T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

İSKEMİK İNME HASTALARININ HEMOREOLOJİK PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Gürsan Güneş UYGUN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

İSKEMİK İNME HASTALARININ HEMOREOLOJİK PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Gürsan Güneş UYGUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kemal Tutkavul

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... **iv**

TEŞEKKÜR ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **ix**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**

ÖZET ..... Error! Bookmark not defined.

ABSTRACT ..... **xiiii**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. İSKEMİK İNME 2

2.1.1. Tanım ve Sınıflama 2

2.1.2. İskemik İnmenin Patofizyolojisi 2

2.1.3. Trombüs Oluşumu 3

2.1.3.1. Kan akımında bozulma 3

2.1.3.2. Kanın pıhtılaşma eğiliminin artması 4

2.1.3.3. Endotelyal hasarlanma 4

2.1.4. İskemik İnme Etiyolojisi ve Vasküler Dağılımı 5

2.1.4.1. Trombozis 5

2.1.4.2. Emboli 6

2.1.4.3. Sistemik hipoperfüzyon 7

2.1.5. Arteryel Okluzyon Süreci 7

2.1.6. İskemik İnme Risk Faktörleri 9

2.1.6.1. İskemik inmede değiştirilemeyen risk faktörleri: 9

2.1.6.2. İskemik inmede değiştirilebilen risk faktörleri 10

2.2. HEMOREOLOJİ 17
2.2.2. Kan Akımı Fizyolojisi 17
2.2.2.1. Laminar akım 19
2.2.2.2. Türbülan akım 19
2.2.3. Hemoreoloji ile İlişkili Kavramlar 20
2.2.3.1. Eritrositlerin deformabilitesi (ED) 20
2.2.3.2. Eritrosit agregasyonu (EA) 21
2.2.3.3. Tam kan viskozitesi 21
2.2.3.4. Plazma Viskozitesi 22
2.3. KIRMIZI KAN HÜCRELERİNİN HEMOSTAZA KATKISI 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. KATILIMCILARIN SEÇİLMESİ 25
3.2. KLİNİK VERİLER VE TETKİKLER 26
3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ 26
3.4. KAN NUMUNE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ 27
3.4.1. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler 27
3.4.2 Hemoreolojik parametreler 27
3.4.2.1. Eritrosit deformabilitesi ölçümü 28
3.4.2.2 Eritrosit agregasyonu ölçümü 29
3.4.2.3. Tam kan ve plazma viskozitesi ölçümü 32
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ 33
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇ 52
KAYNAKLAR 53

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (SUAM) Uzmanlık Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

1. Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
2. Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
3. Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
4. Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
5. Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
6. Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

(İmza)

Gürsan Güneş UYGUN

06.06.2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle varlıklarıyla bana her zaman güç veren, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim çok değerli aileme teşekkür etmek istiyorum. Onların sevgisi ve cesaretlendirmesi başarımın temel taşı oldu ve bana inandıkları için derinden minnettarım.

Ayrıntılara gösterdiği özen ve mükemmelliğe olan bağlılığı sayesinde araştırma sorularımı iyileştirmemi, titiz bir araştırma tasarlamamı, verilerimi anlamlı bir şekilde analiz etmemi ve araştırmamı ilerletmemi sağlayan Prof. Dr Kemal Tutkavul'a paha biçilmez görüşleri, rehberliği ve desteği için,

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik gelişim basamaklarında beni her zaman destekleyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana büyük katkılar sağlayan Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Cemile Handan Mısırlı'ya,

Bu araştırmayı gerçekleştirmemde yardımcı olan başta Dr. Sena Ebru Çağlar olmak üzere Dr. Esra Gürdal'a ve Prof Dr Yunus Karakoç'a,

Tez araştırmamın istatistik ve veri analizini gerçekleştiren F. Nihan Ready'e,

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen, tecrübeleriyle beni aydınlatan tüm hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Araştırma yolculuğum boyunca gösterdikleri bağlılık ve özen için meslektaşlarım ve dostlarım Dr. Ruziye Erol Yıldız'a, Dr. Can Ulutaş'a, Dr. Ezgi Nazlı'ya, Dr. Huzeyfe Köklü'ye, Dr. Ayça Simay Ersöz'e, Dr. Melis Gökçe Çil'e ve Dr. Sefa Özaydın'a,

Gösterdikleri nezaket, destek ve görevlerin ötesine geçen çalışmaları için bütün acil servis hemşirelerine ve nöroloji kliniği hemşireleri İrem Şandır'a, Sibel Arıcı'ya, Mehmet Veysel Çiçek'e, Tolga Aslan'a, Saadet Sena Şimşek'e, Kadriye Gül'e, Zuhal Kocadağ'a, Ahmet Bozkuş'a, Hayrunnisa Çalık'a,

Son olarak, yardım ve desteğini esirgemeyen nöroloji kliniğimiz sekreteri Zeynep Özden Yüce'ye ve değerli personellerimiz Ayçin Yıldız'a, Serpil Çınar'a, Serkan Gülbahçe'ye, Avdi Altıntop'a ve Cengiz Göktaşlar'a,

Katkıları için teşekkür ederim. Onlar olmadan bu tezi tamamlayamazdım.

Dr. Gürsan Güneş UYGUN

SİMGELER VE KISALTMALAR

η : Viskozite

∆P : Basınç Farkı

ACA : Ön Serebral Arter

AChA : Ön Koroidal Arter

AF : Atriyal Fibrilasyon

AI : Aggregation Index (Agregasyon İndeksi)

AML : Ak Madde Lezyonu

AMP : Aggregation Amplitude (Agregasyon Genliği)

ARWMC : Age Related White Matter Changes (Yaş İlişkili Ak Madde Değişiklikleri)

ATP : Adenozin Trifosfat

ADP : Adenozin Difosfat

BT : Bilgisayarlı Tomografi

Au : Arbitrary Units

Ca : Kalsiyum

cP : Centipoise (Santipoys)

CBF : Cerebral Blood Flow (Serebral kan akışı)

DM : Diyabetes Mellitus

EA : Eritrosit Agregasyonu

ED : Eritrosit Deformabilitesi

EI : Elongation Index (Uzama İndeksi)

EImax : Maximum Elongation Index (Maksimum Uzama İndeksi)

GİA : Geçici İskemik Atak

Hct : Hematokrit

Hcy : Homosistein

HDL : High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

Hgb : Hemoglobi

HT : Hipertansiyon

HL : Hiperlipidemi

INR : International Normalized Ratio

ICA : İnternal Karotis Arter

LDL : Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

MCA : Orta Serebral Arter

MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Korpusküler Hemoglobin)

MCHC : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu)

MCV : Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRS : modifiye Rankin Skalası

Na : Sodyum

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

NO : Nitrik Oksit

NOAK : Non-Vitamin K Oral Antikoagülan

PCA : Arka Serebral Arter

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

PV : Plazma Viskozitesi

PVP : Polivinilpirolidon

PGI2 : Prostasiklin

Q : Akım

r : Yarıçap

RBC : Red Blood Cell Count (Eritrosit Sayısı)

RDW : Red Blood Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)

Re : Reynold katsayısı

RKÇ : Randomize Kontrollü Çalışma

Rpm : Rotations per Minute (Dakikada Dönme Sayısı)

s-1 : Resiprok Saniye

sn : Saniye

SS½ : Shear Stress 1/2 (Maksimum Uzama İndeksinin yarısına ulaşılması için gereken shear stress)

t½ : Aggregation Half-Time (Agregasyon Yarı Zamanı)

TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TKV : Tam Kan Viskozitesi

WBC : White Blood Cell Count (Lökosit Sayısı)

WBV :Whole Blood Viscosity

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Sınıf ve Kanıt Düzeyi Tablosu 11

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması.....34

Tablo 3: İskemik inme alt gruplarının ve kontrol grubunun demografik verileri ..34

Tablo 4: İskemik inme alt gruplarının inme şiddetinin, risk faktörlerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırması 36

Tablo 5: Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu parametrelerinin karşılaştırılması 37

Tablo 6: Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun viskozite değerlerinin karşılaştırması.....38

Tablo 7: Tedavi öncesi hemoreoloji değerlerinin, hasta alt grupları arasında karşılaştırılması.....39

Tablo 8: Eritrosit agregasyonu parametrelerinin iskemik inme alt gruplarnda tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması.....40

Tablo 9: Eritrosit deformabilitesinin hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması 40

Tablo 10: Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma viskozitesi değerlerinin karşılaştırması 41

Tablo 11: Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tam kan viskozitesi değerlerinin karşılaştırması 42

Tablo 12: Radyolojik skorlama değerlerinin inme şiddeti ve risk faktörleri ile korelasyonları 43

Tablo 13: Homosistein düzeyi ile ARWMC skorunun anatomik dağılımı arasındaki ilişki 43

Tablo 14: Radyolojik skorlama değerlerinin hemoreoloji bulguları korelasyon tablosu 44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Farklı shear rate değerlerinde eritrositin şematik görünümü. 18

Şekil 2: Eksenel simetrik bir kap içindeki sıkıştırılamaz bir sıvının laminer akışı. Kararlı durum koşulları altında, hacimsel akış hızı Q, Poiseuille denklemi ile tanımlanır 19

Şekil 3: Laminer akışın türbülan kan akışıyla karşılaştırılması 20

Şekil 4: Shear rate bağımlı olarak tam kan viskozitesinin değişimi 22

Şekil 5: Lazerli ektasitometre cihazı (LORRCA) şematik çizimi 28

Şekil 6: Eritrosit deformabilite eğrisi 29

Şekil 7: Lorrca cihazı deney düzeneği 30

Şekil 8: Eritrositlerin agregasyon ve disagregasyon davranışının sillektogram çiziminde gösterimi 32

ÖZET

İSKEMİK İNME HASTALARININ HEMOREOLOJİK PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

AMAÇ: Bu araştırmanın amacı, akut iskemik inme hastalarında tam kan viskozitesi (TKV), plazma viskozitesi (PV), eritrosit agregasyonu (EA) ve eritrosit deformabilitesi (ED) dahil olmak üzere hemoreolojik parametrelerde değişiklikler olup olmadığının belirlenmesi ve inme etiyolojisi ile ilişkisinin ortaya konmasıdır. Çalışma aynı zamanda tedavi sonrası bu parametrelerdeki değişimleri değerlendirmeyi ve iskemik inmenin risk faktörleri, nörogörüntüleme bulguları arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi amaçlamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Nörolojik semptomların başlamasından sonraki ilk 3 gün içinde akut iskemik inme tanısı alan 70 hasta ve 96 sağlıklı kontrolden oluşan prospektif bir çalışma yapıldı. İskemik inme tanısı alan hastalar TOAST kriterlerine göre alt gruplara ayrıldı. Hastaların hemoreolojik parametreleri başvuru anında ve tedavi sonrası 5. günde ölçüldü. ED, maksimum uzama indeksi (EImax) ve SS1/2 parametreleri; EA agregasyon amplitüdü (AMP), agregasyon indeksi (AI) ve t1/2 parametreleri kullanılarak lazer ektasitometri yöntemiyle değerlendirildi. TKV ve PV, çeşitli shear rate değerlerinde rotasyonel viskozimetre kullanılarak ölçüldü. Nörogörüntüleme bulguları ile inme risk faktörleri arasında ilişki araştırıldı.

BULGULAR: İnme hastaları ile kontrol grubu arasında AMP, AI ve t1/2 parametreleri açısından anlamlı fark gözlendi (sırasıyla p=0,001, p=0,013, p=0,009). Ayrıca inme hastalarının EImax değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,000). Ancak, inme hastaları ve kontrol grubu arasında TKV ve PV açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Ek olarak tedaviden sonra küçük damar okluzyonu alt grubunda tüm shear rate ölçümlerinde TKV'de anlamlı bir azalma kaydedildi. Homosistein seviyesi, bazal gangliyon ve infratentoriyal alanlarda dağılan ak madde lezyonları ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdi. (sırasıyla r=0.362 p=0.002, r=0.247, p=0.039).

SONUÇ: Eritrosit agregasyonuna yatkınlığın artmış olması akut iskemik inme patofizyolojisinde bir rol oynuyor olabilir. Ayrıca, eritrositlerin deforme olabilme ve kan akışını artırma yeteneklerinde artış kronik damar hastalığı sürecinde telafi edici

bir mekanizma görevi görüyor olabilir. İskemik inme risk faktörleri beyindeki belirli alanların tutulması ile ilişkili olabilir. Bu mekanizmalara ilişkin anlayışımızı ilerletmek, iskemik inme hastalarını iyileştirmeye yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, hemoreoloji, viskozite, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS

AIM: The aim of this study is to determine whether there are any changes in hemorheological parameters, including whole blood viscosity (WBV), plasma viscosity (PV), erythrocyte aggregation (EA), and erythrocyte deformability (ED), in acute ischemic stroke patients, and to establish their relationship with stroke etiology. The study also aimed to evaluate the changes in these parameters after treatment and assess the correlation between risk factors for ischemic stroke and neuroimaging findings.

MATERIALS and METHODS: This was a prospective study including 70 patients diagnosed with acute ischemic stroke within the first 3 days of the onset of neurological symptoms and 96 healthy controls. Ischemic stroke patients were divided into subgroups based on TOAST criteria. Hemorheological parameters of the patients were measured at the time of admission and on the 5th day after treatment. ED was quantified using the maximum elongation index (EImax) and SS1/2 parameters, while EA was assessed by measuring the aggregation amplitude (AMP), aggregation index (AI), and t1/2 parameters using laser ektacytometry. WBV and PV were measured using a rotational viscometer across a range of shear rates. The relationship between neuroimaging findings and stroke risk factors was established.

RESULTS: Significant differences were observed between stroke patients and the control group in AMP, AI, and t1/2 ($p=0.001$, $p=0.013$, $p=0.009$, respectively). Furthermore, the EImax value of stroke patients was significantly higher than the control group ($p=0.000$). However, no significant differences were observed in WBV and PV between stroke patients and the control group. In addition, after treatment, a significant decrease in WBV was found in the small vessel occlusion subgroup. Homocysteine level showed a positive correlation with scattered white matter lesions in basal ganglia and infratentorial areas ($r=0.362$, $p=0.002$; $r=0.247$, $p=0.039$, respectively).

CONCLUSION: Increased predisposition to erythrocyte aggregation may contribute to the occurrence of acute ischemic stroke. Moreover, gain the ability of erythrocytes to deform and increase blood flow may serve as a compensatory mechanism in the

chronic vascular disease process. The risk factors for ischemic stroke may exhibit connections to specific areas within the brain. Advancing our understanding of these mechanisms may help improve the overall health and well-being of stroke patients.

Key words: Ischemic stroke, hemorheology, viskosity, erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İskemik inme, vasküler otoregülasyon mekanizmalarının yetersizliğinin sonucu olarak ilgili beyin dokusuna yeterli kan akımının sağlanamaması ile meydana gelen ani fokal ya da global nörolojik tablodur. Vasküler sistem içindeki kan akımı sadece kalbin itici gücüne ve damar sisteminin mimarisine değil, aynı zamanda kanın elemanlarının mekanik özelliklerine de bağlıdır (1).

Kanın içerdiği bileşenleri ve sahip olduğu karmaşık dinamiği inceleyen bilim dalına ”hemoreoloji” denir. Hemoreoloji sıklıkla kanın akmaya karşı gösterdiği direnci ifade eden ”viskozite” terimi üzerine yoğunlaşmaktadır. Eritrositler, kanın şekilli elemanlarının çoğunu oluşturduğu ve kan akışı davranışında önemli etkiye sahip olduğu için hemoreoloji biliminin temel bileşenidir (2). Eritrositler deforme olabilir ve lümen çapı dar olan kapiller damarlardan geçmek için şekil değiştirebilirler. Deforme olabilme yetenekleri, dokulara oksijen iletimi için gereklidir. Ayrıca eritrositler, kanın düşük hızda aktığı alanlarda ve bazı patolojik durumlarda agrege olabilir (3). Dolayısıyla kan akışının düzenlenmesinde hemoreolojik parametreler olan viskozite, eritrosit agregasyonu ve eritrosit deformabilitesi önemli faktörler haline gelebilir.

Metabolik bir bozukluk olan diyabetes mellitus hastalığında ve kronik inflamatuar bir bağ dokusu hastalığı olan romatoit artrit hastalığında hemoreolojik bozuklukların olduğu gösterilmiştir (4). İskemik inmenin yaygın olarak bilinen risk faktörlerine ek olarak hemoreolojik parametrelerdeki değişiklikler de iskemik inmenin meydana gelmesinde önemli rol oynayabilir (5). Bu nedenle iskemik inme hastalarında hemoreolojik faktörlerin araştırılması, hastalığın altında yatan mekanizmaları anlamak ve etkili tedavi stratejileri geliştirmek için çok önemli olabilir.

Bu çalışmada akut iskemik inme hastalarında hemoreolojik özelliklerin değerlendirilmesi, bu parametrelerin inme etiyolojisi ile ilişkisinin kurulması, tedavi sonrası hemoreolojik değişikliklerin kaydedilmesi amaçlanmaktadır. Ek olarak risk faktörleri, hemoreolojik parametreler ve serebral görüntüleme bulguları arasında bir korelasyon olup olmadığının ortaya konması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İSKEMİK İNME

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

İskemik inme terimi beyin dokusunun bir kısmında kan akışının azalmasına bağlı olarak meydana gelen doku hasarlanmasını tanımlamak için kullanılmaktadır. İskemik inmeleri, Trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflandırması, klinik özelliklere, nörovasküler görüntülemelere, kardiyak incelemelere ve laboratuvar sonuçlarına dayalı olarak geniş arter aterosklerozu, küçük damar okluzyonu, kardiyoembolizm, diğer sebepler ve nedeni belirlenemeyen inme olmak üzere beş alt tipe ayırır (6).

2.1.2. İskemik İnmenin Patofizyolojisi

Beyin, vücut ağırlığının %2'sini oluşturur ve küçük bir organ olmasına rağmen vücudun enerjisinin ¼'ünü kullanır. Beyin enerji kaynağı olarak diğer organlardan farklı olarak sadece glikozu kullanır. Glikoz, aerobik ve anaerobik yolla metabolize olurken ortaya çıkan adenozin trifosfat (ATP), enerji kaynağı olarak kullanılır. Nöronal bütünlüğü korumak, hücre dışı katyonlar olan kalsiyum iyonlarını (Ca2+) ve sodyum iyonlarını (Na+) hücrenin dışında ve hücre içi katyonlar olan potasyum iyonlarını (K+) hücrenin içinde tutmak için sürekli olarak ATP'ye ihtiyaç vardır. İskemik inme sırasında oksijen temininin azalması ile artan anaerobik glikolizin sonucu olarak laktik asit birikimi meydana gelir ve pH'ta bir düşüş görülür. Ortaya çıkan asidoz, hücrenin metabolik fonksiyonlarını büyük ölçüde bozar (7).

