUT İSKEMİK İNMENİN TANIMI VE ÖNEMİ.....3
2.2. AKUT İSKEMİK İNMEDE EPİDEMİYOLOJİ.....3
2.3. AKUT İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ.....4
2.3.1. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri.....4
2.3.1.1 .Yaş.....4
2.3.1.2. Cinsiyet.....5
2.3.1.3. Genetik Faktörler ve Etnik Köken.....5
2.3.2. Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri.....6
2.3.2.1. Hipertansiyon.....6
2.3.2.2. Diyabetes Mellitus.....7
2.3.2.3. Dislipidemi.....8
2.3.2.4. Kardiyak Hastalıklar.....8
2.3.2.5. Sigara ve Alkol.....9
2.4. İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİK SINIFLAMA.....10
2.4.1. Büyük Arter Aterosklerozu.....10

2.4.2. Kardiyoembolizm 11

2.4.3. Laküner İnme (Küçük Damar Hastalığı) 12

2.4.4. Diğer Sebebi Belirlenen Etiyolojiler 12

2.4.5. Sebebi Belirlenemeyen Etiyolojiler 13

2.5. İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ 13

2.6. İNME HASTALARININ YÖNETİMİ 16

2.6.1. İntravenöz Trombolitik Tedavi 16

2.6.2. Trombolitik Tedavi Sonrasında Gelişebilecek Komplikasyonlar 18

2.7. İNMEDE SEMPTOMDAN İĞNEYE SÜRENİN ÖNEMİ VE PROGNOSTİK ETKİSİ 21

2.8. SERUM ÜRİK ASİT VE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR 23

2.9. İNME, TROMBOLİTİK TEDAVİ VE SİRKADİYEN RİTİM İLİŞKİSİ 25

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 27

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ 29

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ 30

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 31

4. BULGULAR 31

5. TARTIŞMA 57

6. SONUÇ 67

7. KAYNAKLAR 68

TABLOLAR

Tablo 1: NIH İnme Skoru.....17

Tablo 2: İntrakraniyal Hemorajilerin Anatomik Tanımlaması …….....19

Tablo 3: Modifiye Rankin Skalası (mRS).....21

Tablo 4: Hastaların demografik, komorbidite ve alışkanlık özellikleri…….....32

Tablo 5: Hastaların alteplaz tedavi sirkadiyen zamanlama, ürik asit düzeyi ve inme özellileri.…….....…….....…34

Tablo 6: Hastaların diğer sonlanım özellikleri…….....36

Tablo 7: Hastaların 1.gün, 1.hafta ve 1.ay NIHSS prognoz dağılımları….....38

Tablo 8: Hastaların serum ürik asit değerlerinin demografik özellikleri, komorbidite ve sigara içimi ile karşılaştırılması…….....40

Tablo 9: NIHSS skoruna göre 1. hafta iyileşme durumuna göre demografik, klinik ve prognostik özelliklerin karşılaştırılması…….....41

Tablo 10: NIHSS'ye göre 1. hafta kötü prognoz için çok değişkenli lojistik regresyon analizi (ürik asit düzeyi ve semptom başlangıç zamanı ile ayarlanmış model)….....42

Tablo 11: NIHSS'ye göre 1. hafta kötü prognoz için çok değişkenli lojistik regresyon analizi (ürik asit düzeyi ve semptom–iğne zamanı ile ayarlanmış model)……...43

Tablo 12: Birinci ay NIHSS prognozuna göre hastane kalış süresi, mortalite, intrakraniyal kanama ve taburculuk yeri karşılaştırmaları…….....45

Tablo 13: Birinci ay mRS prognozuna göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması…….....… 47

Tablo 14: Birinci ay mRS'ye göre iyileşme göstermeme için çok değişkenli lojistik regresyon analizi…….…….....…48

Tablo 15: Üçüncü ay mRS'ye göre iyileşme gösteren ve göstermeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri…….50

Tablo 16: Uzun ve kısa servis yatışı olan hastaların demografik, klinik ve inme özellikleri……...……...52

Tablo 17: IV tPA sonrası Heidelberg Kanama Sınıflamasına göre hemorajik transformasyon dağılımı…….....53

Tablo 18: ICH gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, klinik ve inme özelliklerinin karşılaştırılması…….....……...…...55

ŞEKİLLER

Şekil 1: Ortalama arter basıncı (MAP) ile serebral kan akımı (CBF) arasındaki ilişki ve kritik eşikler……..14

Şekil 2: İskemik inmede core, penumbra ve geçici zon bölgeleri…….14

Şekil 3: Nörovasküler Ünite şematik gösterim ……...…..15

Şekil 4: Bilgisayarlı Tomografi Hemorajik Enfarkt Sınıflaması……...…20

Şekil 5: Akut İskemik İnmede No-Reflow Fenomeni……...…22

Şekil 6: Pürin Metabolitleri Hipoksantin ve Ksantinden Ürik Asit Oluşumu…...…23

Şekil 7: İskemik İnmede Patofizyolojik Süreçlerin Sirkadiyen Düzenlenmesi…….26

Şekil 8: Ocak 2016–Ocak 2025 döneminde intravenöz alteplaz tedavisi alan akut iskemik inme hastalarında dahil edilme ve dışlanma kriterlerinin akış diyagramı**……..**30

GRAFİKLER

Grafik 1. Serum ürik asit düzeylerinin kategorik dağılımı…….35

Grafik 2. Semptom başlangıç saatlerine göre hastaların gruplandırılması…….35

Grafik 3. Takip zamanlarındaki NIHSS skorları izlemi……..…36

Grafik 4. Takip zamanlarındaki mRS skorları izlemi ……....37

Grafik 5. Hastaların 1.hafta ve 1.ay NIHSS prognoz dağılımları……...……38

KISALTMALAR

AHA: American Heart Association

ACC: American College of Cardiology

AF: Atriyal Fibrilasyon

ATP: Adenozin Trifosfat

CBF: Cerebral Blood Flow

CCS: Causative Classification System

CI: Confidence Interval

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DWI: Diffusion Weighted Imaging

END: Early Neurological Deterioration

ENI : Early Neurological Improvement

ESO: European Stroke Organisation

ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

GBD: Global Burden of Disease

GWAS: Genome-wide association study

HDL: High-Density Lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

ICH: İntraserebral Kanama

IV tPA: İntravenöz Doku Plazminojen Aktivatörü

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBB: Kan–Beyin Bariyeri

LDL: Low-Density Lipoprotein

MAP: Mean Arterial Pressure

mENI: Major Early Neurological Improvement

MMP: Matriks metalloproteinaz

mRS: Modifiye Rankin Skalası

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NEI: No Early Improvement

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NVÜ: Nörovasküler Ünite

ONT: Onset-to-Needle Time

OR: Odds Ratio

PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

ROS: Reactive Oxygen Species

SICH: Symptomatic Intracranial Hemorrhage

SVO: Serebrovasküler Olay

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

UA: Ürik Asit

AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA İNMENİN SİRKADİYEN ZAMANI, SERUM ÜRİK ASİT SEVİYELERİ, SEMPTOMDAN TROMBOLİTİK TEDAVİYE KADAR GEÇEN SÜRE VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada intravenöz doku plazminojen aktivatörü (IV-tPA) uygulanan akut iskemik inme hastalarında semptomun başlangıcının sirkadiyen zamanı, semptomdan trombolitik tedaviye kadar geçen süre ve bazal serum ürik asit düzeylerinin erken nörolojik yanıt ve kısa-uzun dönem klinik prognoz ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tek merkezli retrospektif olarak yapılan çalışmaya IV-tPA uygulanmış 502 akut iskemik inme hastası dahil edildi. Semptom başlangıç zamanı, sirkadiyen ritim göz önüne alınarak ayrılan zaman dilimlerine göre gruplandırıldı; semptom–iğne süresi ve serum ürik asit düzeyleri sürekli ve kategorik olarak analiz edildi. Erken nörolojik yanıt 1. gün National Institutes of Health İnme Skalası (NIHSS) değişimine göre sınıflandırıldı. Klinik ve fonksiyonel sonlanımlar modifiye Rankin Skalası (mRS), mortalite, intrakraniyal hemoraji/hemorajik transformasyon (ICH), hastanede kalış süresi ve taburculuk yeri olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların medyan yaşı 72 olup %71,5'i ≥65 yaşındaydı. Medyan serum ürik asit düzeyi 5,40 mg/dL, medyan semptom–iğne süresi 176 dk idi. Semptom başlangıcı en sık öğlen (%34,1) ve akşam (%32,1) saatlerinde izlendi. Hastaların %12,5'inde ICH (tamamı ilk hafta), %15,7'sinde 6 ay içinde mortalite gelişti. Erken nörolojik yanıt paternleri uzun dönem mRS, mortalite, ICH, hastanede kalış süresi ve taburculuk yeri ile güçlü biçimde ilişkiliydi ($p<0,001$); erken nörolojik kötüleşme (END) grubunda mortalite ve ICH oranları yüksek, majör erken nörolojik iyileşme (mENI) grubunda ise kalıcı iyi fonksiyonel sonuçlar izlendi. Çok değişkenli analizlerde yüksek serum ürik asit düzeyi (>6,5 mg/dL) 1. hafta kötü nörolojik prognoz ile ilişkili bulunurken, semptom başlangıç zamanı ve semptom–iğne süresi uzun dönem fonksiyonel prognoz için bağımsız belirleyici değildi; buna karşılık yüksek ürik asit düzeyi ICH riski ile tutarlı biçimde ilişkiliydi.

SONUÇ: İnmenin sirkadiyen başlangıç zamanı ve semptomdan trombolitik tedavi başlamasına kadar geçen süre ile bazal serum ürik asit düzeyleri birlikte değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelern sonucunda inme hastasının kısa ve uzun dönem prognozu üzerinde bu parametrelerin bağımsız bir etkisi gösterilememiştir. Buna karşın IV-tPA sonrası erken nörolojik yanıt paternleri klinik seyri öngörmede en güçlü belirleyici olarak saptanmış; serum ürik asit düzeyi ise inmenin sirkadiyen zamanından ve kapı-iğne süresinden bağımsız olarak fonksiyonel iyileşmeden çok hemorajik transformasyon riski ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut iskemik inme, intravenöz tromboliz, sirkadiyen ritim, ürik asit, NIHSS, mRS, intrakraniyal kanama.

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CIRCADIAN TIMING OF STROKE, SERUM URIC ACID LEVELS, SYMPTOM-TO-THROMBOLYSIS TIME, AND PROGNOSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

ABSTRACT

OBJECTİVE: This study aimed to evaluate the associations of circadian timing of symptom onset, onset-to-thrombolytic treatment time, and baseline serum uric acid levels with early neurological response and short- and long-term clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator (IV-tPA).

MATERİALS AND METHODS: In this single-center retrospective study, 502 patients with acute ischemic stroke who received IV-tPA were included. Symptom onset time was grouped according to circadian rhythm–based time intervals; onset-to-needle time and serum uric acid levels were analyzed as both continuous and categorical variables. Early neurological response was classified based on changes in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at day 1. Clinical and functional outcomes were assessed using the modified Rankin Scale (mRS), mortality, intracranial hemorrhage/hemorrhagic transformation (ICH), length of hospital stay, and discharge destination.

RESULTS: The median age was 72 years, and 71.5% of patients were aged ≥65 years. Median serum uric acid level was 5.40 mg/dL, and median onset-to-needle time was 176 minutes. Symptom onset occurred most frequently at midday (34.1%) and in the evening (32.1%). ICH developed in 12.5% of patients (all within the first week), and 15.7% died within 6 months. Early neurological response patterns were strongly associated with long-term mRS, mortality, ICH, length of hospital stay, and discharge destination ($p<0.001$). Mortality and ICH rates were high in the early neurological deterioration (END) group, whereas sustained favorable functional outcomes were observed in the major early neurological improvement (mENI) group. In multivariable analyses, elevated serum uric acid (>6.5 mg/dL) was associated with poor neurological prognosis at week 1; symptom onset timing and onset-to-needle time were not independent predictors of long-term functional outcome. In contrast, higher uric acid levels were consistently associated with increased ICH risk.

CONCLUSİON: The circadian onset time of stroke, the interval from symptom onset to initiation of thrombolytic therapy, and baseline serum uric acid levels were evaluated together. As a result of this evaluation, these parameters did not demonstrate an independent effect on short- and long-term prognosis in patients with stroke. In contrast, early neurological response patterns following IV tPA were identified as the strongest determinants in predicting clinical course; baseline serum uric acid levels, independent of circadian timing and door-to-needle time, were found to be associated more with the risk of hemorrhagic transformation than with functional recovery.

Keywords: Acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis, circadian rhythm, uric acid, NIHSS, mRS, intracranial hemorrhage.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut inme, beş insandan birinin hayatı boyunca en az bir kere karşılaştığı ve dünyada en sık ikinci ölüm sebebi olan ani gelişen nörolojik defisitle karakterize bir hastalıktır (1). Ani damar tıkanıklığıyla karakterize olan iskemik inme, inmenin en sık görülen tipini oluşturmaktadır (2).

İnmeye sebep olabilecek değiştirilemez risk faktörler arasında yaş, cinsiyet ve genetik yatkınlık yer almakta iken; hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), sigara inme için başlıca değiştirilebilir risk faktörlerini oluşturmaktadır (3). Bu risk faktörlerinin bir kısmı, sirkadiyen biyolojiyle ilişkili fizyolojik dalgalanmalar göstermektedir. Özellikle sabah saatlerinde belirginleşen kan basıncı yükselişi ve kortizol piki üzerinden akut vasküler olayların zamanlamasını etkileyebilecek mekanizmalar devreye girmektedir (4-6). Ayrıca insülin direnci, adiposite ve inflamasyonla ilişkili metabolik zemin, damar duvarı biyolojisini etkileyip tromboz eğilimi oluşturarak inme patofizyolojisine katkı sağlamaktadır (7-10).

Ürik asit, metabolik ağın önemli bir bileşeni olması ve özellikle HT başta olmak üzere diğer vasküler risk faktörleriyle de yakın ilişkisi nedeniyle inme açısından dikkat çeken bir biyobelirteçtir (8,9,11-15). Hiperürisemi ile inme riski arasındaki ilişkinin meta-analizlerle desteklendiği; akut iskemik inmede ise serum ürik asit düzeylerinin prognozla ilişkisinin doğrusal olmayıp cinsiyet farklılığı da gözetilerek J-şekilli veya U şekilli paternler gösterebileceği bildirilmiştir (16,17). Bu durum, ürik asidin bir yandan metabolik disfonksiyon, inflamasyon ve vasküler kırılganlıkla ilişkili zararlı etkiler sergilemesi ve klasik vasküler risk faktörleriyle güçlü bir etkileşim içinde bulunması, diğer yandan oksidatif stres yanıtlarını modüle edebilen ve endojen antioksidan özellikler aracılığıyla nöroprotektif etki gösterebilen çift yönlü biyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (7–9,11–15,18).

Ürik asit ile inme prognozu arasındaki doğrusal olmayan bu ilişkinin, intravenöz doku plazminojen aktivatörü (IV-tPA) sonrası klinik sonlanımlarda da izlenmesi, ürik asidin tedavi sonrası prognozla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (19–21).

Ürik asit düzeyleri sirkadiyen ritme bağlı olarak sabah saatlerinde yükselip akşam düşüş göstermektedir, bu sirkadiyen varyasyonlar, inmede etkili vasküler risk faktörlerinin zaman bağımlı dalgalanmaları ve iskemik inmenin ortaya çıkış zamanı ile tPA sonrası prognoz ve klinik sonlanımlarda gözlenen zaman farklılıkları birlikte ele alındığında; biyobelirteç–klinik etkileşimlerinde zaman da önemli belirleyici rol oynayabilir (4-6,22,23).

Bu çerçevede çalışmamız, ürik asidin prognostik etkisinin sabit bir biyobelirteç etkisinden ziyade, hastanın vasküler ve metabolik zeminiyle birlikte zamansal açıdan değişkenlik gösterip göstermediğini araştırmayı hedeflemiştir. Özellikle sirkadiyen ritmin vasküler fizyoloji ve akut serebrovasküler olayların zamanlaması üzerindeki bilinen etkileri dikkate alındığında (4-6), zamanın ürik asidin klinik etkisini modifiye eden bir faktör olup olmadığı temel araştırma sorularından biri olarak ele alınmıştır. Bu bağlamda, ürik asidin kendi metabolik döngüsünün ve inmenin sirkadiyen zamanlamasının birlikte değerlendirilmesinin, trombolitik tedavi sonrası prognoz üzerindeki olası etkileşimleri ortaya koyabileceği varsayılmıştır (4-6, 22).

Çalışmamızda, IV-tPA uygulanan akut iskemik inme hastalarında inmenin sirkadiyen başlangıç zamanı, kapı-iğne süresi ve bazal serum ürik asit düzeyleri arasındaki olası etkileşimin; tromboliz sonrası kısa ve uzun dönem klinik prognoz, hemorajik transformasyon, mortalite ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT İSKEMİK İNMENİN TANIMI VE ÖNEMİ

Akut iskemik inme, inme tipleri içerisinde en sık görülen olup beyin damarlarında ani oklüzyon sonucu belirli bir beyin bölgesinin perfüzyonunun bozulması ve buna bağlı nörolojik fonksiyon kaybı ile karakterize, acil müdahale gerektiren nörolojik bir durumdur (1,2). Günümüzde inmenin yalnızca klinik belirtiler üzerinden tanımlanması yetersiz kabul edilmektedir, modern yaklaşımlar merkezi sinir sistemi hücre ölümünü gösteren nörogörüntüleme veya patolojik bulguları da tanı kriterlerine dahil etmektedir (1). Bunlar gözönüne alındığında akut iskemik inme, klinik semptomlarla birlikte merkezi sinir sistemi enfarktını ifade eder (1). Akut iskemik inme, yüksek gelirli ülkelerde her beş kişiden birini, düşük gelirli ülkelerde ise her iki kişiden birini etkilemekte; ölüm nedenleri arasında ikinci, kalıcı sakatlık nedenleri arasında ise ilk sırada yer almaktadır (1).

2.2 AKUT İSKEMİK İNMEDE EPİDEMİYOLOJİ

Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Disease, GBD) Çalışması 2019 verilerine göre Türkiye'de inme insidansı yüz binde 154 (125.345 olgu), prevalansı ise yaklaşık %1,3 (1.080.380 olgu) olarak bildirilmiştir (24). Aynı yıl inme ilişkili ölüm sayısı 48.947 olup, ölüm ve sakatlığa bağlı kaybedilen yaşam yılı 993.082 yıl olarak tahmin edilmiştir. Olguların %17,4'ü 50 yaş altında, %58,5'i 70 yaş altında görülmüş ve hastaların %54,3'ünü kadınlar oluşturmuştur (24). GBD 2019 verilerine göre, Türkiye'de her yıl yaklaşık 81.500 yeni akut iskemik inme olgusu ortaya çıkmakta ve bu olgular tüm inmelerin üçte ikisinden fazlasını oluştururken, aynı yıl inme sonrası yaşamını sürdüren hasta sayısı ülkemizde 838 bini, küresel ölçekte ise 77 milyonu aşmaktadır (24).

Mevcut durumun yanı sıra projeksiyon çalışmaları verilerine göre, iskemik inme insidansının 2020–2030 yılları arasında tüm yaş gruplarında ve farklı sosyo-demografik indeks düzeylerinde de artış göstereceği öngörülmektedir (2).

2.3. AKUT İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

İskemik inmeye sebep olabilecek değiştirilemez risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet ve genetik yatkınlık yer almakta iken; başlıca HT, DM, HL, sigara, fiziksel inaktivite inmenin modifiye edilebilir risk faktörlerini oluşturmaktadır (3). Bunun yanı sıra inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, çevresel faktörler ve genetik polimorfizmler de inme riskine katkıda bulunan ek unsurlar olarak tanımlanmıştır (3).

Son yıllarda ürik asit, inme riskinde rol oynayan potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Meta-analizler, hiperüriseminin inme insidansı ve mortalitesi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve majör vasküler risk faktörleri kontrol edildiğinde dahi bu ilişkinin sürdüğünü göstermektedir (25). Ayrıca serum ürik asit düzeylerinin, HT, DM, cinsiyet ve yaş gibi klasik risk faktörleriyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (11,12, 16). Bu bulgular, ürik asit düzeylerinin inme risk değerlendirmesinde dikkate alınmasının gerektiğini düşündürmektedir.

2.3.1. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri

2.3.1.1. Yaş: İnme, ileri yaşlarda daha sık görülen bir hastalık olup, 55 yaşından sonra her on yıllık dönemde insidansının yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir (26). İskemik inmenin ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 69 yıl olmakla birlikte, son yıllarda 20–54 yaş grubunda inme sıklığında belirgin bir artış gözlenmiştir (3,26,27). Bu artışın, özellikle hafif klinik tabloların gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle daha erken tanınmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (3). Cinsiyet ile inme riski arasındaki ilişki yaşa bağımlı olup, üreme çağında gebelik, postpartum dönem ve hormonal kontraseptif kullanımı kadınlarda iskemik inme riskini artırırken, erkeklere oranla daha uzun yaşam süresi toplam inme yükünün kadınlarda daha yüksek görülmesine yol açmaktadır (3,27).

Yaş, bağımsız bir risk faktörü olmasının yanı sıra HT, DM ve serum ürik asit düzeyleri gibi vasküler risk belirteçlerini etkileyerek inme riskinin kümülatif artışına katkıda bulunmaktadır. Geniş ölçekli bir kohort çalışmada serum ürik asit düzeylerinin orta ve ileri yaşlı bireylerde hızlanmış yaşlanma ile doğrusal ilişkili olduğu ve yaşlanma süreciyle ilişkili biyolojik bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (28).

2.3.1.2. Cinsiyet: **"**MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monograph**"** (MORGAM) Projesi kapsamında 18 Avrupa popülasyonunun izlendiği geniş çaplı bir çalışmada, cinsiyetin inme riskinde belirgin rol oynadığı; yaş artışının kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek inme riskiyle ilişkili olduğu ve HDL kolesterolün koruyucu etkisinin kadınlarda daha güçlü olduğu bildirilmiştir (29). İnme riski ile cinsiyet arasındaki ilişki yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Genç yaş gruplarında kadınların inme riski erkeklerle benzer düzeyde, hatta bazı dönemlerde daha yüksek olabilirken; ileri yaşlarda göreceli inme riskinin erkeklerde hafif düzeyde arttığı görülmektedir (3).

2.3.1.3. Genetik Faktörler ve Etnik Köken: Genetik yatkınlık ve etnik köken, inme riskini şekillendiren önemli belirleyiciler arasında yer almakta olup, popülasyonlar arasında gözlenen inme insidansı ve klinik sonuç farklılıklarının bir kısmı bu faktörlerle açıklanmaktadır. Genetik faktörler, doğrudan etkilerinin yanı sıra gen–çevre etkileşimleri yoluyla kısmen değiştirilebilir özellik gösterebildiğinden, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörlerinin kesişiminde değerlendirilmektedir (3). Monogenik hastalıklar (ör. CADASIL), inmenin klinik tablonun bir parçası olduğu bozukluklar (ör. orak hücreli anemi), yaygın polimorfizmler (ör. 9p21) ve geleneksel risk faktörlerinin genetik alt yapısı, inme patogenezinde rol oynayan başlıca genetik mekanizmalar arasında yer almaktadır (3,30-32). "Genome-wide association study" (GWAS) tabanlı analizler, iskemik inmenin kalıtsallığının özellikle büyük damar tıkanıklığı ve kardiyoembolik alt tiplerde belirgin, küçük damar hastalığında ise daha sınırlı olduğunu göstermektedir (32).

