

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK İNME ETİYOLOJİSİNİN
BELİRLENMESİNDE KONVANSİYONEL
VE MODERN YÖNTEMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. REFİK KUNT

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK İNME ETİYOLOJİSİNİN
BELİRLENMESİNDE KONVANSİYONEL
VE MODERN YÖNTEMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. REFİK KUNT

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. M. KÜRŞAD KUTLUK

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	ii
ÖNSÖZ	ii
ÖZET / ABSTRACT	1 / 4
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. İnmenin Tanımı ve Genel Kavramlar	7
2.2. İnme insidansı ve prevalansı	9
2.3. İnme için risk faktörleri	10
2.3.1. Değiştirilemez risk faktörleri	11
2.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	13
2.4. Vasküler Anatomi	20
2.4.1. Arteriyel Sistem	20
2.4.1.1. Anterior Sirkülasyon	20
2.4.1.2. Posterior Sirkülasyon	21
2.4.1.3. Willis Poligonu	22
2.4.1.4. Arteriyel Anostomotik Bağlantılar	22
2.4.2. Venöz Sistem	22
2.5. Serebral Metabolizma ve İnfarkt Oluşumu	23
2.6. İnmede Tanısal Değerlendirme	26
2.6.1. İnme Kuşkusu Olan Hastada Yapılacak İlk Tanısal Değerlendirme	26
2.6.2. İskemik İnme Tanısı Alan Hastada Yapılacak İkincil Tanısal Değerlendirme	28
2.6.2.1. Beyin Parenkim Görüntülemeleri	29
2.6.2.2. Beyin Damar Görüntülemeleri	30
2.6.2.3. Kardiyak Değerlendirme	31
2.6.2.4. Biyolojik Sistemlerle İlgili Tetkikler	32
2.6.2.5. BOS Değerlendirmesi	33

2.6.2.6.Elektrofizyolojik Çalışmalar	33
2.7. İskemik İnmede Etiyolojik Sınıflandırma	33
2.7.1. TOAST Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi	36
2.7.1.1.Büyük Arter Ateroskleroza	37
2.7.1.2.Kardiyak Embolizm	37
2.7.1.3.Küçük Damar Tıkanıklığı	38
2.7.1.4.Saptanmış Başka Bir Sebepten Kaynaklanan İnme	39
2.7.1.5.Sebebi Saptanmamış İnme	39
2.7.2. CCS Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi	40
2.8. İnme Skalaları	44
2.8.1. Nörolojik Muayeneye Yönelik Ölçekler	45
2.8.2. Fonksiyonel İyileşme Ölçekleri	45
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER	81
8.1. EK 1: İskemik inme etiyojijisinde CCS sınıflandırma sistemi	81
8.2. EK 2: Olgu Veri Formu	83
8.3. EK 3: NIHS Skalası	85
8.4. EK 4: Değerlendiricilerin CCS sertifikasyonları	86
8.5. EK5: Orijinal CCS Değerlendirme Formu	87
8.6. EK6: CCS ile değerlendirilen olgulardan örnekler	90

TABLO LİSTESİ

Genel Bilgiler		
Tablo 1	İnme Etiyopatogenezinde Rol Oynayan Faktörler	9
Tablo 2	İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması	11
Tablo 3	AF’de inme risk gruplandırması için yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri	16
Tablo 4	Penumbranın infarkta dönüşümünde meydana gelen fizyopatolojik olaylar	25
Tablo 5	Akut inmeli hastada tanı incelemeleri	26
Tablo 6	Acilde inmeli hastaya yaklaşım algoritması	27
Tablo 7	Serebral infarkta Beyin BT bulguları	28
Tablo 8	Serebrovasküler hastalıklarda laboratuvar tanı yöntemleri	29
Tablo 9	Serebral infarkta Beyin MRG bulguları	30
Tablo 10	Serebral infarkta yapılan hematolojik incelemeler	32
Tablo 11	Serebral infarkta BOS inceleme nedenleri	33
Tablo 12	İskemik İnme Subtipleri (Lozan İnme Çalışması, 1988)	36
Tablo 13	TOAST sistemi	37
Tablo 14	Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri	38
Tablo 15	TOAST sınıflamasında ana kategorilerin özellikleri	39
Tablo 16	CCS’de embolinin kardiyak kaynakları	42
Tablo 17	CCS’de ‘saptanan diğer nedenler’ kategorisindeki hastalıklar	42
Tablo 18	CCS’ de tanımlanan inme alt tipleri	43
Tablo 19	NIHSS yorumlaması	45
Tablo 20	Modifiye Rankin Skalası (mRS)	46
Bulgular		
Tablo 1	Olgulardaki iskemik inme risk faktörleri	50
Tablo 2	Parenkim ve vasküler görüntüleme	51
Tablo 3	İnfarkt lokalizasyonları	51
Tablo 4	Vasküler görüntülemelerde lezyon özellikleri	52
Tablo 5	Kardiyak inceleme ve saptanmış risk profili.	52
Tablo 6	D1 ve D5’in TOAST ve CCS’ye göre uyumları	53
Tablo 7	D2 ve D5’in TOAST ve CCS’ye göre uyumları	53

Tablo 8	D3 ve D5'in TOAST ve CCS'ye göre uyumları	54
Tablo 9	D4 ve D5'in TOAST ve CCS'ye göre uyumları	54
Tablo 10	D1 ve D2'nin (inme nörologlarının) TOAST ve CCS'ye göre uyumları	55
Tablo 11	D3 ve D4'ün (genel nörologların) TOAST ve CCS'ye göre uyumları	55
Tablo 12	Bütün değerlendiricilerin TOAST ve CCS'ye göre uyumları	55
Tablo 13	TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendirici 1'in kendi içindeki uyumu.	56
Tablo 14	TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendirici 2'nin kendi içindeki uyumu	57
Tablo 15	TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendirici 3'ün kendi içindeki uyumu	57
Tablo 16	TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendirici 4'ün kendi içindeki uyumu	58
Tablo 17	TOAST ve CCS sınıflamalarına göre referans görüşün kendi arasındaki uyumu	59
Tablo 18	TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendiricilerin kendi içindeki uyumu, ortalama ve ortanca değerleri	59
Tablo 19	TOAST sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 1 ile referans görüş arasındaki uyum	60
Tablo 20	CCS sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 1 ile referans görüş arasındaki uyum	61
Tablo 21	TOAST sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 2 ile referans görüş arasındaki uyum	61
Tablo 22	CCS sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 2 ile referans görüş arasındaki uyum	62
Tablo 23	TOAST sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 3 ile referans görüş arasındaki uyum	62
Tablo 24	CCS sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 3 ile referans görüş arasındaki uyum	63
Tablo 25	TOAST sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 4 ile referans görüş arasındaki uyum	63
Tablo 26	CCS sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 4 ile referans görüş arasındaki uyum	64
Tablo 27	TOAST ve CCS sınıflamalarına göre alt tip belirlenmesinde uyum analizi	64
Tablo 28	TOAST ve CCS sınıflamalarına göre nedeni saptamayan grup analizi	65