Serebral kan akışı (CBF), normalde dakikada her 100 g beyin dokusu için yaklaşık 50 ml'dir. CBF, 15ml/dak/100 gr'a düştüğünde elektroensefalografide aktivite kaydedilmez ve uyarılmış potansiyeller kaybolur. Beyin kan akımı 10 ml/dak/100gr olduğunda ise hücre içi ve dışı arasındaki dengeyi sağlayan iyon pompasının ihtiyacı olan enerji sağlanamaz, iyon pompası bozulur ve hücre harabiyeti başlar (8,9).

Oksijen azalmasının sonucu olarak eşleşmemiş elektronlara sahip serbest oksijen radikalleri ortamda artar. Bu serbest radikaller, mitokondri dahil olmak üzere hücre organellerinde ve plazma zarında yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak ciddi hücre işlev bozukluğuna neden olur. Eksitatör nörotransmitterler olan glutamat, aspartat ve kainik asit, beynin iskemik alanlarında artmaya başlar. Glutamat'ın, N-metil-d-Aspartat (NMDA) reseptörünü uyarmasıyla hücre içine Na+ ve Ca2+ akışı artar. Na+'un hücre içine girişinin artmasıyla klorür iyonları ve su girişi de olur. Hücre ödemi meydana gelir (10).

Akut iskemik olaylarda, etkilenen dokunun merkezinde iskemiden en çok zarar gören alanın çevresinde enerji metabolizması bozulan ve bu nedenle elektriksel aktivitesini sürdüremeyen ancak hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesini koruyabilen irreversibl hücre ölümünün başlamadığı bir bölge vardır. Elektriksel olarak sessiz, ancak yaşamını sürdürmekte olan bu beyin bölgesi "iskemik penumbra" olarak adlandırılır. İskemik penumbra bölgesine ait ilk bilgiler hayvan deneyleri ve insanda pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarından elde edilmiştir. Kurtarılabilir bir doku olan iskemik penumbra bölgesi, akut iskemik inmede erken tedavi çalışmalarının temelini oluşturur. İyi gelişmiş kollateral dolaşımı olan kişilerde infarkt alanı daha küçük, kurtarılabilir penumbra dokusu daha geniştir (11).

2.1.3. Trombüs Oluşumu

Tromboz sürecinin başlamasında etkin olan üç koşul Virchow tarafından tanımlamıştır: 1) Kan akımında bozulma 2) Kanın pıhtılaşma eğiliminin artması 3) Endotelyal hasarlanma.

2.1.3.1. Kan akımında bozulma: Sıvı katmanlarının aynı doğrultuda ve aynı yönde ilerlediği akış durumu olan "laminer akımın", akım çok hızlı olduğunda veya damar duvar kalınlığının aterosklerotik alanlar gibi lokal olarak arttığı bölgelerde bozularak sıvı katmanlarının farklı yön ve doğrultularda, birbirine paralel olmayan kaotik bir şekilde ilerlediği akış durumu olan "türbülan akıma" dönüşmesiyle trombüs oluşumuna yatkınlık artar. Türbülansın meydana gelme eğilimi Reynold (Re) katsayısı ile temsil edilir. Re>2000 ise türbülan akıma eğilim artmıştır. Re = (v

x d x p) / n formulü ile hesaplanmaktadır (v = hız (velocity), d = çap (diameter), n = viskozite ve p = yoğunluk (12).

2.1.3.2. Kanın pıhtılaşma eğiliminin artması: Kanın bileşenleri çok çeşitlidir: çözünür pıhtılaşma faktörleri (fibrinojen ve doku faktörü gibi) ve hücreler (trombositler, eritrositler gibi) tromboz sürecinde rol oynar. Pıhtılaşma eğilimini artıran bazı patofizyolojik olaylar, sepsis, hemoglobinopatiler, bazı malignitelerdir (2).

2.1.3.3. Endotelyal hasarlanma: İleri yaş, hipertansiyon (HT), sigara içimi, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL) gibi endotelyal disfonksiyona sebep olan faktörlerin varlığında aterosklerotik plak oluşumu süreci hızlanır. Lipid, düz kas hücresi, fibröz ve kollajen dokular, makrofajlar ve inflamatuar hücreleri içeren aterosklerotik plakların boyutu arttığında ve bu plaklar damar lümeni içine doğru yayıldığında damar lümenini daraltır. Kan akışının fiziksel ve mekanik özelliklerini değiştirir; lokal türbülans ve staz bölgelerinin oluşmasına sebep olur. Bunun sonucu olarak trombositler düzensiz plak yüzeylerine yapışır. Trombositlerden oluşan "**beyaz trombüs**" meydana gelir (13).

Endotel duvarı hasar görerek düzgünlüğü kaybettiğinde pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iten glikokaliks-trombomodulin tabakası bozulur. Böylelikle hem faktör XII hem de trombositler aktive olarak pıhtılaşmanın intrensek yolu başlar. İntrensek koagülasyon sisteminde inaktif formlarda dolaşan faktör V, VIII [antihemofilik globulin], IX, X, XI, XII mevcuttur. Ardı sıra meydana gelen reaksiyonların sonucu olarak protrombin → trombin reaksiyonunu katalize eden faktör X'un aktivasyonu meydana gelir (14,15).

Pıhtılaşma sistemindeki anahtar bileşen faktör Xa'dır. Çünkü pıhtılaşma zincirinin hem intrensek hem de ekstrensek bölümlerinin kesişme noktasındır.

Kan, hasarlanmış endoteldeki çatlakların arasından veya plak rüptüre olduktan sonra plak içine doğru olan kanama sonrası doku faktörü ile temas eder. Bu temas ile ekstrensek pıhtılaşma kaskadı aktiflenir. Tromboplastik maddeler serbest bırakılır; bu maddeler hem trombosit aktivasyonuna hem de bazı kan serin proteaz

pıhtılaşma faktörlerinin, özellikle faktör V ve VII'nin aktivasyonuna neden olur. Doku faktörü, faktör VIIa ile bir kompleks oluşturur; doku faktörü-VIIa kompleksi, faktör X'u Xa'ya dönüştürür. Faktör Xa, aktive edilmiş faktör V, Ca2+ ve fosfolipidlerden oluşan bir protrombinaz kompleksini aktive eder ve bu da faktör Xa ile birlikte protrombinin trombine reaksiyonunu katalize eder. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürmek gibi önemli bir etkiye sahiptir (14).

"**Kırmızı trombüs**" çoğunlukla kırmızı kan hücreleri ve fibrinden oluşur; kan akımının yavaşladığı alanlarda oluşurlar. Oluşumları anormal bir damar duvarı veya doku tromboplastini gerektirmez (13).

Beyaz veya kırmızı trombüs ilk oluştuğunda, birbirine gevşekçe bağlı ve zayıf organizedir. Sıklıkla parçalanarak embolize olurlar. 1-2 haftalık bir süre içinde, trombüs organize olarak daha yapışık hale geldiğinde embolize olma olasılığı daha düşüktür (14)

2.1.4. İskemik İnme Etiyolojisi ve Vasküler Dağılımı

İskemik inme üç farklı mekanizmayla gerçekleşebilir: Trombozis, emboli ve azalmış perfüzyon.

2.1.4.1. Trombozis: Bir veya daha fazla kan damarında lokalize okluzif bir sürece bağlı olarak kan akışındaki tıkanıklığı ifade eder. Bu tıkanıklığın en yaygın sebebi aterosklerozdur. Akan kan, vasküler fonksiyon üzerinde önemli olan, kayma gerilimi (shear stress) adı verilen bir sürtünme kuvveti oluşturur. Arterlerin dallanma ve kıvrımlarının yoğun olduğu bölümler olan servikal internal karotis arter (ICA)'in başlangıcında ve nukal ICA'in karotid sifon bölgesinde -ICA'nın kavernöz ve supra klinoid kısmı-, vertebral arterlerin proksimal bölümlerinde, baziller arterin ve PCA'nın başlangıç kısmında, vasküler işlev bozukluğunu ve aterosklerozu teşvik eden karmaşık kan akış modeli olan düşük kayma gerilimi görülür. Kayma geriliminin düşük olması ateroskleroza yatkınlık oluşturur (16).

Aterosklerozisin arter segmentleri arasında değişken olmasının sebebi, kayma geriliminden kaynaklanan kanın akım dinamiğindeki değişikliklerle ilişkili olarak

vasküler inflamasyonun bu segmentler arasında farklılık göstermesidir. Serebral veya serebellar arterlerin distal dallarında aterosklerotik daralma nadiren görülür (17).

Damar lümeninin aterosklerozis ile daralması kademeli olarak meydana gelebildiği gibi bazen trombositler, aterosklerotik plak yarıklarına yapışarak damar duvarının aniden daralmasına da sebep olabilir (18,19).

Küçük penetran intrakranial arterler ve arteriyoller, aterosklerotik süreçlerden ziyade hipertansiyondan daha sık hasar görür. Tansiyon artışı, media tabakasının hipertrofisine ve damar duvarında fibrinoid materyalin birikmesine yol açar; bu süreç, zaten küçük olan lümeni kademeli olarak daraltır. Penetran arterlerin orifisleri tıkanarak lakuner inmelere sebep olur (17). Hipertansiyona sekonder oluşan lipohyalinozisin ve media tabakası hipertrofisinin görüldüğü damarlar, orta serebral arterin (MCA) penetran lentikulostriat dalları, ön serebral arterin (ACA) anterior perforan dalı (Heubner), ön koroidal arterin (AChA) penetran arterleri, arka serebral arterin (PCA) talamoperforan ve talamogenikulat dalları, baziller arterden köken alan pons, mezensefalon ve talamusun paramedian perforator dallarıdır (18,20).

Tıkanmaya neden olan diğer nadir vasküler patolojiler şunlardır: (1) fibromüsküler displazi, medial ve intimal tabakanın aşırı büyümesi ve damar kontraktilitesinin ve lümen boyutunun değişmesi; (2) arterit, özellikle Takayasu veya dev hücreli arterit; (3) Damarın geçici olarak tıkanmasına sebep olan damar duvarı diseksiyonu (4) plak içine kanama; (5) intrakraniyal ve ekstrakranial arterlerin vazospazmı (örneğin PRES).

2.1.4.2. Emboli: Başka bir yerde oluşan materyal bir artere yerleşir ve kan akışını engeller. Blokaj geçici olabilir veya distale doğru hareket etmeden önce saatlerce veya günlerce devam edebilir. Embolideki üç ana bileşen şunlardır: Kaynak, embolik materyal ve alıcı arter. Trombozun aksine, emboli kaynaklı blokaj, bloke olan arterden kaynaklanan lokalize bir süreçten oluşmaz. Embolik tıkayıcı trombüs genelde arteryel damar duvarına yapışmaz ve sıklıkla hareket halindedir. Hareket eden emboli, daha distal intrakranial arteri de oklude edebilir ve bu durum mevcut iskemiye eklenen, yeni iskemik alanlar oluşturabilir (21).

Embolik materyal, aorta, karotis, vertebral arterler gibi ana arterlerden ve kardiyak kaynaklı olabilir. Proksimal veya yukarı doğru akan arterden koparak farklı bir artere seyir eden embolik materyal trombosit kümelerinden veya plak parçalarından oluşur (19).

Sistemik venöz yapıdan kaynaklanan pıhtılar, atriyal septal defekt veya patent foramen ovale gibi kardiyak defektlerden arteriyel damarlara geçerek beyne gider, bu süreç paradoksal emboli olarak adlandırılır. Ayrıca travma sonrasında hava ve yağ, enjekte edilen ilaçlar, sepsiste bakteriler, kan yolu ile metastaz yapan tümör hücreleri vasküler sisteme girer ve beyin arterlerine embolize olur.

2.1.4.3. Sistemik hipoperfüzyon: Beyin kan akımının azalmasının sebebi kalp yetmezliğinden veya hipotansiyondan kaynaklanan düşük sistemik perfüzyon basıncıdır. Düşük perfüzyondan sıklıkla etkilenen alanlar büyük arterlerin distal kısımlarının beslediği beyin parankimi bölgeleridir. Sistemik hipoperfüzyonda global serebral etkilenim olur ancak asimetrik etkilenim de görülebilir; sebebi önceden var olan vasküler lezyonlardan kaynaklanabilir (22).

2.1.5. Arteryel Okluzyon Süreci

Büyük bir arter tıkandığında, oklüzyonun distalinde basınç düşer ve o damarın beslediği beyin bölgesi akut bir şekilde kandan mahrum kalır. Azalan kan akışı, iskemik bölgeye gerekli kan akışının yeniden sağlanmasına yardımcı olan koruyucu mekanizmaları harekete geçirir. Düşük basınç, yüksek basınç bölgelerinden kan çekmeye yardımcı olur. Kollateral dolaşım mevcut ise bitişik vasküler bölgelerden iskemi bölgesine kanın girmesine izin verir. İskemik inmenin şiddeti damar tıkanıklığı gelişme hızına bağlıdır. Kademeli olarak yıllar içinde tıkanan bir damar, kollateral sirkülasyonun gelişimini uyarmış olabilir. Böylece stenozun nihai oklüzyona dönüşmesi, sistem üzerinde daha az stres oluşturur.

Dokunun Sağkalımını Etkileyen Faktörler

(1) Kollateral dolaşımının yeterliliği; (2) Sistemik dolaşımın durumu; (3) Metabolik değişiklikler; (4) Mikrosirkülasyon yatağı içindeki direnç; (5) Tıkayıcı vasküler lezyon içindeki değişiklikler; (6) Beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı.

1- Kollateral Dolaşım: Willis poligonunun anatomik paterni ve kollateral damarlar, iskemik inmenin sonucunu kökten değiştirebilir. Kalıcı fetal kollateraller olduğu gibi yetişkinin yaşamı boyunca kan akışındaki dinamik değişikliklere bağlı olarak da kollateraller gelişebilir.

2- Sistemik Dolaşımın Durumu: İskemik inmenin bir semptomu olan yutkunma güçlüğü nedeniyle hastaların beslenmesi ve sıvı alımı yetersiz kalabilir(10). Akut dönemde sıvı alımında azalma veya kan basıncında pozisyonel veya farmakolojik tedavi kaynaklı düşmeler gibi herhangi bir sistemik değişiklik semptomların kötüleşmesine neden olabilir. Düşük kan basıncı, CBF'yi önemli ölçüde azaltır. Düşük kan ve sıvı hacmi, kollateral damarlardaki mevcut kan akışını da sınırlar. Beslenme ve yeterli sıvı alımının sağlanması klinisyenlerin göz önünde bulundurması gereken durumlardır.

3- Metabolik Faktörler: Düşük kan şekeri hücre ölümü riskini artırır. Normalden yüksek kan şekeri de zararlı olabilir. Yüksek serum kalsiyum seviyeleri ve yüksek alkol içeriği de potansiyel olarak önemli zararlı değişkenlerdir (10).

4- Mikrodolaşım Yatağı İçindeki Direnç: CBF, mikrodolaşımdaki direnç değişikliklerine karşı hassastır. CBF, mikroskobik boyutlu arteriyoller, kapiller ve venüllerde gerçekleşir. Hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıklar, arteriol duvarında kalınlaşmaya sebep olarak bu damarlardaki akışa karşı direnç oluşmasına sebep olur. Direnç arttıkça CBF azalır. Hem hiperviskozite durumu hem de yaygın trombozlar mikrosirkülasyon içindeki akışı büyük ölçüde azaltır (21) Büyük arterler reperfüze olsa dahi mikrovasküler yatakta yeniden akış olmayabilir (23).

5- Tıkanmış Vasküler Alandaki Değişiklikler: İnme sonrası bozulan dengenin 2-3 hafta içinde düzeldiği gösterilmiştir. İnmenin erken döneminde damar duvarına gevşek bir şekilde bağlanan trombüs, distal olarak ilerleyebilir veya parçalanarak distal bir artere embolize olabilir. 2.-3. haftaya gelindiğinde, pıhtı daha yapışkan hale gelir ve embolize olma eğilimi çok daha az olur (10).

6- Beyin Ödemi ve Kafa İçi Basınç Artışı: İskemik inmenin ilk birkaç saatinde başlayan sitotoksik ödem yaklaşık bir gün içinde geriler. Vazojenik ödem

ise iki-dört gün içinde oluşur ve birkaç gün devam eder (24) Ödem, beyin hacminin ve kafa içi basıncın artışına neden olur. Kafa içi basınç artışı yaparak serebral perfüzyon basıncının azalır.

2.1.6. İskemik İnme Risk Faktörleri

2.1.6.1. İskemik inmede değiştirilemeyen risk faktörleri:

Yaş

Genel olarak inme ileri yaşın hastalığıdır. İnme insidansı yaşla birlikte artar ve insidans 55 yaşından sonra her on yılda iki katına çıkar (25).

Cinsiyet

Cinsiyet ile inme riski arasındaki ilişki yaşa bağlıdır. Genç yaşlarda, kadınlar erkekler kadar hatta daha yüksek inme riskine sahiptir; ancak ileri yaşlarda risk erkekler için biraz daha yüksektir (26) Genç kadınlarda inme riskinin yüksekliğinin gebelik ve post-partum süreçteki hormonal faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (27).

Irk

Siyah ırk, beyaz ırk ile karşılaştırıldığında inme geçirme riski daha yüksektir. REGARDS çalışmasında (Reasons for Geographic And Racial Differents in Stroke) gösterildiği gibi siyah ırkta HT, obezite ve DM gibi inme risk faktörleri yüksek prevalansa sahiptir. Ancak siyah ırk, kırsal kesim ile ilişkilendirildiğinden risk faktörlerinin yüksekliği sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlı olmasından ileri gelebileceği için siyah ırkta görülen inme sıklığını etnik açıdan açıklamamaktadır (28).

Genetik

Genetik değişkenlik, çeşitli potansiyel mekanizmalar yoluyla inme riskini artırabilir. Spesifik nadir tek gen bozuklukları, inmenin ailesel sendromlarına katkıda bulunabilir (örn. subkortikal enfarktüsler ve lökoensefalopati ile serebral otozomal dominant arteriyopati). Tek gen bozuklukları, semptomlardan yalnızca birinin inme

olduğu çoklu sistem bozukluğuna neden olabilir (örn., orak hücreli anemi, Fabry hastalığı). AF (Atriyal Fibrilasyon), DM gibi inme risk faktörlerinin genetik nedenleri inme riskini artırır. Örneğin, AF ve iskemik inme ile ilişkilendirilmiş gen varyasyonları gösterilmiştir. İskemik inme öykülü hastaya yapılan genetik testler, inmenin muhtemel nedeninin teşhisinde yardımcı olabilir (29).

2.1.6.2. İskemik inmede değiştirilebilen risk faktörleri

Hipertansiyon

Hipertansiyon, inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Kan basıncı ile inme arasında güçlü, doğrudan ve sürekli bir ilişki bulunur.

Kan basıncı yaşla birlikte yükselir ve böylece yaşam süresince hipertansiyon gelişme riski artar. ≥65 yaşındaki kişilerin üçte ikisinden fazlası hipertansiftir (30).