MORGAM projesi verileri, klasik risk faktörlerinin inme riskine katkısının yaş, cinsiyet ve bölgelere göre değişkenlik gösterdiğini ortaya koyarak, popülasyonlar arası heterojenitenin genetik ve etnik farklılıklarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (29).

2.3.2. Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri

2.3.2.1. Hipertansiyon: HT, inme dahil kardiyovasküler hastalıklar için en önemli ve en yaygın modifiye edilebilir risk faktörü olup, kan basıncı düzeyleri ile inme riski arasında güçlü, doğrusal ve sürekli bir ilişki bulunmaktadır (3,33). INTERSTROKE çalışmasında hipertansiyon, en güçlü inme risk faktörü olarak tanımlanmış ve inmelerin yaklaşık %54'ünün hipertansiyona atfedilebileceği gösterilmiştir (34).

Kan basıncı regülasyonu sirkadiyen ritimden etkilenmekte olup, sabah saatlerinde artan sempatik aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan sabah kan basıncı piki, fizyolojik bir yanıt olmakla birlikte aşırı düzeylere ulaştığında inme riskiyle ilişkilendirilmektedir (4,5). Artmış bu pik; yaşlanma, hipertansiyon, glukoz metabolizma bozuklukları, alkol kullanımı, sigara ve psikolojik stres gibi inme ile ilişkili faktörlerle de bağlantılıdır (6). Bu durumun klinik yansıması olarak, sabah başlangıçlı inmelerde klinik şiddet ve prognoz üzerinde olumsuz etkileri olabileceği; sirkadiyen ritim bozukluklarının trombolitik tedaviye yanıt ve hemorajik komplikasyonlar üzerindeki etkilerinin ise halen araştırılmakta olduğu bildirilmiştir (22).

HT ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki, inme riskinin modülasyonunda ek bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Geniş ölçekli çalışmalarda serum ürik asit düzeylerinin ≥5 mg/dl olmasının HT gelişimiyle anlamlı ilişkili olduğu; özellikle genç bireylerde endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres ve renin-anjiotensin-aldosteron sistem aktivasyonu üzerinden bu ilişkinin güçlendiği gösterilmiştir (11,12). REGARDS kohort analizinde ise hiperürisemi ile inme arasındaki ilişkinin, dirençli HT varlığı dikkate alındığında büyük ölçüde zayıfladığı ve bu ilişkinin esasen ağır hipertansif yük aracılığıyla ortaya çıktığı bildirilmiştir (13). Geniş ölçekli meta analiz verileri, yüksek serum ürik asit düzeylerinin yeni HT gelişim riskini artırdığını ve ürik asit düşürücü tedavilerin kan basıncı üzerine potansiyel yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir (12).

2.3.2.2. Diyabetes Mellitus: DM, iskemik inme için en iyi tanımlanmış modifiye edilebilir risk faktörlerinden biridir (3). Northern Manhattan Çalışması'na göre diyabet varlığı iskemik inme riskini yaklaşık 2,5 kat artırmakta olup, diyabet süresindeki her ek yıl için riskte yaklaşık %3'lük ilave artış izlenmesi, diyabetin inme riski üzerindeki etkisinin yalnızca varlığıyla değil süresiyle de belirlendiğini göstermektedir (35).

Diyabet–inme ilişkisi; endotel disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres, hiperglisemi ve dislipidemi aracılığıyla gelişen proaterosklerotik ve protrombotik bir zeminle açıklanmakta olup, diyabetli bireylerde inme sonrası prognozun daha kötü seyretmesi ve rekürren inme riskinin artması, bu hasta grubunda risk faktörlerinin agresif ve multidisipliner biçimde yönetilmesini gerekli kılmaktadır (10,36).

Akut iskemik inme sırasında sık görülen hipergliseminin, infarkt hacmini artırabileceği, penumbranın kurtarılmasını sınırlayıp, pıhtılaşmayı artırarak fibrinolitik yanıtı baskılamakta olabileceği ve bu durumun IV tPA'nın etkinliğini azaltarak hemorajik transformasyon ve kötü prognoz riskini yükseltebileceği bildirilmektedir (36).

DM tanısı olmayan ancak insülin direnci bulunan bireylerde de inme riskinin arttığı; insülin direncinin diyabetten bağımsız olarak endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve trombozu hızlandırarak inflamasyon, oksidatif stres ve nöronal hasar yoluyla daha kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). İnsülin direnci, metabolik sendrom, obezite ve hiperürisemi arasındaki yakın ilişki, serum ürik asidin hem diyabet gelişimi hem de inme riski açısından bağımsız bir belirteç ve olumsuz prognoz göstergesi olarak öne çıkmasına katkı sağlamaktadır (8,9,14,15,37).

Glukoz metabolizması sirkadiyen ritmin etkisi altında olup gün içinde değişkenlik gösterirken, tip 2 diyabetli hastalarda sabah saatlerinde ortaya çıkan hiperglisemi (dawn fenomeni) artmış hepatik glukoz üretimi ile kortizol, büyüme hormonu ve norepinefrin gibi karşıt düzenleyici hormonların artmış etkisiyle ilişkilidir (38).

Sirkadiyen metabolik dalgalanmalar, sabah başlangıçlı inmelerin daha kötü prognoz göstermesiyle ilişkilendirilen mekanizmalar arasında yer almakta olup, diyabetin inme patofizyolojisi ve prognozu üzerindeki çok yönlü etkisini desteklemektedir.

2.3.2.3. Dislipidemi: Dislipidemi ile kardiyovasküler mortalite ve iskemik inme arasında uzun süredir bilinen doğrusal ve doza bağımlı bir ilişki bulunmaktadır (39–41). Dislipidemi; LDL (low-density-lipoprotein), HDL (high-density-lipoprotein), total kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki bozuklukları kapsamaktadır. Özellikle LDL-kolesterol yüksekliği majör vasküler patolojiler üzerinde belirleyici etkiye sahiptir (42,43). Bu etkilerin, lipit metabolizmasının vasküler sistem üzerindeki etkilerinin yalnızca aterosklerozla sınırlı olmayıp, hücresel membran düzeyinde biyofiziksel değişiklikleri de içerebileceğini düşündürdüğü bildirilmektedir (44)

Geniş ölçekli kohortlar ve randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği meta-analizlerde, yüksek LDL-kolesterol düzeylerinin iskemik inme riskini anlamlı olarak artırdığı, düşük LDL düzeylerinde ise hemorajik inme riskinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi bulunduğu; buna paralel olarak lipid düşürücü tedavilerin genel olarak iskemik inmeye karşı koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (3,41).

HDL-kolesterol düşüklüğü, antiaterojenik mekanizmaların zayıflaması yoluyla ateroskleroz ve iskemik inme riskini artırmakta; buna karşın aşırı yüksek HDL düzeylerinin de tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite ve inme riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (45,46). Serum ürik asit düzeyleri için de, HDL-kolesterolden bağımsız olarak hem düşük hem de yüksek değerlerin olumsuz prognozla ilişkili olduğu iki uçlu bir risk paterni bildirilmektedir (16,17). Bu nedenle HDL-kolesterol ve serum ürik asit için optimal aralıkların korunması inme prognozu açısından önem taşımaktadır. Genel olarak dislipidemilerin etkin yönetimi, serebrovasküler hastalıkların önlenmesi ve prognozunun iyileştirilmesinde vazgeçilmez bir hedef olarak değerlendirilmektedir.

2.3.2.4. Kardiyak Hastalıklar: Kardiyovasküler hastalıklar küresel mortalitenin önde gelen nedeni olup, 1990–2021 döneminde bu hastalıklara bağlı ölümler %57 artmış; bu yükün temel bileşenleri olan iskemik kalp hastalığı ve inme arasındaki yakın ilişki klinik açıdan önem taşımaktadır (47). Kardiyoembolizm, iskemik inmelerin en az %20'sini oluşturarak daha ağır klinik seyirle ilişkilendirilmektedir (31,47,48).

Atriyal fibrilasyon başta olmak üzere kapak hastalıkları, akut miyokard enfarktüsü, endokardit, kardiyak girişimler ve bazı monogenik kardiyak hastalıklar kardiyoembolik inmenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (31,47,48).

Kardiyoembolik inmeler ani başlangıçlı, ağır nörolojik defisitli ve kortikal tutulum eğilimli olup, görüntülemede geniş veya çoklu infarkt alanları ve hemorajik transformasyon daha sık izlenmektedir (48,49). Akut tedavi yaklaşımı etyolojiye göre değişmemekle birlikte, sekonder korunmada kardiyoembolik inmelerde antikoagülasyon temel tedavi stratejisidir (48). Yaşlanan nüfusla birlikte kardiyak hastalıklar ve inme giderek artan bir ikili tehdit oluşturmaktadır (48,50). Kardiyovasküler komorbiditesi olan inme hastalarında prognozun daha olumsuz seyretmesi bu grupta risk belirleyicilerinin dikkatle değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (48,50).

2.3.2.5. Sigara ve Alkol: Sigara ve alkol tüketimi, serebrovasküler hastalıklar açısından önemli modifiye edilebilir risk faktörleri arasında yer almaktadır (3). Bu faktörlerin inme riski üzerindeki etkileri kullanım miktarı ve süresi, cinsiyet ve inme alt tipine göre değişkenlik göstermektedir (3). Sigara kullanımı tüm inme tipleri için bağımsız bir risk faktörüdür (3). Özellikle kadınlarda subaraknoid kanama riskini yaklaşık beş kat, iskemik inme riskini ise iki kattan fazla artırmaktadır (3,51). Alkol tüketimi ile inme riski arasındaki ilişki miktar ve inme alt tipine bağlıdır (3,52-54). Düşük düzeyde alkol alımının sınırlı koruyucu etki gösterebildiği bildirilmekle birlikte, yüksek ve yoğun alkol tüketimi özellikle iskemik ve hemorajik inme riskini artırmakta ve HT gelişimi ile kontrolsüz seyri üzerinden serebrovasküler riski belirgin biçimde yükseltmektedir (3,52-54).

Sigara ve alkol, yalnızca doğrudan inme riskini artırmakla kalmayıp inflamasyon, oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon üzerinden aterosklerotik süreci hızlandırmakta; serum ürik asit düzeyleriyle ilişkileri yoluyla HT ve diğer vasküler risk faktörleriyle birlikte serebrovasküler riskte kümülatif artışa katkıda bulunabilmektedir (12,55,56).

2.4. İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİK SINIFLAMA

İskemik inmenin etiyolojisi heterojendir. Farklı patofizyolojik mekanizmaların ve risk faktörlerinin değişen kombinasyonları her hastada farklı klinik tabloların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Etiyolojik sınıflamanın temel amacı, klinik uygulamalar ve bilimsel araştırmalarda karşılaştırılabilirliği ve standardizasyonu sağlamak; tedavi planlaması ve sekonder korunma stratejilerinin belirlenmesine rehberlik etmektir (57). İnme etiyolojisinin belirlenmesinde fenotipik ve nedensel olmak üzere iki ana yaklaşım kullanılmaktadır. Fenotipik sınıflamalar, ASCOD (Ateroskleroz, Küçük damar hastalığı, Kardiyak patoloji, Diğer nedenler, Diseksiyon) gibi birden fazla olası etiyolojinin eşzamanlı kodlanmasına olanak tanırken; nedensel sınıflamalar TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) ve CCS (Causative Classification System) sistemlerinde olduğu gibi baskın tek bir etiyolojik nedenin tanımlanmasını amaçlamaktadır (57,58). Bin dokuz yüz doksan üç yılında tanımlanan TOAST sınıflaması, günümüzde hem klinik pratikte hem de akademik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (58).

TOAST sınıflamasına göre etyolojiler 5 kategoride incelenmektedir:

1. Büyük arter aterosklerozu
2. Kardiyoembolizm
3. Laküner enfarkt (küçük damar oklüzyonu-küçük damar hastalığı)
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme
5. Nedeni belirlenemeyen (birden fazla olası sebep, yetersiz ya da hatalı değerlendirme)

2.4.1. Büyük Arter Aterosklerozu

İskemik inmelerin yaklaşık %15–40'ı büyük arter aterosklerozuna bağlı gelişmekte olup, bu oran kullanılan tanımlama ve dahil edilen damar segmentlerine göre değişkenlik göstermektedir (57).

İntrakraniyal internal karotis arter, orta serebral arterin M1–M2 segmentleri, anterior serebral arterin A1 segmenti ile vertebrobaziler sistem tutulumu büyük damar aterosklerozu kapsamında değerlendirildiğinde, bu etiyoloji akut iskemik inmelerin yaklaşık %24–38'ini oluşturmakta; daha distal segmentlerin dahil edilmesiyle oran %46'ya kadar çıkabilmektedir (57,59).

Büyük arter aterosklerozunda inme, çoğunlukla aterom plak rüptürü ve arterden artere emboli yoluyla, daha nadiren ise ileri stenozlara bağlı hemodinamik yetersizlik sonucu gelişmektedir (59,60). Görüntülemede korona radiata veya sentrum semiovale düzeyinde borderzone infarktların izlenmesi ile aynı arter sulama alanında son bir ay içinde geçici iskemik atak ya da inme öyküsü, %50'nin üzerinde stenoz, plak ülserasyonu veya trombüs varlığı büyük arter aterosklerozu lehine kabul edilmektedir (57).

2.4.2. Kardiyoembolizm

İskemik inmelerin yaklaşık %25–35'i kardiyo-aortik kaynaklı embolilere bağlıdır (57). Kardiyak emboli nedenleri yüksek ve düşük riskli kaynaklar olarak sınıflandırılmakta; atriyal fibrilasyon, kapak patolojileri, intrakardiyak trombüs ve dilate kardiyomiyopati yüksek riskli nedenler arasında yer alırken, patent foramen ovale, atriyal septal anevrizma ve kompleks aort plakları daha düşük riskli kabul edilmektedir (57).

Kardiyoembolik inmeler genellikle ani başlangıçlıdır, birden fazla vasküler alanı tutabilir ve MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)'de saçılmış infarkt paterni, hemorajik transformasyon veya eşlik eden sistemik embolizm ile karakterizedir (57,61). Kardiyoembolik etiyoloji tanısı için büyük arter aterosklerozunun dışlanması ve yüksek riskli kardiyak kaynakların gösterilmesi amacıyla vasküler görüntüleme, ekokardiyografi ve uzun süreli ritim monitörizasyonu gereklidir (61,62).

Kardiyoembolik inmelerin önlenmesinde temel yaklaşım oral antikoagülasyondur. Seçilmiş hasta gruplarında sol atriyal apendiks kapatma ve kateter ablasyonu gibi girişimsel yöntemler de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (57,61).

2.4.3. Laküner İnme (Küçük Damar Hastalığı)

Küçük damar hastalığı, tüm inmelerin yaklaşık %15–30'undan sorumlu olup, başta orta serebral arter, baziler arter ve distal vertebral arterlerden çıkan penetran arterleri etkilemektedir (57). Serebral küçük damar hastalığı, beyindeki küçük arter ve perforan damarları tutan patolojik süreçler sonucu laküner inmelerin gelişmesine yol açan temel mekanizmadır. Bu inmeler derin beyaz cevher, bazal ganglionlar veya pons düzeyinde yerleşen 2–15 mm çapındaki enfarktlarla karakterizedir (63,70). Bu damarların ana arterlerden dik açıya yakın çıkış göstermeleri, hemodinamik stres ve hipertansif hasara yatkınlıklarını artırmaktadır (64).

Küçük damar hastalığı patogenezinde, yaşlanma ile ilişkili amiloid tip ile HT, DM ve yaş gibi vasküler risk faktörleriyle ilişkili non-amiloid tip olmak üzere iki temel alt tip tanımlanmıştır (64). Klinik olarak laküner sendromlar saf motor, saf duyusal, motor-duyusal, ataksik hemiparezi ve beceriksiz-el-dizarti tabloları ile kortikal bulgular olmaksızın ortaya çıkabilmekle birlikte, bu sendromlar her zaman laküner infarktlarla birebir örtüşmeyebilir (57,65).

Güncel çalışmalar, serebral küçük damar hastalığı patogenezinde endotel hasarı ve kan–beyin bariyeri (KBB) bozulmasının merkezi rol oynadığını; yaşlanma, oksidatif stres, genetik faktörler ve hipertansiyonun tetiklediği endotelyal inflamasyonun damar duvarında yapısal değişikliklere ve lümen daralmasına yol açtığını göstermektedir (65,66). Laküner inmelerde antiplatelet tedavi nüks riskini azaltmakta; sekonder korunma kapsamında kan basıncı kontrolü (<130 mmHg), glisemi ve lipid regülasyonu, sigaranın bırakılması, kilo kontrolü ve düzenli fiziksel aktivite önerilmektedir (65).

2.4.4. Diğer Sebebi Belirlenen Etiyolojiler

Diğer sebebi belirlenen etiyolojiler, tüm iskemik inmelerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (57). Bu grup özellikle genç erişkinlerde daha heterojen olup; arter diseksiyonu, hiperkoagülabilite sendromları, santral sinir sistemi vaskülitleri, travma, enfeksiyöz arteritler, mitokondriyal hastalıklar, serebral amiloid anjiyopati, romatizmal kapak hastalığına bağlı kardiyoembolik olaylar ile nadiren Moyamoya ve diğer vaskülopatileri içermektedir (67).

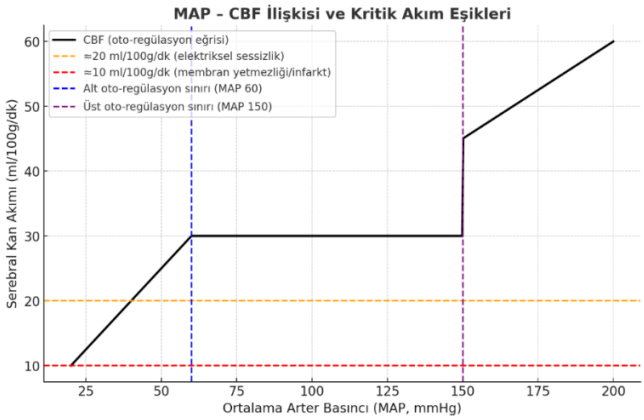
Genç erişkinlerde iskemik inmenin etiyolojisi çoğu zaman birden fazla olası mekanizma içermekte olup, tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen etiyolojik belirsizlik devam edebilmektedir. Bu durum, uygun sekonder korunma ve uzun dönem prognozun öngörülebilmesi için kapsamlı ve bireyselleştirilmiş tanısal değerlendirme gerekliliğini ortaya koymaktadır (68).

2.4.5. Sebebi Belirlenemeyen Etiyolojiler

Kriptojenik inmeler, iskemik inmelerin yaklaşık %15–40'ını oluşturmaktadır (57). Bu grubun önemli bir kısmında embolik mekanizma ön plandadır (57). Kaynağı belirsiz embolik inme (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS), laküner olmayan infarkt varlığında majör kardiyoembolik kaynaklar ve anlamlı arteriyel stenozların dışlandığı özgün bir alt grup olarak tanımlanmaktadır (57). Bu gruba ayrıca birden fazla olası etiyolojinin bulunduğu veya yetersiz araştırma nedeniyle nedenin saptanamadığı olgular da dahil edilmektedir. ESUS, tüm iskemik inmelerin yaklaşık altıda birini oluşturmaktadır (69). Genellikle daha genç, daha hafif klinik tabloya sahip ve klasik vasküler risk faktörleri daha az olan hastaları tanımlar (69).

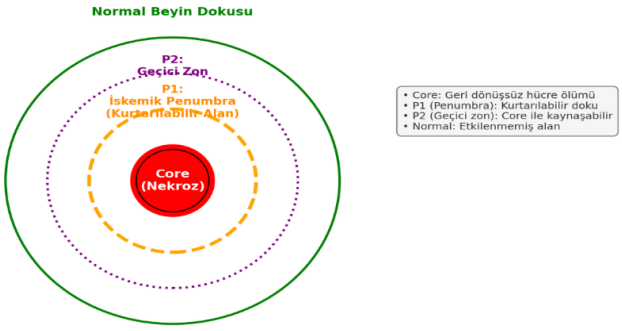
2.5 İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ

Beyin, yüksek enerji gereksinimi nedeniyle sürekli ve dengeli bir kan akımına bağımlıdır. Sistemik perfüzyonun azalması, şiddetli stenoz veya damar oklüzyonu serebral perfüzyonda düşüşe yol açabilir. Normal koşullarda serebral kan akımı, ortalama arter basıncının (Mean Arterial Pressure, MAP) 60–150 mmHg aralığında oto-regülasyon ile sabit tutulmaktadır. Bu sınırların dışında oto-regülasyon kaybolur ve serebral kan akımı basınca pasif olarak bağımlı hale gelir; düşük basınçlarda iskemi, yüksek basınçlarda ise ödem ve hemorajik komplikasyonlar gelişir (70). Nöronal canlılığın kritik eşikleri serebral kan akımı düzeyleriyle tanımlanmaktadır. Akımın 20 ml/100 g/dk'nın altına düşmesiyle elektriksel aktivite kaybolurken, 7–10 ml/100 g/dk'nın altındaki değerlerde membran pompa yetmezliği gelişir ve geri dönüşsüz hücre ölümü başlar (71) (Şekil 1).



Şekil-1: Ortalama arter basıncı (Mean Arterial Pressure, MAP) ile serebral kan akımı (Cerebral Blood Flow, CBF) arasındaki ilişki ve kritik eşikler

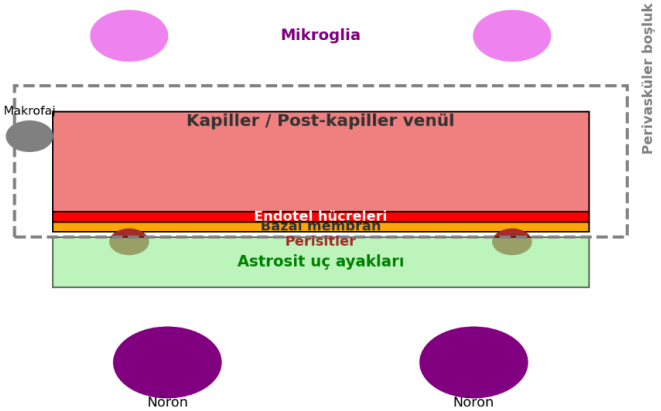
Bu eşikler akut iskemik inmede hasarın yayılımını belirler (70,71). Serebral iskemi prototipinde üç bölge tanımlanır: infarkt çekirdeği (core), kan akımının kritik düzeyin altına indiği ve hücre nekrozunun geliştiği alan; iskemik penumbra, core'un etrafında enerji rezervleri sayesinde hücre ölümünün geciktiği, metabolik olarak aktif fakat elektriksel olarak sessiz olan ve zamanında reperfüzyon sağlanırsa kurtarılabilen doku; ve geçici zon (oligemi alanı), core ve penumbra arasında yer alan ve kan akımı kısa sürede düzelmezse core ile birleşebilen bölgedir (70,71) (Şekil 2). Bu dinamik yapılar arasındaki denge, akut iskemik inmelerde tedavi penceresinin ve zamanlamasının biyolojik temelini oluşturur (70).



Şekil-2: İskemik inmede core, penumbra ve geçici zon bölgeleri

Kan akımının normalin yaklaşık %30-40'ının üzerinde kaldığı durumlarda doku iskemik olmakla birlikte henüz infarkt gelişmemiştir (70). Bu fizyopatolojik pencere akut iskemik inme yönetiminde "zaman beyindir" (time is brain) ilkesinin temelini oluşturmaktadır (70).