ŞEKİL LİSTESİ

Tartışma		
Şekil 1	Örnek olguda inme etiyojisinin CCS sınıflamasına göre etiyojik ve fenotipik alt tipi.	67
Şekil 2	Örnek olguda inme etiyojisinin CCS sınıflamasına göre etiyojik ve fenotipik alt tipi.	68

KISALTMALAR

SVH	Serebrovasküler hastalık
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
PİK	Primer intraserebral kanama
SAK	Subaraknoid kanama
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
GİA	Geçici iskemik atak
MELAS	Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like Episodes
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
AHA	American Heart Association
ASA	American Stroke Association
HbA1C	Glikozile hemoglobin
LDL	Low-density lipoprotein
HDL	High-density lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalığı
HT	Hipertansiyon
ApoB	Apolipoprotein B
ApoA1	Apolipoprotein A1
MI	Miyokard infarktüsü
CRP	C-reaktif protein
AF	Atrial fibrilasyon
CHADS2	Congestive hearth failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, prior Stroke
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterektomi
MRA	Manyetik rezonans anjiyografi
BTA	Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
DSA	Dijital subtraksiyon anjiyografi
KEA	Karotis endarterektomi
TKD	Transkraniyal Doppler

OHA	Orak hücreli anemi
SERM	Selektif östrojen reseptör modölatörü
OKS	Oral kontraseptif
VKİ	Beden kitle indeksi
IKA	İnternal karotis arter
AKA	Ana karotis arter
EKA	Eksternal karotis arter
OSA	Orta serebral arter
ASA	Anterior serebral arter
PKoA	Posterior komminikan arter
AKoA	Anterior komminikan arter
LSA	Lentikülostriat arterler
PSA	Posterior serebral arter
BA	Baziler arter
PISA	Posterior inferior serebellar arter
AISA	Anterior inferior serebellar arter
SKA	Serebral kan akımı
EEG	Elektroensefalografi
SEP	Somatsensoriyel uyarılmış potansiyeller
ATP	Adenozin trifosfat
ADP	Adenozin difosfat
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
AMPA	Aminomethylphosphonic acid
PT	Protrombin zamanı
BT	Bilgisayarlı tomografi
EKG	Elektrokardiyografi
BUN	Kan üre azotu
INR	International Normalized Ratio
CK	Kreatin kinaz
BOS	Beyin omurilik sıvısı
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery

DAG	Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
EKO	Ekokardiyografi
TTE	Transtoraksik ekokardiyografi
TÖE	Transösöfagial ekokardiyografi
CCS	Causative Classification of Stroke
ASCO	Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, Other uncommon causes
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
mRS	Modifiye Rankin Skalası
ADC	Apparent diffusion coefficient (diffüzyon katsayısı haritası)
κ	Kappa değeri
SSS	Stop Stroke Study
PFO	Patent foramen ovale
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
CADASIL	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
D1	Değerlendirici 1
D2	Değerlendirici 2
D3	Değerlendirici 3
D4	Değerlendirici 4
D5	Değerlendirici 5
CI	Confidence interval.
SE	Standard error
BAA	Büyük arter ateroskleroza
KE	Kardiyoembolizm
KDT	Küçük damar tıkanıklığı
DN	Diğer nedenler
NS	Nedeni saptanamayan
SEK	Spontan EKO kontrast

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk andan itibaren her türlü sorunumla yakından ilgilenen, her konuda sonsuz desteğini, ilgisini gördüğüm; kendisinden çok şey öğrendiğim, bilimsel bir çalışma yapmanın zorluklarını aşmamı sağlayan, bu çalışmanın gelişmesi ve tamamlanması konusunda her adımda yanımda olan saygıdeğer ve sevgili hocam Prof. Dr. M. Kürşad KUTLUK'a;

İhtisasımın her aşamasında bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren, maddi ve manevi desteği ile hep yanımda olan, onu tanımış olmaktan dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim saygıdeğer ve sevgili hocam Prof. Dr. İhsan Ş. ŞENGÜN'e;

Uzmanlık eğitimim süresince, her konuda engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde kuşkusuz çok büyük emeğe sahip olan, bilimselliğini ve girişimciliğini örnek aldığım saygıdeğer ve sevgili hocam Prof. Dr. Serkan ÖZAKBAŞ'a;

Çok sevdiğim, yapmaktan büyük keyif aldığım mesleğimi öğrendiğim asistanlık süreci boyunca, iyi bir hekim ve iyi bir nörolog olarak yetişmem konusunda bana büyük katkıları olan saygıdeğer ve sevgili hocalarım; Prof. Dr. Fethi İDİMAN'a, Prof. Dr. Egemen İDİMAN'a, Prof. Dr. Ahmet GENÇ'e, Prof. Dr. Barış BAKLAN'a, Prof. Dr. Raif ÇAKMUR'a, Prof. Dr. Görsev YENER'e, Prof. Dr. Vesile ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. Gülden AKDAL'a, Prof. Dr. Beril ÇOLAKOĞLU'na, Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA'ya ve Doç. Dr. Erdem YAKA'ya;