Son araştırmalar, bir bireyin farklı zamanlarda ölçülen kan basıncı değerindeki farklılıkların, hipertansiyon hastalığının mevcudiyetinin ötesinde inme riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Örneğin, bazı araştırmacılar, hipertansiyon, inme ve geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olan hastalarla yapılan 4 randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) verilerini kullanarak, 2 yıl boyunca 2 ila 10 arasında kan basıncı ölçümü yaparak ölçüm değişkenliğinin, ortalama kan basıncı yüksekliğinden bağımsız olarak inme için bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Kan basıncı değişkenliğinin ölçüsü, kişide kardiyovasküler homeostazın bulunmadığının bir göstergesi olabilir (31) Bu sonuçlar, kalsiyum kanal blokerleri gibi kan basıncına ek olarak değişkenliği de azaltan antihipertansiflerin daha fazla yararı olabileceğini düşündürmektedir.

Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği'nin düzenlediği 2021 İnme ve GİA Hastalarında İnmeyi Önleme Kılavuzunda belirtildiği üzere: (32)

Tablo 1: Sınıf ve Kanıt Düzeyi Tablosu



ÖNERİ SINIFI (GÜCÜ)	
SINIF I (GÜÇLÜ)	**Fayda >>> Risk**
Öneri yazılırken tavsiye edilen cümleler:	
♦ Önerilir	
♦ Endike / kullanışlı / etkili / yararlı	
♦ Yapılmalı / uygulanmalı / diğer	
♦ Karşılaştırmalı etki cümleleri ₸	
● Tedavi / strateji A tedavi B'ye göre önerilir / endikedir	
● Tedavi A,'nın tedavi B'nin yerine seçilmelidir	
SINIF IIa (ORTA)	**Fayda >> Risk**
Öneri yazılırken tavsiye edilen cümleler:	
♦ Uygun	
♦ Endike / kullanışlı / etkili / yararlı olabilir	
♦ Karşılaştırmalı etki cümleleri ₸	
● Tedavi / strateji A tedavi B'ye göre büyük olasılıkla önerilir /endikedir	
● Tedavi A'nın, tedavi B'nin yerine seçilmesi uygundur	
SINIF IIB (ZAYIF)	**Fayda ≥ Risk**
Öneri yazılırken tavsiye edilen cümleler:	
♦ Uygun/makul olabilir	
♦ Kabul edilebilir	
♦ Yararlılık / etkinlik bilinmiyor / açık değil / belirsiz veya iyi belirlenmemiş	
SINIF III : FAYDA YOK (ORTA)	**Fayda = Risk**
Genellikle kanıt düzeyi A veya B kullanılır	
Öneri yazılırken tavsiye edilen cümleler:	
♦ Önerilmez	
♦ Endike / kullanışlı / etkili / yararlı değil	
♦ Uygulanmamalı/yapılmamalı/diğer	
SINIF III ZARAR (GÜÇLÜ)	**Risk > Fayda**
Öneri yazılırken tavsiye edilen cümleler:	
♦ Potansiyel zararlı	
♦ Zarar verir	
♦ Aşırı morbidite /mortaliteile ilişkili	
♦ Uygulanmamalı/yapılmamalı/diğer	

KANIT DÜZEYİ ¶ (KALİTE)	
DÜZEY A	
♦ Birden fazla RKÇ'den yüksek kaliteli kanıt	
♦ Yüksek kaliteli ₸ RKÇ'lardan meta analiz	
♦ Kayıtlı çalışma kanıtlarıyla desteklenmiş bir ya da daha fazla RKÇ	
DÜZEY B-R	**(Randomize)**
♦ Bir ya da daha fazla RKÇ orta kalite kanıt ₸	
♦ Orta kaliteli RKÇ'lardan meta analizi	
DÜZEY B-NR	**(Nonandomize)**
♦ Bir ya da daha fazla iyi dizayn edilmiş, iyi uygulanmış non-randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar ya da kayıt çalışmalarından orta kalite kanıt ₸	
♦ Bu çalışmaların meta analizi	
DÜZEY C-LD	**(Sınırlı veri)**
♦ Dizayn ya da uygulamada sınırlılıkların olduğu randomize ya da non-randomize gözlemsel çalışmalar ya da kayıt çalışmaları	
♦ Bu çalışmaların meta analizi	
♦ İnsan üzerinde yapılan fizyolojik ya da mekanistik çalışmalar	
DÜZEY C-EO	**(Uzman görüşü)**
♦ Klinik deneyime dayalı uzman görüşü üzerinde uzlaşma	

Öneri sınıfı ve kanıt düzeyi birbirinden bağımsızdır. Herhangi bir öneri sınıfı herhangi bir kanıt düzeyiyle eşleşebilir.

C düzeyi bir kanıtla olan öneri zayıf olduğu anlamına gelmez. Kılavuzlarda yer alan pek çok klinik soru klinik çalışmalara uygun olmayabilir. RKÇ'lar uygun olmasa da bir tedavinin ya da testin uygun ve etkili olduğu konusunda çok açık bir klinik uzlaşı olabilir.

* Müdahalenin çıktısı veya sonucu belirtilmelidir (gelişmiş bir klinik sonuç ya da bir testin doğruluğunun artması ya da prognostik bilginin artması)

₸ Karşılaştırma-etkinlik önerileri için (COR I ve IIa, yalnızca LOE A ve B) karşılaştırıcı fiillerin kullanılmasını destekleyen çalışmalar, değerlendirilmekte olan tedavilerin veya stratejilerin doğrudan karşılaştırılmasını içermelidir.

¶Kaliteyi değerlendirme yöntemi standartlaştırılmış, çok kullanılan ve tercihen geçerliliği kanıtlanmış kanıt sınıflandırma aracının uygulanması ve sistematik incelemeler için, Kanıt Gözlem Komitesinin birleşmesi de dahil olmak üzere gelişmektedir.

- İnme veya GİA geçirmiş olan hipertansiyon hastalığı mevcut hastalarda tiazid diüretiği, ACE inhibitörü, ARB başlayarak kan basıncını düşürmek inme riskini azaltır. (Class 1-A)

- İnme veya GİA geçirmiş olan hipertansiyon hastalığı mevcut hastalarda rekürren inme riskini azalttığı için kan basıncını 130/80 mmHg altına düşürmek tavsiye edilir. (Class 1-B-R)
- İnme veya GİA geçirmiş olan hipertansiyon hastalığı mevcut hastalarda, hastanın komorbiditelerine uygun olan farmakolojik ajanı seçmek ilacın oluşturacağı etkiyi maksimize eder. (Class 1-B-NR)
- İnme veya GİA geçirmiş olan hipertansiyon öyküsü olmayan ve ortalama ofis kan ölçümleri 130/80 mmHg ve üzerinde olan hastalara antihipertansif tedavi başlanması rekürren stroke, intrakranial kanama ve diğer vasküler hastalık riski düşürmede fayda sağlayabilir. Class 2a-B-R)

Diyabetes Mellitus

Prediyabet ve diyabet, ilk iskemik inme riskinin artmasıyla ilişkilidir. İskemik inme hastalarının %30'unda prediyabet belirlenmiştir (33).

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) Diyabette Tıbbi Bakım Standartları, 2022 tarihli güncellenmiş klavuzda belirtildiği üzere, (34)

- İskemik inme dahil olmak üzere aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, daha fazla vasküler olayın önlenmesi için başlangıçtaki HbA1c'den bağımsız olarak metformine GLP-1 (Glukagon Benzeri Peptid) reseptörü agonisti tedavisi eklenmelidir. Kalp yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı endişesi hakim olduğunda, metformine bir sodyum-glikoz kotransporter-2 inhibitörü eklenmesi önerilir.

Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği'nin düzenlediği 2021 İnme ve Geçici İskemik Atak Hastalarında İnmeyi Önleme Kılavuzunda belirtildiği üzere: (32)

- İskemik inme veya GİA geçiren diyabetli hastalarda, hastanın eşlik eden komorbiditelerine ve hastanın tercihlerine göre glisemik kontrol bireyselleştirilmelidir. 65 yaş altında ve hayatı kısıtlayan komorbiditesi olmayan hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmak için HbA1c<%7 hedefine ulaşmak tavsiye edilir. (Class 1-A)

Hiperkolesterolemi

İki randomize kontrollü çalışma olan kardiyoembolik etiyolojiye sahip olan ve aterosklerotik hastalığı olmayan hastaların dahil edilmediği SPARCL ve TST çalışmasında, iskemik inme tanısı alan hastalarda lipit düşürücü tedavinin etkilerini değerlendirilmiştir. İnme dahil vasküler olayların önlenmesinde kolesterol düşürücü tedavinin önemli yararı bulunmuştur. SPARCL, günde 80 mg atorvastatinin başka bir statin tedavisi endikasyonu olmayan hastalarda inme nüksünü azalttığını bulmuştur (35). TST, majör kardiyovasküler olayları önlemek için LDL <70 mg/dL hedefinin 90-110 mg/dL hedefinden üstün olduğunu doğrulamıştır (36).

Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği'nin düzenlediği 2021 İnme ve Geçici İskemik Atak Hastalarında İnmeyi Önleme Kılavuzunda belirtildiği üzere: (32)

- İskemik inme/GİA ve aterosklerotik hastalığı olan hastalarda statin ve gerekirse ezetimib ile lipit düşürücü tedavi majör kardiyovasküler olay riskini azaltmak için hedef LDL<70 mg/dl olacak şekilde önerilir. (Class 1-A)
- İnme/GİA ve hiperlipidemisi olan hastalarda, hastaların yaşam tarzındaki değişikliklere uyumu ve LDL düşürücü ilaçların etkileri statin başlangıcından veya doz ayarlamasından 4 ile 12 hafta sonra ve sonrasındaki uyum veya güvenliği değerlendirme ihtiyacına göre değişken olarak her 3-12 ay sonra LDL seviyesi kontrol edilmelidir. (Class 1-A)

Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi kategorileri orta derecede hipertrigliseridemi (açlık veya tokluk trigliseritleri 175–499 mg/dL [2,0–5,6 mmol/L]) ve şiddetli hipertrigliseridemi dir (açlık trigliseritleri ≥500 mg/dL [≥5,6 mmol/L]).

İskemik inmeli veya GİA'lı, açlık trigliseridi 135-499 mg/dl ve LDL-K 41-100 mg/dl olan, orta veya yüksek yoğunluklu statin tedavisi alan, HbA1c<%10 olan ve pankreatit, AF veya şiddetli kalp yetmezliği öyküsü olmayan hastalarda

tekrarlayan inme riskini azaltmak için günde iki kez 2 g icosa-pentethyl (IPE) ile tedavi makuldür. (Class 2a-B-R) (32)

Atriyal Fibrilasyon

AF, yetişkin popülasyonda en sık görülen aritmidir. Kısa subklinik AF atakları bile inme riskinde artış ile ilişkilidir. AF'de geçirilen süre ne olursa olsun inme/TİA hastalarında antikoagülasyon önerilir.

İskemik inme/GİA ve AF'si olan hastalarda, orta ila şiddetli mitral darlığı veya mekanik kalp kapağı yoksa varfarin tedavisi yerine NOAK'lar (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) önerilir (37). Valvüler AF (mitral darlığı veya mekanik kalp kapağı veya kapak tamiri görmüş + AF) hastalarında varfarin önerilir (38).

NOAK'lar ile ilgili olarak 4 randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. RE-LY çalışmasında, yüksek doz dabigatran varfarine kıyasla daha düşük inme (%1,11'e karşı %1,69) ve benzer kanama oranları (%3,11'e karşı %3,36) ile ilişkilendirilmiştir (39). ROCKET-AF çalışmasında ise rivaroksabanın etkinliğinin, benzer inme veya sistemik emboli oranlarıyla (%2.1'e karşı %2.4) varfarinin etkinliğinden daha aşağıda olmadığı gösterilmiştir (40). ARISTOTLE çalışmasında ise apiksabanın, daha az inme veya sistemik emboli riski (%1,27'ye karşı %1,60) ve daha az kanama ihtimali (%2,13'e karşı %3,09) ile varfarinden üstün olduğu kaydedilmiştir (41) ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında, edoksaban ile varfarin karşılaştırılarak daha az kanama riski ile benzer inme veya sistemik emboli oranları göstermiştir (42). Bu 4 RKÇ, bir meta-analiz birleştirme çalışmasıyla değerlendirilmiş ve hemorajik inmede %51 oranında, inme veya sistemik embolizmde genel olarak %19 oranında azalma bulunmuştur (43) NOAK'ların varfarin tedavisine kıyasla daha aşağı olmayan etkinliği sayesinde tromboembolik risk yönetiminde güvenlik profili nedeniyle tercih edilmesi önerilmektedir (32).

Obezite

Hastaların kilo vermelerine yardımcı olacak mevcut stratejiler arasında yoğun davranışsal danışmanlık, iştahı azaltan ilaçlar ve bariatrik cerrahi yer alır. Bunlardan

yoğun davranışsal terapi, farmakoterapi ile karşılaştırıldığında etkinliğinin ve güvenliğinin daha fazla olması ve cerrahi ile karşılaştırıldığında maliyetinin daha düşük olması nedeniyle kanıta dayalı kılavuzlarda ilk seçenek olarak önerilmektedir. (Class 1-B-R)

Obstruktif Uyku Apne Sendromu

Uyku apnesi artmış inme riski ile ilişkilidir (44). Tanı kriteri, semptomlarla birlikte AHİ ≥5 veya semptomlarla birlikte veya semptomlar olmadan AHİ ≥15'tir (45) İnme sonrası CPAP tedavisinin güvenli olduğunu, AHİ'yi azalttığını, uykululuk halini azalttığını ve nörolojik işlevi iyileştirebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (46).

İskemik İnmede Tanı, Tedavi ve İkincil Korunma Yaklaşımları

İskemik inme hastalarında nörolojik muayene için önerilen araç inme şiddetinin değerlendirilmesini sağlayan National Instutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skorlama sistemidir. NIHSS 0-5 hafif, 6-15 orta, 16 ve üzeri ağır inme olarak sınıflandırılır (47).

İnme şüpheli hastaya yaklaşımda kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi (BT), alteplaz uygulamasından önce intrakranial kanamayı (İKK) dışlamak için etkilidir (Class 1-A). Manyetik rezonans (MR) görüntüleme (MRG), alteplaz uygulamasından önce İKK'yı dışlamak için etkilidir (Class 1-B-NR) (48).

Difüzyon MRG-pozitif ve FLAIR-negatif lezyonları olan hastaların inme semptomunun başlangıcından sonraki 4,5 saat içinde olabileceği ve alteplaz uygulamasından fayda sağlayabilecekleri düşünüldüğü için inme semptomlarıyla uyanan veya başlangıç zamanı belirsiz olan akut iskemik inme hastalarında MRG yapılabilir (Class IIa-BR)(48).

AF'yi teşhis edebilmek için elektrokardiyografi (EKG) çekilmelidir. Aynı zamanda myokard infarktusu akut inme ile eş zamanlı görülebilir. İnme ile başvuran hastaların yaklaşık %3'ünde akut miyokard enfarktüsü görülmüştür (49).

AF ritmi ve intrakraniyal stenozu olmayan inme/GİA'sı olan hastalar, tekrarlayan inmenin önlenmesi için antitrombotik tedavi almalıdır. POINT çalışması, minör inmenin (NIHSS skoru ≤3) veya yüksek riskli GİA'nın (ABCD2 skoru ≥4) başlangıcından sonra erken dönemde, klopidogrel 600 mg yüklenmesi ve asprin 50 mg-325 mg doz aralığında seçimi sonrası 90 gün boyunca klopidogrel 75 mg ve aspirin rejimini alanlar ile tek başına asprin kullanımı olanları kıyasladığında ikili antiagregan alanlarda tek başına asprin alanlara göre majör iskemik olay riskini daha düşük, major kanama riskini daha yüksek bulmuştur (50).

POINT çalışmasının ikinci analizinde, semptomların başlamasından 3 gün sonraya kadar başlanan klopidogrel-aspirin kombinasyonunun fayda sağladığı gösterilmiştir (51). Benzer şekilde CHANCE çalışması da klopidogrel-aspirin kombinasyonunun yararının ağırlıklı olarak ilk 21 gün içinde ortaya çıktığını ve bu faydanın düşük ama sabit kanama riskinden ağır bastığını göstererek bu kullanımın 21 gün ile sınırlandırılmasını önermiştir (51,52)

İkili antiagregan tedavi uzun süreli önerilmemektedir. Bu tedavi, erken başvuran minör inme ve yüksek riskli geçici iskemik atak veya ciddi semptomatik intrakranial stenoz olanlar dahil olmak üzere spesifik hastalarda önerilmektedir (32).

Semptomlar başladıktan sonra ilk 6 saat içinde akut iskemik inme tanısı alan, fonksiyonel kısıtlılık skoru 0-1 olan, NIHSS ≥6, ASPECTS ≥6, BTA-MRA ile büyük damar oklüzyonu saptanan hastalar mekanik trombektomi ile tedavi edilebilir (53).

Ekstrakraniyal karotid arter hastalığı inmenin önemli ve tedavi edilebilir bir nedenidir. İnme/GİA hastalarında ipsilateral şiddetli ekstrakraniyal karotid stenozu varsa nispeten erken bir tarihte, stenoz düzeltilmelidir. Karotis endarterektomi ve karotis arter stentleme arasındaki seçim, spesifik hasta komorbiditeleri ve vasküler anatomilerinin özelliklerine göre yapılmalıdır (32).

İskemik inme/GİA hastalarında, ilgili vasküler bölgede şiddetli intrakranial stenoz varsa, nüksü önlemek için birinci basamak tedavi olarak anjiyoplasti ve stentleme uygulanmamalıdır. Risk faktörlerinin agresif tıbbi yönetimi ve kısa süreli ikili antiplatelet tedavi tercih edilir (32).

2.2. HEMOREOLOJİ

Reoloji**,** rheo (akış) ve logos (bilim) kelimelerinden türetilmiş, Bingham ve Crawford tarafından maddelerin «akışını» ve «deformasyonunu» tanımlayan bir terimdir. Hemoreoloji, kanın davranışını ve kan bileşenlerinin akışkanlık ve deformasyon özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Kan bileşenlerinin kendi arasındaki ve bu bileşenlerin vasküler endotel hücreleri ile etkileşimlerinin incelenmesini de kapsar.