İskeminin süresi ve şiddetine bağlı olarak beyinde birbirine paralel ilerleyen süreçler aktive olur; bunlar bazı durumlarda nöroprotektif, çoğu zaman ise hasarı artırıcı etki gösterir (72). Akut iskemik inmelerde hasar yalnızca nöronlarla sınırlı olmayıp nörovasküler ünitenin de (NVÜ) yani KBB'nin de tüm bileşenlerini içerir. NVÜ veya KBB; endotel hücreleri, perisitler, astrosit uç ayakları, nöronlar, bazal membran ve mikroglia arasındaki yapısal ve işlevsel bütünlüğü ifade ederek serebral kan akımı, metabolizma ve bariyer fonksiyonlarının koordinasyonunu sağlar (72,73) (Şekil 3).



Şekil-3: Nörovasküler Ünite (NVÜ) şematik gösterim

İskemi sırasında azalan arteriyel kan akımı, endotel hücrelerinde enerji yetmezliğine yol açarak tight junction bütünlüğünü bozar ve KBB geçirgenliğini artırır (73,74). Matriks metalloproteinazların (özellikle MMP-2 ve MMP-9) aktivasyonu bazal membran yıkımına neden olurken, perisitlerde adenozin trifosfat (ATP) yetersizliğiyle gelişen tonik kasılma reperfüzyonu zorlaştırabilir (72,74). Astrosit uç ayaklarında şişme ve glutamat geri alımının bozulması eksitotoksisiteyi artırırken, mikroglia ve immün hücre aktivasyonu inflamatuvar yanıtı derinleştirir. Bu süreçler sonucunda iskemik doku hasarı yalnızca nöronal kayıpla sınırlı kalmayıp, damar, glial ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinin eşzamanlı disfonksiyonu ile oluşur (71-74).

Akut iskemik inmede infarkt core bölgesinde geri dönüşsüz nekroz gelişirken, penumbra dokusunun kaderini glutamat aracılı eksitotoksisite, kalsiyum aşırı yüklenmesi ve özellikle iskemi–reperfüzyon sırasında artan oksidatif stres belirler (71). Serbest radikallerin aşırı üretimi nöronal membran, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına yol açarak inflamasyonu tetikler ve penumbra dokusunun infarkta dönüşmesine katkıda bulunur (71,72).

2.6. İNME HASTALARININ YÖNETİMİ

Trombolitik tedavi uzun süredir akut trombozun yönetiminde kullanılmaktadır. IV tPA veya ülkemizde kullanılan formu olan Alteplaz başlangıçta akut koroner sendrom tedavisinde uygulanırken, 1990'ların ortalarında akut iskemik inme tedavisinde de onay almıştır (75). Akut iskemik inme hastaları ayrıntılı nörolojik muayene ve uygun kranial görüntüleme sonrasında uygun tedaviler açısından değerlendirilmelidir (21). Nörolog tarafından yapılan değerlendirme sonrasında hastaların eğer IV tPA tedavisine uygunlukları mevcutsa vakit kaybedilmeden tedavi uygulanmalıdır, bunun yanı sıra müdahale edilebilir bir büyük damar oklüzyonu mevcutsa yine vakit kaybedilmeden anjiyo ünitesine mekanik trombektomi amacıyla yönlendirilmelidirler (20,21). Akut tedaviler için uygunluk kriterlerini sağlamayan hastalar geleneksel tedaviler ile izlenmek amacıyla nöroloji servis veya nöroloji yoğun bakım ünitesine interne edilmelidirler (20,21,75).

2.6.1. İntravenöz Trombolitik Tedavi

Bilgisayarlı tomografide (BT) hemoraji saptanmayan olgular IV tPA açısından değerlendirilmelidir. Mutlak kontrendikasyonlar; semptom başlangıcından itibaren 4,5 saatin aşılması, BT'de intrakraniyal kanama varlığı, trombosit sayısının <100.000/mm³ olması ve koagülasyon bozukluğunu düşündüren INR >1,7 veya aPTT >40 sn saptanması olarak değerlendirilirken, geniş hipodens alan varlığı ve kontrolsüz HT (>185/110 mmHg) ise yüksek riskli durumlar olarak değerlendirilir (20,21).

Ülkemizde Alteplaz 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) dozunda uygulanmakta olup, dozun %10'u IV bolus, kalan kısmı 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır (20,21,76). Hastalara tedavi sonrası ilk 24 saat antitrombotik-antikoagulan verilmez ve yakın nörolojik izlem altında tutulurlar; tedavi öncesi ve sonrasında inme şiddeti açısından NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ile değerlendirilir (21) (Tablo 1).

Tablo 1: NIH İnme Skoru

Başlık	Skorlama
1a. Bilinç düzeyi	0 = Uyanık 1 = Uyarı ile açılır 2 = Zor uyanır 3 = Yanıtsız
1b. Sorulara yanıt	0 = Doğru 1 = Birini yanlış 2 = İkisini yanlış
1c. Komutlara yanıt	0 = Doğru 1 = Kısmen doğru 2 = Yanlış
2. Göz hareketleri	0 = Normal 1 = Kısmi parezi 2 = Tam parezi
3. Görme alanı	0 = Normal 1 = Kısmi kayıp 2 = Hemianopsi 3 = Körlük
4. Yüz kasları	0 = Normal 1 = Hafif 2 = Parsiyel 3 = Tam paralizi
5a. Kol motor (sağ)	0-4 puan
5b. Kol motor (sol)	0-4 puan
6a. Bacak motor (sağ)	0-4 puan
6b. Bacak motor (sol)	0-4 puan
7. Ataksi	0 = Yok 1 = Tek ekstremite 2 = İki ekstremite
8. Duyu	0 = Normal 1 = Hafif kayıp 2 = Şiddetli kayıp
9. Dil	0 = Normal 1 = Hafif afazi 2 = Şiddetli afazi 3 = Tam afazi
10. Dizartri	0 = Normal 1 = Hafif 2 = Anlaşılmaz
11. Neglekt	0 = Yok 1 = Hafif 2 = Şiddetli

Bununla birlikte NIHSS skorunun 0 olması inmenin dışlandığı anlamına gelmediğinden, özellikle hafif ve arka sistem inmelerinde klinik değerlendirme dikkatle yapılmalıdır (77). WAKE-UP çalışmasında, başlangıç zamanı bilinmeyen akut iskemik inme hastalarında MRG'de DWI–FLAIR (Diffusion Weighted Imaging- Fluid Attenuated Inversion Recovery) uyumsuzluğu kriterine göre seçilen olgulara IV tPA uygulanmış ve 90. günde fonksiyonel iyileşme oranı plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (%53,3'e karşı %41,8) (78). Bu bulgular doğrultusunda European Stroke Organisation (ESO) 2021 kılavuzu, başlangıç zamanı bilinmeyen olgularda DWI–FLAIR uyumsuzluğu veya difüzyon–perfüzyon görüntüleme ile seçilmiş hastalarda IV tPA'nın yarar sağladığını belirtmektedir (79). Kılavuzda ayrıca laküner inmelerde kanıtın sınırlı olmasına rağmen IV tPA tedavisinin dışlanmaması, büyük damar oklüzyonlarında uygun hastalarda mekanik trombektomi öncesi köprüleme stratejisinin değerlendirilmesi ve ileri yaş, hafif inme veya yüksek NIHSS skoruna sahip hastalarda bireysel değerlendirme ile tedavinin düşünülebileceği vurgulanmaktadır (79).

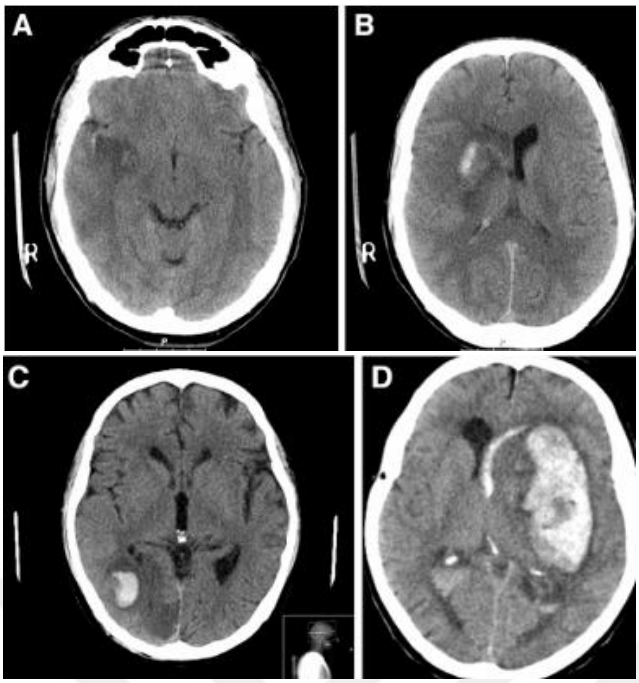
2.6.2. Trombolitik Tedavi Sonrasında Gelişebilecek Komplikasyonlar

Tedavi sonrası en ciddi komplikasyon semptomatik intrakraniyal hemoraji (sICH) olup başlıca morbidite ve mortalite nedenidir (80). sICH, tedaviden sonraki 36 saat içinde klinik kötüleşme veya ölümle ilişkili kanama olarak tanımlanmıştır (81,82). Sistemik hemoraji (%1–2) ve anjiyoödem (%5'e kadar) de diğer komplikasyonlar arasında görülebilmektedir (81,82). ESO 2021 kılavuzu ve geniş kapsamlı kohort çalışmalarında düşük trombosit sayısı, intrakraniyal hemoraji öyküsü, serebral mikrokanamalar, yaygın lökoaryozis, kardiyoembolik inme ile ilişkili klinik özellikler ve inme öncesi antiplatelet tedavi kullanımı sICH risk artışı ile ilişkilendirilmiş olup, bu bulgular mutlak dışlama ölçütü olarak kabul edilmemektedir (79,80).

Reperfüzyon sonrası intrakraniyal hemorajilerin sınıflandırılmasında kullanılan Heidelberg Kanama Sınıflaması, tüm kanama tiplerini kapsamakta; özellikle infarkt dokusunun ≥%30'unu kaplayan, belirgin kitle etkisi olan hematom (PH2) ve uzak hematomların kötü prognozla daha güçlü ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (83) (Tablo 2, Şekil 4).

Tablo 2: İntrakraniyal Hemorajilerin Anatomik Tanımlaması

Sınıf	Tip	Tanım
1	İnfarkt beyin dokusunun hemorajik transformasyon	
1a – HI1		Dağınık küçük peteşiler, kitle etkisi yok
1b – HI2		Birleşik peteşiler, kitle etkisi yok
1c – PH1		İnfarkt dokusunda hematom, <%30 alanı kaplar, belirgin kitle etkisi yok
2	İnfarkt dokusu içinde ve ötesinde intrakraniyal hemoraji	
PH2		İnfarkt dokusunun ≥%30'unu kaplayan, belirgin kitle etkisi olan hematom
3	İnfarkt dokusu dışındaki intrakraniyal/ekstrakraniyal hemoraji	
3a		İnfarkttan uzak parankimal hematom
3b		İntraventriküler hemoraji
3c		Subaraknoid hemoraji
3d		Subdural hemoraji



Şekil 4: Bilgisayarlı Tomografi Hemorajik Enfarkt Sınıflaması
A. Sağ temporal lobda HI tip 1. B. Sağ striatumda HI tip 2.
C. Sağ PCA alanında PH tip 1. D. Sol bazal ganglionda geniş PH tip 2, ventrikül içine kanama ve sağa orta hat kayması.
(Görseller, akut iskemik inmede reperfüzyon tedavisi sonrası intrakraniyal kanamaları tanımlayan Heidelberg kanama sınıflamasına dayalı olarak UpToDate® "Intracranial hemorrhage after reperfusion therapy for acute ischemic stroke" başlıklı eğitim içeriğinden uyarlanmıştır.)

Trombolitik tedavi sonrası gelişen sICH, iskemi–reperfüzyon hasarının bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (81,82,84). Gecikmiş reperfüzyonla iskemik dokuya oksijenin ani gelişi, aşırı serbest radikal üretimi ve inflamatuvar yanıtı tetikleyerek KBB bozulmasına, ödem ve hücresel hasarın artmasına yol açar (84-86). Bu süreç, penumbral hasar, iskemi genişlemesi, intrakraniyal kanama, malign ödem, nöbet gibi klinik tablolarla ilişkili olabilir (84).

Başarılı rekanalizasyona rağmen erken dönemde reperfüzyon hasarının beklenenden daha sık görülebileceği ve bunun tedavi sonrası klinik sonuçlardaki heterojenliği açıklayabileceği bildirilmektedir (87). IV tPA sonrası kötü prognozun tek mekanizmasının sICH olmadığı; erken nörolojik kötüleşmenin reoklüzyon ve yeni emboliler gibi süreçlerle de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (84).

Bu komplikasyonların yönetimi, NIHSS ve Modifiye Rankin Skalası (mRS) gibi objektif ölçütlerle yakın klinik izlem, hedeflenmiş müdahaleler ve uzun dönem sakatlığı azaltmayı amaçlayan kapsamlı rehabilitasyon yaklaşımlarını içeren çok yönlü bir strateji gerektirir (84-89).

Tablo 3: Modifiye Rankin Skalası (mRS)

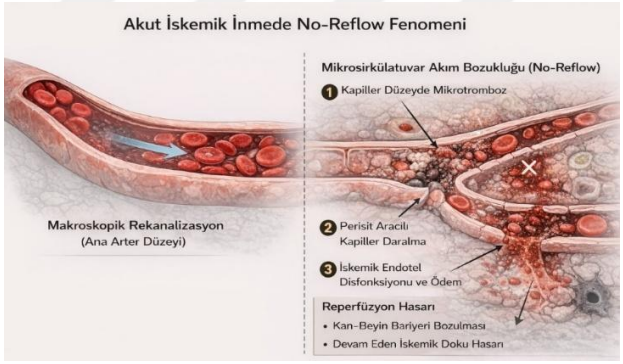
Skor	Tanım	Açıklama
0	Hiç semptom yok	Tamamen sağlıklı, hiçbir nörolojik belirti yok
1	Belirti var ama belirgin kısıtlılık yok	Günlük işlevlerde anlamlı kısıtlılık yok
2	Hafif sakatlık	Bağımsız günlük yaşam, ancak önceki aktivitelerin bir kısmını yapamaz
3	Orta derecede sakatlık	Yardım gerekebilir ama yürüyebilir; kısmen bağımsız
4	Orta-ağır sakatlık	Yardım olmadan yürüyemez; kişisel bakım için yardıma muhtaç
5	Ağır sakatlık	Yatağa bağımlı, inkontinans olabilir, sürekli bakım gerekir
6	Ölüm	Hasta yaşamını yitirmiştir

2.7. İNMEDE SEMPTOMDAN İĞNEYE SÜRENİN ÖNEMİ VE PROGNOSTİK ETKİSİ

Damar oklüzyonunu takiben erken dönemde difüzyon–perfüzyon uyumsuzluğu belirgin olup, zaman uzadıkça bu fark azalmakta ve enfarkt hacmi progresif olarak artmaktadır (90,91). Geniş hasta sayısıyla yürütülen meta-analizlerde, akut iskemik inmede IV tPA'nın daha erken uygulanmasının fonksiyonel bağımsızlık olasılığını artırdığı; mortalite ve semptomatik intrakraniyal kanama riskini azalttığı gösterilmiştir (91). Semptom-iğne ve kapı-iğne sürelerinin kısalması, geç dönem mortalite ve yeniden yatış oranlarında anlamlı azalma ile ilişkilidir (92,93). Kapı-iğne süresinin kısalması bir yıllık mortaliteyi de düşürmektedir (92,93).

Tedavinin erken başlanması, yaş ve başlangıç NIHSS skorundan bağımsız olarak fonksiyonel iyileşme olasılığını artırmaktadır (94). Buna karşın, erken ve başarılı rekanalizasyon her zaman iyi klinik sonlanım ile sonuçlanmamaktadır. Trombolitik tedavi sonrası futile rekanalizasyon, damar açıklığı sağlanmasına rağmen kötü fonksiyonel sonuçlarla karakterizedir. Çalışmalarda, rekanalizasyon doğrulanmasına rağmen hastaların yaklaşık %40-60'ının 90. günde kötü fonksiyonel durumda olduğu; yaş, başlangıç NIHSS skoru ve kollateral dolaşımın bağımsız belirleyiciler olduğu gösterilmiştir (95,96).

Kötü kollateral dolaşıma sahip hastalarda futile rekanalizasyon ve hemorajik transformasyon gibi komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmektedir (95,96). Futile rekanalizasyonun başlıca nedenleri arasında kötü kollateral dolaşım, geniş core alanı, ileri yaş, komorbiditeler, reperfüzyon hasarı ve yeniden akış sağlanamaması (no-reflow) fenomeni yer almaktadır (97,98). No-reflow fenomeni, makroskobik rekanalizasyona rağmen mikrotromboz, endotel ödemi, perisit kontraksiyonu, KBB disfonksiyonu ve reperfüzyon hasarı nedeniyle kapiller düzeyde yeterli doku perfüzyonunun sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır (97-99) (Şekil 5).



Şekil 5: Akut İskemik İnmede No-Reflow Fenomeni
Görsel, yapay zeka tabanlı bir görsel üretim aracı (ChatGPT-5.2, OpenAI) kullanılarak oluşturulmuştur.

Zamandan bağımsız gelişebilen futile rekanalizasyonun, yalnızca mekanik rekanalizasyon başarısızlığına değil; inflamatuvar yanıt, endotelyal disfonksiyon ve KBB bozulmasının etkileşimine sekonder doku hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir (99,100).

Bu durum, time is brain ilkesinin tek başına yeterli olmadığını; kollateral dolaşımın durumu ve reperfüzyonun niteliğinin de klinik sonuçları belirlediğini göstermektedir. Güncel yaklaşım, yalnızca hızlı değil nitelikli reperfüzyonu hedeflemeyi; rekanalizasyon sonrası mikrosirkülasyon düzeyinde doku perfüzyonunun değerlendirilmesine dikkat edilmesini gerektirmektedir.

2.8. SERUM ÜRİK ASİT VE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Ürik asit, pürin ve proteinlerin yıkımı sonucunda oluşan, suda düşük çözünürlüğe sahip bir metabolit olup, esas olarak idrarla atılır; normal düzeyleri erkeklerde 3.4–7.0 mg/dL, kadınlarda ise 2.4–6.0 mg/dL arasında değişir (101). Vücutta pürinin parçalanması sonucunda ortaya çıkan adenin ve guaninin yıkım ürünlerinden olan hipoksantin ve ksantinin ksantin oksidaz enzimiyle reaksiyonu sonucunda hem ürik asit hem de reaktif oksijen türleri-species (ROS) meydana gelir**,** bu da prooksidan mekanizmaya katkı sağlar (18,102) (şekil 6).

$$Hipoksantin \xrightarrow{XO} Ksantin \xrightarrow{XO} Ürik\ Asit + ROS$$

Şekil 6: Pürin metabolitleri hipoksantin ve ksantinden ürik asit oluşumu

Ürik asit, hidrofilik plazma ortamında güçlü bir antioksidan olarak süperoksit ve hidroksil radikallerini nötralize eder, geçiş metalleriyle şelat oluşturarak oksidatif zincir reaksiyonlarını baskılar; ancak yüksek konsantrasyonlarda veya hücre içi koşullarda bu etki prooksidan niteliğe dönüşebilmektedir (18,102).

Serum düzeyleri üretim–atılım dengesiyle belirlenmekte olup, bu dengenin bozulması sonucu gelişen hiperürisemi (erkeklerde >7 mg/dL, kadınlarda >6 mg/dL), HT, DM, dislipidemi, metabolik sendrom ve kronik böbrek hastalığı ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar ve iskemik inme ile anlamlı biçimde ilişkilendirilmiştir (8,12,13,15,18,101-103).

Ürik asit düzeyleri sirkadiyen ritme bağlı olarak sabah saatlerinde yükselip akşam düşüş göstermektedir. Çalışmalarda da gözlenen bu varyasyon oksidatif stres, hormonal düzenleme, diyet, uyku ve ksantin oksidoredüktaz aktivitesi ile ilişkilidir (23,104). Bu özellikler, ürik asidin yalnızca metabolik değil, aynı zamanda endokrin ve sirkadiyen mekanizmalarla da regüle edildiğini göstermektedir. Ürik asitin bu kompleks fizyolojisi, akut iskemik inme ile ilişkisine dair literatürde bildirilen heterojen sonuçları açıklayabilir.

Toplam 12.739 akut iskemik inme hastasını içeren bir meta-analizde, serum ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dL'lik artışın iyi fonksiyonel sonuç (mRS ≤2) olasılığını %13, trombolitik tedavi alan hastalarda ise %26 artırdığı gösterilmiştir (105). Benzer şekilde, 15.733 hastayı kapsayan bir doz–cevap meta-analizinde, bazal serum ürik asit düzeyleri ile 90 günlük kötü fonksiyonel sonlanım arasında non-lineer (U-şekilli) bir ilişki saptanmış; düşük düzeylere kıyasla daha yüksek ürik asit düzeylerinin kötü prognoz ve hemorajik transformasyon riskinde azalma ile ilişkili olduğu, ancak bu etkinin belirli bir aralıkla sınırlı olduğu bildirilmiştir (106). IV tPA veya endovasküler tedavi sonrası hemorajik transformasyon riskini inceleyen 4.608 hastalık güncel bir meta-analizde ise düşük ürik asit düzeylerinin hemorajik transformasyon riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (107).

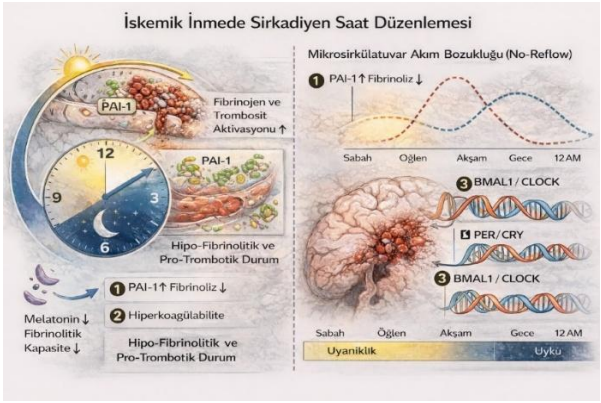
Buna karşın, ürik asidin nöroprotektif etkisinin belirli bir eşik düzeye kadar geçerli olduğu; hiperürisemik aralıkta bu etkinin kaybolarak olumsuz sonuçlarla ilişkilendirildiği bildirilmektedir. IV tPA uygulanan 1001 hastalık bir prospektif kohortta serum ürik asit düzeyleri ile 3. ay fonksiyonel sonuçlar arasında ters U-şekilli ilişki saptanmış; orta düzeylerin en iyi prognozla, yüksek düzeylerin ise kötü sonlanımlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Bu bulgu, farklı kohortlarda bildirilen J/U-şekilli ilişki sonuçlarıyla uyumludur (16,17). Bununla birlikte, bazı meta-analizlerde serum ürik asit düzeyleri ile fonksiyonel sonuçlar veya mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (108).

Sonuç olarak, literatürde serum ürik asidin oksidatif stres eksenindeki çift yönlü biyolojik etkisi, akut iskemik inmede non-lineer (J/U-şekilli) bir klinik ilişki olarak yansımakta; bu durum ürik asidin hem potansiyel nöroprotektif hem de zararlı özelliklerini birlikte ortaya koymaktadır.