Bu çalışmanın her aşamasında benden desteğini esirgemeyen, yoğun temposu içinde bana zaman ayıran, heyecanımı paylaşan saygıdeğer hocalarım; Doç. Dr. E. Murat ARSAVA' ya, Doç. Dr. Hakan AY' a, Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a, Prof. Dr. Nazire AFŞAR'a, Doç. Dr. Muhteşem GEDİZLİOĞLU'na, Doç. Dr. A. Kemal ERDEMOĞLU'na ve Uzm. Dr. B. İrem TİFTİKÇİOĞLU'na;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, beni her zaman yüreklendiren ve geliştiren; her biri çok özel insan ve iyi birer nörolog olan başta Dr. Damla KIZILTAN ÇELİK olmak üzere tüm sevgili asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimi gibi zorlu bir süreci keyifle yapmamı sağlayan, böyle yoğun ve yorucu bir tempoda her sabah işe gelmenin zorluğunu unutturan, her zaman bana yardımcı olan DEÜTF Nöroloji AD sekreteri Tülay EFE'ye, poliklinik sekreterleri Hilal GENÇOĞLU'na ve Seda BARUT'a, Nörofizyoloji Laboratuvarı teknisyenlerine, servis hemşirelerine ve personellerine;

Eş olmanın; hayatın her anını paylaşmak, birlikte omuzlamak olduğunu gösteren, sevgisi ve sabrıyla hep benim yanımda yer alan eşim Dr. Duygu ASLAN KUNT'a;

Ve attığım her adımda en büyük destekçilerim olan sevgili anneme, babama ve kardeşime;

Sonsuz teşekkürler, iyi ki varsınız.

Dr. Refik KUNT - 2013

ÖZET

İskemik İnme Etiyolojisinin Belirlenmesinde Konvansiyonel ve Modern Yöntemlerin Karşılaştırılması

Dr. Refik Kunt

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Amaç:

Çok geniş heterojenite gösteren iskemik inmede etiyolojinin doğru ve hızlı bir şekilde ortaya konması, akut dönemde gerekli tedavi ve girişimlerin yapılabilmesi için esas noktayı oluşturduğu gibi, inme tekrarına karşı sekonder korunma stratejilerinin de doğru biçimde planlanmasını sağlar. Günümüz teknolojisiyle yapılan tanı çalışmalarında, iskemik inme olgularının yaklaşık yarısında birden fazla etiyolojinin varlığı gösterilmiştir. Klasik sınıflama sistemleri iskemik inmeyi birkaç alt tipe ayırır ve birden fazla etiyolojik faktörün hangisinin daha ağırlıklı rol oynadığı konusunda fikir vermez. Bu nedenle bu gruptaki hastalar “nedeni saptanamayan” kategorisine ayrılır. Daha yeni tasarlanmış web-tabanlı yarı otomatize sistemler ise hastaya ait verileri kanıtların ağırlığına göre analiz eder ve en olası nedensel mekanizmayı ortaya koyar. Bu çalışmanın amacı; geleneksel yöntem olan TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) sistemi ile daha yeni CCS (Causative Classification of Stroke) sistemini kullanarak; iskemik inme sınıflaması yapan değerlendiriciler arasındaki uyumu araştırmaktır. Bunun için hem inme konusunda deneyimli uzmanlar (inme nörologları), hem de genel nöroloji pratiği içinde inme hastası izleyen daha deneyimsiz uzmanlar (genel nörologlar) çalışmaya katılmıştır. Deneyimsiz değerlendiriciler ile deneyimli değerlendiriciler arasındaki uyumun CCS ile artacağı; bunun yanı sıra CCS ile saptanan “nedeni saptanamayan” grubun, TOAST ile karşılaştırıldığında daha az oranda bulunacağı varsayılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İnme Ünitesine ardı sıra yatan 50 akut iskemik inme hastası alındı. Her hastanın hem TOAST hem de CCS’ye göre alt tiplemesi yapıldı. Hastaları izleyen sabit ekip tarafından oluşturulan bu tanımlar ‘referans görüş’ olarak kabul edildi. İki inme nöroloğu ve iki genel nörolog, birbirlerinden bağımsız değerlendirme yapmak üzere çalışmaya katıldı. Değerlendiriciler için her hastaya ait ayrıntılı dosya

hazırlandı. Hasta dosyaları 10 olguluk klasörler halinde ayrıldı ve her değerlendiriciye orijinal TOAST yayını ile birlikte gönderildi. Değerlendiricilerden, kriterlere tamamen sadık kalmalarının önemi belirtilerek TOAST sınıflamasına göre 5 alt tipten birini formda işaretlemeleri istendi. Elli olgu tamamlandıktan sonra en az iki ay ara verildi ve olgu numaraları değiştirildi. Bu arada, değerlendiricilere CCS sistemine ilişkin yayınlar gönderildi. İnternet sayfasından eğitim vakalarının testleri yaptırıldı ve daha sonra yine internet üzerinden her bir araştırmacının sertifikası istendi (<http://ccs.martinos.org>). Sertifikasyon belgeleri alındıktan sonra CCS'ye göre değerlendirilmek üzere olgular farklı klasörler ve numaralarla tekrar gönderildi. Bütün veriler toplandıktan sonra her bir araştırmacının hem TOAST hem de CCS sistemine göre referans görüşle olan uyumu değerlendirildi. Bunun dışında; ikili olarak genel nörologların, ikili olarak inme nörologlarının ve nihayet dördü olarak bütün değerlendiricinin uyumuna bakıldı. Verilerin istatistiksel analizi "SPSS 15.0 for Windows" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değerlendiriciler arası güvenilirlik kappa (κ) istatistiği kullanılarak belirlendi. κ değeri $> 0,80$ ise 'mükemmel' uyum, 0,61–0,80 arasında ise 'güçlü' uyum, 0,41–0,60 arasında ise 'orta' derecede uyum olarak kabul edildi. İkiden fazla değerlendiricinin çoklu uyum analizi için Fleiss kappa kullanıldı.

Bulgular:

İki inme nörologunun referans görüşle uyumu TOAST sınıflaması için güçlü bulundu. Kappa değerleri sırasıyla 0.77 (%95 CI 0.60–0.94) ve 0.67 (%95 CI 0.52–0.83) idi. Aynı değerlendiricilerin CCS sınıflamasına göre referans görüşle uyumu ise 5 alt tip için mükemmel olarak saptandı. Kappa değerleri sırasıyla 0.83 (%95 CI 0.68–0.99) ve 0.86 (%95 CI 0.71–1.02) idi.

İki genel nörologun referans görüşle uyumu TOAST sınıflaması için yine güçlü bulundu. Kappa değerleri sırasıyla 0.76 (%95 CI 0.60–0.91) ve 0.78 (%95 CI 0.61–0.94) idi. CCS sınıflamasında göre referans görüşle uyum ise 5 alt tip için bir değerlendiricide güçlü iken, diğer değerlendirici için mükemmel olarak saptandı. Kappa değerleri sırasıyla 0.70 (%95 CI 0.55–0.86) ve 0.89 (%95 CI 0.73–1.05) idi.