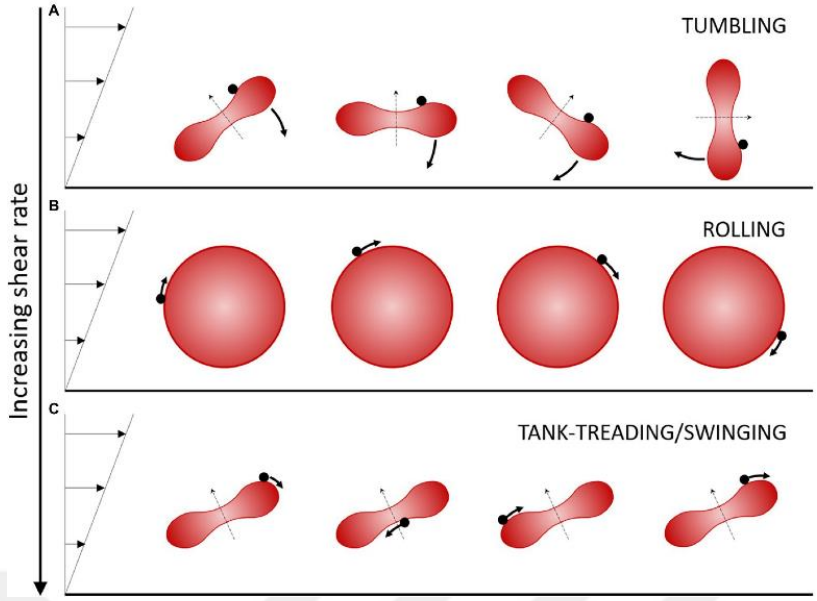
Kardiyovasküler sistemdeki kan dolaşımı, sadece kalbin itici gücüne, damar sisteminin mimarisine ve mekanik özelliklerine değil, aynı zamanda kanın kendisinin mekanik özelliklerine de bağlıdır (1).

2.2.2. Kan Akımı Fizyolojisi

Kanın non-Newtonien davranışı, kan durgun iken eritrositlerin rulo adı verilen çubuk şeklindeki yığınlarından oluşan birincil bir küme yapısı oluşturabilmesinin, düşük shear rate'de, ruloların kendilerini uçtan uca ve yan yana hizalaması ile dallanmış üç boyutlu agregatlardan oluşan ikincil bir yapı oluşturma yeteneğinin (54), yüksek shear rate'de ise deforme olarak ve akış yönünde hizalanma yeteneklerinin sonucudur (55).

Düşük shear rate'de RBC karmaşık üç boyutlu mikro yapı oluştururken, yüksek shear rate'de bu yapı kaybolur ve akış kaynaklı radyal uzanım meydana gelir.

Şekil-1'de görüldüğü üzere RBC'ler çok düşük yüzey geriliminde (<0,05-0,1 Pa) **takla atma** hareketi gösterir. Shear rate artırıldıkça RBC'ler tekerleğe benzer şekil alarak **yuvarlanma** hareketine başlar (0,1–0,15 Pa). Daha yüksek yüzey geriliminde (>0,15 Pa) **ilerleme/sallanma** hareketi gözlenir. Simetri ekseni kayma düzleminde kalır ve RBC'nin gövdesi, zar etrafında dönerken sabit bir eğik konum etrafında hafifçe salınır (55,56).

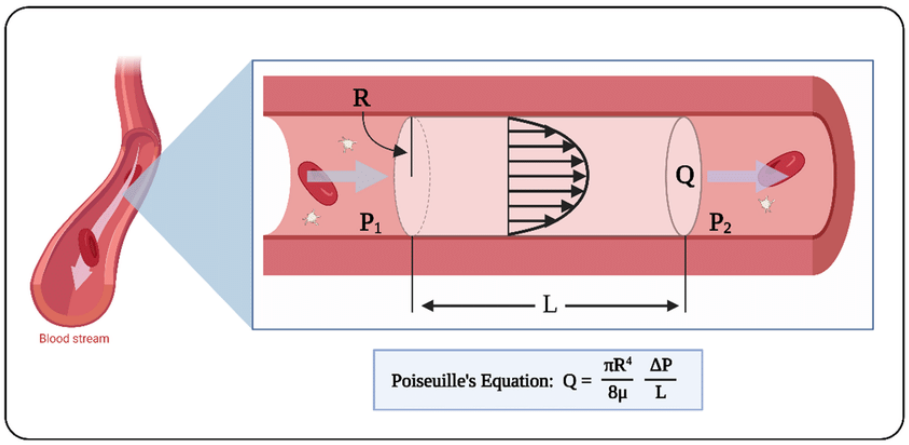


Şekil 1: Farklı shear rate değerlerinde eritrositin şematik görünümü.

"Dynamics of Individual Red Blood Cells Under Shear Flow: A Way to Discriminate Deformability Alterations" başlıklı yayından alınmıştır (55)

Damar içindeki kanın akışını iki faktör belirler: 1) Damarın iki ucu arasındaki basınç farkı ''basınç gradienti'' 2) Damar içinde kan akışını engelleyen vasküler rezistans.

Kan akımını anlamaya yardımcı formul Şekil-2'de gösterilmiştir. Damar boyunca akan kanın akışı (Q), Ohm yasasına göre hesaplanır. P1, damarın başlangıcındaki basıncı, P2 ise damarın sonundaki basıncı temsil eder. ΔP damarın iki ucu arasındaki basınç farkıdır. Rezistans (R), akmakta olan kan ile vasküler endotel arasındaki sürtünme sonucu oluşur.

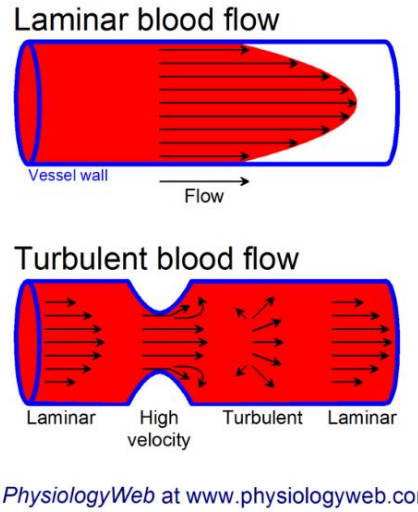


Şekil 2: Eksenel simetrik bir kap içindeki sıkıştırılamaz bir sıvının laminer akışı. Kararlı durum koşulları altında, hacimsel akış hızı Q, Poiseuille denklemi ile tanımlanır. (*ΔP = P1- P2; L: uzunluk; R: yarıçap; μ: sıvı viskozitesi.)*

"Effect of Blood Flow on Cardiac Morphogenesis and Formation of Congenital Heart Defects" başlıklı yayından alınarak Türkçe diline çevrilmiştir (57).

2.2.2.1. Laminar akım: Laminer akım, sıvı katmanlarının aynı doğrultuda ve aynı yönde, birbirine paralel şekilde ilerlediği akış durumudur. Her bir sıvı katmanının hızı sabittir ve merkeze yakın olan sıvı katmanının hızı periferdeki katmanlara göre daha fazladır. Bunun sebebi sıvının içerisinde ilerlediği yüzey ile temasından kaynaklanan sürtünme kuvveti nedeniyle periferdeki katmanların hız kaybına uğramasıdır. Laminar akış profili paraboliktir (3).

2.2.2.2. Türbülan akım: Türbülan akım sıvı katmanlarının farklı yön ve doğrultularda, birbirine paralel olmayan kaotik bir şekilde ilerlediği akış durumudur (Şekil-3). Türbülanslı akış, öngörülemeyen hız dalgalanmalarını içerir. Hız alanındaki rastgele küçük bozulmaların kontrolsüz büyümesinden kaynaklanır. Artan *Re* ile viskozitenin etkisi azalır ve *Re* yeterince yüksekse türbülans gelişebilir (3).



Şekil 3: Laminer akışın türbülan kan akışıyla karşılaştırılması. ***(Physiologyweb © kaynağından alınmıştır.)***

2.2.3. Hemoreoloji ile İlişkili Kavramlar

2.2.3.1. Eritrositlerin deformabilitesi (ED): Eritrosit şekli mekanik, kimyasal veya termal etkiler altında değişebilen bikonkav bir diskoidtir. Bu şekil değiştirebilme özelliğine deformabilite denir. RBC'nin yüksek deforme olabilirliği, nukleusunun olmamasından, eritrosit membranının elastik ve viskoz özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

Bikonkav disk yapısı, sferoid şekle kıyasla geniş bir yüzey alanına sahiptir. Bu durum eritrositlere gaz değişimi için fazladan yüzey alanı sağlar. Bikonkav disk yapısı, sferoid şekilli bir hücreye kıyasla kapillerden sıkışarak geçme gibi mekanik zorluklarda zarar görmeden şekil değiştirebilme özelliğini sağlar (58). Yüksek shear rate'de ya da çok dar damarlardan geçerken, eritrositler elastik deformasyon yaşarlar. Eritrositler yüksek shear rate'de akış yönünde uzayıp incelerek viskositenin azalmasını ve akışkanlığın görece artmasını sağlarlar (59).

RBC'lerin deforme olabilirliği, esas olarak hücre iskeleti proteinlerine ve hücre içi viskoziteye bağlıdır. Hücre iskeleti elemanlarında bozulma meydana gelirse RBC'ler esnekliğini kaybederek sertleşir. Deforme olabilme yeteneği azalır (60).

Hemoglobin eritrosit sitoplazmasında ~%30 oranında bulunmaktadır. Bu oran arttıkça sitoplazma yoğunlaşır. Yoğunlaşan sitoplazma, eritrositin deformabilitesini azaltır (61)

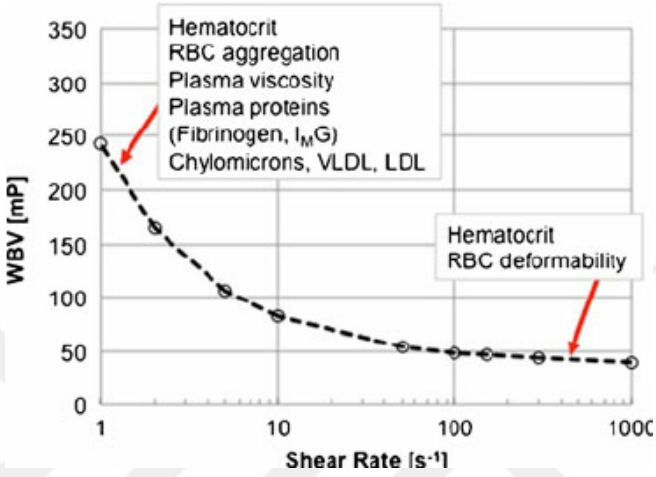
2.2.3.2. Eritrosit agregasyonu (EA): RBC agregasyonu, düşük shear rate'de veya stazda meydana gelir ve düşük shear rate'de akış dinamiğinin ana belirleyicisidir (62). Faraheus, hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda düşük shear rate'de rulo oluşumunu göstermiştir. Dolaşımın çoğunda, sağlıklı koşullar altında, rulo görünümüne izin vermeyecek kadar shear rate'in yüksek olduğuna inanılmaktadır (63). RBC agregasyonu primer olarak RBC'in intrensek özellikleri tarafından, ikincil olarak büyük plazma proteinleri tarafından belirlenir. Disagregasyon denilen ayrıştırma kuvveti ise elektrostatik itme, membran gerilimi ve mekanik kesme tarafından belirlenir. RBC agregasyonunu açıklamaya çalışan iki model vardır: 1) köprüleme modeli 2) deplesyon modeli.

Köprüleme modelinde, RBC yüzeyindeki protein ve polimer konsantrasyonlarının artışının sonucu olarak bu makromoleküllerin sağladığı tutunma kuvvetinin ayrıştırma kuvvetleri olan elektrostatik itmeyi ve membran gerilimini aşması sonrasında agregasyonunun meydana geldiği öne sürülür. Bu modelde çapraz köprüler kurulur (3)

Deplesyon modelinde RBC yüzeyine yakın yerde oluşan deplesyon bölgesi çekimden sorumludur. RBC'lerin deplesyon zonları üst üste geldiğinde hücreler arasında bulunan çözünmüş maddeler RBC'nin içine ve RBC'lerin arasına giremez. Dolayısıyla birbirine yaklaşmış halde bulunan RBC'ler arasındaki alan ile plazma arasında osmotik basınç farkı oluşur. Birbirine yaklaşmış halde bulunan RBC'lerin arasındaki alandan plazmaya doğru suyun akışı meydana gelir. Sıvı akışı ile RBC'ler birbirine yaklaşarak tutunur. Deplesyon kuvvetinin meydana gelmesinin RBC'leri çevreleyen çözeltideki artan ozmotik basıncın bir etkisi olduğu düşünülmektedir (3,64).

2.2.3.3. Tam kan viskozitesi: Viskozite, sıvının akışa karşı gösterdiği iç direncin bir ölçüsüdür. η ile simgelenir. Viskozite arttıkça direnç de artar.

Tabakalar halinde akan sıvı katmanlarının birbirini geçme hızı olan "shear rate" ($\dot{y}$), s^{-1} veya 1/s ile gösterilir. Sıvı ne kadar hızlı akarsa shear rate o kadar büyük olur. Sabit viskozite gösteren Newtonien sıvılardan farklı olarak non-Newtonien akış özelliğindeki kan viskozitesi, shear rate bağımlıdır (2). Kan, shear thinning akışkan özelliğinden dolayı shear rate arttıkça vizkozite azalır (65).



Şekil 4: Shear rate bağımlı olarak tam kan viskozitesinin değişimi. Viskozite birimi: 10 mP = 1 cP = 1 mPa.s

"Endothelial Shear Stress and Blood Viscosity in Peripheral Arterial Disease" başlıklı yayından alınarak Türkçe diline çevrilmiştir (66).

Tam kan viskozitesi, plazma viskozitesindeki artış veya azalmalarla doğru orantılı olarak değişim gösterir. Plazma viskozitesini arttıran her faktör tam kan viskozitesini de arttırır. Ancak plazma viskozitesi sabitken de tam kan viskozitesinde değişim görülebilir.

Dolaşım sisteminde akmakta olan kanın damar duvarına paralel yönde uyguladığı basınç olan shear stress dyne⁄cm2 birimi ve τ simgesi ile gösterilir. Newton kanununa göre shear stress, sıvılarda shear rate (ẏ) ve viskozitenin (μ) çarpımıyla bulunabilir. $\tau = \mu.\dot{y}$ Aynı shear rate'de akan iki sıvıdan daha viskoz olanın shear stress'i daha büyük olur (1).

2.2.3.4. Plazma Viskozitesi: Plazma esas olarak %90 sudan, %1-2 inorganik ve organik maddelerden ve çeşitli proteinlerden (çoğunlukla albümin, globulinler ve fibrinojen) oluşur. Plazmanın esas rolu, çözünmüş maddeleri, besinleri, atıkları

dolaşım sistemi boyunca taşımaktır. Plazma ayrıca homeostazda, pıhtılaşmada önemli bir rol oynar.

Plazma, Newtonien bir akışkandır. Bu özellik, viskozitesinin shear rate ile değişmediği anlamına gelir. Plazmanın viskozitesi plazma proteinlerinin konsantrasyonuna bağımlıdır. Fibrinojen ve/veya immünoglobulin konsantrasyonlarının arttığı hastalıklarda, plazma viskozitesi önemli ölçüde artabilir.

2.3. KIRMIZI KAN HÜCRELERİNİN HEMOSTAZA KATKISI

Shear stres uygulanan eritrositlerin deforme olabilme yeteneği sayesinde dolaşım sistemi içindeki direnç azalır. Eritrositler bu yetenekleri sayesinde geniş arterlerden mikrosirkülatuar dolaşıma geçebilirler. Fizyolojik sınırlar içerisinde uygulanan shear stresin eritrositlerin mekanik davranışını belirlemesine ek olarak eritrositlerden ATP ve NO salımını sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir. Hem ATP hem de NO, lokal vazomotor sürecin düzenlenmesine katkıda bulunur. Fizyolojik sınırların üstündeki shear streste ve oksidatif stres varlığında RBC'lerin prokoagülan bir fosfolipid olan fosfotidilserin açığa çıkarabileceği gösterilmiştir (67).

Aterosklerotik plak gibi yabancı bir yüzey ile veya hasarlı damar duvarı ile temas eden RBC'ler diğer adı 'factor R' olan ADP salgılayarak trombositleri non-adhesiv halden adheziv hale getirirerek trombozise katkıda bulunurlar (68).

RBC'ler kan damarının merkezinde hareket etme eğilimindedir. Bu eğilim plateletlerin damarın periferindeki endotele itilmesine (marjinalizasyon) sebep olur.

Bunun sonucunda trombositler ve damar duvarı arasında fiziksel etkileşim meydana gelir. Yüksek hematokrit, marjinalizasyonun artmasına sebep olur. Trombositin endotel ile etkileşimlerinin ve trombosit adhezyonunun artmasının sonucu olarak trombotik komplikasyonlar sık görülür (69). Yüksek hct ile protrombotik ilişki arasında istisnalar vardır. Örneğin yüksek hct ile bilinen Polisitemi vera veya eritropoietin kaynaklı eritrositozun oluşturulduğu hayvan modellerinde, Glikoprotein VI eksikliğinin veya von Willebrand faktörünün multimerizasyonunun yetersizliği nedeniyle kontrol grubuna göre uzamış kuyruk

kanama zamanı görülmüştür. Bu durum RBC'nin protrombik etkisinin diğer mekanizmalarla kompanse edildiğini düşündürebilir (70).

Hgb konsantrasyonunun artması veya süspansiyonların uzun süre bekmesi sonrasında meydana gelen eritrosit sitoplazma yoğunluğunun artışı ile RBC'lerin rijiditesi artar. Sonuç olarak rijiditesi artmış olan RBC küçük damarların oklude olmasına sebep olarak trombojenik potansiyel oluşturabilir (71).

Trombositlerin kontraksiyonunun sonucu olarak RBC'lerin pıhtının merkezine doğru sıkışması, fibrin ve trombositlerin pıhtının periferisine doğru dağılımı meydana gelir. Merkez bölgede sıkışan eritrositler bi-konkav şekillerinden sıkı bir şekilde paketlenmiş form olan polihedral denilen çok yüzlü bir şekile dönüşür. Hücreler arasındaki boşluk azalır ve geçirgenliğe neredeyse hiç izin vermeyen, kanamayı durdurmaya yarayan bir bariyer oluşumunu sağlar (71,72).

Bu özellikler eritrositlerin dolaşımdaki rolünün oksijen taşıyıcısı olmasının ötesinde olduğunu göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli, prospektif, gözlemsel, analitik, kesitsel olarak düzenlenmiş olan bu çalışmanın yürütülmesi için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: HNEAH-KAEK 2022/19).

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından maddi olarak desteklenmiştir (Sayı: 771/01/2022).

Kan numuneleri alınmadan önce hastalara veya bilinç durumu kapalı olan ya da karar veremeyecek nörolojik haldeki hastaların yakınlarına, tez çalışması hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alınmıştır.

3.1. KATILIMCILARIN SEÇİLMESİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne 21.03.2022 - 30.07.2022 tarihleri arasında geçici, minör veya major nörolojik defisitin başlangıcından sonraki ilk üç gün içinde başvuran hastalar aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurularak dahil edilmiştir.