2.9. İNME, TROMBOLİTİK TEDAVİ VE SİRKADİYEN RİTİM İLİŞKİSİ

İnme insidansı gün içine rastgele dağılmayıp bir sirkadiyen ritim gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar, sabah erken saatlerde (06:00–12:00) belirgin bir pik ve bazı serilerde öğleden sonra–akşam saatlerinde daha küçük ikinci bir pik tanımlamaktadır (109). Bu dağılım, uyanma sürecinde fizyolojik sistemlerin aktivasyonu ve sirkadiyen biyolojik saatin endojen etkileriyle ilişkilidir. Sabah saatlerinde tespit edilen inmelerde klinik şiddet/lojistik göstergeler farklı raporlanmış olup bu inmelerin daha ağır klinik seyir gösterebildiği, gece veya uykuda başlayan olayların ise sıklıkla "wake-up stroke" şeklinde geç fark edildiği bildirilmekle birlikte; zamanlama değerlendirmesi karmaşıktır. (109-111). Sabah piki; uyanmaya eşlik eden ani kan basıncı yükselişi (surge) ve hemostatik dengenin prokoagülan yönde kayması ile ilişkilendirilirken, gece döneminde kan basıncındaki fizyolojik düşüş (dipping) nedeniyle serebral perfüzyon rezervinin sınırlanabileceği öne sürülmüştür (4–6,109–111). Sirkadiyen biyoloji kapsamında sabah erken saatlerde fibrinolitik aktivitenin göreceli olarak baskılandığı ve trombotik eğilimin arttığı gösterilmiştir. (109–111). Bu bulgular, sabah saatlerinin yalnızca davranışsal faktörlerle değil, endotel fonksiyonu, trombosit aktivitesi ve fibrinoliz arasındaki zamana bağlı denge değişimleriyle karakterize bir dönem olduğunu düşündürmektedir (109–111). Söz konusu sirkadiyen farklılıkların, intravenöz trombolitik tedavinin etkinliği üzerinde de etkili olabileceği; özellikle günün saatine bağlı biyolojik değişkenlerin, alteplaz yanıtını modüle edebileceği bildirilmiştir (112).

Sirkadiyen ritmin çekirdeğini oluşturan CLOCK–BMAL1 / PER–CRY döngüsü, kardiyovasküler ve serebral dokularda birçok genin ekspresyonunu 24 saatlik periyotlarla düzenlemekte ve hipoksi yanıtının temel düzenleyicisi olan HIF (Hypoxia Inducible Factor) -1α ile etkileşim göstermektedir (111,113). Günün saatine bağlı olarak değişen bu etkileşim, beyin dokusunun iskemiye verdiği yanıtı, metabolik adaptasyonu ve inflamatuvar süreçleri modüle etmektedir. Bu nedenle uyanıklık ve uyku fazları arasındaki metabolik farklılıkların, iskemik hasarın şiddeti ve tedaviye yanıt üzerinde belirleyici olabileceği düşünülmektedir (113) (Şekil 7).



Şekil 7: İskemik İnmede Patofizyolojik Süreçlerin Sirkadiyen Düzenlenmesi. Görsel, yapay zeka tabanlı bir görsel üretim aracı (ChatGPT-5.2, OpenAI) kullanılarak oluşturulmuştur.

Moleküler sirkadiyen etkileşimlerin bozulması yalnızca inme riskini değil, iskemik doku hasarının derinliğini, core büyüklüğünü ve iyileşme kapasitesini de belirler. Hayvan modellerinde, "aktif fazda" (insanda gündüz saatleri) gelişen inmelerde infarkt hacmi ve reperfüzyon sonrası oksidatif stres yanıtlarının farklı olduğu gösterilmiştir (110,111,113). Bu durum, sirkadiyen saatin nöroproteksiyon ve doku toleransını modüle edebileceğini düşündürmüştür (110,111,113). Sirkadiyen biyoloji trombolitik tedavinin etkinlik ve güvenliğini de etkileyebilir. Klinik çalışmalarda IV tPA'nın uygulandığı saatlere göre rekanalizasyon, fonksiyonel iyileşme ve hemorajik dönüşüm oranlarının değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda, gündüz saatlerinde uygulanan trombolitik tedavilerde fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu, gece saatlerinde ise kapı–iğne sürelerinin uzadığı ve başlangıç NIHSS skorlarının daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir (112,114-116). Bununla birlikte bazı serilerde tedavi zamanına bağlı anlamlı fark saptanmamış olup, sonuçlar biyolojik ritim ile klinik organizasyon faktörlerinin birlikte etkili olabileceğini düşündürmektedir (115,116).

Genel olarak mevcut kanıtlar, biyolojik saat ile tedavi zamanlamasının tPA etkinliği ve komplikasyon riski üzerinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Gelecekte kronoterapi yaklaşımıyla, tedavi stratejilerinin yalnızca semptom başlangıç süresine değil, hastanın sirkadiyen fazı ve metabolik durumuna göre bireyselleştirilmesi, nörolojik iyileşmeyi artırabilecek potansiyel bir hedef olarak öne çıkmaktadır (110-116).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, etik kurul onayı T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.12.2024 tarihli 2024/14 sayılı karar numarası ile alınarak Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Tez Konusu, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (FSM SUAM) 49. Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'ndan 11.04.2025 tarihli 2025/6 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır.

Araştırma, tek merkezli ve retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (FSM SUAM) acil servisine 01.01.2016–01.01.2025 tarihleri arasında akut iskemik inme kliniği ile başvuran ya da dış merkezden acil tedavisinin planlanması amacıyla kliniğimize kabul edilmiş olup IV tPA tedavisi için mutlak kontrendikasyonu bulunmayan, tedavi öncesinde ölüm dahil tüm riskler ve olası komplikasyonlar ayrıntılı şekilde anlatılarak IV tPA onam formu imzalatılan ve tedaviyi alan 502 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgularda, hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar esas alınarak, dönemin ve güncel akut iskemik inme kılavuzlarına uygun şekilde trombolitik tedavinin 0,9 mg/kg dozunda alteplaz ile uygulandığı belirlendi (21). Mevcut kayıtlar doğrultusunda, hesaplanan toplam dozun %10'unun IV bolus, kalan kısmının ise 60 dakikalık IV infüzyon şeklinde verildiği saptandı (21).

Hastaların acil servise başvurularında tedavi öncesi rutin olarak alınan biyokimyasal parametreleri arasından serum ürik asit düzeyi, düşük (<4,5 mg/dL), orta (4,5–6,5 mg/dL) ve yüksek (>6,5 mg/dL) olmak üzere literatürdeki eşik değerler göz önüne alınarak kaydedildi (25,106). Ayrıca, hiperürisemi cut-off değerleri esas alınarak (erkeklerde >7,0 mg/dL, kadınlarda >6,0 mg/dL) ikili gruplama ile ek analizlere dahil edildi (25,106).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, tedavi öncesi değerlendirilen NIHSS (Tablo 1) ve modifiye Rankin Skalası (mRS) (Tablo 3) skorları, tedaviye yanıtın ve klinik prognozun değerlendirilmesinde temel klinik ölçütler olarak kullanıldı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), eşlik eden hastalıkları (DM, HT, HL, geçirilmiş iskemik inme öyküsü ve koroner arter hastalığı [KAH]) ile sigara kullanım öyküleri hasta kayıtlarından elde edildi. İskemik inme lokalizasyonları arteriyel sulama alanlarına göre sınıflandırılarak ön sistem, arka sistem, ön ve arka sistem birlikte ve mevcut görüntüleme ile klinik muayene yöntemleriyle lokalizasyonu saptanamayan olgular olmak üzere dört grupta değerlendirildi. İnme etiyolojileri ise TOAST sınıflamasına göre beş ana gruba ayrılarak analiz edildi.

Trombolitik tedavinin sirkadiyen zamanlaması, hastalara alteplaz uygulanma saatlerine göre sabah (06:00–11:59), öğlen (12:00–17:59), akşam (18:00–23:59) ve gece (00:00–05:59) olmak üzere dört zaman diliminde sınıflandırıldı. Ayrıca, şikâyet başlangıcından trombolitik tedavi uygulanmasına kadar geçen süre (*onset-to-needle time, ONT*), 0–59 dakika, 60–119 dakika, 120–179 dakika, 180–270 dakika ve difüzyon–FLAIR uyumsuzluğu temel alınarak uzman nörolog tarafından uygun bulunması üzerine 270 dakikanın üzerinde trombolitik tedavi uygulanmış olgular olmak üzere beş grupta değerlendirildi.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla, erken dönem prognoz göstergeleri olarak 1. gün, 1. hafta ve 1. ay NIHSS skorları ile 1. ay mRS skoru ve hemorajik transformasyon varlığı; geç dönem prognoz göstergeleri olarak ise 3. ve 6. ay mRS skorları kaydedildi. Ek klinik sonlanım ölçütleri; hastanede kalış süresi, taburculuk yeri (ev/ev dışı), 6 aylık mortalite ve ICH idi; 3. basamak yoğun bakım merkezine sevk ev dışı taburculuğun alt kümesi olarak tanımlandı.

Tedavi sonrası ICH kategorizasyonunda Heidelberg Klasifikasyonu kullanıldı (83) (Tablo 2, Şekil 4). ICH, Heidelberg sınıflamasına göre hemorajik transformasyon (HI/PH) ve diğer intrakraniyal kanamaları kapsayacak şekilde analize alındı. Uzamış hastane yatışı, akut inme ünitesi temelli önceki çalışmalarla uyumlu olarak, yatış süresinin 7 günden uzun olması şeklinde tanımlandı (117).

Erken nörolojik seyir, aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı:

- Erken Nörolojik Kötüleşme (END): NIHSS skorunda ≥4 puan artış ya da ilk 24 saat içinde nörolojik nedenli entübasyon, dekompresif hemikraniektomi veya ölüm gelişmesi.

- Majör Erken Nörolojik İyileşme (mENI): NIHSS skorunda ≥8 puanlık düşüş veya ilk 24 saat içinde NIHSS skorunun 0–1 olması.
- Erken Nörolojik İyileşme (ENI): NIHSS skorunda ≥4 puanlık düşüş veya ilk 24 saat içinde NIHSS skorunun 0–1 olması (mENI kriterlerini karşılamayanlarda).
- Erken İyileşme Yok (NEI): NIHSS skorunda −3 ile +3 puan arasında değişim (hafif iyileşme, stabil seyir veya hafif kötüleşme).

Birden fazla kriterin aynı hastada bulunması durumunda, klinik öncelik sıralaması şu şekilde belirlendi: END → mENI → ENI → NEI. Erken nörolojik yanıt kategorileri, daha önce trombolitik tedavi sonrası erken klinik yanıtı değerlendiren çalışmalarda kullanılan NIHSS eşik değerleri temel alınarak kompozit olarak tanımlandı (88,114).

1.hafta ve 1.ay NIHSS skoru değişimleri de ≥4 puanlık düşüş veya NIHSS 0-1 olması iyi prognoz olarak diğer durumlar ise kötü prognoz olarak değerlendirildi.

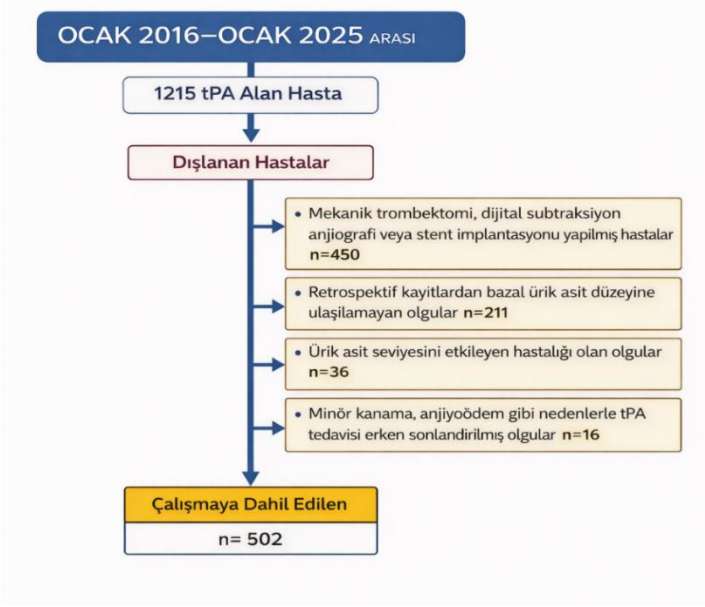
Fonksiyonel prognoz değerlendirmesinde 1., 3. ve 6. ay mRS skorları kullanıldı. Premorbid fonksiyonel durum dikkate alınarak, analizler üç farklı alt grupta gerçekleştirildi. Premorbid mRS <3 olan hastalarda, mRS 0–2 iyi prognoz, mRS 3–6 kötü prognoz olarak kabul edildi. Premorbid mRS ≥3 olan hastalarda ise, iyileşme potansiyelinin sınırlı olması nedeniyle prognoz değerlendirmesi stabil seyir (mRS değişmemesi) ve kötüleşme ayrımı üzerinden yapıldı.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 2016 Ocak ayı ve 2025 Ocak ayı arasında acil servise başvuran akut iskemik inme geçirmiş ve IV tPA tedavi uygulanmış ve tedavi başlama saatleri not alınmış 18 yaş üzeri hastalar
- Veri tabanından IV tPA öncesindeki serum ürik asit değerlerine ulaşılabilen hastalar
- Veri tabanından IV tPA sonrasındaki 1.gün, 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay klinik verilerine ulaşılabilen hastalar

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- Veri tabanından IV tPA tedavisi öncesindeki serum ürik asit değerlerine ve 1.gün, 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay klinik verilerine ulaşılamayan hastalar
- IV tPA tedavisi ile birlikte mekanik trombektomi, dijital subtraksiyon anjografi veya intrakranial/ekstrakranial stent uygulanmış hastalar
- Trombolitik tedavi esnasında alerjik reaksiyon veya başka bir komplikasyon gelişmesi nedeniyle tedavisi yarıda kesilen hastalar
- Ürik asit düzeylerini anlamlı ölçüde etkileyebilecek gut, kronik böbrek hastalığı, yoğun alkol kullanımı, hiperparatiroidizm, osteoporoz, malabsorbsiyon sendromları ile ürik asit metabolizmasını etkileyen diğer hematolojik, onkolojik veya romatolojik hastalıklara sahip olan hastalar
- Ürik asit düzeyini etkileyebileceğinden dolayı enfektif parametleri gelişinde yüksek olan hastalar
- Gebeler



Şekil 8: Ocak 2016–Ocak 2025 döneminde intravenöz alteplaz tedavisi alan akut iskemik inme hastalarında dahil edilme ve dışlanma kriterlerinin akış diyagramı

3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi.

Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki gruplu değişkenler arasındaki karşılaştırmalarında Mann Whitney U test ikiden fazla gruplu değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

Sürekli verilerin takip zamanlarındaki ölçümleri arasındaki karşılaştırmalarda Friedman Varyans Analizi kullanıldı. Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman's Çoklu karşılaştırma testi (Multiple Comparisons test) ile incelendi.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare test/ Fisher's Exact test kullanıldı. Prognozlar için risk faktörleri Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS Version 20 (CHİCAGO; IL, USA) Programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $P<0,05$ kabul edildi.

Ürik asit düzeyleri istatistiksel analizlerde hem sürekli değişken olarak hem de kategorik değişken şeklinde ele alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 502 hastanın yaş ortalaması 70,84±13,52 yıl olup medyan yaş 72 (26–99) idi; olguların %71,5'i 65 yaş ve üzerindeydi. Hastaların %44,2'si kadın, %55,8'i erkekti.

Komorbiditeler değerlendirildiğinde, hipertansiyon %72,5, diyabetes mellitus %35,9, hiperlipidemi %27,1, koroner arter hastalığı %22,1 ve geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü %16,3 oranında saptandı. Hastaların %13,7'sinde sigara kullanımı mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların demografik, komorbidite ve alışkanlık özellikleri

n=502	**Ort±SS** **Ortanca (Min-Max)**	
Yaş	70.84±13.52 72 (26-99)	
	N	**%**
Yaş gruplaması		
<65 yaş	143	28.5
≥65 yaş	359	71.5
Cinsiyet		
Kadın	222	44.2
Erkek	280	55.8
HT		
Yok	138	27.5
Var	364	72.5
DM		
Yok	322	64.1
Var	180	35.9
HL		
Yok	366	72.9
Var	136	27.1
KAH		
Yok	391	77.9
Var	111	22.1
Geçirilmiş SVO		
Yok	420	83.7
Var	82	16.3
Sigara		
Yok	433	86.3
Var	69	13.7

HT, hipertansiyon; DM, diabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; KAH, koroner arter hastalığı; SVO, serebrovasküler olay.

Bazal serum ürik asit düzeyi 5,54±1,54 mg/dL olup medyan değer 5,40 mg/dL (2,05–10,99) olarak saptandı.

Ürik asit düzeyi kategorik olarak değerlendirildiğinde olguların %25,3'ü düşük (<4,5 mg/dL), %51,4'ü orta (4,5–6,5 mg/dL) ve %23,3'ü yüksek (>6,5 mg/dL) grupta yer aldı (Tablo 5, Grafik 1).

Semptom başlangıcından trombolitik tedaviye kadar geçen süre ortalama 178,83±68,00 dakika olup medyan süre 176 (15–600) dakika idi; hastaların büyük çoğunluğu 120–270 dakika aralığında tedavi aldığı belirlendi (Tablo 5).

İskemik inme lokalizasyonu değerlendirilebilen 427 hastanın %72,6'sında ön sistem, %22,0'ında arka sistem ve %5,4'ünde hem ön hem arka sistem tutulumu saptandı.

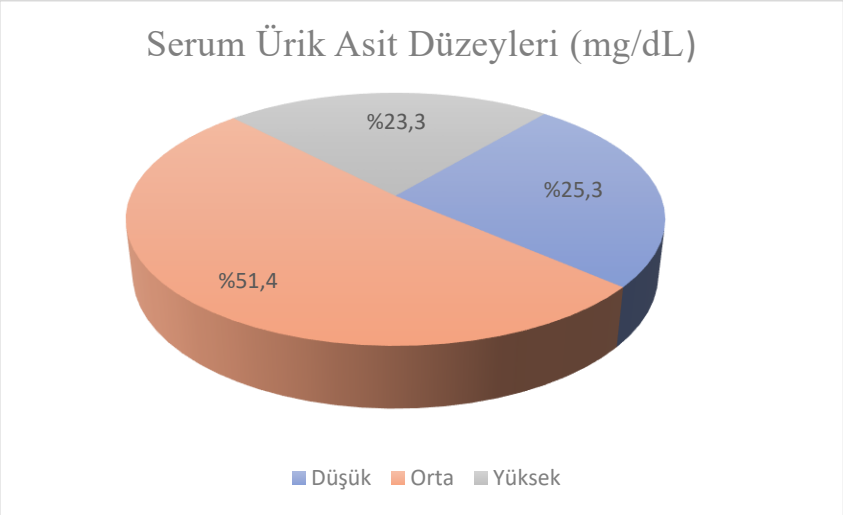
Semptom başlangıç zamanı dağılımında başvurular en sık öğlen (%34,1) ve akşam (%32,1) saatlerinde olup, sabah (%25,1) ve gece (%8,7) saatleri bunu izledi (Tablo 5, Grafik 2).

TOAST sınıflamasına göre en sık etiyoloji belirlenemeyen grup (%41,8) olup, bunu kardiyoembolik (%25,1), küçük damar hastalığı (%18,5) ve büyük damar oklüzyonu (%12,7) izledi (Tablo 5).

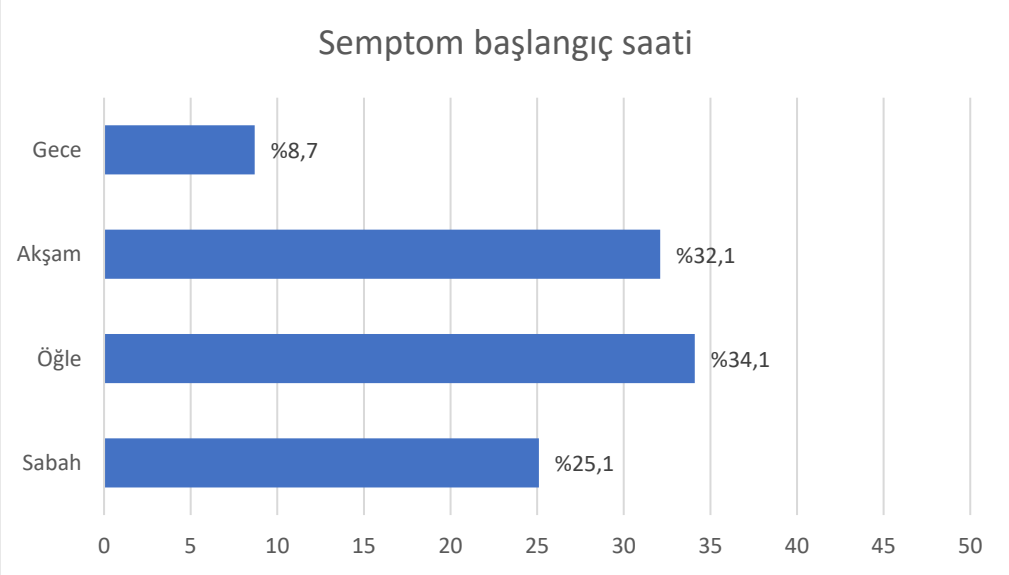
Tablo 5: Alteplaz ile tedavi edilen hastalarda sirkadiyen zamanlama, serum ürik asit düzeyi ve inme özellikleri

n=502	**Ort±SS** **Ortanca (Min-Max)**	
Ürik asit (mg/dL)	5.54±1.54 5.40 (2.05-10.99)	
Semptom-iğne süresi (dk)	178.83±68.00 176 (15-600)	
	N	**%**
Ürik asit düzeyi (mg/dL)		
Düşük (<4.5)	127	25.3
Orta (4.5 – 6.5)	258	51.4
Yüksek (>6.5)	117	23.3
İskemi sahası (n=427)		
Arka	94	22.0
Ön	310	72.6
Ön+Arka	23	5.4
Semptom-iğne süresi gruplaması		
Grup 1 (0-59 dk.)	5	1.0
Grup 2 (60-119 dk.)	59	11.8
Grup 3 (120-179 dk.)	192	38.2
Grup 4 (180-270 dk.)	229	45.6
Grup 5 (>270 dk.)	17	3.4
Semptom başlangıç zamanı gruplaması		
Sabah (06:00-11:59)	126	25.1
Öğlen (12:00-17:59)	171	34.1
Akşam (18:00-23:59)	161	32.1
Gece (00:00-05:59)	44	8.7
TOAST Klasifikasyonu		
Büyük damar oklüzyonu	64	12.7
Kardiyoembolik	126	25.1
Küçük damar hastalığı	93	18.5
Diğer hastalıklar	9	1.8
Belirlenemeyen	210	41.8

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment



Grafik 1: Serum ürik asit düzeylerinin kategorik dağılımı



Grafik 2: Semptom başlangıç saatlerine göre hastaların gruplandırılması

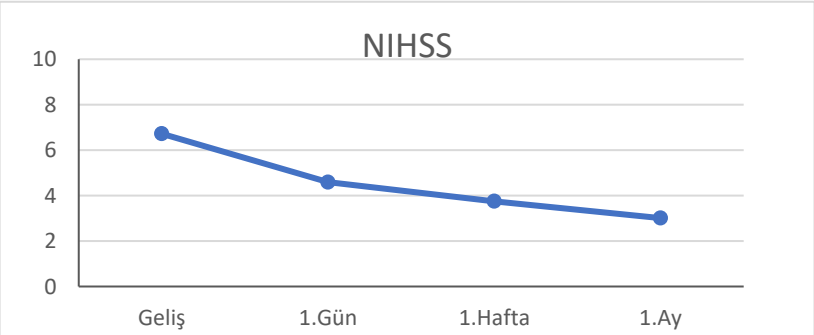
mRS ve NIHSS skorları dışındaki diğer sonlanım özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların %86,3'ü eve taburcu edilirken %13,7'si ev dışı taburcu edildi. Olguların %12,5'inde üçüncü basamak yoğun bakım merkezine sevk saptandı. Altı aylık takip süresince hastaların %15,7'sinde mortalite izlendi. İntrakraniyal kanama (ICH) oranı %12,5 olup, tüm ICH'lar ilk haftalık süreçte meydana geldi (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların diğer sonlanım özellikleri

n=502	**Ort±SS Ortanca (Min-Max)**	
Hastane kalış süresi (gün)	8.02±11.28 5 (1-210)	
	N	**%**
Taburculuk yeri		
Ev dışı	69	13.7
Ev	433	86.3
3. basamak sevk durumu		
Yok	439	87.5
Var	63	12.5
6 aylık Mortalite		
Yok	423	84.3
Var	79	15.7
ICH		
Yok	439	87.5
Var	63	12.5

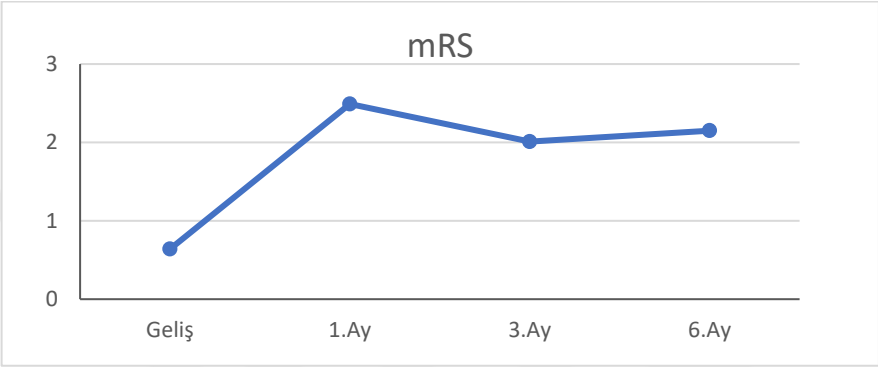
ICH, İntrakranial kanama

Geliş, 1. gün ve 1. hafta NIHSS skorları referans alındığında, izlem sürecinde (1. gün, 1. hafta ve 1. ay) NIHSS skorlarında ardışık ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi (p<0,001) (Grafik 3).