İki inme nörologunun kendi aralarındaki tanı uyumu; hem TOAST hem de CCS sınıflaması için güçlü bulundu. Kappa değerleri CCS için sırasıyla 0.61 (%95 CI 0.45–0.77) ve 0.78 (%95 CI 0.62–0.94) idi.

İki genel nörologun kendi aralarındaki tanı uyumu; hem TOAST hem de CCS sınıflaması için güçlü bulundu. Kappa değerleri sırasıyla 0.64 (%95 CI 0.48–0.80) ve 0.75 (%95 CI 0.60–0.91) idi.

Son olarak; dört değerlendiricinin tümü ele alındığında, TOAST sınıflaması için uyum orta düzeyde idi. Kappa değeri 0.59 (%95 CI 0.52–0.65) idi. Aynı değerlendirme CCS sınıflaması için yapıldığında uyum güçlü idi. Kappa 0.75 (%95 CI 0.68–0.81) değerine yükseldi.

Referans görüşün de katıldığı 5 değerlendiricinin yaptığı toplam 500 değerlendirmede , “nedeni saptanamayan” olgu sayısı TOAST sınıflamasında 73 (%29.2) iken CCS sınıflamasında bu gruptaki olgu sayısı 54 (%21.6) idi.

Sonuç:

TOAST ile karşılaştırıldığında, CCS sınıflaması hem inme nörologlarında hem de genel nörologlarda uyumu artırdı. CCS sınıflamasıyla ‘nedeni saptanamayan’ grupta %7.6 oranında düşüş görüldü.

Anahtar kelimeler:

Akut iskemik inme, etiyolojik sınıflandırma, CCS, TOAST

ABSTRACT

Comparison of Conventional and Modern Methods in Determination of Etiology of Ischemic Stroke

Background and Purpose:

Ischemic stroke is a heterogeneous disease and it is the crucial issue to make a rapid and accurate assessment of the etiology not only for the treatments and interventions in acute phase, but also to settle a strategy for secondary prevention. Diagnostic investigations performed with high technology reveal that there is more than one causal explanation in almost half of the patients with ischemic stroke. Conventional classification systems differentiate several subgroups of ischemic stroke without any suggestion of a predominant etiological factor. Recently designed web-based, semi-automated systems allow a decision making algorithm to assign the most likely causative mechanism. The aim of this study is to establish the inter-rater reliability in determination of subtypes of ischemic stroke; using the conventional method TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) and the new method CCS (Causative Classification of Stroke) system. Two stroke neurologists, and two general neurologists participated. It has been assumed that, CCS would demonstrate higher inter-rater agreement in addition to lower subgroup of undetermined cases, compared to TOAST classification.

Methods:

Fifty ischemic stroke patients admitted consecutively to stroke unit at University Hospital of Dokuz Eylül University, included for the study. Subtype determination has been performed by study investigators using both TOAST and CCS methods, and this diagnosis has been accepted as “gold standard”. Two stroke neurologists, and two general neurologists took part in the study to assess independently the same patients first according to TOAST, then to CCS system, through the records of patients containing detailed history, laboratory and radiological findings. Before assessment according to CCS, all raters were required to be certified by the web-based system (<http://ccs.martinos.org>). After the collection of all data, statistical analyses was performed using “SPSS 15.0 for Windows”. Agreement between investigators was measured by kappa statistic. Values were interpreted as moderate (0.41–0.6), good (0.61–0.8), or excellent (0.81–1).

Results:

There was good agreement between two stroke neurologists and gold standard using TOAST system. Kappa values were 0.77 (%95 CI 0.60–0.94) and 0.67 (%95 CI 0.52–0.83) respectively. Same raters performed excellent agreement using CCS for 5 subtypes, Kappa values were 0.83 (%95 CI 0.68–0.99) and 0.86 (%95 CI 0.71–1.02) respectively.

The agreement between two general neurologists and gold standard, using TOAST system was good. Kappa values were 0.76 (%95 CI 0.60–0.91) and 0.78 (%95 CI 0.61–0.94) respectively. According to CCS, while one rater performed excellent agreement for 5 subtypes, kappa 0.89 (%95 CI 0.73–1.05), the other performed good agreement. Kappa value was 0.70 (%95 CI 0.55–0.86).

The inter-rater agreement of two stroke neurologists was good both by using TOAST and CCS. Kappa values were 0.61 (%95 CI 0.45–0.77) and 0.78 (%95 CI 0.62–0.94) respectively.

The inter-rater agreement of two general neurologists was good both by using TOAST and CCS. Kappa values were 0.64 (%95 CI 0.48–0.80) and 0.75 (%95 CI 0.60–0.91) respectively.

Finally, all four raters performed moderate agreement using TOAST system. Kappa value was 0.59 (%95 CI 0.52–0.65). The agreement was good for CCS and kappa value was 0.75 (%95 CI 0.68–0.81).

Five raters (including gold standard) performed 500 etiologic stroke subtype designations. There were 73 cases (29.2%) of undetermined group assigned by TOAST system. This category was decreased to 54 cases (21.6%) when used CCS.

Conclusions:

CCS improved inter-rater agreement compared to TOAST system, both for stroke neurologists and general neurologists. The proportion of undetermined group was decreased (7.6%) when used CCS.

Keywords:

Acute ischemic stroke, etiologic classification, CCS, TOAST

1. GİRİŞ VE AMAC

İskemik inme alt tipinin belirlenmesi, etiyolojik faktörlere yönelik tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulması açısından büyük önem taşır (1,2).

Geleneksel sınıflama sistemlerinden olan ve yaklaşık yirmi yıldır önemini hiç kaybetmeden kullanılan TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) , iskemik inmeyi 5 ana alt tipe ayırır (3). Ancak birden fazla etiyolojik neden olduğunda, hangisinin daha ağırlıklı rol oynadığı konusunda fikir vermez. Genellikle inme mekanizmasında birden fazla olası etiyoloji olduğu için, inme hastalarının yaklaşık yarısı TOAST sistemi tarafından ‘nedeni saptanamayan’ gruba atanır (3,4). Modern sınıflandırma sistemlerinden CCS (Causative Classification of Stroke), Harvard Üniversitesi tarafından tasarlanmış, internet bağlantısı ile herkesin ulaşımına açık, yarı otomatik bir sınıflama sistemidir (4). CCS’nin esas hedefi TOAST sisteminin kısıtlılıklarını azaltmak ve sınıflandırılmayan grup oranını düşürmektir. Ayrıca inme ile ilgili özellikleri yorumlarken klinisyenler arası dil birliğini sağlayarak inme sınıflandırmasında değerlendiriciler arası güvenilirliği artırmak amacıyla geliştirilmiştir (3,4,5).