İskemik inme tanısının konulması ve uygun anti agregan, antilipid, glisemik kontrol, antikoagulan, antihipertansif, tPA, hidrasyon, beslenme, derin ven trombozu profilaksisi, antipiretik tedavisi planının düzenlenmesi hastanın tedavisini yürüten nöroloji ekibimizce yapılmıştır. Tez çalışması kapsamında tedavi planına herhangi bir ek müdahalede bulunulmamıştır.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Geçici, minör veya major nörolojik defisit ile şikayetlerinin başlangıcından sonraki ilk üç gün içerisinde hastaneye başvuran, inme tanısı alan on sekiz yaş üzeri hastalar
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayarak yazılı onam veren hastalar

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- On sekiz yaşından küçük hastalar
- Gebelik
- Hiperviskoziteye neden olabilecek ilaç kullananlar
- Paraproteinemi, Polistemia Vera gibi kan viskozitesinin etkiyen hastalığa sahip olanlar

3.2. KLİNİK VERİLER VE TETKİKLER

İskemik inme hastalarının anamnezi alınıp nörolojik muayeneleri yapılmıştır. 2021 AHA/ASA Tanı/Tedavi Kılavuzuna uygun olarak istenmiş olan hematolojik ve biyokimyasal parametreler, ekg, transtorasik ekokardiyografi, karotis ve vertebral arter renkli dopler ultrasonografi, kranial ve servikal BT/MR anjiyografi verileri, hematolojik ve biyokimyasal parametreler değerlendirilerek iskemik inme hastaları TOAST sınıflandırmasına uygun olarak etiyolojiye göre alt gruplara ayrılmıştır.

3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Akut İskemik Değişikliklerin Değerlendirilmesi

İnmenin akut döneminde iskemik değişikliklerin kapsamını, beyin BT ile değerlendirmek amacıyla ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) ve pc-ASPECTS (Posterior Sirculation-Alberta Stroke Program Early CT Score) kullanılmıştır. ASPECTS ile ön sirkülasyon, pc-ASPECT ile arka sirkülasyon alanındaki akut inmeler değerlendirilmiştir. Başlangıç puanı olan 10 puandan mezensefalon ve pons etkilenimi için 2 puan ve diğer etkilenen bölgeler için 1'er puan düşürülmüştür (73,74).

Kronik Dönem Ak Madde Lezyonlarının Değerlendirilmesi

İskemik inme hastalarının aksiyal T2A veya FLAIR sekansı görüntüleri, klinik verilere kör olan bir Radyolog tarafından ak madde lezyonlarını (AML) değerlendirmek amacıyla analiz edilmiştir. Bu amaç ile Fazekas ölçeği (75) ve Yaş

İlişkili Ak Madde Değişiklikleri (ARWMC) (76)görsel derecelendirme ölçeği (74) kullanılmıştır.

Fazekas ve ARWMC ölçekleri ile ak madde lezyonları 0-3 arasında skorlanarak değerlendirilmiştir. Evre 0 - tek noktasal beyaz cevher değişikliği ya da hiç olmaması, evre 1 - çok sayıda noktasal beyaz cevher değişikliği, evre 2 - birleşme eğiliminde yaygın noktasal, evre 3 - birleşme eğiliminde geniş yamasal beyaz cevher değişiklikleri olarak derecelendirilmiştir. ARWMC derecelendirme ölçeği ile frontal, parieto-oksipital bölge, temporal bölge, bazal gangliyonlar ve infratentoryal bölge olmak üzere beş farklı anatomik bölgenin analizi yapılmıştır (76). Her alan için belirlenen puanlar lezyon büyüklüğünün bir ölçüsü olarak kullanılmıştır (75,76).

3.4. KAN NUMUNE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

3.4.1. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler

İstenmiş olan tam kan sayımı, kan üre azotu, kreatinin, homosistein, vitamin B12, glukoz, hemoglobin A1c, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve INR değerleri kaydedilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametreleri çalışılmamıştır.

3.4.2 Hemoreolojik parametreler

İskemik inme tanılı ve onam vermiş olan hastalardan tedavi başlamadan ve tedavi sonrası 5.günde olmak üzere iki kez ve sağlıklı kontrollerden bir kez kan numuneleri hemşire tarafından antekübital venden alınmış, 10 cc K2-EDTA'lı tüplerde (1,8 mg/dl K2EDTA, BD Vacutainer) saklanmış, hemoreoloji ile ilgili analizler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Hemoreoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Oda ısısında en fazla 4 saat, buzdolabında en fazla 24 saat beklemiş olan numuneler değerlendirme için laboratuvara gönderilmiştir.

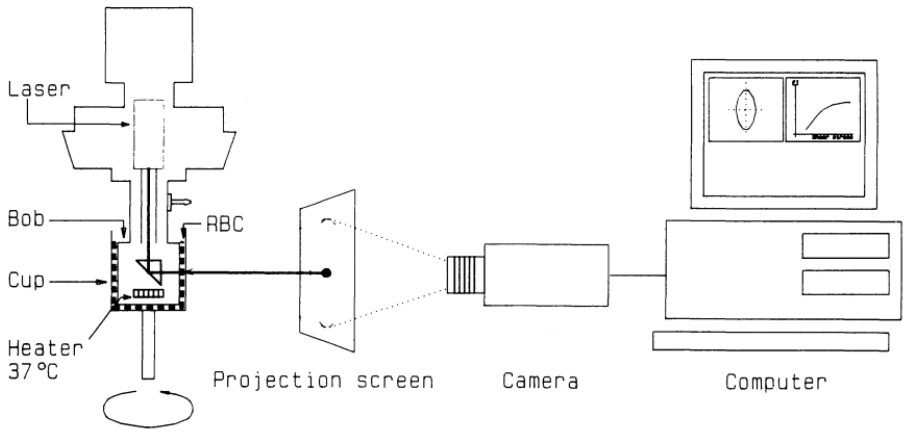
Çalışmamızda inme ve kontrol gruplarının kan örnekleri, reolojik açıdan değerlendirilmeden önce hematokrit değeri, mikrosantrifüj cihazı ile ölçülmüştür. Gereken miktarlarda kanın kendi plazmasından eksiltme yaparak hct değeri %40'a getirilmiştir. Böylelikle her iki grubun kan bileşimi açısından karşılaştırılabilirliği

sağlanmıştır. Hemoreolojik parametrelerden eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, plazma viskozitesi ve tam kan viskozitesi araştırılmıştır.

İskemik inme hastalarının başvuru anındaki kanlarının hemoreolojik özellikleri kontrol grubu ve iskemik inme etiyolojik alt grupları arasında karşılaştırılmıştır.

3.4.2.1. Eritrosit deformabilitesi ölçümü: Lazerli ektasitometre cihazı (LORRCA, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) ile ölçüm gerçekleştirilmiştir.

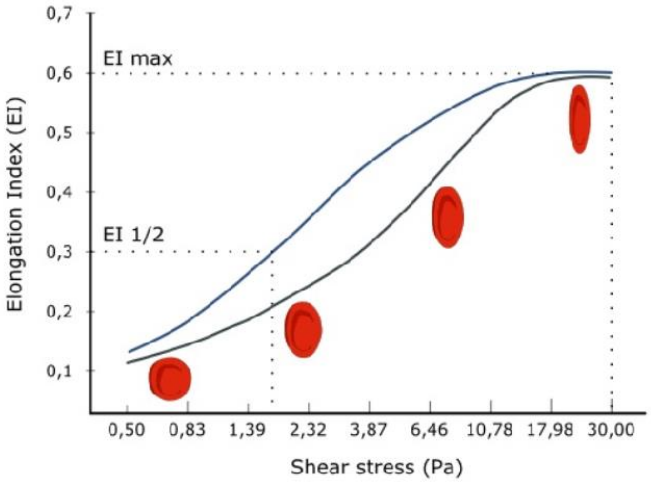
Hardeman ve ark. tarafından detaylıca anlatıldığı üzere cihazda numunenin konulduğu rotasyon hareketi gösteren dış silindirik kap (cup), kabın içerisine oturan statik iç silindir (bob) sistemi (Couette sistemi), lazer, termostatlı ölçüm sistemi, kademeli motor ve video kamera vardır (77) (Şekil-5).



Şekil 5: Lazerli ektasitometre cihazı (LORRCA) şematik çizimi. (Clinical Hemorheology, Vol. 14, No.4, pp. 605--618, 1994 Copyright © 1994 Elsevier Science Ltd kaynağından alınmıştır.)

Eritrosit deformabilitesi ölçümünü gerçekleştirmek için hastadan alınan kanın hct değeri %40 oranına düzeltilir. Hct oranı düzeltilen kanın 25 mikrolitresi alınır. Viskozitesi ~30 mPa olan 5 ml pVP solüsyonu ile seyreltilmiş olan kanın yaklaşık olarak 1 ml'si alınarak, rotasyonel dış silindir ile statik iç silindirin yüzeyi arasında 0,3mm'lik boşluğa konulur. Girilen dokuz farklı "shear stress" (0.30, 0.53, 0.95,

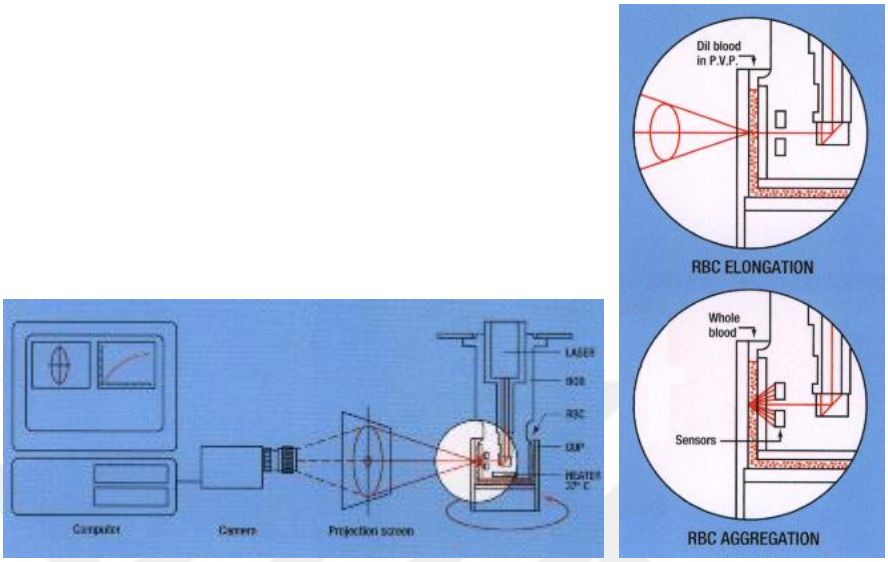
1.69, 3, 5.33, 9.49, 16.87, 30) değerine göre cihaz dönme hızını ayarlar. Böylelikle 0,3-30 Pa arasında "shear stress" uygulanan eritrositler deformabilite özellikleri sayesinde elipsoide doğru şekil değiştirirler. Bu esnada eritrosit süspansiyonu üzerine lazer ışını düşürülür. Eritrositlerin almış olduğu şekle göre oluşan lazer difraksiyon paterni bir ekran üzerine yansıtılarak kamera ile kaydedilir. Bu elipsoid patern üzerinden uzama indeksi (EI: elongation index) parametresi cihaz tarafından hesaplanır. Uzama indeksi, eritrositlerin meydana getirdiği şeklin kısa ve uzun akslarının farkının bunların toplamına oranı ile formülleştirilir: EI = (L − S)/(L + S) (l: uzun aks, s: kısa aks) EI maksimum değerinin (EImax) yarısı kadar şekil değişikliğine neden olan "shear stress" değeri SS½ olarak ifade edilir. SS½ parametresi, Linea Weaver-Burke analizi uygulanarak hesaplanır. SS½ değerinin azalması ve EImax değerinin artması eritrosit deformabilitesinde artış olduğunu gösterir (78) (Şekil-6).



Şekil 6: Eritrosit deformabilite eğrisi. ***(https://rrmechatronics.com kaynağından alınmıştır.)***

3.4.2.2 Eritrosit agregasyonu ölçümü: Lazerli ektasitometri cihazının başka bir modu (Şekil-7) kullanılarak eritrosit agregasyonu ölçülür. Agregasyon ölçümünün yanı sıra RBC disagregasyonu (ayrışması), silektogram, agregasyonu önlemek için gerekli minimum shear rate değerini bulmak için tekrarlama prosedürü gerçekleştirilir. Lazer ışını dilue edilmemiş kana gönderilir. Eritrositlerden geri saçılan ışık (back scatter) yoğunluğu bobinde bulunan fotoelektrik sensörler

tarafından ölçülür. Agregasyon ölçümü lazer ışığının geriye saçılması ilkesine dayanır. Geriye saçılan ışık şiddetinin zamana göre değişiminin çizelgesine "silektogram" denir (77). Şekil-8'de şematize edilmiştir.



Şekil 7: Lorrca cihazı deney düzeneği. ***(https://rrmechatronics.com kaynağından alınmıştır.)***

Bu ölçümde kullanılacak olan numune dilue edilmemiş 1 ml tam kan örneğidir. Geri saçılma yoğunluğunu artırdığı için testten önce tüm numuneler rutin olarak oksijenlenir. Oksijenizasyon sonrası, Couette sistemine konulan kan, 5 sn süre ile yüksek "shear rate"de (500 s-1) çalıştırılırken eritrositlerin disagregasyon davranışı gözlemlenir. Sonrasında hız aniden kesilir ve "shear rate" sıfırlanır; böylelikle simülasyonu sağlanan staz durumuyla eritrositlerin kümelenmesi ve agregasyonu gözlenir. Numune üzerine tutulan lazer ışınının geri saçılımı üzerinden agregasyon-disagregasyonun büyüklüğü hesaplanır. Bu hesap, kümelenmiş eritrositlerden daha az oranda lazer ışını geri saçılımı olması esasına dayanır (77).

Agregasyon analizi yapılırken değerlendirilen parametreler şunlardır: Agregasyon indeksi (AI) (%): Staz durumunda eritrositlerin agregasyon yüzdesi, Agregasyon amplitüdü (AMP) (au): Ölçülen agregasyon sinyalinde meydana gelen total değişim ve Agregasyon yarı zamanı (t1/2) (sn): Agregasyon sinyalinde maksimum değişimin yarısına inilmesi için gereken süre.

AMP, AI ve t1/2 sillektogram eğrisinden elde edilir. Buna göre AMP, şekil düzelme safhasının pik noktası ile üç boyutlu agregat oluşumunun sona erdiği nokta arasındaki mesafeyi, agregasyon genliğini ifade eder. AI (agregasyon indeksi) grafikte belirtilen A alanının A ve B alanlarının toplamına bölünmesi ile elde edilir. Agregasyon genişliğini ve agregasyonun kinetiğini ifade eder. t1/2 parametresi, ulaşılan pik noktasının amplitüdünün yarısına (I1/2) inmesi için gereken zamanı belirtir.

Sillektogram

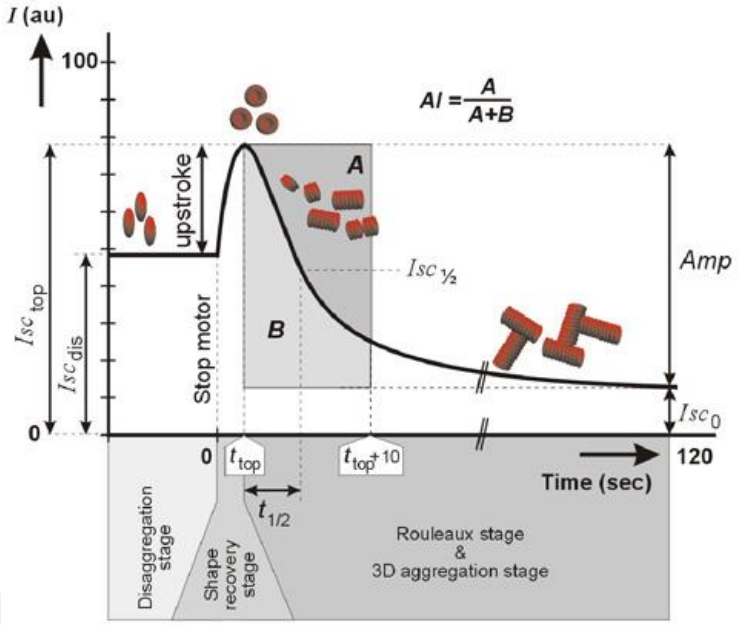
Sillektogram eğrisinde 4 kısım görülür:

1) Ölçümün başlangıcındaki plato safhası: Eritrositlerin yüksek "shear rate" e maruz bırakılarak disagrege oldukları, elonge ve akış yönünde paralel düzene girmiş eritrositlerin olduğu bölümdür. Bu aşamada kaydedilen ışık yoğunluğu elongasyon durumuyla, dolayısıyla da uygulanan "shear rate" ile orantılıdır.

2) Şekil düzelmesi safhası: Bu safhada cihazın aniden durması sonucu, shear rate tamamen kesilir. "Shear" kuvvetinin etkisinden çıkan eritrositler doğal bikonkav geometrilerine geri döner. Bu safhada ışık geri saçılımında bir artış olduğu görülür.

3) Agregasyon safhası: Eritrositlerin dinlenim şekillerine dönmesiyle birlikte, onları birbirlerinden uzaklaştıracak dış kuvvetler de olmadığı için agregasyon başlar. Rulo formasyonu denilen, eritrositlerin çubuk şeklindeki yığınlarından oluşan küme yapıları oluşmaya başlar. Rulo oluşumu arttıkça lazer ışığının geri saçılımı eksponansiyel olarak azalır. Bu süreç normal durumlarda yaklaşık olarak 1-3 sn kadar sürer.

4) Üç boyutlu agregat oluşumu: Önceki safhada oluşan rulolar bu safhada kendilerini uçtan uca ve yan yana hizalayarak dallanmış üç boyutlu agregatlar oluşturur. Bu süreç daha yavaş ilerler ve sağlıklı bir insanda yaklaşık olarak 10-25 sn sürer.



Şekil 8: Eritrositlerin agregasyon ve disagregasyon davranışının sillektogram çiziminde gösterimi. ***(https://rrmechatronics.com kaynağından alınmıştır.)***

3.4.2.3. Tam kan ve plazma viskozitesi ölçümü: Rotasyonel viskozimetre (Brookfield DV-III, Brookfield, Middleboro, MA, USA) cihazı ile ölçüm yapılmıştır. Koni/Plaka viskozimetresi farklı dönme hızlarında çalıştırılan hassas bir tork ölçerdir. Tork ölçüm sistemi, rotasyon gösteren koni ile sabit bir düz plaka arasında numune sıvısının mevcudiyetinin neden olduğu dönme direncini algılar. Koninin dönüşüne karşı direnç, sıvıdaki shear rate ile orantılı bir tork üretir. Viskozite ölçümü, kanın meydana getirdiği bu torka bağlı olarak ölçülür. Araştırmacının belirlediği sıcaklık ve "shear rate" değerlerine maruz bırakılan numunenin oluşturduğu tork değeri ve viskozite değeri cihaz tarafından hesaplanır. Elde edilen viskozite verileri cP (centipoise) (mPa·s) olarak kaydedilir.