Grafik 3: Takip zamanlarındaki NIHSS skorları izlemi

Takip zamanlarındaki mRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Çoklu karşılaştırma analizlerinde fonksiyonel değişimin 1. ayda istatistiksel anlamlılığa ulaştığı, 3. ve 6. aylar arasında ise anlamlı bir değişim izlenmediği görüldü (Grafik 4).



Grafik 4: Takip zamanlarındaki mRS skorları izlemi

Hastaların erken NIHSS skor değişimleri değerlendirildiğinde, 1. gün prognoz dağılımı olguların %61,8'inde NEI, %18,9'unda mENI, %12,5'inde ENI ve %6,8'inde END şeklindeydi (Tablo 7).

Birinci gün NIHSS'ye göre erken nörolojik yanıt paternleri, yaş ve klinik sonlanımlar ile anlamlı biçimde ilişkili olup (tümü için $p<0,001$), END grubunda 1., 3. ve 6. ay mRS skorları belirgin olarak daha kötü (medyan mRS=6), mortalite (%55,9), hemorajik transformasyon (%41,2) ve hastanede kalış süresi (20,1±35,6 gün) daha yüksek saptanırken, mENI grubunda kalıcı iyi fonksiyonel sonuçlar ve düşük mortalite (%2,1) izlenmiştir. ENI ve NEI grupları ise uzun dönem mRS, mortalite ve ICH oranları açısından birbirine benzer, orta riskli bir klinik profil sergilemiştir.

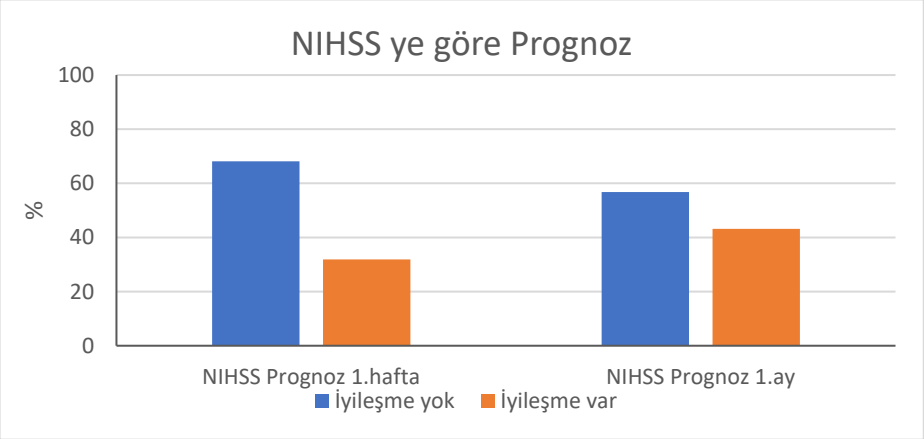
NIHSS'ye göre 1. gün erken nörolojik yanıt paternleri (END, mENI, ENI, NEI) açısından serum ürik asit düzeyleri, semptom–iğne süreleri, iskemi sahası, semptom başlangıç zamanları ve TOAST etyolojik alt tipleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında serum ürik asit düzeyleri, semptom–iğne süreleri ve diğer klinik-etyolojik değişkenler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (tümü için $p>0,05$).

Tablo 7: Hastaların 1.gün, 1.hafta ve 1.ay NIHSS prognoz dağılımları

	N	%
1.gün NIHSS prognoz		
END	34	6.8
mENI	95	18.9
ENI	63	12.5
NEI	310	61.8
1.hafta NIHSS prognoz		
İyileşme yok	342	68.1
İyileşme var	160	31.9
1.ay NIHSS prognoz		
İyileşme yok	285	56.8
İyileşme var	217	43.2

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; END, Erken Nörolojik Kötüleşme; mENI, Majör Erken Nörolojik İyileşme; ENI, Erken Nörolojik İyileşme; NEI, Erken İyileşme Yok

Birinci hafta değerlendirmesinde hastaların %31,9'unda nörolojik iyileşme izlenirken, %68,1'inde iyileşme gözlenmedi. Birinci ay NIHSS değerlendirmesinde ise iyileşme oranının %43,2'ye yükseldiği, buna karşılık hastaların %56,8'inde iyileşme izlenmediği görüldü (Tablo 7, Grafik 5).



Grafik 5: Hastaların 1.hafta ve 1.ay NIHSS prognoz dağılımları

Yaş gruplarına göre (<65 ve ≥65) bazal serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Cinsiyete göre yapılan analizde kadın hastaların bazal ürik asit düzeylerinin erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 8).

HT varlığına göre değerlendirildiğinde, HT olan hastalarda bazal ürik asit düzeyleri HT olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001).

DM, HL, KAH, geçirilmiş SVO ve sigara kullanımı açısından yapılan karşılaştırmalarda ise, bazal ürik asit düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (tümü için p>0,05) (Tablo 8).

Serum ürik asit ve 1.hafta iyileşme durumu değerlendirildiğinde; 1. hafta iyileşme durumuna göre serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı; kötü prognozlu hastalarda ortalama ürik asit düzeyleri ve >6,5 mg/dL olma oranı daha yüksek bulundu (her ikisi için p<0,05).

NIHSS'ye göre 1. hafta iyileşme durumu ile demografik, klinik ve prognostik değişkenler arasında anlamlı ilişkiler saptandı. Buna göre, 1. hafta iyileşme göstermeyen hastaların yaşlarının daha yüksek olduğu ve ≥65 yaş grubunda yer alma oranlarının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü (p<0,001). HT varlığı, 1. hafta kötü prognozlu hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,01).

Fonksiyonel prognoz açısından değerlendirildiğinde, NIHSS'ye göre 1. hafta iyileşme durumu ile mRS'ye göre 1. ay prognozu arasında anlamlı ilişki saptandı ve 1. hafta kötü prognozlu hastalarda 1. ayda kötü fonksiyonel sonlanım oranı daha yüksek izlendi (p<0,001). Ayrıca, 1. hafta kötü prognozlu hastalarda mortalite ve ev dışı taburculuk oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (her ikisi için p<0,001) (Tablo 9).

Buna karşılık, 1. hafta iyileşme gösteren ve göstermeyen hastalar arasında semptom–iğne süresi, gün içi semptom başlangıç zaman dilimleri, inme etyolojileri ve iskemik inme lokalizasyonları açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü için p>0,05).

Tablo 8: Hastaların serum ürik asit değerlerinin demografik özellikleri, komorbidite ve sigara içimi ile karşılaştırılması

	Ürik Asit (mg/dL)		Test istatistiği	P
	Ort.±SS	Ortanca (Min-Max)		
Yaş grup				
<65 yaş	5.54±1.59	5.44 (2.05-10.99)	U=25618.	0.973 [b]
≥65 yaş	5.54±1.53	5.35 (2.05-10.90)	5	
Cinsiyet				
Kadın	5.25±1.51	5.10 (2.05-10.40)	U=25135.	**<0.001** [b]
Erkek	5.77±1.53	5.63 (2.05-10.99)	0	
HT				
Yok	5.10±1.47	4.98 (2.05-9.30)	U=19164.	**<0.001** [b]
Var	5.71±1.55	5.54 (2.05-10.99)	5	
DM				
Yok	5.60±1.51	5.43 (2.08-10.90)	U=27249.	0.267 [b]
Var	5.43±1.61	5.30 (2.05-10.99)	5	
HL				
Yok	5.56±1.56	5.40 (2.05-10.90)	U=24426.	0.749 [b]
Var	5.50±1.52	5.40 (2.10-10.99)	0	
KAH				
Yok	5.49±1.54	5.30 (2.05-10.99)	U=19142.	0.058 [b]
Var	5.73±1.53	5.90 (2.05-10.40)	0	
Geçirilmiş SVO				
Yok	5.49±1.50	5.30 (2.05-10.60)	U=15458.	0.148 [b]
Var	5.78±1.74	5.65 (2.10-10.99)	0	
Sigara				
Yok	5.52±1.52	5.35 (2.05-10.90)	U=14797.	0.629 [b]
Var	5.65±1.69	5.70 (2.10-10.99)	5	

HT, hipertansiyon; DM, diabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; KAH, koroner arter hastalığı; SVO, serebrovasküler olay; b, Mann Whitney U test; c, Chi-Square Test

Tablo 9: NIHSS skoruna göre 1. hafta iyileşme durumuna göre demografik, klinik ve prognostik özelliklerin karşılaştırılması

	NIHSS 1.hafta iyileşme var (n=160)		**NIHSS 1.hafta iyileşme yok (n=342)**		
	$\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)		$\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)		P
Yaş	66.41±14.00 69 (30-93)		72.91±12.80 74 (26-99)		**<0.001** [b]
	N	**%**	**N**	**%**	
Yaş grup					
<65 yaş	63	39.4	80	23.4	**<0.001** [c]
≥65 yaş	97	60.6	262	76.6	
HT					
Yok	58	36.2	80	23.4	**0.003** [c]
Var	102	63.8	262	76.6	
Ürik asit düzeyi (sürekli)	5.31±1.59 5.15 (2.05-10.99)		5.65±1.51 5.46 (2.05-10.90)		**0.011** [b]
	N	**%**	**N**	**%**	
Ürik asit düzeyi (kategorik)					
Düşük (<4.5)	50	31.2	77	22.5	**0.035** [c]
Orta (4.5 – 6.5)	82	51.2	176	51.5	
Yüksek (>6.5)	28	17.5	89	26.0	
1.gün NIHSS prognoz					
END	0	0	34	9.9	**<0.001** [c]
mENI	89	55.6	6	1.8	
ENI	19	11.9	44	12.9	
NEI	52	32.5	258	75.4	
1.ay mRS prognoz					
İyi Prognoz	151	94.4	153	44.7	**<0.001** [c]
Kötü prognoz	9	5.6	189	55.3	

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; HT, hipertansiyon; mRS, modified Rankin Scale; END, Erken Nörolojik Kötüleşme; mENI, Majör Erken Nörolojik İyileşme; ENI, Erken Nörolojik İyileşme; NEI, Erken İyileşme Yok; ***b,*** *Mann–Whitney U testi;* ***c,*** *Ki-kare testi.*

NIHSS'ye göre 1. hafta iyileşme olmama durumu için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, serum ürik asit düzeyi ve semptom başlangıç zamanı modele dahil edildi (n=502).

Analiz sonucunda, yüksek ürik asit düzeyi (>6,5 mg/dL), düşük ürik asit düzeyine (<4,5 mg/dL) kıyasla 1. hafta kötü prognoz gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı (Adj. OR=2,08; %95 GA: 1,19–3,62; p=0,010). Orta düzey serum ürik asit değerleri (4,5–6,5 mg/dL) ile 1. hafta kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (p>0,05).

Semptom başlangıç zamanına (sabah, öğlen, akşam, gece) göre yapılan çok değişkenli analizde, sirkadiyen zaman dilimlerinin 1. haftada kötü nörolojik prognoz ile bağımsız ilişkisi saptanmazken, bazal serum ürik asit düzeyi > 6.5 mg/dL olan hastalarda kötü prognoz riskinin yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir. Hosmer–Lemeshow testi ile değerlendirilen modelin veriye iyi uyum gösterdiği belirlendi (p=0,764) (Tablo 10).

Tablo 10: NIHSS'ye göre 1. hafta kötü prognoz için çok değişkenli lojistik regresyon analizi (ürik asit düzeyi ve semptom başlangıç zamanı ile ayarlanmış model)

Değişken	**Regression Coefficient (SE)**	**Adj. OR**	**95 % CI**		**p value**
Ürik asit düzeyi					
Düşük (<4.5)	1				
Orta (4.5 – 6.5)	0.330 (0.226)	1.390	0.893	2.166	0.145
Yüksek (>6.5)	0.732 (0.283)	2.078	1.193	3.622	**0.010**
Semptom başlangıç zamanı					
Sabah	1				
Öğlen	0.041 (0.252)	1.042	0.636	1.707	0.871
Akşam	0.002 (0.255)	1.002	0.608	1.649	0.995
Gece	0.536 (0.409)	1.710	0.768	3.809	0.189
Hosmer and Lemeshow Test	χ^2 =4.944 p=0.764				
Cox & Snell R^2	0.017				
Nagelkerke R^2	0.025				

SE: Standart Error OR: Odds Ratio CI: Confidence Interval

NIHSS'ye göre 1. hafta iyileşmeme durumu için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, serum ürik asit düzeyi ve semptom–iğne zamanı modele dahil edildi (n=502).

Analiz sonucunda, her iki değişken de 1. hafta kötü prognoz ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Yüksek ürik asit düzeyi (>6,5 mg/dL), düşük düzeye (<4,5 mg/dL) kıyasla 1. hafta kötü prognoz gelişme olasılığını yaklaşık 2,06 kat artırdı (p<0,05), orta düzey ürik asit değerleri (4,5–6,5 mg/dL) ile kötü prognoz arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Semptom–iğne zamanındaki her bir dakikalık artışın, 1. hafta kötü prognoz gelişme olasılığını 1,003 kat artırdığı görüldü (p=0,045) (Tablo 11).

Bazal serum ürik asit düzeyi >6.5 mg/dL olan hastalarda, semptom–iğne zamanı ile ayarlama yapıldıktan sonra dahi, 1. haftada kötü nörolojik prognoz gelişme riski yaklaşık iki kat artmaktadır.

Tablo 11: NIHSS'ye göre 1. hafta kötü prognoz için çok değişkenli lojistik regresyon analizi (ürik asit düzeyi ve semptom–iğne zamanı ile ayarlanmış model)

Değişken	**Regression Coefficient (SE)**	**Adj. OR**	**95 % CI**		**p value**
Ürik asit düzeyi					
Düşük (<4.5)	1				
Orta (4.5 – 6.5)	0.334 (0.227)	1.397	0.896	2.178	0.140
Yüksek (>6.5)	0.724 (0.284)	2.062	1.183	3.597	**0.011**
Semptom-iğne zamanı	0.003 (0.002)	1.003	1.000	1.006	**0.045**
Hosmer and Lemeshow Test	χ^2 =12.051 p=0.030				
Cox & Snell R^2	0.022				
Nagelkerke R^2	0.030				

SE: Standart Error OR: Odds Ratio CI: Confidence Interval

NIHSS'ye göre 1. haftada iyileşme gözlenmemesi durumu için farklı değişken kombinasyonları ile oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modellerinde, klinik değişkenlerin zamanla ilişkili değişkenlere ve ürik asite kıyasla daha tutarlı belirleyiciler olduğu izlendi.

Basit modellerde yüksek serum ürik asit düzeyi (>6,5 mg/dL) 1. hafta kötü prognoz ile ilişkili bulunurken, klinik ve demografik değişkenlerin eklenmesiyle bu ilişkinin sınırda düzeye gerilediği görüldü.

İleri modellerde HT varlığı ve giriş fonksiyonel durumunu yansıtan değişkenler (geliş mRS veya geliş NIHSS) 1. hafta kötü prognoz için en tutarlı bağımsız risk faktörleri olarak öne çıktı.

Gün içi semptom başlangıç zamanı ve semptom–iğne süresinin etkisi ise modeller arasında sınırlı veya istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde izlendi.

Birinci ay NIHSS skorlarına göre yapılan karşılaştırmalı analizlerde, iyileşme göstermeyen hastaların yaşlarının daha ileri olduğu ve ≥65 yaş grubunda yer alma oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

HT varlığı, 1. ay NIHSS'ye göre kötü prognozlu hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$). Buna karşılık, 1. ay NIHSS prognozu ile serum ürik asit düzeyi, semptom başlangıç zamanı, semptom–iğne süresi, inme etyolojisi ve iskemik inme lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tümü için $p>0,05$).

Erken dönem sonuçlara benzer şekilde, 1. ayda NIHSS'ye göre iyileşme göstermeyen hastalarda hastanede kalış süresi daha uzun olup, mortalite, ICH ve ev dışı taburculuk oranları anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 12: Birinci ay NIHSS prognozuna göre hastane kalış süresi, mortalite, intrakraniyal kanama ve taburculuk yeri karşılaştırmaları

	NIHSS 1.ay iyileşme var (n=217)		**NIHSS 1.ay iyileşme yok (n=285)**		P
	x̄±SS Ortanca (Min-Max)		x̄±SS Ortanca (Min-Max)		
Hastanede kalış süresi (gün)	5.23±2.75 5 (2-20)		10.14±14.43 7 (1-210)		**<0.001** [b]
	n	**%**	**N**	**%**	
Mortalite					
Yok	214	98.6	209	73.3	**<0.001** [c]
Var	3	1.4	76	26.7	
ICH					
Yok	208	95.9	231	81.1	**<0.001** [c]
Var	9	4.1	54	18.9	
Taburcu yeri					
Ev dışı	4	1.8	65	22.8	**<0.001** [c]
Ev	213	98.2	220	77.2	

ICH, İntrakranial Kanama; b, Mann Whitney U test; c, Chi-Square Test

Birinci ay NIHSS'ye göre iyileşmeme durumu ile ilişkili olabilecek değişkenlerin değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde; serum ürik asit düzeyi, semptom başlangıç zamanı, semptom–iğne zamanı, yaş, cinsiyet, HT, DM, HL, KAH, geçirilmiş SVO öyküsü, sigara kullanımı ve iskemi sahasının dahil edildiği tüm modellerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (tümü için p>0,05).

Benzer şekilde, ürik asit düzeyi ile zamanla ilişkili değişkenlerin (semptom başlangıç zamanı veya semptom–iğne zamanı) aynı modelde birlikte değerlendirildiği analizlerde de her iki değişkenin bağımsız ana etkisi anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Buna karşılık, tüm modellerde geliş mRS skoru, birinci ay NIHSS'ye göre kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı; geliş mRS skorundaki her bir puanlık artışın kötü prognoz olasılığını yaklaşık 1,8 kat artırdığı görüldü (OR≈1,77–1,79; p<0,001).

Uzun dönem fonksiyonel sonuçlar için değerlendirilen 1., 3. ve 6. ay mRS skorları iyi ve kötü prognoz olarak sınıflandırıldığında, erken dönem sonuçlara benzer biçimde 1. ay mRS'ye göre kötü prognozlu hastaların yaşlarının daha ileri olduğu ve ≥65 yaş grubunda yer alma oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, 1. ay mRS kötü prognoz grubunda kadın cinsiyet oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

HT, DM, KAH, geçirilmiş SVO öyküsü ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmezken, HL varlığı oranının kötü prognoz grubunda daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$).

Ürik asit düzeyi, semptom başlangıç zamanı, semptom–iğne süresi ve inme etyolojisi açısından anlamlı fark saptanmazken, iskemi sahası açısından anlamlı farklılık izlendi ($p<0,01$) ve kötü prognozlu hastalarda ön sistem iskemisi oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 13).

Birinci ay mRS'ye göre iyileşme göstermeyen hastalarda, NIHSS'ye göre birinci haftada iyileşme oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$).

Birinci ay mRS prognozu ile birinci ay NIHSS skorları arasında anlamlı korelasyon izlendi; buna paralel olarak iyileşme gösteren ve göstermeyen gruplar arasında hastanede kalış süresi, mortalite, ICH ve ev dışı taburculuk oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (tümü için $p<0,001$).

Tablo 13: Birinci ay mRS prognozuna göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	MRS 1.ay İyi Prognoz (n=304)		**MRS 1.ay Kötü Prognoz (n=198)**		**P**
	$\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)		$\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)		
Yaş	67.55±13.32 70 (26-95)		75.90±12.24 78 (43-99)		**<0.001** [b]
	N	**%**	**N**	**%**	
Yaş grup					
<65 yaş	109	35.9	34	17.2	**<0.001** [c]
≥65 yaş	195	64.1	164	82.8	
Cinsiyet					
Kadın	123	40.5	99	50.0	**0.035** [c]
Erkek	181	59.5	99	50.0	
HT					
Yok	92	30.3	46	23.2	0.085 [c]
Var	212	69.7	152	76.8	
DM					
Yok	197	64.8	125	63.1	0.703 [c]
Var	107	35.2	73	36.9	
HL					
Yok	210	69.1	156	78.8	**0.017** [c]
Var	94	30.9	42	21.2	
KAH					
Yok	239	78.6	152	76.8	0.625 [c]
Var	65	21.4	46	23.2	
Geçirilmiş SVO					
Yok	258	84.9	162	81.8	0.366 [c]
Var	46	15.1	36	18.2	
Sigara					
Yok	256	84.2	177	89.4	0.099 [c]
Var	48	15.8	21	10.6	
İskemi sahası (n=427)					
Arka sistem	69	27.2	25	14.5	**0.004** [c]
Ön sistem	175	68.9	135	78.0	
Ön+Arka sistem	10	3.9	13	7.5	

mRS, modified Rankin Scale; HT, hipertansiyon; DM, diabetes mellitus;
HL, hiperlipidemi; KAH, koroner arter hastalığı; SVO, serebrovasküler olay.
***b,** Mann–Whitney U testi; **c,** Ki-kare testi.*

Birinci ay mRS'ye göre iyileşme göstermeme durumu ile ilişkili olabilecek değişkenlerin değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, semptom başlangıç zamanı veya semptom–iğne süresini içeren modellerde ürik asit düzeyi bağımsız olarak ilişkili bulunmadı (p>0,05).