Bu çalışmanın amacı; geleneksel sınıflandırma sistemi olan TOAST ile modern CCS sistemini kullanarak; iskemik inme sınıflaması yapan değerlendiriciler arasındaki uyumu araştırmaktır. Bunun için hem inme konusunda deneyimli uzmanlar (inme nörologları), hem de genel nöroloji pratiği içinde inme hastası izleyen deneyimsiz uzmanlar (genel nörologlar) çalışmaya katılmıştır. Deneyimsiz değerlendiriciler ile deneyimli değerlendiriciler arasındaki alt tip ataması uyumunun CCS ile artacağı ve CCS sisteminde ‘nedeni saptanamayan’ grubun, TOAST ile karşılaştırıldığında daha az oranda bulunacağı varsayılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnmenin Tanımı ve Genel Kavramlar

İnme, santral sinir sisteminde iskemi ya da hemorajinin neden olduğu akut nörolojik bir disfonksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) inmeyi beyinde vasküler nedenlere bağlı hızla gelişen, 24 saatten uzun süren (veya 24 saatten önce ölüme yol açan), serebral fonksiyonların fokal ya da global kaybına ait belirti ve bulgularla karakterize klinik tablo olarak tanımlamıştır. Bu tanım serebral infarkt, primer intraserebral kanama (PİK) ve subaraknoid kanama (SAK) olgularını içerirken, subdural ve epidural hemorajiler, enfeksiyon veya tümöre bağlı infarkt ve hemorajiler sınıflamaya girmemektedir (6). Patolojik süreç; damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış veya diğer kan içeriğindeki değişiklikler, ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda gelişir (7).

Serebral infarkt tüm dünyadaki en yaygın inme tipidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ARIC Çalışması'nda inme olgularının %83'ünde iskemik inme, %10'unda PİK ve %7'sinde SAK mevcuttur (8). Almanya'da Enlarken İnme Projesi'nde olguların %78.5'inde serebral infarkt, %13.6'sında PİK ve %3.4'ünde spontan SAK saptanmış ve %4.5'inde tip belirlenememiştir (9). Türkiye'de Kumral ve ark (10), 1991 ve 1995 yılları arasında ilk kez inme geçiren ardışık 2000 hastayı prospektif olarak değerlendirmişler ve olguların %77'sinde iskemik inme, %19'unda PİK ve %4'ünde SAK olduğunu bildirmişlerdir. Yine Türkiye çalışmasında 40 yaş altı genç inmelilerde iskemik inme oranı %75, hemorajik inme oranı %25 bulunmuştur (11).

Geleneksel olarak; inmeye bağlı nörolojik defisit 24 saat içinde düzeliyorsa geçici iskemik atak (GİA), GİA semptomları 24 saati aşıyor ancak en geç 21 günde tamamen düzeliyorsa reversibl iskemik nörolojik defisit, klinik tabloda üç hafta sonra büyük oranda düzelme olmasına rağmen yine de tam iyileşme olmaz ise minimal iskemik nörolojik defisit adı verilen zamansal süreçler mevcuttur (12). Ancak bu tanımlamaların sadece temporal özelliklerine bakılarak ayrı antiteler olarak görülmesinin karmaşaya yol açtığı düşünülmüş ve GİA çalışma grubu tarafından yeni bir tanımlama oluşturulmuştur. Buna göre zaman kriterinden çok, doku patolojisinin esas alınması gerektiği ileri sürülmüştür. Görüntüleme

kliniği açıklayan yeni bir infarkt saptanmışsa, süre ne olursa olsun, olay GİA değil, iskemik inmedir. Zaman kriterinin kısaltıldığı ve infarktın kesin olarak dışlandığı yeni tanım önerisine göre GİA; akut infarkt bulgusunun olmadığı, klinik semptomların bir saatten kısa sürdüğü, fokal serebral ya da retinal iskemiye bağlı nörolojik disfonksiyondur (13,14).

İnme, tıptaki tüm gelişmelere rağmen en önemli sağlık sorunlarından birisidir. ABD’de ölüm nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer alır ve şiddetli, uzun süreli dizabilitenin önde gelen nedenidir. Batı ülkelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar yılda milyonda 2000 kişinin inme geçirdiği ve milyonda 666 kişinin inme nedeni ile öldüğünü göstermektedir (15). ABD’de 45 saniyede bir inme olgusu gelişmektedir ve her yıl yaklaşık 700000 kişi inme geçirmektedir. Bunların 500000’i ilk atak, 200000’i rekürren ataklardır (16). İnme ayrıca erişkinlerde özürlülüğün başta gelen nedenidir. ABD’de değerlendirilen inme hastalarının her yıl yaklaşık %30’ u günlük aktivitelerini yerine getirmek için yardıma ihtiyaç duyarken, %20’ si ambulasyonu yardım ile yerine getirmekte ve %16’ sı bakım hastanelerine yerleştirilmektedir (17). Bu da inmenin insani ve maddi boyutunun yüksek olduğunu göstermektedir. Bakım gereksiniminin doğrudan etkisi, çalışma gücü kaybının dolaylı etkisi göz önünde bulundurulduğunda, yıllık ekonomik maliyetin yüksek olduğu görülmektedir. İnme, gelişmiş ülkelerde hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yere sahiptir. ABD’de 2007 yılında inme ile ilişkili tahmini doğrudan ve dolaylı maliyetin 62.7 milyar dolar olduğu öngörülmüştür (16). Almanya’da ise 2004 yılında, ilk kez geçirilen iskemik inmenin yasal sağlık sigortasına toplam finansal yükü 7,1 milyar euro olarak hesaplanmıştır (18).