Bu prensibe göre kan numunesi, çalışmamızda sıcaklık 37 °C derecede sabitlenmişken, 4.5 sn^{-1}, 6 sn^{-1}, 7.5 sn^{-1}, 37.5 sn^{-1}, 75 sn^{-1}, 112.5 sn^{-1},150 sn^{-1}, 187 sn^{-1}, 300 sn^{-1} ile 450 sn^{-1} olmak üzere, on farklı shear rate'e maruz bırakılmıştır. Tam kan, non-Newtonien tipi akışkan özelliğinde olup viskozitesi shear rate bağımlıdır. Ancak çok yüksek "shear rate" seviyesine çıkıldığında viskozitesi "shear rate" ten etkilenmemeye başlar (2). Bu nedenle çalışmamızda 450 sn^{-1}'e kadar "shear rate" değerleri tercih edilmiştir.

Plazma viskozitesi ölçümü için santrifüj yöntemi ile uygun miktarda tam kan plazmasından ayrılmıştır. Plazma viskozitesi, aynı cihazda 300 sn^{-1} ve 450 sn^{-1} kayma hızlarında çalışılmıştır.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS 25.00 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilks testi ile bakılmıştır. Minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve frekans gibi belirleyici istatistiklere bakıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmalarında One Sample t testi, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında Paired Samples t testinden faydalanılmıştır. İkiden fazla kategorik değişkenlerin ortalama farklılıklarına F-ANOVA testi ile bakılarak, post-hoc TUKEY HSD testi ile analize devam edilmiştir. Sayısal verilerin ilişkisi Pearson korelasyon katsayılarına göre incelenmiştir. Testlerin anlamlılığına %95 güven aralığında $p<0,05$ olarak karar verilmiştir.

4. BULGULAR

Demografik Bulgular

Dahil edilme kriterleri göz önünde bulundurularak hasta grubuna 70 inme hastası ve kontrol grubuna 96 sağlıklı birey dahil edildi. İnme grubunun median yaşı 66.7 yıl idi ve %64.3'ü erkek idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken cinsiyet karşılaştırmasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Hasta (70)	**Kontrol (96)**	**p**
Yaş (yıl)	66,74±11,58	57,02±8,46	**,000***
Erkek n (%)	45 (%64,3)	51 (%53,1)	,150

İskemik inme hastaları TOAST kriterleri esas alınarak alt gruplara ayrıldı. Etiyolojisinde geniş arter aterosklerozu olan grupta hasta sayısı 8 (%11,4), küçük damar okluzyonu olan grupta hasta sayısı 46 (%65,7), kardiyoembolizm olan grupta 11(%15,7)idi. Nedeni belirlenemeyen gruptaki hasta sayısı ise 5 (%7,1) idi. Elde edilen bulgular şekil 1'deki gibi gruplandırılmıştır. Grupların demografik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3: İskemik inme alt gruplarının ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta Grubu **(n) %** (N=70)	**Geniş Arter Aterosklerozu** **(n) %** (N=8)	**Küçük Damar Okluzyonu** **(n) %** (N=46)	**Kardiyo-embolizm (n) %** (N=11)	**Nedeni Belirleneme-yen (n) %** (N=5)	**Kontrol Grubu** **(n) %** (N=96)
Kadın	(25) 35,7	(1) 12,50	(17) 37,0	(5) 45,50	(2) 40,00	(45) 46,9
Erkek	(45) 64,3	(7) 87,50	(29) 63,0	(6) 54,60	(3) 60,00	(51) 53,1
Median Yaş ± Std. Dev	66,74 ±11,58	64,50 ±12,90	64,21 ±10,36	78,63 ±7,28	67,40 ±14,44	57,02 ±8,46
Min – Max	42,00 88,00	42,00 88,00	43,00 88,00	63,00 85,00	47,00 83,00	43,00 83,00

İskemik inme hastalarının inme şiddeti, risk faktörleri, biyokimya ve hemogram parametreleri Tablo 3'te sunulmuştur. TOAST kriterleri esas alınarak ayırılan iskemik inme alt grupları arasında inme şiddeti, biyokimya, hemogram değerleri arasında, AF ritmi ve INR hariç istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasındaki kıyaslamada AF mevcudiyeti ve INR parametresi, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla p=0,000; p=0,001). Kardiyoembolik inmenin sebebi olan AF ritminin, çalışmamızda da kardiyoembolik grubunda istatistiksel olarak yüksek olması çalışmamızı bu açıdan doğrulamaktadır. Yaş ortalaması yüksek olan kardiyoembolizm grubunda yaşa bağımlı olarak INR yüksek bulunmuştur.

Tablo 4: İskemik inme alt gruplarının inme şiddetinin, risk faktörlerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırması

	Büyük Damar (8, 11,4%)	**Küçük (46, 65,7%)**	**Kardiyoembolik (11, 15,7%)**	**Kriptojenik (5, 7,1%)**	**p**
İnme Şiddeti					
NIHSS	3,50±5,31	2,45±1,83	3,90±4,67	4,40±5,12	,348
Risk Faktörleri					
DM, n (%)	4 (50)	24 (52,2)	4(36,4)	2 (40)	,789
HT, n (%)	3 (37,5)	33 (71,7)	9 (81,8)	5 (100)	,069
HL, n (%)	8 (100)	43 (93,5)	11 (100)	5 (100)	,651
AF, n (%)	0 (0)	0(0)	10 (90,9)	1 (20)	**,000***
Laboratuvar Bulguları (ort±sd)					
RBC	4,68±0,44	4,65±0,58	4,43±0,60	4,89±1,06	,524
Hgb	13,75±1,31	13,46±1,67	12,74±2,73	13,40±3,40	,684
Hct	41,41±3,68	40,42±4,49	38,86±7,82	40,25±9,34	,773
MCV	88,57±6,66	86,10±10,75	87,42±11,73	82,40±10,59	,754
MCH	29,41±2,63	29,00±2,03	28,66±4,56	27,38±4,34	,599
MCHC	33,18±0,74	33,27±1,25	32,70±1,42	33,10±1,25	,584
RDW	13,97±1,54	13,94±1,25	14,65±2,26	15,70±2,29	,083
Plt	241,00±57,03	241,80±55,49	242,00±92,37	323,00±115,91	,091
INR	1,06±0,09	1,02±0,092	1,38±0,60	1,05±0,094	**,001***
Albumin	38,22±13,74	42,91±4,04	40,39±5,00	44,99±3,72	,110
Total protein	68,00±2,62	69,51±5,37	67,73±4,09	67,97±6,52	,641
HbA1c	7,56±2,66	7,34±2,07	6,26±0,62	7,52±2,67	,413
Homosistein	15,86±4,06	18,77±19,91	15,49±4,23	17,10±2,02	,909
Total Kolesterol	179,00±22,46	177,17±37,85	185,36±63,74	177,20±27,04	,948
Trigliserit	137,50±57,25	165,26±106,77	214,81±204,28	154,80±95,08	,540
HDL	43,75±13,58	45,04±14,29	40,36±15,88	37,80±10,59	,605
LDL	107,75±17,55	102,97±31,55	122,58±54,66	107,84±32,44	,432
Osmolalite	284,12±6,49	286,78±5,33	286,72±9,60	284,60±0,54	,635

INR: Kardiyoembolizm vs. Küçük damar okluzyonu, p=0,000; Kardiyoembolizm vs. Geniş arter aterosklerozu, p=0,039 (Tukey HSD).

Hasta grubunun tedavi almadan önceki değerleri ile kontrol grubu arasındaki deformabilite parametrelerinin (EImax, SS1/2) ve agregasyon parametrelerinin (AMP, AI, t1/2) karşılaştırılması Tablo 4'te sunulmuştur.

Hasta grubunun, kontrol grubuna göre Maksimum Uzama Indeksi (EImax) değeri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (p=0,000). Maksimum uzama indeksinin yarısına erişilmesi için uygulanması gereken "shear stress" miktarı olan SS1/2 değeri ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu değişimler hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla eritrosit deformabilite özelliğinin daha fazla olduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

Eritrosit agregasyonu parametrelerinin (AMP, AI, t1/2) tümünde, hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,001, p= 0,013, p=0,009). Hasta grubunda tedavi öncesinde agregasyona eğilim, kontrol grubuna göre daha fazladır ve agregasyon daha kısa sürede gerçekleştiği için agregasyon daha hızlıdır.

Tablo 5: Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (70)	**Kontrol (96)**	p
EImax	,66±,01	,65±,06	**,000***
SS1/2	1,39±,38	1,31±,25	,074
AMP	45,94±4,49	44,02±5,01	**,001***
AI	71,55±7,96	69,14±8,33	**,013***
t1/2	1,55±,79	1,81±,82	**,009***

(EImax: Maksimum Uzama İndeksi, SS1/2: Maksimum uzama indeksinin yarısına ulaşılması için gereken shear stress değeri, AMP: Amplitüd, AI: Agregasyon İndeksi, t½: Agregasyon yarı zamanı)

Hasta grubunun tedavi öncesi değerleri ile kontrol grubuna ait olan, farklı shear rate değerleri ile ölçülen plazma viskozitesi ve tam kan viskozitesi sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında plazma viskozitesinde ve tam kan viskozitesinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 6: Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun viskozite değerlerinin karşılaştırması

	Hasta (70)	**Kontrol (96)**	p
PV (300 s-1)	1,41±,16	1,41±,12	,679
PV (450 s-1)	1,38±,16	1,38±,11	,800
TKV (4,5 s-1)	9,97±3,46	9,60±2,51	,375
TKV (6 s-1)	8,80±3,76	8,43±2,12	,410
TKV (7,5 s-1)	8,17±3,57	7,68±1,78	,249
TKV (37,5 s-1)	5,47±1,46	5,28±,92	,257
TKV (75 s-1)	4,69±,85	4,67±,70	,794
TKV (112,5 s-1)	4,38±,74	4,38±,61	,938
TKV (150 s-1)	4,19±,68	4,20±,57	,985
TKV (187,5 s-1)	4,07±,66	4,08±,55	,905
TKV (300 s-1)	3,85±,62	3,89±,53	,619
TKV (450 s-1)	3,69±,58	3,75±,52	,438

(PV: Plazma Viskozitesi, TKV: Tam Kan Viskozitesi. (Plazma Viskozitesi 300 s-1 ve 450 s-1 shear rate altında, Tam Kan Viskozitesi: 4,5; 6; 7,5; 37,5; 75; 112,5; 150; 187,5; 300; 450 s-1 shear rate altında ölçülmüştür.)

Etiyolojiye göre sınıflandırımış olan hasta alt gruplarının tedavi öncesindeki hemoreolojik parametreleri Tablo 6'da sunulmuştur. Gruplar arasında hemoreolojik parametreler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 7: Tedavi öncesi hemoreoloji değerlerinin, hasta alt grupları arasında karşılaştırılması

Tedavi öncesi Hemoreoloji değerleri (ort±sd)	**Geniş Arter Aterosklerozu (n=8, 11,4%)**	**Küçük Damar Okluzyon (n=46, 65,7%)**	**Kardiyo-embolizm (n=11, 15,7%)**	**Nedeni Belirlene-meyen (n=5, 7,1%)**	**p**
EImax	0,66±0,01	0,66±0,015	0,65±0,01	0,65±0,01	,253
SS1/2	1,19±0,35	1,37±0,32	1,50±0,55	1,63±0,35	,150
AMP	47,70±3,61	45,88±4,56	44,86±5,64	45,95±1,50	,608
Al	72,22±5,87	72,17±7,64	70,55±9,11	67,02±11,62	,554
t1/2	1,45±0,50	1,49±0,68	1,68±1,08	1,98±1,40	,554
PV (300 s-1)	1,47±0,24	1,41±0,17	1,42±0,08	1,39±0,12	,797
PV (450 s-1)	1,43±0,20	1,37±0,18	1,40±0,08	1,36±0,09	,786
TKV (4,5 s-1)	10,15±1,73	10,14±3,71	9,38±3,36	9,40±4,03	,904
TKV (6 s-1)	8,38±2,01	9,06±4,19	8,36±3,19	8,04±3,42	,884
TKV (7,5 s-1)	7,89±2,01	8,39±3,93	7,74±3,30	7,54±3,17	,913
TKV (37,5 s-1)	5,67±1,10	5,53±1,53	5,22±1,42	5,24±1,69	,887
TKV (75 s-1)	4,95±0,91	4,70±0,78	4,48±1,01	4,66±1,24	,711
TKV (112,5 s-1)	4,62±0,83	4,40±0,65	4,17±0,89	4,34±1,06	,636
TKV (150 s-1)	4,41±0,78	4,21±0,60	3,99±0,83	4,17±1,01	,633
TKV (187,5 s-1)	4,29±0,77	4,08±0,57	3,87±0,79	4,04±0,96	,611
TKV (300 s-1)	4,09±0,74	3,85±0,54	3,66±0,75	3,83±0,91	,554
TKV (450 s-1)	3,87±0,54	3,70±0,52	3,52±0,74	3,69±0,89	,650

(EImax: Maksimum Uzama İndeksi, SS1/2: Maksimum uzama indeksinin yarısına ulaşılması için gereken shear stress değeri, AMP: Amplitüd, AI: Agregasyon İndeksi, t½: Agregasyon yarı zamanı, PV: Plazma Viskozitesi, TKV: Tam Kan Viskozitesi. Plazma Viskozitesi 300 s-1 ve 450 s-1 shear rate altında, Tam Kan Viskozitesi: 4,5; 6; 7,5; 37,5; 75; 112,5; 150; 187,5; 300; 450 s-1 shear rate altında ölçülmüştür.)

Küçük damar okluzyonu grubunda, kardiyoembolizm grubunda ve nedeni belirlenemeyen grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası eritrosit agregasyon parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı. Geniş arter aterosklerozu grubunda agregasyon indeksinde (AI) ve agregasyon yarı zamanında (t1/2) istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 7).

Tablo 8: Eritrosit agregasyonu parametrelerinin iskemik inme alt gruplarnda tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması

	Geniş Arter Aterosklerozu (8)	p	Küçük Damar Okluzyonu (46)	p	Kardiyo-embolizm (11)	p	Nedeni Belirlenemeyen (5)	P
AMP (TÖ)	47,70±3,61	,627	45,88±4,56	,453	44,86±5,64	,129	45,95±1,50	,74
AMP (TS)	48,53±2,92		46,42±3,51		47,20±5,24		46,60±4,17	
Al (TÖ)	72,22±5,87	**,029***	72,17±7,64	,404	70,55±9,11	,521	67,02±11,62	,89
Al (TS)	69,72±5,56		71,37±7,42		72,71±7,75		68,01±8,76	
t1/2 (TÖ)	1,45±,50	**,044***	1,49±,68	,430	1,68±1,08	,570	1,98±1,40	,86
t1/2 (TS)	1,66±,54		1,56±,62		1,45±,77		1,84±,82	

(TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, AMP: Amplitüd, AI: Agregasyon İndeksi, t½: Agregasyon yarı zamanı)

Eritrosit deformabilitesi açısından iskemik inme alt grupları karşılaştırıldığında, sadece geniş arter aterosklerozu grubunda tedavi sonrasında maksimum uzama indeksinin yarısına erişilmesi için uygulanması gereken "shear stress" miktarı olan SS1/2 değerinde istatistiksel olarak artma saptanmıştır (p=0,042).

Tablo 9: Eritrosit deformabilitesinin hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması

	Geniş Arter Aterosklerozu (8)	p	Küçük Damar Okluzyonu (46)	p	Kardiyo-embolizm (11)	p	Nedeni Belirlene-meyen (5)	P
EImax (TÖ)	,66±,01	,107	,66±,01	,505	,65±,01	,173	,65±,01	,84
EImax (TS)	,66±,01		,66±,01		,66±,01		,65±,01	
SS1/2 (TÖ)	1,19±,35	**,042***	1,37±,32	,057	1,50±,55	,184	1,63±,35	,93
SS1/2 (TS)	1,46±,21		1,45±,29		1,38±,37		1,62±,42	

(TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, EImax: Maksimum Uzama İndeksi, SS1/2: Maksimum uzama indeksinin yarısına ulaşılması için gereken shear stress değeri)

Etiyolojiye göre ayrılmış olan hasta alt gruplarında plazma viskozitesi açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 9).

Tablo 10: Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma viskozitesi değerlerinin karşılaştırması

	Geniş Arter Ateroskle-rozu (8)	p	Küçük Damar Okluzyonu (46)	p	Kardiyo-embolizm (11)	p	Nedeni Belirlene-meyen (5)	P
PV 300 s-1 (TÖ)	1,47±,24	,780	1,41±,17	,995	1,42±,08	,779	1,39±,12	,52
PV 300 s-1 (TS)	1,44±,13		1,41±,16		1,43±,18		1,42±,17	
PV 450 s-1 (TÖ)	1,43±,20	,610	1,37±,18	,944	1,40±,08	,792	1,36±,09	,74
PV 450 s-1 (TS)	1,40±,12		1,37±,11		1,41±,17		1,37±,14	

(TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, PV: Plazma Viskozitesi. Plazma Viskozitesi 300; 450 s-1 shear rate altında ölçülmüştür.)

İskemik inme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası farklı shear rate'lerde ölçülen tam kan viskozitesi değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Buna göre küçük damar okluzyonu grubunda tedaviyi takiben bütün shear rate'lerde ölçülen tam kan viskozitesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Geniş arter aterosklerozu ve kardiyoembolizm grubunda da bütün shear rate'lerde tedaviyi takiben tam kan viskozitesi değerinde azalma görülmektedir; ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 11: Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tam kan viskozitesi değerlerinin karşılaştırması

	Geniş Arter Ateroskle-rozu (8)	p	Küçük Damar Okluzyonu (46)	p	Kardiyo-embolizm (11)	p	Nedeni Belirlene-meyen (5)	P
TKV 4,5 s-1 (TÖ)	10,15±1,7	,356	10,14±3,71	**,044***	9,38±3,36	,319	9,40±4,03	,30
TKV 4,5 s-1 (TS)	9,51±2,09		8,84±2,30		8,12±1,86		10,21±2,95	
TKV 6 s-1 (TÖ)	8,38±2,01	,834	9,06±4,19	**,019***	8,36±3,19	,190	8,04±3,42	,40
TKV 6 s-1 (TS)	8,23±1,91		7,40±1,90		6,82±1,57		8,66±2,72	
TKV 7,5 s-1 (TÖ)	7,89±2,01	,422	8,39±3,93	**,014***	7,74±3,30	,199	7,54±3,17	,55
TKV 7,5 s-1 (TS)	7,39±1,67		6,74±1,73		6,21±1,41		7,97±2,55	
TKV 37,5 s-1 (TÖ)	5,67±1,10	,216	5,53±1,53	**,003***	5,22±1,42	,149	5,24±1,69	,58
TKV 37,5 s-1 (TS)	5,21±,93		4,78±,92		4,55±,87		5,43±1,43	
TKV 75 s-1 (TÖ)	4,95±,91	,222	4,70±,78	**,001***	4,48±1,01	,297	4,66±1,24	,73
TKV 75 s-1 (TS)	4,61±,62		4,32±,68		4,20±,66		4,75±1,19	
TKV 112,5 s-1 (TÖ)	4,62±,83	,220	4,40±,65	**,002***	4,17±,89	,438	4,34±1,06	,77
TKV 112,5 s-1 (TS)	4,32±,51		4,11±,58		4,00±,58		4,42±1,06	
TKV 150 s-1 (TÖ)	4,41±,78	,234	4,21±,60	**,003***	3,99±,83	,526	4,17±1,01	,80
TKV 150 s-1 (TS)	4,14±,48		3,96±,51		3,87±,54		4,23±,98	
TKV 187,5 s-1 (TÖ)	4,29±,77	,249	4,08±,57	**,004***	3,87±,79	,542	4,04±,96	,79
TKV 187,5 s-1 (TS)	4,02±,46		3,86±,48		3,76±,51		4,10±,93	
TKV 300 s-1 (TÖ)	4,09,74±	,194	3,85±,54	**,006***	3,66±,75	,568	3,83±,91	,80
TKV 300 s-1 (TS)	3,81±,44		3,67±,46		3,57±,47		3,89±,87	
TKV 450 s-1 (TÖ)	3,87±,54	,168	3,70±,52	**,009***	3,52±,74	,596	3,69±,89	,86
TKV 450 s-1 (TS)	3,66±,44		3,53±,45		3,44±,46		3,73±,84	

(TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, TKV: Tam Kan Viskozitesi. Tam Kan Viskozitesi: 4,5; 6; 7,5; 37,5; 75; 112,5; 150; 187,5; 300; 450 s-1 shear rate altında ölçülmüştür.)