Yaş, cinsiyet, vasküler risk faktörleri, geliş NIHSS, inme lokalizasyonu ve ürik asit düzeyinin birlikte değerlendirildiği çok değişkenli analizde ise geliş NIHSS skoru ve iskemi lokalizasyonu 1. ay mRS'ye iyileşmeme durumu ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Buna karşılık, ürik asit düzeyi hiçbir modelde bağımsız bir belirleyici olarak saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Birinci ay mRS'ye göre iyileşme göstermeme için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	**Regression Coefficient (SE)**	**Adj. OR**	**95 % CI**		**p value**
Geliş NIHSS	0.199 (0.028)	1.221	1.156	1.289	**<0.001**
İskemi sahası					
Arka sistem	1				
Ön sistem	0.655 (0.298)	1.925	1.072	3.455	**0.028**
Ön+arka sistem	1.131 (0.530)	3.100	1.096	8.767	**0.033**
Ürik asit düzeyi					
Düşük (<4.5)	1				
Orta (4.5 – 6.5)	0.033 (0.284)	1.033	0.592	1.803	0.909
Yüksek (>6.5)	0.499 (0.332)	1.648	0.860	3.156	0.132
Hosmer and Lemeshow Test	χ^2 =6.036 p=0.643				
Cox & Snell R^2	0.208				
Nagelkerke R^2	0.281				

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SE, Standart Error; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

Birinci ay mRS'ye göre iyileşme göstermeme için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, 65 yaş ve üzerinde olma 1.ayda iyileşme göstermeme riskini yaklaşık 1,7 kat artırırken (OR≈1,73–1,75; p<0,05), geliş NIHSS skorundaki her bir puanlık artış bu olasılığı yaklaşık %22–23 oranında artırdı (OR≈1,22–1,23; p<0,001).

İskemi sahasının ön sistemde yer alması, arka sistem tutulumuna kıyasla iyileşme göstermeme riskini yaklaşık 1,9–2,0 kat, ön ve arka sistemin birlikte tutulması ise 3,0–3,5 kat artırdı (p<0,05).

Semptom–iğne süresinin modele dahil edildiği analizlerde, her bir dakikalık gecikmenin iyileşme göstermeme olasılığını sınırlı ancak anlamlı düzeyde artırdığı görüldü (OR=1,004; p<0,05). Buna karşılık, semptom başlangıç zamanı ve ürik asit düzeyi, diğer klinik ve anatomik değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde hiçbir modelde bağımsız belirleyici olarak saptanmadı (p>0,05).

Uzun dönem fonksiyonel prognoz açısından değerlendirilen 3. ve 6. ay mRS sonuçlarında, iyileşme göstermeyen hastaların yaşlarının daha ileri olduğu ve ≥65 yaş grubunda yer alma oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Cinsiyet dağılımı açısından, hem 3. ay hem de 6. ay mRS'ye göre iyileşme göstermeyen gruplarda kadın cinsiyet oranı daha yüksekti (p<0,05).

HL varlığı açısından her iki zaman noktasında da gruplar arasında anlamlı fark izlendi ve kötü prognozlu hastalarda hiperlipidemi oranı daha düşük bulundu (p<0,05). Benzer şekilde, sigara kullanımı kötü prognozlu gruplarda daha düşük oranda saptandı (p<0,05). Buna karşılık, HT, DM, KAH ve geçirilmiş SVO öyküsü açısından anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

İskemi sahası açısından yapılan değerlendirmede, hem 3. ay hem de 6. ay mRS sonuçlarına göre iyileşme göstermeyen hastalarda ön sistem iskemisi oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 15).

Ürik asit düzeyi, semptom başlangıç zamanı, semptom–iğne süresi ve inme etyolojileri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15: Üçüncü ay mRS'ye göre iyileşme gösteren ve göstermeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri

	mRS 3.ay İyi Prognoz (n=323)		**mRS 3.ay Kötü Prognoz (n=179)**		P
	$\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)		$\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)		
Yaş	67.54±13.06 70 (26-93)		76.79±12.28 79 (43-99)		**<0.001** [b]
	N	**%**	**N**	**%**	
Yaş grup					
<65 yaş	115	35.6	28	15.6	**<0.001** [c]
≥65 yaş	208	64.4	151	84.4	
Cinsiyet					
Kadın	130	40.2	92	51.4	**0.016** [c]
Erkek	193	59.8	87	48.6	
HL					
Yok	225	69.7	141	78.8	**0.028** [c]
Var	98	30.3	38	21.2	
Sigara					
Yok	270	83.6	163	91.1	**0.020** [c]
Var	53	16.4	16	8.9	
İskemi sahası (n=427)					
Arka	72	26.6	22	14.1	**0.003** [c]
Ön	189	69.7	121	77.6	
Ön+Arka	10	3.7	13	8.3	

mRS, modified Rankin Scale; HL, hiperlipidemi; SVO, serebrovasküler olay.
***b:** Mann–Whitney U testi; **c:** Ki-kare testi.*

Üçüncü ayda mRS'ye göre iyileşme göstermeme durumu için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, farklı modellerde yaş ≥65, geliş NIHSS skoru ve iskemi sahası tutarlı biçimde bağımsız belirleyiciler olarak saptandı.

Yaşın 65 yıl ve üzerinde olması 3. ayda iyileşme göstermeme riskini yaklaşık 1,77–1,81 kat artırırken ($p<0,05$), geliş NIHSS skorundaki her bir puanlık artış bu olasılığı yaklaşık %19–20 oranında artırdı ($p<0,001$).

İskemi lokalizasyonu açısından, ön sistem tutulumu arka sisteme kıyasla iyileşme göstermeme riskini 1,85–1,90 kat, ön ve arka sistemin birlikte tutulması ise 3,42–3,79 kat artırdı ($p<0,05$). Buna karşılık, tüm modellerde ürik asit düzeyi, semptom başlangıç zamanı ve semptom–iğne zamanı, diğer klinik değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra bağımsız belirleyici olarak saptanmadı (tümü için $p>0,05$).

Altıncı ayda mRS'ye göre iyileşme göstermeme için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde ise, farklı modellemeler boyunca yalnızca yaş ≥65 ve geliş NIHSS skoru tutarlı ve bağımsız belirleyiciler olarak öne çıktı. Altmış beş yaş ve üzerinde olmak 6. ayda iyileşme göstermeme olasılığını yaklaşık 2,31–2,38 kat artırırken ($p<0,01$), geliş NIHSS skorundaki her bir puanlık artış bu riski %18–19 oranında artırdı ($p<0,001$). Ürik asit düzeyi, semptom başlangıç zamanı, semptom–iğne zamanı, iskemi sahası ve diğer klinik değişkenler 6. ay prognozu açısından hiçbir modelde bağımsız belirleyici olarak saptanmadı ($p>0,05$).

Altı aylık mortalite için kurulan çok değişkenli lojistik regresyon modellerinde, bağımsız olarak anlamlı bulunan değişkenler yaş ≥65 (OR≈4,9–5,6; $p<0,05$), HL olmaması (OR≈2,5–2,7; $p<0,05$), geliş mRS (her 1 puan artış için OR≈2,28–2,36; $p<0,001$) ve geliş NIHSS (her 1 puan artış için OR≈1,17–1,27; $p<0,001$) oldu. Mortalite açısından ürik asit, semptom başlangıç zamanı, semptom–iğne zamanı ve iskemi sahası modellerde anlamlı ilişki göstermedi ($p>0,05$).

Servis izleminde 1 haftayı aşan yatışı olan hastalar uzun yatış olarak sınıflandırıldığında, kısa yatışlı hastalara kıyasla uzun yatışı olan hastaların yaşlarının daha ileri olduğu, ≥65 yaş ve kadın cinsiyet oranlarının daha yüksek, HT eşlik oranının daha fazla ve HL oranının daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$).

Uzun yatışı olan hastalarda ürik asit düzeyleri daha yüksek olup, inme etyolojisinin kardiyoembolik olma oranı daha fazlaydı ($p<0,05$).

Ayrıca uzun yatışlı hastalarda tüm prognoz parametreleri daha olumsuz seyretmiş; erken iyileşme oranları daha düşük, 6 aylık mortalite, ICH ve ev dışı taburculuk oranları daha yüksek bulunmuştur (tümü için $p<0,001$). Diğer zamanlama değişkenleri ve inme özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Uzun ve kısa servis yatışı olan hastaların demografik, klinik ve inme özellikleri

	Kısa yatış (n=347)		**Uzun yatış (n=155)**		P
	$\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)		$\bar{x}$±SS Ortanca (Min-Max)		
Yaş	68.35±13.55 70 (26-99)		76.41±11.72 78 (31-96)		**0.002** [b]
	N	**%**	**N**	**%**	
Yaş grup					
<65 yaş	123	35.4	20	12.9	**<0.001** [c]
≥65 yaş	224	64.6	135	87.1	
Cinsiyet					
Kadın	142	40.9	80	51.6	**0.026** [c]
Erkek	205	59.1	75	48.4	
HT					
Yok	105	30.3	33	21.3	**0.038** [c]
Var	242	69.7	122	78.7	
HL					
Yok	243	70.0	123	79.4	**0.030** [c]
Var	104	30.0	32	20.6	
Ürik asit	5.45±1.54 5.27 (2.05-10.99)		5.73±1.55 5.70 (2.10-10.40)		**0.037** [b]
TOAST					
Büyük damar oklüzyonu	38	11.0	26	16.8	**<0.001** [c]
Kardiyoembolik	75	21.6	51	32.9	
Küçük damar hastalığı	80	23.1	13	8.4	
Diğer hastalıklar	5	1.4	4	2.6	
Belirlenemeyen	149	42.9	61	39.4	

HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; TOAST, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.; b, Mann–Whitney U testi; c, Ki-kare testi.

Hastanede uzun yatış ile ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, farklı değişken kombinasyonlarını içeren modeller test edildi. Yalnızca ürik asit, semptom başlangıç zamanı veya semptom–iğne zamanı değişkenlerini içeren modellerde uzun yatış ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (tümü için p>0,05).

Buna karşılık, klinik ve demografik değişkenlerin eklendiği tam ayarlı modellerde sonuçlar tutarlıydı; ileri yaş (≥65 yıl) ve geliş NIHSS skoru tüm modellerde uzun yatış için bağımsız risk faktörleri olarak öne çıktı. Altmış beş yaş ve üzeri grupta olmak uzun yatış olasılığını yaklaşık 2,17–2,20 kat artırırken ($p<0,05$), geliş NIHSS skorundaki her bir puanlık artış uzun yatış riskini yaklaşık %15 oranında artırdı (Adj. OR≈1,15; $p<0,001$). HT, DM, HL, KAH, geçirilmiş SVO, sigara kullanımı, iskemi sahası, semptom başlangıç zamanı, semptom–iğne zamanı ve ürik asit düzeyi uzun yatış ile bağımsız olarak ilişkili bulunmadı. Tüm modellerde uyumun iyi olduğu saptandı (Hosmer–Lemeshow $p>0,05$).

Tedavi sonrası hemorajik transformasyon hastaların %12,5'inde ve tüm hastalarda tedaviden sonraki ilk haftada izlendi. Heidelberg Kanama Sınıflamasına göre 29 hastada hemorajik infarkt (HI-1: n=14; HI-2: n=15) ve 33 hastada parankimal hemoraji (PH-1: n=8; PH-2: n=25) saptandı; bir hastada subdural hematom gelişti. PH-2 olgularında sıklıkla yaygın subaraknoid kanama, intraventriküler yayılım, ödem veya kitle etkisinin eşlik ettiği gözlendi (Tablo 17).

Tablo 17: IV tPA sonrası Heidelberg Kanama Sınıflamasına göre hemorajik transformasyon dağılımı

Heidelberg Sınıflaması	n	%
HI-1	14	2.8
HI-2	15	3.0
PH-1	8	1.6
PH-2	25	5.0
Subdural hematom	1	0.2
Toplam	63	12.5

HI, hemorrhagic infarction (HI-1: küçük peteşiyal kanama; HI-2: birleşme eğilimli peteşiyal kanama); PH, parenchymal hematoma (PH-1: ≤%30 hematom, hafif kitle etkisi; PH-2: >%30 hematom, belirgin kitle etkisi).

ICH gelişen hastaların yaşlarının daha ileri olduğu ve ≥65 yaş grubunda yer alma oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0,01). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmezken, geçirilmiş SVO öyküsü ICH gelişen hastalarda daha sık saptandı (p<0,01). Hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında HT, DM, HL, KAH ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmadı (tümü için p>0,05) (Tablo 18).

ICH gelişen hastalarda, ICH gelişmeyenlere kıyasla bazal serum ürik asit düzeyleri hem sürekli değişken olarak hem de yüksek ürik asit düzeyinde (>6,5 mg/dL) yer alma oranı açısından anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca, cinsiyete göre ayarlanmış ürik asit düzeyinin yüksek olma oranı da ICH grubunda daha fazlaydı (tümü için p<0,01) (Tablo 19). Semptom başlangıç zamanı ve semptom–iğne süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ICH gelişen hastalarda hastanede kalış süresi, ev dışı taburculuk oranı ve mortalite oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,01). İskemi özellikleri değerlendirildiğinde, ICH gelişen hastalarda ön sistem iskemisi ve kardiyoembolik inme etyolojisi oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo 19).

Tedavi sonrası ICH gelişimini öngörmeye yönelik çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, klinik şiddet, iskemi lokalizasyonu ve serum ürik asit düzeyi en güçlü ve tutarlı belirleyiciler olarak saptandı. Klinik, demografik ve vasküler risk faktörleri ile iskemi sahasının birlikte değerlendirildiği modellerde, geliş NIHSS skorundaki her bir puanlık artış ICH gelişme riskini yaklaşık 1,13 kat artırdı (OR: 1,125–1,135; p<0,001). İskemi sahasının ön sistemde yer alması arka sistemle karşılaştırıldığında ICH riskini 4,3–4,6 kat, ön ve arka sistemin birlikte tutulması ise 5,8–6,2 kat artırdı (p<0,05).

Erkek cinsiyet, kadınlara kıyasla ICH gelişme riskini yaklaşık 2,1–2,4 kat artıran bağımsız bir risk faktörü olarak belirlendi (p<0,05). Yüksek serum ürik asit düzeyi (>6,5 mg/dL) olan hastalarda, düşük ürik asit düzeyine sahip hastalara kıyasla ICH gelişme riski tüm tam ayarlı modellerde yaklaşık 2,9–3,0 kat daha yüksek bulundu (p<0,05). Buna karşılık, orta düzey ürik asit değerleri (4,5–6,5 mg/dL) hiçbir modelde anlamlı risk artışı ile ilişkili bulunmadı.

Tablo 18: ICH gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, klinik ve inme özelliklerinin karşılaştırılması

	ICH yok (n=439)		ICH var (n=63)		P
	x̄±SS Ortanca (Min-Max)		x̄±SS Ortanca (Min-Max)		
Yaş	70.09±13.64 71 (26-99)		76.10±11.43 75 (47-96)		**0.002** [b]
	N	**%**	**N**	**%**	
Yaş grup					
<65 yaş	135	30.8	8	12.7	**0.003** [c]
≥65 yaş	304	69.2	55	87.3	
Geçirilmiş SVO					
Yok	374	85.2	46	73.0	**0.014** [c]
Var	65	14.8	17	27.0	
Ürik asit	5.45±1.53 5.30 (2.05-10.99)		6.14±1.54 6.10 (2.10-9.0)		**0.001** [b]
	N	**%**	**N**	**%**	
Ürik asit düzeyi					
Düşük (<4.5)	116	26.4	11	17.5	**0.004** [c]
Orta (4.5 – 6.5)	231	52.6	27	42.9	
Yüksek (>6.5)	92	21.0	25	39.7	
Cinsiyete göre ürik asit					
Normal	347	79.0	40	63.5	**0.006** [c]
Yüksek	92	21.0	23	36.5	
İskemi sahası (n=427)					
Arka	90	24.2	4	7.3	**0.018** [c]
Ön	263	70.7	47	85.4	
Ön+Arka	19	5.1	4	7.3	
TOAST					
Büyük damar oklüzyonu	56	12.8	8	12.7	**0.011** [c]
Kardiyoembolik	103	23.5	23	36.5	
Küçük damar hastalığı	89	20.3	4	6.3	
Diğer hastalıklar	6	1.4	3	4.8	
Belirlenemeyen	185	42.1	25	39.7	

ICH, intracerebral hemorrhage; SVO, serebrovasküler olay; TOAST, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment ; b, Mann–Whitney U testi; c, Ki-kare testi.

Semptom başlangıç zamanı ve semptom–iğne süresi, klinik şiddet ve iskemi sahası için düzeltme yapıldıktan sonra hiçbir modelde ICH gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili saptanmadı. Bu analizlerde, tPA sonrası ICH gelişimi geliş NIHSS skoru, iskemi lokalizasyonu ve yüksek ürik asit düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili bulunurken, zamanlama değişkenlerinin modele ek katkı sağlamadığı görüldü.

Cinsiyet, ürik asit düzeyi ve semptom başlangıç zamanının yer aldığı sınırlı modellerde, kadın cinsiyeti kötü fonksiyonel prognoz ile tutarlı biçimde ilişkili bulundu; kadın cinsiyeti mRS'ye göre kötü prognoz riskini 1. ayda 1,58 kat, 3. ayda 1,65 kat ve 6. ayda 1,87 kat artırdı ($p<0,05$). Ayrıca kadın cinsiyeti mortalite riskini yaklaşık 1,76 kat ve uzun hastane yatışı riskini 1,64 kat artıran bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı ($p<0,05$).

Yüksek ürik asit düzeyi (>6,5 mg/dL), basit modellemelerde erken nörolojik sonuçlar ve fonksiyonel prognoz ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Yüksek ürik asit düzeyine sahip hastalarda NIHSS'ye göre 1. haftada kötü prognoz riski 2,11 kat, 1. ayda 1,74 kat artarken ($p<0,01$), mRS'ye göre 1. ayda kötü prognoz riski 1,79 kat ve 6. ayda 1,74 kat arttı ($p<0,05$). Orta düzey ürik asit değerleri (4,5–6,5 mg/dL) çoğu modelde anlamlı bulunmadı.

Serum ürik asit düzeyi ile zamanlama ilişkili değişkenler (semptom başlangıç zamanı ve semptom–iğne süresi) arasındaki olası etkileşimler kapsamlı biçimde değerlendirildi. Ürik asit × semptom sirkadiyen zamanı, ürik asit × semptom–iğne süresi ve ürik asit × semptom zamanı × semptom–iğne süresi şeklindeki ikili ve üçlü etkileşim modellerinin hiçbirinde erken klinik iyileşme, intrakraniyal hemoraji gelişimi veya uzun dönem fonksiyonel sonuçlar açısından anlamlı bir etkileşim saptanmadı. Buna karşılık, yüksek ürik asit düzeyi, çok değişkenli regresyon analizlerinde de zamanlama değişkenlerinden bağımsız olarak özellikle ICH riskinde anlamlı bir artış ile ilişkili bulundu.

Ürik asidin modele dahil edilmediği analizlerde, zamansal değişkenler arasındaki etkileşimin prognoz ile ilişkili olmadığı saptandı. Yaş, cinsiyet, vasküler risk faktörleri ve geliş mRS için düzeltme yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, semptom başlangıç sirkadiyen zamanı 1. hafta ve 1. ay nörolojik iyileşme açısından anlamlı bulunmazken ($p=0,278$ ve $p=0,823$), semptom–iğne zamanındaki her bir dakikalık artışın, 1. hafta kötü prognoz gelişme olasılığını 1,003 kat artırdığı görüldü ($p=0,045$).

5. TARTIŞMA

İnmede semptom başlangıç zamanına ilişkin sirkadiyen paternlerin varlığı ile semptom-iğne zamanı ve kapı-iğne zamanı gibi diğer zamansal parametreler iyi tanımlanmış olmakla birlikte, bu zamanlama farklılıklarının kolay ulaşılabilen biyokimyasal belirteçler ile interaksiyonu ve IV tPA sonrası nörolojik prognoz ile ilişkisi halen net değildir. Özellikle literatürde miktarına ve bulunduğu biyolojik ortama bağlı olarak çift yönlü (antioksidan ve pro-oksidan) etkiler gösterebildiği tanımlanan ürik asidin, IV tPA uygulanan akut iskemik inme hastalarında değişen zamansal parametrelerde prognoz üzerine olası etkisi görece az çalışılmış bir alandır. Çalışmamızda bu nedenle oluşturduğumuz inmenin sirkadiyen zamanı, semptom iğne zamanı ve ürik asit ile oluşturduğumuz prognoz modellemelerinde bu etkileşimlerin kısa ve uzun dönem prognoz üzerinde bağımsız bir etkisi gösterilememiştir.

Çalışmamızda IV tPA uygulanan akut iskemik inme hastaları geniş ölçekli randomize çalışmalar ile uyumlu olan düzeyde ileri yaşın baskın olduğu, vasküler risk faktörlerinin yüksek oranda eşlik ettiği, büyük ölçüde ön sistem tutulumu gösteren ve etiyolojik olarak sıklıkla kardiyoembolik ya da nedeni belirlenemeyen grupta yer alan bir profil sergilemişlerdir (118,119).

İnmenin sirkadiyen dilimleri ürik asitten bağımsız olarak değerlendirdiğinde semptom başlangıçlarının en sık öğlen (%34,1) ve akşam (%32,1) saatlerinde izlenmesi, literatürde sabah piki ile birlikte tanımlanan ikincil gündüz/akşam pikini destekler niteliktedir (109). Bununla birlikte, literatürden farklı olarak sabah saatlerinde başlayan inmelerin sıklık açısından üçüncü sırada (%25,1) yer alması, çalışmamızın yalnızca IV tPA uygulanan iskemik SVO hastalarını içermesiyle ilişkili olabilir. Sabah saatlerinde ortaya çıkan inmelerin bir kısmının wake-up inme olarak değerlendirilmesi yine bir kısmının trombolitik tedaviye uygun bulunmaması nedeniyle bu hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, sabah başlangıçlı inme sıklığının çalışmamızda görece düşük saptanmasını açıklayabilir. Nitekim, 92.530 iskemik inme hastasını içeren büyük Alman stroke registry analizlerinde en belirgin başlangıç artışı sabah saatlerinde bildirilmiş, günün ilerleyen saatlerinde ise yüksek başlangıç oranlarının sürdüğü gösterilmiştir (120).

Sabaha ek olarak, öğlen ve akşam saatlerindeki belirgin yoğunlaşma, inme başlangıcının tek bir zaman piki yerine gün içine yayılmış multifazik bir sirkadiyen dağılım gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu yaklaşım, sirkadiyen ritmin vasküler olaylar üzerindeki etkisini ele alan literetürdeki derlemelerde de vurgulanan biyolojik çerçeveyle uyumludur (109,121-123).