Son yıllarda değiştirilebilir risk faktörlerinin daha iyi tanınması ve kontrol edilmesi, bunun yanı sıra toplum bilincinin ve farkındalığının artması ile inme oluşma sıklığında azalma olmuştur. İnme nedeniyle ölüm oranı da, tıbbi tanı olanaklarının artması ve tedavi seçeneklerinin değişmesiyle azalma göstermiştir. ABD’de 1993’den 2003 yılına kadar olan düşüşün %0.7 kadar olduğu açıklanmıştır (19). ABD’de yapılan 2003 yılında her 15 ölümden birinin inme sonucu olduğu ve bu ölümlerin yaklaşık %50’sinin hastane dışında daha hastaneye gelmeden gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada toplam inmeli hastalarda ölüm oranı %54.5 olarak bildirilmiştir (20). İnmeli hastaların prognostik verilerini içeren çalışmalarda olguların %25’i tam iyileşme gösterirken, %15’i ölmekte, %30’u hafif nörolojik semptomlarla, %15’i orta ve %15’i ağır semptomlarla yaşamlarına devam etmektedir (19,20).

Vasküler (%95)			Nonvasküler (%5)
Beyin İnfarktı (%80)	Nonateromatöz Hastalık (%5)	Hiperkoagülasyon (%5)	Tümör (%90) Hipoksi (%10)
Ekstra ve intrakranial arterlerin oklüziv ateromatöz hastalıkları (%45)	Endarterektomi sonrası tromboz, emboli, restenoz		
Penetran arterlerin küçük damar hastalıkları (%25)	Anevrizma		
Kardiak kökenli emboli (%6–23)	Disseksiyon		
	Elongasyon, Tortiyozite		
	Serebral Arterit		
	Fibromusküler Displazi		
Hemorajik inme (%20)	Nontravmatik subaraknoid kanama (SAK) bağlı vazospazm (%4)	Venooklüziv hastalık (%1)	
Primer İntraserebral Hemoraji (%15)	Rüptüre Anevrizma (%75–80)		
Hipertansif Hemoraji (%40–60)	Vasküler Malformasyon (%10 – 15)		
Amiloid Anjiopati (%15–25)	Anevrizma Dışı SAK		
Vasküler Malformasyonlar (%10–15)			
İlaçlar (Antikoagulan vb)			
Kanama bozuklukları (%1’den az)			

Tablo 1: İnme Etiyopatogenezinde Rol Oynayan Faktörler

2.2. İnmenin İnsidansı ve Prevalansı

İnme insidansı; belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnsidans çalışmalarında ideal sonuçlar elde etmek için; inmenin tanımı iyi yapılmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, ilk atak olmalı, yaşlara göre insidans incelenmeli ve inceleme kayıtları iyi tutulmalıdır.

Yaşlanma inme için en önemli bağımsız risk faktörüdür. Ellibeş yaş üzerinde her 10 yıl için inme oranı iki kattan fazla artış gösterir. Northern Manhattan İnme Çalışmasında 20–45 yaşları arasındakilerde ve 45 yaş üzerindekiilerde inme insidans oranları karşılaştırılmış ve toplam insidans oranının yaşla birlikte arttığı belirtilmiştir (21). Seksenbeş yaş

üzerindekilerde inme insidansı 1000'de 17.9 ile 64.1 arasında değişmektedir. ERMANCIA çalışmasında 85 yaş altındakiler ve 85 yaş üzerindekilerde inme insidans oranları karşılaştırılmıştır. Seksenbeş yaş ve üzerindekilerde ilk kez geçirilen inme yıllık insidansı 100.000'de 1820 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada 85 yaş üzerindekilerde 30 günlük olgu mortalite oranları iki kat daha yüksektir (%8'e karşı %22) (22).

Genç yaşlarda inme insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir; ancak bu durum ileri yaşlar için geçerli değildir. Erkek/kadın oranı 55–64 yaşlarında 1.25; 65–74 yaşlarında 1.5; 75–84 yaşlarında 1.07 ve 85 yaş ve üzerindekilerde 0.76 olarak bildirilmiştir (16).

Howard ve ark (23). yaptıkları prevalans çalışmasında ABD'de 13 milyon kişide sessiz serebral infarkt bulunduğunu ve bunun 54–64 yaş grubunda %11 oranında, 65–69 yaş grubunda %22, 70–74 yaş grubunda %28, 75–79 yaş grubunda %32, 80–85 yaş grubunda %40 ve 85 yaş üstündekilerde %43 oranlarında rastlandığını açıklamışlardır.

Bugüne değin yapılmış birçok çalışma ile ırk - etnisitenin inme epidemiyolojisi üzerinde rolü olduğu belirtilmiştir. Bunun nedenleri açık değildir. ABD'de siyahlarda yıllık inme insidans oranlarının beyazlardan 1.7–3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24). ABD'de en yüksek inme insidansı ve mortalite hızları siyah ırkda görülür. Japon ve Çinlilerde de yüksek inme (özellikle intraserebral kanama ve intrakranyal ateroskleroz) insidansı bildirilmiştir (24,30). Sosyoekonomik faktörler ırka bağlı değişikliklerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Beyazlarla karşılaştırıldığında inmenin yol açtığı ölüm oranları siyahlarda daha yüksektir. İnsidans oranları siyah erkeklerde beyaz erkeklere göre 1.5 kat, siyah kadınlarda ise beyaz kadınlara göre 2–3 kat fazladır (26). İnme insidansındaki bu artış hipertansiyon, diyabet gibi bazı risk faktörlerinin o toplumlarda daha yüksek prevalansda görülmesi ile açıklanmaktadır (29).

2.3. İnme İçin Risk Faktörleri

Bireysel ya da çevresel bazı özellik ve koşullar, iskemik inme riskini artırır. Risk faktörleri farklı yollarla inme oluşumunu hazırlayabilir. Bu nedenle, birden fazla risk faktörü olan kişilerde inme riski daha yüksektir. İleri yaş ya da genetik yatkınlık gibi önlenemez durumlar bir yana bırakılırsa bu risklerin tanınması, inme için öneminin belirlenmesi ve

giderilmesi, akut inme sonucu gelişen beyin hasarını minimale indirme girişimlerinden doğal olarak daha kolay ve etkilidir (28).