Radyolojik görüntülerin analizi ile yapılan skorlamalar ile inme şiddeti ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki Tablo 12'de sunulmuştur. NIHSS skoru ile ASPECT skoru arasında negatif yönde (r=-0,255, p=0,033) ARWMC ve Fazekas

evresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi (sırasıyla r=0,277, p=0,020 ve r=0,254, p=0,034). Homosistein düzeyi ile ARWMC ölçeği skoru arasında; HDL düzeyi ile ASPECTS skoru arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görüldü (sırasıyla r=0,247, p=0,039 ve r=0,309, p=0,009).

Tablo 12: Radyolojik skorlama değerlerinin inme şiddeti ve risk faktörleri ile korelasyonları

	ASPECTS		**ARWMC**		**Fazekas Evresi**	
N=70	Pearson Correlation	P	Pearson Correlation	p	Pearson Correlation	P
NIHSS	**-,255***	**,033**	**,277***	**,020**	**,254***	**,034**
HbA1c	-,013	,912	,148	,220	,142	,241
Homosistein	,104	,392	**,247***	**,039**	,211	,079
Trigliserit	-,164	,176	,147	,223	,188	,119
HDL	**,309****	**,009**	-,020	,868	-,038	,754
LDL	-,189	,117	,137	,260	,133	,273
Osmolalite	-,144	,235	,064	,598	,051	,675

(NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği, ASPECTS: Alberta İnme Programı Erken Dönem Bilgisayarlı Tomografi Skoru, ARWMC: Yaş İlişkili Ak Madde Değişiklikleri)

Tablo 13'te görüldüğü üzere plazma homosistein seviyesi, bazal gangliyon ve infratentoriyal alanlarda dağılan ak madde lezyonları ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir (sırasıyla r=0.362 p=0.002, r=0.247, p=0.039).

Tablo 13: Homosistein düzeyi ile ARWMC skorunun anatomik dağılımı arasındaki ilişki

		Frontal	**Parietoksipital**	**Temporal**	**İnfratentoryal**	**Bazal Gangliyon**
Homosistein	Pearson Correlation	,151	,183	,178	**,247***	**,362****
	p	,211	,130	,141	,039	,002

Radyolojik görüntülerin analizi ile yapılan skorlamalar ile hemoreolojik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Radyolojik skorlama değerlerinin hemoreoloji bulguları korelasyon tablosu

n=70	**ASPECTS**		**ARWMC**		**Fazekas**	
Tedavi öncesi hemoreoloji değerleri	Pearson Correlation	p	Pearson Correlation	p	Pearson Correlation	P
EImax	-,008	,946	-,067	,581	-,007	,574
SS1/2	-,023	,850	-,033	,783	-,068	,956
AMP	-,039	,746	,138	,254	,088	,470
Al	,057	,636	,142	,241	,208	,084
t1/2	-,048	,690	-,110	,364	-,166	,170
PV (300 s-1)	,048	,693	,084	,489	,087	,476
PV (450 s-1)	,006	,958	,038	,755	,036	,768
TKV (4,5 s-1)	-,112	,357	,005	,969	-,001	,992
TKV (6 s-1)	-,042	,727	,061	,614	,051	,676
TKV (7,5 s-1)	-,055	,651	,046	,708	,037	,759
TKV (37,5 s-1)	-,123	,310	-,026	,834	-,036	,769
TKV (75 s-1)	-,193	,110	-,115	,343	-,144	,233
TKV (112,5 s-1)	-,186	,124	-,125	,304	-,148	,222
TKV (150 s-1)	-,184	,128	-,135	,266	-,157	,195
TKV (187,5 s-1)	-,177	,143	-,134	,267	-,157	,194
TKV (300 s-1)	-,176	,145	-,155	,199	-,176	,145
TKV (450 s-1)	-,185	,125	-,182	,133	-,202	,093

(NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği, ASPECTS: Alberta İnme Programı Erken Dönem Bilgisayarlı Tomografi Skoru, ARWMC: Yaş İlişkili Ak Madde Değişiklikleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kanın staz durumunda, eritrositlerin agregasyon yüzdesini gösteren AI ve agregasyon genliğini gösteren AMP değerleri, inme grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001, p= 0,013). Ölçülen agregasyon sinyalinde maksimum değişimin yarısına inilmesi için gereken süre olan t1/2 inme grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,009). AI ve AMP değerleri eritrosit agregatlarının genişliğini ve agregat oluşumunun kinetiğini, t1/2 ise eritrosit agregat oluşma hızını saniye cinsinden ifade etmektedir. AI ve AMP'deki artış, t1/2'deki azalmayla birlikte inme grubumuzda eritrositlerde agregasyona eğilimin arttığının ve agregatların büyük genlikte ve hızlı bir şekilde oluştuğunun göstergesidir. Literatürde iskemik inme hastalarında yapılan hemoreolojik çalışmalarda sıklıkla viskozite üzerine durulmuş olmakla birlikte eritrosit agregasyonu üzerine olan çalışmalar nadirdir. Dünya literatürüne bakıldığında Ernst ve arkadaşları, son dört hafta içinde geçici iskemik atak öyküsü olan ve şiddetli karotid arter stenozu olan hastaların koni/plaka viskozimetre ile ölçülmüş olan eritrosit agregasyonunu sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur (79). Hemoreolojik değişikliklerin iskemik inmeye yatkınlık oluşturabileceğinden bahsetmiştir. Tikhomirova ve arkadaşları ise akut iskemik inme hastalarının eritrosit agregasyonunu dijital kamera ile bağlanmış ışık mikroskobu aracılığıyla ölçmüşlerdir. Akut iskemik inme hastalarında, agrege olan eritrosit oranının ve eritrosit agregatlarının ortalama boyutunun sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmiştir (5). Çalışmamızın verileri ile literatürden edinilen bilgiler uyumludur.

Ölçülen tedavi öncesi eritrosit agregasyonu parametrelerinin iskemik inme alt grupları arasındaki karşılaştırmasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Totsimon ve arkadaşlarının, karotis arter darlığı ile reolojik parametrelerin ilişkisini araştırdıkları çalışmasında viskozimetre yöntemiyle ölçülen eritrosit agregasyonunun, karotis arter darlığının %50'nin üzerinde olduğu grupta stenotik olmayan gruba göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir (80). Karotis arterindeki aterosklerotik hastalığın biyo-belirteçlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise adhezyon/agregasyon testi ile eritrosit agregasyonu değerlendirilmiş ve karotis arter stenozu derecesi ile eritrosit

agregasyonunun korele olduğunu gösterilmiştir (81). Fischer ve arkadaşları, serebral iskemi hastalarını akut dönemde ve tedavi sonrası ikinci ayda değerlendirerek hemoreolojik faktörleri araştırmışlardır. Ayrıca etiyolojilerine göre ayrılmış olan iskemik inme alt grupları arasında hemoreolojik analize yer vermişlerdir. Eritrosit agregasyonunun zeta sedimentasyon oranı ile ölçüldüğü bu çalışmada, hem iskemik inmenin akut döneminde hem de tedavi sonrası ikinci ayda, sağlıklı kontrol grubuna göre eritrosit agregasyonu yüksek bulunmuştur. İskemik inmenin alt gruplarının analizinde ise eritrosit agregasyonu, geniş arter aterosklerozu ve kardiyoembolik gruplarında anlamlı yüksek bulunmuştur (82). Çalışmamızda da en büyük agregatların ve en hızlı agregasyonun, geniş arter aterosklerozu alt grubunda olduğu kaydedilmiştir; ancak bu fark olasılıkla grubun örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

Geniş arter aterosklerozu alt grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre AI'nın istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı ve t1/2 değerinin anlamlı biçimde arttığı görülmüştür (p=0,029, p=0,044). Bu verilerle geniş arter ateroslerozu alt grubunda acil tedavinin (antiagregan, antihipertansif, antilipid, glisemik kontrol, tPA, hidrasyon) uygulandığı 5 günlük süre sonrasında eritrosit agregasyon miktarının azaldığı ve agregasyon hızının yavaşladığı tespit edilmiştir. Bu değişim uygulanan tedavilere ya da hastalığın doğal seyrine bağlı olabilir. Diğer iskemik inme alt gruplarında tedavi sonrası ve tedavi öncesi agregasyon parametreleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Szapary ve arkadasları, kronik serebrovasküler hastalığı olanların (>3 ay) hemoreolojik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında, inmenin kronik döneminde de hemoreolojik bozulmaların devam ettiğini göstermişlerdir (83). Bu veri eritrosit agregasyonu trendinin daha net değerlendirilebilmesi için ölçümlerin tedavi sonrasında farklı zamanlarda tekrarlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Literatürde iskemik inme hastalarının hemoreolojik parametrelerinin araştırıldığı çalışmalarda sıklıkla iskemik inme grubunda kontrol grubuna göre eritrositlerin deforme olabilme yeteneğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (5,83). Ancak literatürde farklı sonuçlara sahip çalışmalar da mevcuttur. Fischer ve arkadaşları, serebral iskemi hastalarının eritrosit deformabilitesini yüksek hızlı

santrifügasyon yöntemi ile ölçmüşlerdir. Eritrosit deformabilitesi açısından akut iskemik inme hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir(82). Lee ve arkadasları ise aterosklerotik damar grubunda RBC deforme olabilirliğini, normal damar yapısına sahip grubunkinden çok daha yüksek bulmuştur. RBC'lerin daha gerilebilir hale gelerek yüksek kayma stresine uyum sağladığını varsaymışlardır (84)Başkurt ve arkadaşlarının koroner damarlarda hemoreolojik faktörleri araştırdıkları hayvan deneyinde, stenotik koroner damara sahip olanların normal koroner sirkülasyona sahip olan gruba göre eritrosit deformabilitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (85). Çalışmamızda eritrositlerin deforme olabilme yeteneğini gösteren EImax değeri, iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0,000). Bu veri Başkurt ve ark.'larının araştırma sonucu ile örtüşmektedir. Bu durumun açıklamasının aterosklerotik plağa veya duvar sertliğine bağlı olarak vazomotor regülasyon özelliği bozulmuş olan damarlar nedeniyle perfüzyonu azalan dokulara, kronik süreçte eritrositlerin deforme olabilme yeteneğinin gelişmesi sayesinde kan akışının ve oksijen taşınmasının artırılmasının dengeleyici adaptif bir mekanizma olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda iskemik inme alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında eritrosit deformabilitesi açısından, olasılıkla grupların örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda tam kan viskozitesi değerleri hasta grubu ve kontrol grubunda, ayrıca iskemik inme alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemektedir. Tikhomirova ve arkadaşları, iskemik inme hastalarında kapiller viskozimetre ile ölçtükleri TKV'nde artma kaydetmişler ve hemoreolojik analiz ile dokuya sağlanan oksijen teminindeki azalmayı göstermişlerdir (5). Gyawali ve arkadaşlarının akut iskemik inme hastalarının serebral perfüzyonu ile TKV ilişkisini değerlendirdiği çalışmasında, rotasyonel viskozimetre aracılığıyla 20 sn-1 shear rate değerinde ölçtükleri TKV değerleri, iskemik inme alt grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (86). Song ve arkadaşlarının kapiller viskozimetre ile yaptıkları çalışmada, 300 sn^{-1} shear rate değerinde TKV ölçümünde, iskemik inme alt grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak oldukça düşük hızdaki 1 sn^{-1} shear rate değerinde TKV, küçük damar okluzyonu grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Song ve arkadaşları küçük damarlar aracılığı ile sağlanan doku

perfüzyonunun düşük shear ratedeki tam kan viskozitesi ile ilişkili olduğunu varsaymışlardır (87). Çalışmamızda kullanılan rotasyonel koni/plaka viskozimetre cihazı, kanın non-Newtonian özelliğinden dolayı fizyolojiye en uygun ölçüm değerlerini vermektedir (88,89). Bu cihazda ölçebildiğimiz en düşük hız olan 4.5 sn-1 shear rate değerinde ile yaptığımız ölçümlerde tam kan vizkozitesinde, iskemik inme alt grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Böylece her ne kadar Song ve ark. araştırmalarında farklı bir viskozimetri ölçüm yöntemi kullanmış olsalar da, onların vardıkları << TKV'nin küçük damar okluzyonu grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olduğu >> yorumunu destekler bir sonuca çalışmamızda ulaşılmamıştır. Literatürdeki veri farklılıklarının sebebi, çalışmalar arasında akut iskemik inme tanımlarındaki zaman penceresi ile hasta ve kontrol gruplarına dahil edilme kriterlerinin farklılık göstermesi, TKV ölçümünde farklı cihazların ve farklı kayma hızlarının kullanılması olabilir.

Furukawa ve arkadaşları, tam kan viskozitesinin etkisinin iskemik inme alt tipleri arasında farklılık gösterebileceğini varsayarak planladıkları çalışmalarında, küçük damar okluzyonu grubunda diğer inme gruplarına ve kontrol grubuna göre kan viskozitesinin yüksek olduğunu ve tedavi sonrası en belirgin viskozite azalmasının bu gruba ait olduğunu göstermişlerdir. İnme anındaki dehidratasyonun teşhisinde viskozite ölçümünün öneminden bahsetmişlerdir (88). Oysaki çalışmamızda tedavi öncesi yapılan ölçümlerde, iskemik inme alt grupları arasında TKV ile PV değerleri arasında fark saptanmamıştır. İskemik inme alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, viskoziteyi etkileyen faktörler olan eritrosit sayısı, hct, hgb, albümin düzeyi, osmolalite açısından anlamlı farklılık görülmediği için (Tablo 4), TKV ve PV açısından anlamlı farklılık tespit edilmediği düşünülmüştür (Tablo 7). Bu noktanın yeni araştırmalar ile irdelenmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Akut iskemik inme hastalarının tam kan viskozitesinin tedavi sonrası zamansal değişiminin değerlendirildiği Song ve arkadaşlarının çalışmasında, küçük damar okluzyonu grubunda 1. haftada viskozitenin azaldığı ancak 5. haftada arttığı tespit edilmiştir. Başvuru sonrası 1. haftada viskozitedeki azalmanın hastaların hastanede tedavi edildiği süreçte hidrasyon terapisi almaları, 5.haftada viskozitedeki

artmanın ise hidrasyon tedavisinin sonlandırılmış olması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (87). Tablo 11'de gösterildiği üzere çalışmamızda hastalara 5 gün boyunca uygulanmış olan tedavi süreci sonrasında tam kan viskozitesinin sadece küçük damar okluzyonu grubunda anlamlı biçimde azalması, küçük damar okluzyonu grubunun tam kan vizkozitesi anlamında hemoreolojik davranış paterninin uygulanan tedaviler ile modifikasyonunun, diğer alt gruplardan fark gösterdiğini ya da bu alt grupta hastalığın doğal seyrinin farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu veriler küçük damar oklüzyonu alt grubunda gözlenen bu paternin nedeninin araştırılmasının literatüre faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda iskemik inmenin risk faktörleri ile serebral küçük damar hastalığı yükünün ilişkisinin değerlendirmesinde ARWMC ve Fazekas ölçekleri kullanılmıştır. Çalışmamızda homosistein (Hcy) yüksekliği ile total ARWMC skoru arasında pozitif yönde (r=0,247, p=0,03) anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 12). Beyin küçük damar hastalığı yükünün bir göstergesi olan yüksek total ARWMC skoru ile homosistein yüksekliği arasında görülen bu korelasyon, homosisteinin küçük damar hastalığının altında yatan süreçlerde bir rolünün olabileceğini gösterebileceğinden önemlidir. Laküner inme geçiren hastalarda Hcy seviyesinin diğer inme alt gruplarına göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar, küçük serebral damarların homosisteinin etkilerine daha duyarlı olduğunu düşündürmüştür (89–91). Literatürde homosistein ile ak madde lezyonlarının (AML) topografik dağılımının ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Sachdev ve ark. yüksek Hcy seviyelerini artmış derin ak madde hiperintensiteleri ile ilişkilendirmiş ancak periventriküler ak madde hiperintensiteleri ile ilişkili bulmamıştır (92). Gao ve arkadasları ise Hcy düzeyini periventriküler alana ek olarak frontal alandaki AML ile anlamlı derecede korele bulmuşlardır (91). Tablo 13'de görüldüğü üzere çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak plazma homosistein seviyesi, bazal gangliyon ve infratentoriyal alanlarda dağılan AML ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir (sırasıyla r=0.362 p=0.002, r=0.247, p=0.039). Broch ve arkadaşlarının hayvan deneyi çalışmasında, beynin çeşitli bölgelerindeki Hcy birikim miktarı memeli türleri arasında varyasyon gösterdiği bildirilmiştir; ancak tüm türlerde Hcy konsantrasyonu en fazla serebellumda görülmüştür (93). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında MTHFR knock out farelerde, postnatal serebellum

gelişiminin yetersiz olduğunu, bu durumun olasılıkla serebellumda homosisteinin fazla birikmesine yol açmış olabileceği ve folat tedavisinin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. MTHFR eksikliği sonrası biriken Hcy'in heterojen dağılım göstererek serebellumda diğer beyin bölgelerine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (94). Bu veriler çalışmamızdaki homosistein ile infratentoriyal alandaki yüksek ARWMC skoru arasındaki pozitif korelasyonun, homosisteinin özellikle bu bölgede önemli işlev göstermesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

HDL düzeyi ile inmenin akut döneminde korunan parankimi gösteren ASPECT skoru arasında pozitif yönde (r=0,309, p=0,009) anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 12). ASPECT skoru yüksekliğine katkıda bulunan süreç yaygın olarak bilinen HDL'nin ateroprotektif ve anti-inflamatuar fonksiyonu sayesinde kan beyin bariyerini koruma özelliği ile ilişkilendirilmiştir. Literatürdeki güncel çalışmalarda ön planda HDL'nin kalitatif analizine ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalarda HDL'nin büyüklüğüne ve etkileşimde olduğu enzimin oksidan/antioksidan özelliğine göre farklı fonksiyonlar gösterdiğinden bahsedilmektedir. Akut iskemik inme hastalarında yapılan ölçümlerde, büyük hacimde olan HDL partiküllerinin sayısının arttığı ve HDL'ye bağlanan antioksidan özellikteki PON-1 enzimi aktivitesinin azaldığı görülmüştür (95). MPO/PON-1 oranı ile infarkt hacmi arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (96).