İncelediğimiz bir diğer zamansal parametre olan semptom–iğne süresindeki her bir dakikalık artışın, literatürde tanımlanan *"time is brain"* ilkesiyle uyumlu olarak basit modellemelerde erken dönem, özellikle 1. hafta kötü prognoz gelişme olasılığını sınırlı düzeyde artırdığı görüldü (OR=1,003; p<0,05) (91-94). Dakika başına artış küçük görünmekle birlikte, gecikme birikimli olduğundan 60 dakikalık ek gecikme klinik olarak anlamlı bir risk artışına karşılık gelebilir. Ancak geliş klinik şiddet ve eşlik eden komorbiditelerin modele eklenmesiyle birlikte, semptom–iğne süresinin fonksiyonel iyileşme üzerindeki bağımsız etkisinin kaybolduğu izlendi; bu bulgu, geniş randomize kontrollü çalışmalarda bildirilen sonuçlardan kısmen farklılık göstermektedir (94).

Literatürde, özellikle gece başlangıçlı iskemik inmelerde enfarkt core hacminin daha geniş olabileceği ve bu durumun, fonksiyonel iyileşme açısından semptom–iğne süresindeki gecikmelere karşı daha yüksek bir duyarlılık oluşturabileceği de bildirilmiştir (123).

Ürik asitten bağımsız olarak incelediğimiz semptom-iğne süresi ve prognoz üzerine yapılan analizlere benzer şekilde, çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, basit modellemelerde erken dönem iyileşmeme ile ilişkili görünen ürik asit etkisinin de bir bölümünün hastanın hastaneye gelişindeki klinik şiddeti ve komorbid yükü ile ilgili olduğu saptandı.

Ürik asit, kliniğe yansıyan fonksiyonel sonuçların arkasında yatan iskemi alanında mikroskobik düzeyde gerçekleşen reperfüzyon hasarı, KBB'nin bozulması, oksidatif stres yükü ve inflamasyon ile ilgili bugüne kadar üzerinde çokça çalışılan serum biyobelirteçlerinden birisidir. Ürik asit ve inme ilişkisi ile ilgili literatürde tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır (16,17,19, 103-107). Literatürde ürik asidin düzeyine bağlı olarak değişen biyolojik etkiler gösterebildiği bildirilmiştir (17,19).

Çalışmamızda bu bulgularla uyumlu biçimde, zamansal parametrelerden bağımsız olarak değerlendirilen yüksek bazal serum ürik asit düzeyinin (>6,5 mg/dL), düşük ürik asit düzeyi referans alındığında, basit ve kısmi ayarlı modellerde 1.hafta kötü prognoz gelişme riskinin yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir (Adj. OR≈2,06–2,08; p≈0,01). Ancak bu etkilerin geliş klinik şiddet ve komorbiditelerin modele eklenmesiyle zayıfladığı veya sınırda düzeye gerilediği, orta ve geç dönem fonksiyonel sonuçlarda (1., 3. ve 6. ay mRS) ise serum ürik asit düzeyinin bağımsız bir belirleyici olmadığı saptanmıştır (tümü için p>0,05).

Öte yandan trombolitik tedavi sonrası gelişen ICH ile zamandan bağımsız olarak değerlendirilen bazal serum ürik asit düzeyi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. ICH gelişen hastalarda serum ürik asit düzeyleri, ICH gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup (ortalama 6,14±1,54 mg/dL vs. 5,45±1,53 mg/dL; p=0,001), yüksek ürik asit düzeyi (>6,5 mg/dL) grubunda ICH gelişme oranı belirgin biçimde artmıştır (%39,7 vs. %21,0; p=0,004).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, klinik şiddet ve iskemi lokalizasyonu için düzeltme yapıldıktan sonra dahi yüksek serum ürik asit düzeyi ICH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kalmış ve düşük ürik asit düzeyine kıyasla ICH riskini yaklaşık 3 kat artırmıştır (Adj. OR ≈ 2,9–3,0; p<0,05), ICH ile ilişkili olabilecek şekilde de uzun servis yatışı olan hastalarda da ürik asit anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatürde düşük serum ürik asit düzeylerinin hemorajik transformasyon riskinde artışla ilişkili olduğunu bildiren güncel meta-analizler bulunmakla birlikte, bu çalışmaların büyük bölümünde hemorajik transformasyonun alt tipleri ve trombolitik tedaviye özgü etkiler ayrıntılı biçimde ayrıştırılmamıştır (106,107). Çalışmamızda ise yalnızca trombolitik tedavi sonrası gelişen intrakraniyal kanamalar değerlendirilmiş olup, yüksek bazal serum ürik asit düzeylerinin klinik olarak anlamlı ICH gelişimi ile bağımsız biçimde ilişkili bulunması, ürik asidin bu bağlamda antioksidan bir belirteçten ziyade artmış ksantin oksidaz aktivitesi, oksidatif stres ve damar kırılganlığını yansıtan bir risk fenotipi olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, ürik asidin serebral iskemide etkilerinin olayın zamanı, tedavi bağlamı ve eşlik eden vasküler kırılganlık profiline bağlı olarak yön değiştirebileceğini desteklemektedir.

Ürik asidin serebrovasküler olaylardaki ikili rolünü deneysel modeller üzerinden inceleyen çalışmalar, bu molekülün iskemi–reperfüzyonun erken fazında ksantin oksidaz aracılığıyla ROS üretimini arttırarak nöronal hasar ve KBB bozulmasına katkıda bulunabildiğini; bunun yanı sıra oluşan ürik asidin kendisinin güçlü antioksidan özellikleri sayesinde hidroksil radikalleri ve peroksinitriti nötralize ederek oksidatif yükü azalttığını, endotel bütünlüğünü desteklediğini ve nöronal hasarı sınırladığını göstermektedir (124-128). Buna karşılık, kronik fazda ve süreğen hiperürisemi varlığında; mitokondriyal stres, inflamasom aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu üzerinden vasküler hasarı derinleştirerek aterotrombotik risk artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (124-128). Bu bulgular, ürik asidin serebral iskemide ne mutlak zararlı ne de koşulsuz koruyucu olduğunu; bu etkilerin ayrı düşünülmemesi gerektiğini, olayın zamanına, bulunduğu ortama ve miktara bağlı olarak birbirlerini tamamlayıcı etki göstererek akut fazda potansiyel nöroprotektif, uzun vadede ise vasküler patolojiyi besleyen bir faktör haline gelebildiğini ortaya koymaktadır (124–128).

Bu yaklaşımı klinik düzeyde de destekleyen URICO-ICTUS alt analiz çalışmasında, akut iskemik inmede trombolitik tedaviye eş zamanlı IV ürik asit uygulanmasının güvenli olduğu ve oksidatif hasarla ilişkili erken nörolojik kötüleşmeyi sınırlayabileceğine dair biyolojik ve klinik sinyaller elde edilmiştir (127).

Ürik asidin içinde bulunduğu bu çok yönlü patofizyolojik süreçlere ek olarak, insan sirkadiyen ritmiyle de yakından ilişkişi olarak CLOCK genleri–safra asidi–PPARα–ksantin oksidaz ekseni boyunca sergilediği gün içi dalgalanmalar ürik asitin biyolojik etkilerinin yalnızca olayın zamanına, bulunduğu ortama ve miktara bağlı değil, aynı zamanda kendisinin ortaya çıktığı sirkadiyen döneme de bağlı olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir (23,129,130).

Pürin katabolizmasının sirkadiyen ritmi, karaciğerde Clock genlerinin (Clock, Bmal1, Rev-erbα) doğrudan veya dolaylı etkileriyle düzenlenmektedir. Clock genleri bir yandan pürin metabolizması enzimlerinin ekspresyonu ile senkronize salınım gösterirken, diğer yandan safra asidi sentezi üzerinden PPARα aktivitesini modüle ederek ksantin oksidaz aktivitesinin zamansal düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (129,130).

Karaciğerde ksantin oksidaz ekspresyonu ve aktivitesinin, PPARα üzerinden safra asitlerine bağlı olarak sirkadiyen bir ritim göstermesi ve bu ritmin serum ürik asit düzeylerine 4–8 saat gecikmeyle yansıması, ürik asit metabolizmasının zamansal olarak düzenlendiğini ortaya koymaktadır (129). Bu çerçevede, ksantin oksidaz inhibitörlerinin ürik asit üretiminin sirkadiyen ritmiyle ilişkili zaman pencerelerine göre değişen düzeyde etkinlik gösterebileceği ve tedavi zamanlamasının klinik sonuçlar üzerinde potansiyel olarak belirleyici bir rol oynayabileceği krono-farmakoterapi başlığı altında öngörülmektedir (129).

Bu hipotez doğrultusunda, çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri ile zamansal parametrelerin birlikte yer aldığı çok değişkenli modeller oluşturulmuş; ancak ürik asit ile inmenin sirkadiyen zamanı veya semptom–iğne süresinin birlikte değerlendirildiği bu modellemelerde, her iki değişkenin de prognoz üzerinde bağımsız veya ek bir etkisi gösterilememiştir. Zaman ve ürik asit arasındaki olası etkileşimlerin doğrudan test edilmesi, alt grup analizlerinde hasta sayılarının azalması nedeniyle sınırlı kalmış olmakla birlikte, elde edilen bulgular ürik asit ve zamansal değişkenlerin birlikteliğinin prognoz üzerindeki etkilerinin büyük ölçüde yaş, giriş inme klinik şiddeti, komorbidite yükü ve iskemi sahası tarafından domine edilerek tek başlarına etkili gibi gözüküp etkilerinin diğer etmenler göz önüne alındığında zayıfladığını düşündürmektedir.

Basit modellerde serum ürik asit düzeyleri ile erken nörolojik prognoz arasında izlediğimiz ilişki, giriş klinik şiddeti ve komorbid yükün—özellikle HT ile ilişkili vasküler kırılganlığın—modele eklenmesiyle belirgin biçimde zayıflarken, hemorajik transformasyon gelişen hastalarda ürik asitin yüksek seyretmesi, bu molekülün genel nörolojik prognozu belirleyen bağımsız bir faktörden ziyade reperfüzyon döneminde KBB kırılganlığı ve hemorajik komplikasyon eğilimini yansıtan bir risk belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

HT olan hastalarda yüksek serum ürik asit değerlerinin saptanması ($p<0.001$) ürik asidin HT ile aynı "damar kırılganlığı ekseni" üzerinde konumlandığını fakat global nörolojik sonlanımlarda HT'un baskın rol oynadığı, buna karşılık damar duvarı bütünlüğünün bozulduğunu doğrudan yansıtan hemorajik transformasyon gibi sonlanımlarda ürik asidin katkısının daha görünür hale gelebildiğini göstermektedir.

Buna karşılık, Qian ve ark.'nın güncel meta-analizinde düşük ürik asit düzeylerinin hemorajik transformasyon riskinde artışla ilişkili bulunması, ürik asidin farklı kohortlarda ve farklı patofizyolojik durumlarda ya antioksidan kapasite yetersizliğini ya da vasküler hasar fenotipini yansıtabileceğini ve hemorajik transformasyonla ilişkinin bu durumlara bağlı olabileceğini ortaya koymaktadır (107).

Bu farklılığın, çalışmalardaki hasta seçimi, kanama tanımı (semptomatik ICH vs tüm hemorajik transformasyonlar), düzeltme değişkenleri ve ürik asidin sürekli/kategorik ele alınması gibi metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir.

Çalışmamızda zaman kavramı, ürik asit gibi serebrovasküler prognoz üzerinde çok yönlü etkiler gösterebilen kompleks biyobelirteçlerden ayrı değerlendirildiğinde, semptom başlangıç zamanı ve semptom–iğne süresi, yaş, cinsiyet, vasküler risk faktörleri ve geliş mRS için düzeltme yapılan çok değişkenli analizlerde erken nörolojik sonlanımların bağımsız belirleyicileri olarak saptanmadı.

Semptom–iğne süresi 1. hafta ve 1. ay nörolojik iyileşme ile yalnızca sınırda düzeyde ilişki gösterirken (p=0,066 ve p=0,140), semptom başlangıç zamanı her iki dönemde de anlamlı bulunmadı (1. hafta p=0,278; 1. ay p=0,823). Buna karşılık bu modellerde yaş, HT varlığı ve özellikle geliş mRS skorunun baskın belirleyiciler olarak öne çıkması, zamansal değişkenlerin klinik sonlanımlara etkisinin büyük ölçüde girişteki klinik şiddet ve komorbid yük tarafından "absorbe edildiğini" düşündürmektedir. Bu bulgu, trombolizin gün içi ve haftalık dağılımında belirgin varyasyonlar saptayan geniş kayıt çalışmalarında, bu zamansal farklılıkların daha çok süreç dinamikleri ve hasta özellikleriyle ilişkili olabileceğine işaret eden sonuçlarla uyumludur (116). Benzer şekilde, Ding ve ark.'nın çalışmasında sirkadiyen ritimlerin tromboliz sonrası klinik sonuçlar üzerinde anlamlı bir etki göstermemesi, zamanlamanın tek başına güçlü bir prognostik belirleyici olmaktan ziyade, klinik şiddet ve vasküler kırılganlık gibi temel belirleyiciler eşliğinde anlam kazanan ikincil bir etmen olabileceğini desteklemektedir (115).

Hastalarımızın prognostik sonuçlarında gerek erken dönem gerekse geç dönem sonlanım modellemelerinde ısrarlı bir şekilde yaş, geliş klinik bulguların ağırlığı, komorbidite ve iskemik sahanın ön plana çıkması da bu bulgularla uyum göstermektedir. Özellikle çalışmamızda geliş klinik bulguların ağırlığını yansıtan geliş NIHSS ve mRS skorlarının gerek erken dönemde gerekse geç dönem prognoz belirteçleriyle güçlü bir yakın ilişki göstermesi, literatürde geniş hasta sayılarıyla yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (131).

Atriyal fibrilasyonu olan ve IV tPA ile tedavi edilen embolik inme hastalarını içeren, çok merkezli bir kohort çalışmasında, başvuru anındaki NIHSS skorunun uzun dönem olumsuz fonksiyonel sonlanımın en güçlü bağımsız belirleyicilerinden biri olduğu gösterilmiştir (131). Bu bulgular, başvuru anındaki nörolojik defisit düzeyinin ve kişinin fonksiyonel rezervinin geç dönem fonksiyonel sonuçlar hakkında yüksek öngörü gücü taşıdığını desteklemektedir.

İran inme kohortunda yaş, komorbiditeler ve geliş NIHSS skorunun post-trombolitik prognozla güçlü ilişkisi gösterilirken iskemi lokalizasyonu bağımsız bir belirleyici olarak saptanmamış; buna karşılık çalışmamızda bu temel klinik belirleyiciler doğrulanmış olup, iskemi sahasının özellikle geç dönem fonksiyonel sonlanımlarla ilişkili olduğu görülmüştür (132). Literatürdeki geniş çalışma sayılarıyla yapılmış IV tPA uygulanan hastalarda ön ve arka sistem enfarktlarının karşılaştırıldığı meta-analizlerde, fonksiyonel sonlanımlar ve mortalite açısından genel olarak benzer sonuçlar bulunduğu bildirilmekle birlikte, bazı serilerde baskın olarak ön sistem inmelerinde daha olumsuz prognoz eğilimi raporlandığı dikkat çekmektedir (133,134). Bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızda da ön sistem enfarktlarının 1., 3. ve 6. ay kötü fonksiyonel sonlanımlarla ilişkili olduğu, buna karşın arka sistem inmelerinin görece daha iyi prognoz gösterdiği saptanmıştır.

Öte yandan, NIHSS skorlamasında ön sistem enfarktlarının arka sistem enfarktlarına kıyasla daha fazla temsil edilmesi, ön sistem inmelerinde geliş NIHSS skorlarının daha yüksek ölçülmesine yol açmaktadır. Buna karşın, geliş NIHSS skorlarının dahil edildiği çok değişkenli modellemelerde dahi, ön sistem inmesi 1. ve 3. ay mRS'de kötü prognoz için bağımsız bir belirleyici olarak anlamlılığını korurken; 6. ay mRS açısından bu ilişkinin yalnızca basit modellemelerde sürdüğü, daha kapsamlı modellemelerde ise etkisinin sönümlendiği izlenmiştir.

İnme lokalizasyonuna benzer şekilde geç dönem fonksiyonel iyileşme ve diğer prognoz parametreleriyle karmaşık modellemelerde bağımsız bir faktör olarak ön plana çıkan durum yaş olmuştur. Gerek 1.ay, 3.ay ve 6.ay mRS'de kötü prognoz olasılığı gerekse uzun yatış ve 6 aylık takiplerinde mortalite gelişen grupta diğer faktörler de göz önüne alındığında hastaların ileri yaş ve 65 yaş üzeri grupta olma olasılıkları anlamlı yüksek saptanmıştır.

Erken dönem prognostik parametrelerde ise ICH olasılığı dahil karmaşık modellemelerde yaş açısından anlamlılık saptanmamıştır. Literatürde de hastaların yaklaşık 22 yıl süreyle takip edildikleri geniş ölçekli prospektif bir kohort çalışmasında, yaşın akut inme şiddeti ve diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak uzun dönem fonksiyonel prognoz ve mortalitenin en güçlü belirleyicilerinden biri olduğu gösterilmiştir (135).

Hastalarımızı cinsiyet açısından incelediğimizde, Liu ve arkadaşlarının çalışmasıyla ile uyumlu olarak, kadın hastalarda serum ürik asit düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık (16). Bu durumu prognostik veriler ile değerlendirdiğimizde kadın hastalarda basit modellemelerde kadın cinsiyetin 1.ay, 3.ay ve 6.ay mRS skorlarında kötü prognoz ile seyretme, uzun hastane yatışlarının olması ve mortalite riskini bütün sonlanımlarda 1,5 kat ve üzerinde arttırdığı saptanırken diğer değişkenlerin eklendiği modellemelerde bu etkinin sönümlendiği görülmüştür. Bu sonuç Liu ve arkadaşlarının cinsiyetler arası ürik asit farklılığına rağmen klinik sonlarımların her iki cinsiyette de benzer patern gösterdiğinin vurgulanması ile uyumlu bulunmuştur.

Öte yandan çalışmamızda karmaşık modellemelerde dahi erkek cinsiyetin ICH gelişme riskini kadın cinsiyete göre 2,1-2,4 kat arasında arttırdığı saptanmıştır. Dikkat çekici olarak, ICH ile ilişkili bulunan diğer değişkenler arasında erkek cinsiyet, geliş nörolojik şiddet, ön sistem iskemi lokalizasyonu ve serum ürik asit düzeyleri yer almakta olup, bu değişkenler tüm modellerde önemli kanama belirteci olarak birlikte öne çıkmaktadır**.** Bununla birlikte, antitrombotik kullanımı, lezyon hacmi, glisemi gibi çalışmada yer almayan değişkenler karıştırıcı etki yaratmış olabilir. Bu bulgular, erkek cinsiyetin izole bir risk faktöründen ziyade, yüksek reperfüzyon stresi ve oksidatif yük ile karakterize bir klinik fenotipin bileşeni olabileceğini düşündürebilir. Literatürde cinsiyet ve tPA sonrası kanama verileri değişken olmakla birlikte Çin merkezli geniş bir kohortta yapılan çoğu analizde belirgin cinsiyet farklılığı gösterilmemiştir (136).

Çalışmamız verilerinde düşündürücü olarak sonuçlanmış olan HL 1., 3. ve 6. ay mRS'ye göre kötü fonksiyonel prognoz gruplarında anlamlı olarak daha düşük oranda saptanmıştır (tümü için $p<0,05$). Sigara kullanımı da benzer şekilde, orta ve geç dönem mRS'ye göre kötü prognoz gruplarında daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, uzun servis yatışı olan hastalarda HL ve sigara kullanım oranları kısa yatışlı hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,05$). Kötü prognoz gruplarında HL ve sigara kullanım oranlarının daha düşük saptanması, ileri yaş ve artmış frajilite profiline sahip hastaların göreceli olarak bu klasik vasküler risk faktörlerini daha az taşımasıyla ilişkili olabilecek; kayıt yanlılığı ve ters nedensellik mekanizmalarını içeren bir *'risk faktörü paradoksu'* olasılığını düşündürmektedir. Bu durumu kanıtlayacak nitelikte HL ve sigara kullanımının kötü prognoz ile olan ters yönlü ilişkileri, klinik şiddet ve yaş gibi değişkenlerle düzeltme yapılan çok değişkenli modellerde anlamlılığını korumamıştır.

Zamanlama, biyobelirteçler, iskemi özellikleri ve komorbiditelerin ötesinde, çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri, tromboliz sonrası erken dönemde ortaya çıkan prognostik göstergelerin uzun dönem klinik sonlanımlar hakkında anlamlı ve öngörücü bilgiler sağlamasıdır.

Özellikle erken dönemde gözlenen nörolojik yanıt paternlerinin, uzun dönem klinik prognozu öngörmedeki yüksek başarısı dikkat çekicidir. Bulgularımız, tromboliz sonrası erken nörolojik durumun uzun dönem prognoz üzerindeki belirleyici rolünü vurgulayan ENCHANTED çalışmasıyla yüksek düzeyde uyumludur (137). Bu çalışmada 24. saat NIHSS skorunun, başlangıç NIHSS ve erken değişimden daha güçlü biçimde 90. gün fonksiyonel iyileşmeyi öngördüğü gösterilirken, çalışmamızda 1. gün NIHSS yanıt paternleri yalnızca erken değil, 6. aya kadar uzanan fonksiyonel sonuçlar, mortalite, hemorajik transformasyon ve taburculuk yeri açısından da belirgin ve tutarlı bir ayrışma olduğunu göstermiştir.

Dikkat çekici olarak, ENI ve NEI grupları uzun dönem mRS, mortalite ve hemorajik transformasyon oranları açısından birbirine benzer ve ara riskli bir klinik profil sergilerken; mENI ve END gruplarının bu iki gruptan belirgin biçimde ayrışması, erken dönemde majör nörolojik yanıtın ve erken nörolojik kötüleşmenin uzun dönem klinik seyri belirlemede daha güçlü ve ayırt edici fenotipler olduğunu düşündürmektedir. Bu örüntü, 'sınırlı iyileşme'nin tek başına uzun dönem sonlanımları belirgin şekilde değiştirmeyebileceğini; buna karşılık ilk 24 saatte belirgin iyileşme sağlanmasının geleceğe dair anlamlı ve öngörücü bilgi taşıdığını desteklemektedir. Bu bulgular, erken dönemde ortaya çıkan nörolojik yanıtın, zamanlama ve biyokimyasal belirteçlerden bağımsız olarak klinik seyri belirleyen baskın ve klinik olarak anlamlı bir fenotip olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda erken prognostik pencerenin yalnızca ilk 24 saatle sınırlı olmadığı; tromboliz sonrası 1. hafta içerisindeki nörolojik iyileşme durumunun uzun dönem fonksiyonel sonuçları, mortaliteyi ve hemorajik transformasyon riskini anlamlı ve tutarlı biçimde öngördüğü gösterilmiştir. Bu bulgu, taburculuk sırasındaki NIHSS skorlarının 3 aylık kötü fonksiyonel sonuçların güçlü bir belirleyicisi olduğunu bildiren Zhu et al. çalışmasıyla birlikte değerlendirildiğinde, erken dönemde farklı zaman noktalarında yapılan klinik nörolojik değerlendirmelerin uzun dönem prognozu öngörmede süreklilik gösteren bir prognostik değer taşıdığını düşündürmektedir (138).

6. SONUÇ

Bu çalışmada, inmenin sirkadiyen başlangıç zamanı, semptom–iğne süresi ve bazal serum ürik asit düzeyleri arasındaki etkileşimin kısa ve uzun dönem prognoz üzerinde bağımsız ve tutarlı bir etkisi gösterilememiştir. Çok değişkenli analizlerde serum ürik asit düzeyinin uzun dönem fonksiyonel prognoz için bağımsız bir belirleyici olmadığı; zamansal parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde de ek prognostik değer taşımadığı ortaya konmuştur.