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
a) Yaş	a) Hipertansiyon
b) Cinsiyet	b) Sigara içimi
c) Irk / Etnik Özellikler	c) Diabetes mellitus
d) Aile Öyküsü	d) Dislipidemi
e) Genetik	e) Atrial fibrilasyon
	f) Aseptomatik karotis stenozu
	g) Orak Hücreli Anemi
	h) Postmenapozal hormon tedavisi
	i) Oral kontraseptifler
	j) Fiziksel inaktivite
	k) Obezite ve vücut yağ dağılımı

Tablo 2: İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması (25)

2.3.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

İnmenin değiştirilemez risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü ve genetik olarak beş madde altında belirtilse de son yıllarda 2500 gramdan düşük doğum ağırlıklı olmanın da bir risk faktörü olduğu açıklanmıştır (31).

1) Yaş: Yaşa göre inme insidansının, dekad artışı ile progresif bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Örneğin 15–45 yaş aralığında inme oranı 0.1–0.3/1000 kişi/yıl; 75–84 yaş aralığında ise 12–20/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir. Yaşa bağlı en fazla inme oranı Japonya, Rusya ve Ukrayna'dadır. Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 ve üstü yaşlarda toplam inme insidansı 4.2–6.5/1000 kişi/yıl olarak görülmektedir. Ellibeş yaş üzerinde her ardışık 10 yıl için inme oranı iki kattan fazla artış gösterir (20). Yaşın inme sonrası fonksiyonel yeterliliği olumsuz yönde etkilediğini bildiren çalışmaların yanında, fonksiyonel iyileşme için tek başına belirleyici olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Sputtitada ve ark (32), yaşı fonksiyonel iyileşme için güçlü gösterge olarak kabul etmiş ve ileri yaşın hastalarda daha fazla dizabiliteye neden olduğunu ve rehabilitasyonu olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir.

2) *Cinsiyet*: İnme erkeklerde kadınlara göre 75 yaşına kadar daha sık olarak gözlenir. Erkeklerde 55–64 yaş arası inme insidansı kadınlara göre 2–3 kat daha fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır. Kadınların yaşam süresi erkeklerden uzun olduğu için inme nedeni mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir (33).

3) *İrk / Etnik Özellikler*: ABD’de siyahlarda yıllık inme insidans oranlarının beyazlardan 1.7–3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24). Her yaş aralığında siyahlarda inme insidans oranlarının beyazlardan daha yüksek olduğu, ancak ırklar arası farklılığın özellikle 35–44 yaşlar olmak üzere gençlerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (30). Risk altındaki siyahlarda hipertansiyon, diyabet, sigara ve aşırı alkol kullanımı gibi inme risk faktörlerinin benzer yaşlardaki beyazlardan daha yüksek olduğu gösterilmesine karşın genç siyahlardaki insidans yüksekliğini yalnızca inme risk faktörlerinin dağılımı ile açıklamak doğru değildir (24).

Yaşa göre standardize edilmiş cinsiyete spesifik inme mortalite oranı Asyalı erkeklerde 100.000’de 44–102.6 iken, Avustralyalı beyaz erkeklerde bu oran yalnızca 19.3 bulunmuştur (34). İnme insidans oranındaki bu farklılıklar genellikle doğulularda hipertansiyon oranının yüksek, kan lipid düzeylerinin düşük olmasına bağlanmaktadır (35).

4) *Aile öyküsü*: Ailede, anne veya babada inme öyküsünün bulunması, artmış inme riski ile paralellik taşır. Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda bazı etmenler rol oynamaktadır. Bunlar, benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir. İskemik inme alt tiplerinin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü; büyük damar ateroskleroza ve küçük damar hastalığı için anlamlı risk faktörü iken kardiyembolik ve nedeni belirlenemeyen inme gruplarında böyle bir korelasyon gözlenmemiştir. İkizlerde yapılan çalışmalar genetik faktörlerin önemine dikkat çekilmiştir ve özellikle, tek yumurta ikizlerinde bağlantılı inme riski görülme şansı ayrı yumurta ikizlerine göre 5 kat arttığı saptanmıştır (36).

5) *Genetik*: Herediter dislipoproteinemiler gibi bazı kalıtsal hastalıklar ateroskleroz artışına neden olur. Ehlers-Danlos (özellikle tip IV) sendromu, Marfan sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı gibi kalıtsal hastalıklar aterosklerotik olmayan vaskülopatiler ile ilişkilidir. Ailesel atriyal miksomal, herediter kardiyomiopati, herediter kardiyak iletim hastalıkları inmeye neden olabilir. Protein C, protein S, antitrombin eksikliği inmeye neden

olan kalıtsal hematolojik nedenlerdir. Daha nadir görülen mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri epizodları içeren MELAS, Fabry hastalığı, homosisteinüri inmeye neden olur (37). Çalışmalarda Faktor V Leiden ARG 506 Gln, MTHFR C677T, protrombin G20210A, Angiotensin konverting enzim insersiyon/delesyon inme için risk faktörü bulunmuştur (38).

2.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Günümüzde inmeden primer korunmada farklı kılavuzlarda belirtilmiş birçok değiştirilebilir risk faktörü vardır. Bunların içinde iyi kanıtlanmış ve desteklenmiş olanlarının kapsamlı şekilde ele alındığı 2011 yılına ait AHA/ASA Kılavuzunda bu riskler on bir başlık altında toplanmıştır (27).

1) Hipertansiyon: JNC 7 (Joint National Committee on Prevention) konsensusuna göre kan basıncı değerleri < 120/80 mmHg ise normal, 120–139 / 80–89 ise prehipertansiyon ve $\geq$ 140/90 ise hipertansiyondur (39). Hipertansiyon (HT) inme riskini 3–4 kat artırır ve inme risklerinin %35-50'sini oluşturur. İnme ölümlerinin %51 HT nedeniyle (40). İnterheart Study ve İnterstroke Study verilerine göre, eğer toplumda HT olmaz ise inme riskinin %34,6 azalabileceği tahmin edilmiştir (41).

Bugüne kadar yapılan araştırmaların değerlendirmesi sonucu hem iskemik hem de hemorajik inmeden primer korunmada, her yaş grubunda hipertansiyon en önemli, değiştirilebilir, iyi kanıtlanmış bir major risk faktörüdür (Sınıf I, Kanıt düzeyi A) (25). Yirmiüç randomize çalışmanın metaanalizinde kan basıncının düşürülmesi ile inme riskinin %32 azaldığı görülmüştür (42). Kan basıncında 5–6 mmHg sistolik, 2–3 mmHg diastolik düşüş bile inme oranını %40 oranında azaltır (27).