Çalışmamızda bazı eksik ve zayıf noktalar mevcuttur. İskemik inme alt grupları arasında hemoreolojik parametrelerin anlamlı farklılık göstermemesinin sebebi, alt gruplardaki örneklem genişliğinin yeterli olmaması olabilir. Örneklem büyüklüğünün arttırıldığı çalışmalar bu konuya daha detaylı ışık tutması bakımından önem arz etmektedir.

Hemoreolojik parametreler, sigara kullanımı ve obezite dahil olmak üzere çeşitli klinik faktörlerden etkilenebilir (97,98). Biz bu klinik faktörlerin hemoreolojik parametrelere etkisini değerlendirmedik.

Eritrosit agregasyonu, iskemik inme grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Eritrosit agregasyon davranışını açıklamaya çalışan deplesyon modelinde, agregasyon sürecinde plazmadaki yüksek ozmotik

basıncın etkisi olduğu düşünülmektedir (64). Ancak çalışmamızda iskemik inme ve kontrol grubu arasında plazmada çözünen partikül sayısını ifade eden "osmolalite" ve plazma proteini düzeylerinin karşılaştırması yapılmadığından eritrosit agregasyonu davranışı bu faktörlerle açıklanamamıştır.

Çalışmamızda iskemik inme tedavisinin 5. gününde hemoreolojik parametrelerin ölçümü tekrarlanmıştır. Bu parametrelerin değişiminin daha detaylı değerlendirilmesi için zaman içine yayılmış tekrarlayan ölçümlerin gerçekleştirilmesine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Eritrosit agregasyonuna yatkınlığın artması, akut iskemik inme sürecinde rol oynuyor olabilir. Aterosklerozis, inflamasyon, tunika media tabakasının kalınlaşması gibi birçok kronik vasküler etkilenim sonrasında meydana gelen iskemik inme sürecinde, eritrositlerin deforme olabilme yeteneğinin artması ve kan akışının kolaylaşması, kompensatuar bir mekanizma olabilir. Serum Homosistein düzeyinin yüksek olmasının, küçük damar hastalığının bazal gangliyon ve posterior fossadaki beyin parankimini tutmasında bir rolü olabilir. Serum HDL düzeyinin yüksek olmasının akut enfarkt yükünün az olması ile bir ilişkisi olabilir.

İskemik inme hastalarına tedavi (antiagregan, antihipertansif, antilipid, tPA, hidrasyon) uygulandığı ilk 5 günlük süre sonrasında küçük damar okluzyonu grubunda tam kan viskozitesi, geniş arter ateroslerozu grubunda eritrosit agregasyonu anlamlı şekilde azalmıştır. Bu durum erken dönemde uygulanan tedaviler ile hastalığın patofizyolojik mekanizmalarının modifikasyonunun iskemik inme alt grupları arasında farklılık gösterdiğine ya da bu hastalığın alt gruplarının doğal seyrinin farklı olduğuna işaret etmektedir. Bu veriler, hemoreolojik parametrelerin iskemik inme alt gruplarının patofizyolojisine ve trombüs oluşumuna farklı şekillerde katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hemodynamical Flows. Vol. 37. Basel: Birkhäuser Basel; 2008.
2. Blood Rheology and Hemodynamics. Semin Thromb Hemost. 2003;29(5):435–50.
3. Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW. HANDBOOK OF HEMORHEOLOGY AND HEMODYNAMICS.
4. Baskurt OK, Meiselman HJ. Erythrocyte aggregation: Basic aspects and clinical importance. Clin Hemorheol Microcirc. 2013;53(1–2):23–37.
5. Tikhomirova IA, Oslyakova AO, Mikhailova SG. Microcirculation and blood rheology in patients with cerebrovascular disorders. Clin Hemorheol Microcirc. 2011;49(1–4):295–305.
6. HP A, BH B, LJ K, J B, BB L, DL G, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke [Internet]. 1993 [cited 2022 Dec 1];24(1):35–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7678184/
7. Kontos HA. Oxygen Radicals in Cerebral Ischemia: The 2001 Willis Lecture. Stroke. 2001 Nov 1;32(11):2712–6.
8. Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative Measurement of Regional Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism in Man Using 15O and Positron Emission Tomography. J Comput Assist Tomogr. 1980 Dec;4(6):727–36.
9. Baron JC. Perfusion Thresholds in Human Cerebral Ischemia: Historical Perspective and Therapeutic Implications. Cerebrovascular Diseases. 2001;11(Suppl. 1):2–8.
10. Caplan's Stroke. Cambridge University Press; 2016.
11. Garcia JH, Anderson ML. Physiopathology of cerebral ischemia. Crit Rev Neurobiol. 1989;4(4):303–24.
12. Hosseinzadegan H, Tafti DK. Prediction of Thrombus Growth: Effect of Stenosis and Reynolds Number. Cardiovasc Eng Technol. 2017 Jun 3;8(2):164–81.
13. Dalsgaard Nielsen J. Thrombogenesis. N Engl J Med [Internet]. 1967 [cited 2022 Dec 5];276(11):327–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6018451/
14. Fisher M, Francis R. Altered coagulation in cerebral ischemia. Platelet, thrombin, and plasmin activity. Arch Neurol [Internet]. 1990 [cited 2022 Dec 5];47(10):1075–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2145826/

15. Tohgi H, Kawashima M, Tamura K, Suzuki H. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. Stroke [Internet]. 1990 [cited 2022 Dec 5];21(12):1663–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2148232/

16. Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, Chico TJ, Ridger V, Roddie H, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. Nat Rev Cardiol. 2020 Jan 31;17(1):52–63.

17. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. Neurology. 1965 Aug 1;15(8):774–774.

18. Ringelstein EB, Zeumer H, Angelou D. The pathogenesis of strokes from internal carotid artery occlusion. Diagnostic and therapeutical implications. Stroke. 1983 Nov;14(6):867–75.

19. L. Caplan JB. Uncommon Causes of Stroke. American Journal of Neuroradiology. 2009 Apr;30(4):e65–e65.

20. Mohr JP. Lacunes. Stroke. 1982 Jan;13(1):3–11.

21. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. New England Journal of Medicine. 2008 Aug 28;359(9):938–49.

22. ROMANUL FCA. Changes in Brain and Pial Vessels in Arterial Border Zones. Arch Neurol. 1964 Jul 1;11(1):40.

23. Majno G, Ames A, Chiang J, Wright RL. NO REFLOW AFTER CEREBRAL ISCHÆMIA. The Lancet. 1967 Sep;290(7515):569–70.

24. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. Int J Mol Sci. 2015 Apr 30;16(12):9949–75.

25. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. Circulation. 2012 Jan;125(1):188–97.

26. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, et al. Sex Differences in Stroke Care and Outcomes. Stroke. 2005 Apr;36(4):809–14.

27. Reeves MJ, Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Schwamm LH. Quality of Care in Women With Ischemic Stroke in the GWTG Program. Stroke. 2009 Apr;40(4):1127–33.

28. Howard VJ, Cushman M, Pulley L, Gomez CR, Go RC, Prineas RJ, et al. The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study: Objectives and Design. Neuroepidemiology. 2005;25(3):135–43.

29. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, Styrkarsdottir U, Helgadottir A, Gschwendtner A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. Ann Neurol. 2008 Oct;64(4):402–9.

30. Chobanian A V. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<SUBTITLE>The JNC 7 Report</SUBTITLE> JAMA. 2003 May 21;289(19):2560.

31. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. The Lancet. 2010 Mar;375(9718):895–905.

32. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021 Jul;52(7).

33. Kernan WN. Prevalence of Abnormal Glucose Tolerance Following a Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke. Arch Intern Med. 2005 Jan 24;165(2):227.

34. *Standards of Medical Care in Diabetes—2022* Abridged for Primary Care Providers. Clinical Diabetes. 2022 Jan 1;40(1):10–38.

35. Callahan A. Risk of Stroke and Cardiovascular Events After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Patients With Type 2 Diabetes or Metabolic Syndrome. Arch Neurol. 2011 Oct 1;68(10):1245.

36. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 2020 Jan 2;382(1):9–19.

37. Pan K, Singer DE, Ovbiagele B, Wu Y, Ahmed MA, Lee M. Effects of Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017 Jul;6(7).

38. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanes F, et al. How to define valvular atrial fibrillation? Arch Cardiovasc Dis. 2015 Oct;108(10):530–9.

39. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.

40. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011 Sep 8;365(10):883–91.

41. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011 Sep 15;365(11):981–92.

42. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.

43. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2014 Mar;383(9921):955–62.

44. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. New England Journal of Medicine. 2005 Nov 10;353(19):2034–41.

45. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JEC, Shekelle P. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2014 Aug 5;161(3):210.

46. Tsivgoulis G, Alexandrov A V., Katsanos AH, Barlinn K, Mikulik R, Lambadiari V, et al. Noninvasive Ventilatory Correction in Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2017 Aug;48(8):2285–8.

47. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). J Physiother. 2014 Mar 1;60(1):61.

48. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 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 Dec;50(12).

49. Micheli S, Agnelli G, Caso V, Alberti A, Palmerini F, Venti M, et al. Acute myocardial infarction and heart failure in acute stroke patients: frequency and influence on clinical outcome. J Neurol. 2012 Jan 21;259(1):106–10.

50. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. New England Journal of Medicine. 2018 Jul 19;379(3):215–25.

51. Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, Farrant M, Barsan WG, Kim AS, et al. Time Course for Benefit and Risk of Clopidogrel and Aspirin After Acute Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke. Circulation. 2019 Aug 20;140(8):658–64.

52. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. New England Journal of Medicine. 2013 Jul 4;369(1):11–9.

53. Guzelbey T, Kilickesmez O. Akut Iskemik Inmede Girisimsel Tedavi Yontemleri. Türk Radyoloji Seminerleri. 2021 Sep 13;271–98.

54. Schmid-Schönbein H, Wells RE. Rheological properties of human erythrocytes and their influence upon the “Anomalous” viscosity of blood. In: Ergebnisse der Physiologie Reviews of Physiology, Volume 63. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; p. 146–219.

55. Atwell S, Badens C, Charrier A, Helfer E, Viallat A. Dynamics of Individual Red Blood Cells Under Shear Flow: A Way to Discriminate Deformability Alterations. Front Physiol. 2022 Jan 5;12.

56. Krüger T, Gross M, Raabe D, Varnik F. Crossover from tumbling to tank-treading-like motion in dense simulated suspensions of red blood cells. Soft Matter. 2013 Jul 30;9(37):9008–15.

57. Trinidad F, Rubonal F, Rodriguez de Castro I, Pirzadeh I, Gerrah R, Kheradvar A, et al. Effect of Blood Flow on Cardiac Morphogenesis and Formation of Congenital Heart Defects. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 Sep 8;9(9):303.

58. Fung YC, Tsang WCO, Patitucci P. High-resolution data on the geometry of red blood cells. Biorheology. 1981 Dec 1;18(3–6):369–85.

59. Smith JE. Erythrocyte Membrane: Structure, Function, and Pathophysiology. Vet Pathol. 1987 Nov 26;24(6):471–6.

60. Aoki T. A Comprehensive Review of Our Current Understanding of Red Blood Cell (RBC) Glycoproteins. Membranes (Basel). 2017 Sep 29;7(4):56.

61. Köylü H. Tıbbi Fizyoloji Klinik Anlatımlı Ciltsiz. 1. Nobel Tıp Kitabevi; 1. basım; 2014.

62. Cabel M, Meiselman HJ, Popel AS, Johnson PC. Contribution of red blood cell aggregation to venous vascular resistance in skeletal muscle. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1997 Feb 1;272(2):H1020–32.

63. Fåhraeus R. THE SUSPENSION STABILITY OF THE BLOOD. Physiol Rev. 1929 Apr 1;9(2):241–74.

64. BAUMLER H, DONATH E, KRABI A, KNIPPEL W, BUDDE A, KIESEWETTER H. Electrophoresis of human red blood cells and platelets. Evidence for depletion of dextran. Biorheology. 1996 Jul 10;33(4–5):333–51.

65. Chien S. Shear Dependence of Effective Cell Volume as a Determinant of Blood Viscosity. Science (1979). 1970 May 22;168(3934):977–9.

66. Cho YI, Cho DJ, Rosenson RS. Endothelial Shear Stress and Blood Viscosity in Peripheral Arterial Disease. Curr Atheroscler Rep. 2014 Apr 12;16(4):404.

67. Shi J, Shi Y, Waehrens LN, Rasmussen JT, Heegaard CW, Gilbert GE. Lactadherin detects early phosphatidylserine exposure on immortalized leukemia cells undergoing programmed cell death. Cytometry Part A. 2006 Dec 1;69A(12):1193–201.

68. Reimers R, Sutera S, Joist J. Potentiation by red blood cells of shear-induced platelet aggregation: relative importance of chemical and physical mechanisms. Blood. 1984 Dec 1;64(6):1200–6.

69. Aarts PA, van den Broek SA, Prins GW, Kuiken GD, Sixma JJ, Heethaar RM. Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood. Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc. 1988 Nov;8(6):819–24.

70. Lamrani L, Lacout C, Ollivier V, Denis C V., Gardiner E, Ho Tin Noe B, et al. Hemostatic disorders in a JAK2V617F-driven mouse model of myeloproliferative neoplasm. Blood. 2014 Aug 14;124(7):1136–45.

71. Alamin AA. The Role of Red Blood Cells in Hemostasis. Semin Thromb Hemost. 2021 Feb 23;47(01):026–31.

72. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Massefski W, Litvinov RI, et al. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. Blood. 2014 Mar 6;123(10):1596–603.

73. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. The Lancet. 2000 May;355(9216):1670–4.

74. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, et al. Extent of Hypoattenuation on CT Angiography Source Images Predicts Functional Outcome in Patients With Basilar Artery Occlusion. Stroke. 2008 Sep;39(9):2485–90.

75. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. American Journal of Roentgenology. 1987 Aug 1;149(2):351–6.

76. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. Stroke. 2001 Jun;32(6):1318–22.

77. Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JGG, Lettinga KP. Laser-assisted optical rotational cell analyser (L.O.R.C.A.); I. A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. Clin Hemorheol Microcirc. 1994;14(4):605–18.

78. Baskurt OK, Hardeman MR, Uyuklu M, Ulker P, Cengiz M, Nemeth N, et al. Parameterization of red blood cell elongation index – shear stress curves obtained by ektacytometry. Scand J Clin Lab Invest. 2009 Jan 25;69(7):777–88.

79. Ernst E, Matrai A, Marshall M. Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. Stroke. 1988 May;19(5):634–6.

80. Totsimon K, Nagy A, Sandor B, Biro K, Csatho A, Szapary L, et al. Hemorheological alterations in carotid artery stenosis. Clin Hemorheol Microcirc. 2016 Nov 4;64(1):55–63.

81. Assayag E Ben, Bova I, Kesler A, Berliner S, Shapira I, Bornstein NM. Erythrocyte Aggregation As an Early Biomarker in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis. Dis Markers. 2008;24(1):33–9.

82. Fisher M, Meiselman HJ. Hemorheological factors in cerebral ischemia. Stroke. 1991 Sep;22(9):1164–9.

83. Szapary L. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. Clin Hemorheol Microcirc. 2004;31:1–9.

84. Lee SS| KNJ| SK| DJG| HMR| AJF| AKH; | LSJ. Association between arterial stiffness and the deformability of red blood cells (RBCs). Clin Hemorheol Microcirc. 2006;

85. Başkurt OK, Levi E, Çağlayan S, Dikmenoğlu N, Üçer O, Güner R, et al. The role of hemorheologic factors in the coronary circulation. Clin Hemorheol Microcirc. 1991;11(1–2):121–7.

86. Gyawali P, Lillicrap TP, Tomari S, Bivard A, Holliday E, Parsons M, et al. Whole blood viscosity is associated with baseline cerebral perfusion in acute ischemic stroke. Neurological Sciences. 2022 Apr 20;43(4):2375–81.

87. Song SH, Kim JH, Lee JH, Yun YM, Choi DH, Kim HY. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. BMC Neurol. 2017 Dec 31;17(1):20.

88. Furukawa K, Abumiya T, Sakai K, Hirano M, Osanai T, Shichinohe H, et al. Increased Blood Viscosity in Ischemic Stroke Patients with Small Artery Occlusion Measured by an Electromagnetic Spinning Sphere Viscometer. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2016 Nov;25(11):2762–9.

89. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Obrenovic R, Novakovic I, Tomic G, Mijajlovic M, et al. Increased total homocysteine level is associated with clinical status and severity of white matter changes in symptomatic patients with subcortical small vessel disease. Clin Neurol Neurosurg. 2011 Nov;113(9):711–5.

90. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association Between High Homocyst(e)ine and Ischemic Stroke due to Large- and Small-Artery Disease but Not Other Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke. Stroke. 2000 May;31(5):1069–75.

91. Gao Y, Wei S, Song B, Qin J, Fang H, Ji Y, et al. Homocysteine Level Is Associated with White Matter Hyperintensity Locations in Patients with Acute Ischemic Stroke. PLoS One. 2015 Dec 7;10(12):e0144431.

92. Sachdev P, Parslow R, Salonikas C, Lux O, Wen W, Kumar R, et al. Homocysteine and the Brain in Midadult Life. Arch Neurol. 2004 Sep 1;61(9):1369.

93. Broch OJ, Ueland PM. Regional Distribution of Homocysteine in the Mammalian Brain. J Neurochem. 1984 Dec;43(6):1755–7.

94. Chen Z, Schwahn BC, Wu Q, He X, Rozen R. Postnatal cerebellar defects in mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase. International Journal of Developmental Neuroscience. 2005 Aug 23;23(5):465–74.

95. Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. Journal of Clinical Investigation. 2013 Sep 3;123(9):3815–28.

96. ÜNAL ED, VURAL G, EREN F, NEŞELİOĞLU S, EREL Ö. Clinicoradiological evaluation of oxidative stress activity in acute cerebral infarction in the first 24 h and the qualitative importance of dysfunctional HDL in stroke. Turk J Med Sci. 2022 Jan 1;52(6):1917–25.

97. Samocha-Bonet D, Ben-Ami R, Shapira I, Shenkerman G, Abu-Abeid S, Stern N, et al. Flow-resistant red blood cell aggregation in morbid obesity. Int J Obes. 2004 Dec 5;28(12):1528–34.

98. Rothwell M, Rampling MW, Cholerton S, Sever PS. Haemorheological changes in the very short term after abstention from tobacco by cigarette smokers. Br J Haematol. 1991 Nov;79(3):500–3.