Bununla birlikte, bazal serum ürik asit düzeyi zamansal parametrelerden bağımsız olarak özellikle erken dönemde hemorajik transformasyon gelişimi ile anlamlı ve güçlü bir ilişki göstermiştir. Bu bulgu, ürik asidin genel fonksiyonel prognozdan ziyade tromboliz sonrası damar duvarı kırılganlığı ve reperfüzyon hasarı üzerinde bir risk belirteci olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan, IV tPA sonrası erken dönemde ortaya çıkan nörolojik yanıtların uzun dönem klinik seyri öngörmede en güçlü göstergelerden biri olduğu ayrıntılı prognostik değerlendirmeler ile saptanmıştır. Özellikle ilk 24 saat ve ilk hafta içindeki NIHSS değişimleri; 6. aya uzanan fonksiyonel sonuçlar, mortalite, hemorajik transformasyon ve hastanede kalış süresi açısından belirgin ve tutarlı bir ayrışma sağlamış; majör erken nörolojik iyileşme ve erken nörolojik kötüleşme grupları uzun dönem sonlanımlar açısından güçlü prognostik klinik alt tipleri oluşturmuştur.

Çalışmamızda ayrıca inmenin sirkadiyen zaman dilimleri ve diğer zaman parametreleri, ürik asit düzeyleri ve nörolojik iyileşme paternlerinin birlikte değerlendirildiği alt grup analizlerinde örneklem büyüklüğünün azalması ileri düzey etkileşim modellerinin istatistiksel gücünü sınırlamış olup, bu bulguların daha geniş, tercihen prospektif ve çok merkezli daha büyük hasta gruplarıyla doğrulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, tromboliz sonrası akut dönemde gözlenen dinamik nörolojik yanıt paternleri, zaman ve biyokimyasal değişkenlerin ötesinde, uzun dönem klinik prognozu belirleyen güvenilir prognostik göstergeler olarak öne çıkmaktadır; yüksek bazal serum ürik asit düzeyi ise özellikle hemorajik transformasyon açısından klinik risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Hilkens NA, et al. Stroke. The Lancet. 2024;403(10446):2820–2836.
2. Pu L, Wang L, Zhang R, Zhao T, Jiang Y, Han L. Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. Stroke. 2023 May;54(5):1330-1339.
3. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. Circ Res. 2017;120(3):472-495.
4. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. Integr Blood Press Control. 2018;11:47-56.
5. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, et al. Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors. AJP Hear Circ Physiol. 2013;305:H793–H802.
6. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. Hypertension. 2010;56:765–773. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
7. Ding PF, Zhang HS, Wang J, Gao YY, Mao JN, Hang CH, Li W. Insulin resistance in ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic approaches. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 15;13:1092431.
8. Mazidi M, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. The link between insulin resistance parameters and serum uric acid is mediated by adiposity. Atherosclerosis. 2018 Mar;270:180-186.
9. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. Eur Heart J. 2006 May;27(10):1174-81.
10. MacIntosh BJ, Cohen E, Colby-Milley J, Fang J, Zhou L, Ouk M, et al. Diabetes mellitus is associated with poor in-hospital and long-term outcomes in young and midlife stroke survivors. J Am Heart Assoc. 2021;10(14):e019991.
11. Sasaki N, Ueno Y, Ozono R, Yoshimura K, Nakano Y, Higashi Y. Association of serum uric acid levels with blood pressure and the incidence of hypertension in the middle-aged and elderly populations. J Hypertens. 2024 Feb 1;42(2):292-300.
12. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Virdis A. Uric acid and hypertension: a review of evidence and future perspectives for the management of cardiovascular risk. Hypertension. 2022;79(9):1924-1936.
13. Chaudhary NS, Bridges SL Jr, Saag KG, Rahn EJ, Curtis JR, Gaffo A, et al. Severity of Hypertension Mediates the Association of Hyperuricemia With Stroke in the REGARDS Case Cohort Study. Hypertension. 2020;75(1):246-256.
14. Zheng R, Chen C, Yang T, Chen Q, Lu R, Mao Y. Serum Uric Acid Levels and the Risk of Obesity: a Longitudinal Population-Based Epidemiological Study. Clin Lab. 2017 Oct 1;63(10):1581-1587.

15. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1737-42.
16. Liu C-Y, Hsiao C-L, Chen P-Y, Tsou A, Tzeng I-S, Lin S-K. J-shaped relationship of serum uric acid with unfavorable short-term outcomes among patients with acute ischemic stroke. Biomedicines. 2022;10(9):2185.
17. Zhang W, Cheng Z, Fu F, Zhan Z. Serum uric acid and prognosis in acute ischemic stroke: a dose-response meta-analysis of cohort studies. Front Aging Neurosci. 2023 Sep 1;15:1223015.
18. Otani N, Hoshiyama E, Ouchi M, Takekawa H, Suzuki K. Uric acid and neurological disease: a narrative review. Front Neurol. 2023;14:1196872.
19. Zhang P, Yang Y, Wang R, Guo ZN, Jin H, Qu Y, Zhen Q. Baseline Uric Acid Levels and Intravenous Thrombolysis Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2024;13(15):e033784.
20. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, vd. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019 [04];50(12).
21. Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği. Akut iskemik inmede intravenöz dokuplazminojen aktivatörü (tPA) kullanım cep rehberi. İstanbul: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği; 2025 Aralık.
22. Liu JA, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. Disruptions of circadian rhythms and thrombolytic therapy during ischemic stroke intervention. Front Physiol. 2021;12:742193.
23. Shimizu M, Naito R, Sato A, Ishiwata S, Yatsu S, Shitara J, et al. Diurnal variations in serum uric acid, xanthine, and xanthine oxidoreductase activity in male patients with coronary artery disease. Nutrients. 2023;15(20):4480.
24. Topçuoğlu MA. Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. Turk J Neurol. 2022;28(2):61-72.
25. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009;61(7):885-892.
26. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:188–197.

27. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. Neurology. 2012;79:1781–1787.
28. Shi W, Cai Z, Ren X, Wang J, Zhou H, Chen Z. The relationship between serum uric acid and accelerated aging in middle-aged and older adults: a prospective cohort study based on CHARLS. J Nutr Health Aging. 2025;29(6):100488.
29. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. Stroke. 2009;40(7):2319-2325.
30. Matarin M, Brown WM, Singleton A, Hardy JA, Meschia JF; ISGS in vestigators. Whole genome analyses suggest ischemic stroke and heart disease share an association with polymorphisms on chromosome 9p21. Stroke. 2008;39:1586–1589.
31. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. Ann Neurol. 2008;64:402–409.
32. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. Stroke. 2012;43:3161–3167.
33. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2025;82:e00–e00.
34. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010;376:112–123.
35. Banerjee C, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Stroke. 2012 May;43(5):1212-7.
36. Menon, Bindu; Syed, Rizwana; Yadav, Praveen Kumar1; Menon, Medha2. Diabetes and Stroke—A Focused Review. Journal of Diabetology 15(3):p 247-257, July-September 2024.
37. Gökkaya N, Aydın K. Uric Acid as a Biochemical Marker of Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome: Its Association with Insulin Resistance and Adiposity. Bagcilar Med Bull. 2025 Mar 18;10(1):15-23.
38. Hariri A, Mirian M, Zarrabi A, Kohandel M, Amini-Pozveh M, Aref AR, et al. The circadian rhythm: an influential soundtrack in the diabetes story. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jun 27;14:1156757.
39. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222

primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA. 1986 Nov 28;256(20):2823-8.

40. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA. 1987 Apr 24;257(16):2176-80.
41. Banach M, Shekoohi N, Mikhailidis DP, Lip GYH, Hernandez AV, Mazidi M, et al. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol, lipid-lowering agents and risk of stroke: a meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Eur Heart J. 2022;43(33):3255–68.
42. Taher ZA, Taher AA, Radi S. An update on dyslipidemia management and medications: a review. Cureus. 2024 Mar 16;16(3):e56255.
43. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019 Sep 10;140(11):e596-e646.
44. Bruckdorfer KR, Demel RA, De Gier J, van Deenen LL. The effect of partial replacements of membrane cholesterol by other steroids on the osmotic fragility and glycerol permeability of erythrocytes. Biochim Biophys Acta. 1969 Jul 15;183(2):334-45.
45. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality: a 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. Stroke. 1997 Jan;28(1):83-7.
46. Zhang G, Guo J, Jin H, Wei X, Zhu X, Jia W, et al. Association between extremely high-density lipoprotein cholesterol and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023 Jun 27;10:1201107.
47. Martin SS, Aday AA, Allen NB, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation. 2025;151(8):e000–e000.
48. Kato Y, Tsutsui K, Nakano S, Hayashi T, Suda S, et al. Cardioembolic stroke: Past advancements, current challenges, and future directions. Int J Mol Sci. 2024;25(11):5777.
49. Kobayashi S. Stroke databank 2015. Tokyo: Nakayama-shoten. 2015.
50. Huber CC, Wang X, Wang H. Impact of cardiovascular diseases on ischemic stroke outcomes. J Integr Neurosci. 2022;21(5):138.
51. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. Stroke. 2008;39(9):2439-43.
52. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. N Engl J Med. 1986 Oct 23;315(17):1041-6.
53. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. Stroke. 1996 Jun;27(6):1033-9.

54. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. Stroke. 1999 Nov;30(11):2307-12.
55. Jang YS, Nerobkova N, Yun I, Kim H, Park EC. Association between smoking behavior and serum uric acid among the adults: Findings from a national cross-sectional study. PLoS One. 2023 May 2;18(5):e0285080.
56. Ajoolabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. Cell Death Dis. 2024;15:817.
57. Memiş Z, Baştan B. İskemik inme sınıflaması. In: Soysal A, editor. Akut İskemik İnmede-Güncel Tedavi Yaklaşımları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.1-6.
58. 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. Stroke. 1993;24(1):35-41.
59. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, et al. Epidemiology, natural history, and clinical presentation of large vessel ischemic stroke. Neurosurgery. 2019;85(Suppl 1):S4–S8.
60. Derdeyn CP. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. Neuroimaging Clin N Am. 2007;17(3):303–311.
61. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. Circ Res. 2017;120(3):514–526.
62. Alriyami WB, Sadiq MA, Al Rawahi M, Ahmed S, Kindi FA, Khatri MA. The Role of 24-Hour Holter Electrocardiogram in the Early Detection of Atrial Fibrillation in Newly Diagnosed Acute Ischemic Stroke Patients. Cureus. 2024 Jun 17;16(6):e62566.
63. Bamford J. The lacunar hypothesis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990;53(9):819-819.
64. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, Ois Santiago A, Roquer Gonzalez J, Balcells M, et al. Cerebral small vessel disease: a review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. J Stroke. 2018;20(3):302-320.
65. Gore M, Bansal K, Khan Suheb MZ, Lui F, Asuncion RMD, et al. Lacunar stroke. [Updated 2024 Mar 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing; 2024.
66. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. JAMA Neurol. 2018 Oct 01;75(10):1273-1281.
67. Dash D, Bhashin A, Pandit AK, Tripathi M, Mahajan D, Prasad K, et al. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in North India. J Stroke. 2014;16(3):173-7.
68. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Cámara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. Eur Neurol. 2007;57(4):212-218.
69. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ, et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. Stroke. 2017;48(4):867-72.

70. Lui F, Suheb MZK, Patti L. Ischemic Stroke. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Feb 21.
71. Mehta SL, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. Brain Res Rev. 2007;54(1):34-66.
72. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2001;21(1):2-14.
73. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit – concept review. Acta Physiol (Oxf). 2014;210(4):790-8.
74. Kleeberg A, Luft T, Golkowski D, Purrucker JC. Endothelial dysfunction in acute ischemic stroke: a review. J Neurol. 2025;272:143.
75. Barreto AD. Intravenous Thrombolytics for Ischemic Stroke. Neurotherapeutics. 2011;8(3):388-99.
76. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, vd. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. The Lancet. 2010;375(9727):1695-703.
77. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, vd. Zero on the NIHSS Does Not Equal the Absence of Stroke. Ann Emerg Med. 2011;57(1):42-5.
78. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. N Engl J Med. 2018;379(7):611-22.
79. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2021;6(I):I–LXII.
80. Peng TJ, Schwamm LH, Fonarow GC, Hassan AE, Hill M, Messé SR et al. Contemporary Prestroke Dual Antiplatelet Use and Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Risk After Thrombolysis. JAMA Neurol. 2024 Jul 1;81(7):722-731.
81. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a review of complications, risk factors, and newer technologies. Neurohospitalist. 2011 Jul;1(3):138-47. doi: 10.1177/1941875211408731.
82. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. Stroke. 1997;28(11):2109–18.
83. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. Stroke. 2015;46(10):2981–6.
84. Mandalaneni K, Rayi A, Jillella DV. Stroke Reperfusion Injury. [Updated 2024 May 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
85. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. Nat Med. 2011 Nov 07;17(11):1391-401.

86. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. Int Rev Cell Mol Biol. 2012;298:229-317.
87. Zhou Y, He Y, Yan S, Chen L, Zhang R, Xu J, et al. Reperfusion injury is associated with poor outcome in patients with recanalization after thrombectomy. Stroke. 2023;54(1):57-66.
88. Yu WM, Abdul-Rahim AH, Sevcik P, Cameron AC, Kõrv J, Toni D, et al. The incidence and associated factors of early neurological deterioration after thrombolysis: results from SITS registry. Stroke. 2020;51(8):2354–64. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029866.
89. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. Stroke. 2017 Jul;48(7):2007-2012. doi: 10.1161/STROKE-AHA.117.017866.
90. Meng X, Fisher M, Shen Q, Sotak CH, Duong TQ. Characterizing the diffusion/perfusion mismatch in experimental focal cerebral ischemia. Ann Neurol. 2004 Feb;55(2):207-12.
91. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. JAMA. 2013;309(23):2480–2488.
92. Man S, Xian Y, Holmes DN, et al. Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients With Acute Ischemic Stroke. JAMA. 2020;323(21):2170–2184.
93. Kruyt ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D, Ringleb PA, Rudd AG, et al. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: uniform interpretation and reporting. Stroke. 2013;44(11):3249-3253.
94. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. Stroke. 2016;47(9):2373–9.
95. D'Anna, L., Foschi, M., Dixon, L. et al. Predictors of futile recanalization after intravenous thrombolysis in stroke patients transferred for endovascular treatment. J Thromb Thrombolysis 58, 232–242 (2025).
96. Marilena, M., Romana, P.F., Guido, A. et al. From "time is brain" to "time is collaterals": updates on the role of cerebral collateral circulation in stroke. J ThrombThrombolysis (2025).
97. Rivet S, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Thijs VS, Wu TY, et al. Persistent tissue-level hypoperfusion (no-reflow) negates the clinical benefit of successful thrombectomy. Stroke. 2025;56(6).
98. Barbagallo M, Zahn M, Zimmermann J, Klövekorn R, Held J, Nemeth B, et al. Reperfusion failure after successful thrombectomy of large vessel occlusion stroke: clinical and imaging evidence. Front Neurol. 2025;16:1639880.

99. Sperring CP, Savage WM, Argenziano MG, Leifer VP, Alexander J, Echlov N, et al. No-reflow post-recanalization in acute ischemic stroke: mechanisms, measurements, and molecular markers. Stroke. 2023;54(9).
100. Shen H, Huasen BB, Killingsworth MC, Bhaskar SMM, Huasen BB, Killingsworth MC, et al. Introducing the Futile Recanalization Prediction Score (FRPS): a novel approach to predict and mitigate ineffective recanalization after endovascular treatment of acute ischemic stroke. Neurol Int. 2024;16(3):605-619.
101. Padda J, Khalid K, Padda S, Boddeti NL, Malhi BS, Nepal R, et al. Hyperuricemia and its association with ischemic stroke. Cureus. 2021 Sep 21;13(9):e18172.
102. Irfan M, Jawaid W, Hashmat O, Nisa Q, Khastoori DR, Shahbaz NN, et al. Association between hyperuricemia and acute ischemic stroke in patients at a tertiary care hospital. Cureus. 2020 Oct 11;12(10):e10899.
103. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis. 2014;232(2):265–270.
104. Verma S, Tiwari S, Verma N, Verma D. Diurnal variation of uric acid and its correlation with certain hormones: a physiological review. J Res Med Dent Sci. 2021;9(8):267–271.
105. Lei Z, Cai J, Hong H, Wang Y. Serum uric acid level and outcome of patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. The Neurologist. 2019;24(4):127–131.
106. Zhang, P., Wang, R., Qu, Y. et al. Serum Uric Acid Levels and Outcome of Acute Ischemic Stroke: a Dose–Response Meta-analysis. Mol Neurobiol 61, 1704–1713 (2024).
107. Qian Y, Li N, Li Y, Tao C, Liu Z, Zhang G, et al. Association between uric acid and the risk of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2024;15:1378912.
108. Zhang M, Wang Y, Wang K, Yin R, Pan X, Ma A. Association between uric acid and the prognosis of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. NutrMetab Cardiovasc Dis. 2021;31(11):3016-23.
109. Fodor DM, Marta MM, Perju-Dumbravă L. Implications of Circadian Rhythm in Stroke Occurrence: Certainties and Possibilities. Brain Sci. 2021;11(7):865.
110. AJS, Klerman EB, Mandeville ET. Circadian and Diurnal Regulation of Cerebral Blood Flow. Circ Res. 2024;134:695-710.
111. Lo EH, Albers GW, Dichgans M, et al. Circadian Biology and Stroke. Stroke. 2021 Jun;52(6):2180–2190.
112. Vilas D, Gomis M, Blanco M, et al. Circadian rhythms in the efficacy of intravenous alteplase in AIS with MCA occlusion. Chronobiol Int. 2012;29(10):1383-1389.
113. Mergenthaler P, Balami JS, Neuhaus AA, et al. Stroke in the Time of Circadian Medicine. Circ Res. 2024;134:770-790.
114. Cappellari M, Bovi P, Moretto G. Circadian variation in the effect of intravenous thrombolysis after non-lacunar stroke. J Thromb Thrombolysis. 2014.

115. Ding J, Bai Z, Zhou D, et al. Circadian rhythms may not influence the outcomes of thrombolysis in patients with ischemic stroke: A study from China. Chronobiol Int. 2018.
116. Lorenzano S, Ahmed N, Tatlisumak T, et al. Within-Day and Weekly Variations of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Results from SITS-ISTR. Stroke. 2014;45:176-184.
117. Wang K, Jiang Q, Gao M, Wei X, Xu C, Yin C, Liu H, Gu R, Wang H, Li W, Rong L. A clinical prediction model based on interpretable machine learning algorithms for prolonged hospital stay in acute ischemic stroke patients: a real-world study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Nov 22;14:1165178.
118. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2018 Apr;49(4):814-819.
119. Sommer P, Posekany A, Serles W, Marko M, Scharer S, Fertl E, Ferrari J, Lang W, Vosko M, Szabo S, Kiechl S, Knoflach M, Greisenegger S; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Is Functional Outcome Different in Posterior and Anterior Circulation Stroke? Stroke. 2018 Nov;49(11):2728-2732.
120. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Circadian variation in the onset of ischemic stroke: analysis of 92 530 patients from a large German stroke registry. Stroke. 2008;39(8):2216-2220.
121. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. Stroke. 1998;29(5):992-996.
122. Menéndez Albarracín A, Valls Carbó A, Rabaneda Lombarte N, et al. Time of the day and season distribution among stroke code subtypes: differences between ischemic stroke, intracranial hemorrhage, and stroke mimic. Front Neurol. 2024;15:1372324.
123. Reidler P, Grittner U, Heuschmann PU, et al. Circadian rhythms of ischaemic core volume and core growth after human stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023;94(1):70–73.
124. Roman-Filip I, Roman-Filip C, Morosanu V, Andone S, Bajko Z, Balasa R. Uric Acid in Cerebral Ischemia: A Systematic Review of Its Biomarker Value and Role in Neuroprotection. International Journal of Molecular Sciences. 2025 Oct 22;26(21):10268.
125. Cicero, A.F.G.; Fogacci, F.; Di Micoli, V.; Angeloni, C.; Giovannini, M.; Borghi, C. Purine Metabolism Dysfunctions: Experimental Methods of Detection and Diagnostic Potential. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 7027.
126. Aliena-Valero, A.; Rius-Pérez, S.; Baixauli-Martín, J.; Torregrosa, G.; Chamorro, Á.; Pérez, et al. Uric Acid Neuroprotection Associated to IL-6/STAT3 Signaling Pathway Activation in Rat Ischemic Stroke. Mol. Neurobiol. 2021, 58, 408–423.
127. Amaro, S.; Laredo, C.; Renú, A.; Llull, L.; Rudilosso, S.; Obach, et al. URICO-ICTUS Investigators. Uric acid therapy prevents early ischemic stroke progression: A tertiary analysis of the URICO-ICTUS trial (efficacy study of combined treatment with uric acid and r-tPA in acute ischemic stroke). Stroke 2016, 47, 2874–2876.

128. Tariq, M.A.; Shamim, S.A.; Rana, K.F.; Saeed, A.; Malik, B.H. Serum Uric Acid—Risk Factor for Acute Ischemic Stroke and Poor Outcomes. Cureus 2019, 11, e6007.
129. Kanemitsu T, et al. Circadian regulation of uric acid via regulation of xanthine oxidase by the orphan nuclear receptor PPARα. J Biol Chem. 2017;292(52):21397–21406.
130. Sun R, Huang J, Yang N, et al. Purine catabolism shows a dampened circadian rhythmicity in a high-fat diet-induced mouse model of obesity. Molecules. 2019;24:4524.
131. Zeinhom MG, Khalil MFE, Elmesallami AG, et al. Predictors of post-alteplase long-term unfavorable outcome in atrial fibrillation patients presented with embolic stroke in the Middle East and North Africa regions: a multicenter, longitudinal study. Neurol Ther. 2025;14(6):2359-2373.
132. Jalali N, Sadeghi Hokmabadi E, Ghoreishi A, et al. Outcome predictors in anterior and posterior ischemic strokes: a study based on the Iranian SITS registry. Sci Rep. 2023;13(1):1231.
133. Lee SH, Han JH, Jung I, Jung JM. Do thrombolysis outcomes differ between anterior circulation stroke and posterior circulation stroke? A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2020 Oct;15(8):849-857.
134. Keselman B, Gdovinová Z, Jatuzis D, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke registry and meta-analysis. Stroke. 2020;51(3):876–882.
135. Nybondas M, Martinez-Majander N, Ringleb P, **et al.** Intravenous thrombolysis in young adults with ischemic stroke: A cohort study from the international TRISP collaboration. Eur Stroke J. 2025;10(3):721-729.
136. Cai B, Li SD, Li H, **et al.** Sex differences of acute stroke treatment and in-hospital outcomes after intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke. Front Neurol. 2020;11:545860.
137. You S, Wang Y, Ouyang M, Chen C, Wang X, Han Q, et al. Twenty-Four-Hour Post-Thrombolysis NIHSS Score As the Strongest Prognostic Predictor After Acute Ischemic Stroke: ENCHANTED Study. J Am Heart Assoc. 2024;13(18):e036109.
138. Zhu L, Qin Y, Kang T, Ying Y, Cao Y, Shi J. Discharge NIHSS scores are predictive of poor 3-month outcomes in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis. Ann Med. 2026;58(1):1–10.