İnmeden primer ve sekonder korunmada kullanılacak antihipertansif ilacın önemi yoktur. Temel hedef kan basıncının belirlenen hedeflerde olmasıdır (27). AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre yaşam tarzı değişiklikleri ve kan basıncı < 140/90 mmHg olmalı, ayrıca diyabet, kronik böbrek hastalığı varsa kan basıncı < 130/80 olmalıdır (Sınıf I, Kanıt düzeyi A) (25).

2) Sigara: Hem iskemik hem de hemorajik tipte SVH için; hipertansiyon, kalp hastalığı ya da hiperlipidemi kadar olmasa da bağımsız risk faktörüdür. Çeşitli mekanizmalarla bu riski

artırır. Ateroskleroza hızlandırır, oksidasyon mekanizmalarıyla ve hipertansiyona yol açarak damar direncini artırır. Major etkilerinin dışında sigara ayrıca fibrinojen düzeyini artırarak ve trombosit agregasyonunu aktive ederek hiperviskoziteye yol açar ve koagülabiletiyi artırır (43). Erişkinlerin ortalama %25'i aktif içicidir (Türkiye'de %44; %63 erkeklerde, %24 kadınlarda) (27). İskemik inme riskini 1.9 kat, SAK riskini 2–4 kat artırır. İntraserebral hemoraji için yeterli kanıt yoktur. Sigaranın bırakılmasıyla yıllık 60000'den fazla inme olayının önüne geçilebilmektedir. Sigarayı bırakan insanların inme riski 5–10 yıl sonra sigara içmeyenlerle aynı seviyeye inmektedir (43). AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre sigaraya başlanmamalı ve sigara içimi kesin durdurulmalı (Sınıf I; Kanıt düzeyi B) ayrıca çevresel sigara kullanımından uzak durulmalıdır (Sınıf IIa; Kanıt düzeyi C) (25).

3) *Diabetes Mellitus*: İskemik inme için bağımsız risk faktörüdür. İskemik inme riskini 1.8–6 kat artırır (25). İnmelerin 1/5'inde diyabet vardır. Diyabet proaterojenik risk faktörlerinin ve aterosklerozun prevalansını artırarak inmeye zemin hazırlar (27). Diyabete hipertansiyon eşlik ediyorsa antihipertansif tedavi ile inme rölatif risk azalması ASCOT çalışmasında %25, HOPE çalışmasında %33 ve UKPDS çalışmasında %44 olarak bulunmuştur (44,45,46). Diyabete hiperlipidemi eşlik ediyorsa inme rölatif riski artar. Statin tedavisi ile risk azalması HPS'de %24, TNT'de %40 ve CARDS'da %48 olarak bulunmuştur (47,48,49). AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre diyabette diyet, egzersiz yapılmalı, HbA1C < 6.5, kan basıncı < 130/80, LDL<100 mg/dl olmalı (Sınıf I, Kanıt düzeyi A) ayrıca kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı varsa LDL<70 mg/dl olmalıdır. Fibrat monoterapisi uygulanabilir (sınıf IIb, kanıt düzeyi B), ancak statine fibrat eklenmesinin inme riskine yararı olmadığı belirtilmiştir (sınıf III, kanıt düzeyi B) (25,27)

4) *Dislipidemi*: Önceleri inmede kardiyovasküler hastalıklar kadar ön planda olan bir risk faktörü değilken son dönemde yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalar LDL, HDL ve trigliserid düzeylerinin özellikle aterotrombotik inme riski oluşturduğunu göstermiştir (25,27). Yüksek HDL, özellikle hipertansiyonu veya koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda inme riskini %50'ye yakın azaltmaktadır (50). İzole HDL düşüklüğü ise inme için risk değil ama koroner arter hastalığı için risktir (51). Ancak aterojenik dislipidemi yani HDL düşüklüğü (<40 mg/dl) ile beraber trigliserid yüksekliği (>150 mg/dl), kardiyovasküler risk ve inme için bağımsız prediktördür (52).

Dislipidemisinin diğerk bir göstergesi ApoB/apoA1'dir. ApoB LDL'nin, apo A1 ise HDL'nin primer apolipoproteinleridir. AMORIS çalışmasında bu oran klinik pratikte LDL ile ilişkili aterosklerotik hastalık için, inme dahil, en iyi indeks olarak bulunmuştur. (LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarından daha iyi) (53). ApoB / apoA1 oranı 70 yaş üzerinde inme riskinin belirleyicisidir. Yüksek apoB / apoA1 oranı intrakranial aterosklerotik stenoz için prediktif ancak ekstrakranial için değildir (54).

Hiperlipidemi tedavisinde 1987'den beri kullanılan statinlerin 1990'lı yıllardaki çalışmalara göre koroner arter hastalığında primer ve sekonder korumada yararı kesindir. Amerenco P ve ark. (55), 14 araştırmanın meta analizini yapmışlar ve LDL azalması ile inme ilişkisini göstermişlerdir. Miyokard infarktüsünden (MI) primer korunma çalışmalarında statin tedavisi için yapılan araştırmaların sonuçları incelendiğinde, statin tedavisi ile inme primer korunmasında rölatif risk azalması %11 olarak belirtilmiştir (56).

Statinlerin serebrovasküler ve kardiyovasküler olumlu etkilerinde, lipid düzeylerini düşürmeleri dışında pleitropik etkilerinin rol oynadığı düşünülmektedir (57).

AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre KAH veya diyabet gibi risk faktörleri varsa LDL hedef düzeyi statin tedavisi ile <100 mg/dl, yüksek riskde <70 mg/dl olmalıdır (Sınıf I, Kanıt düzeyi A). Fibrat, hipertrigliseridemi olanlarda verilebilir ama iskemik inme primer korumasındaki etkisi desteklenmiş değildir (Sınıf IIb, Kanıt düzeyi C). Niasin düşük HDL veya yüksek apoA olanlarda verilebilir ancak iskemik inme primer korumasındaki etkisi desteklenmiş değildir (Sınıf IIb, Kanıt düzeyi C). Diğer antilipidemik ilaçlar için de koruma değeri aynıdır (Sınıf IIb, Kanıt düzeyi C) (25,27)

5) *Atriyal Fibrilasyon (AF)*: Kardiyoembolik inmeler, iskemik inmelerin %20'sini, kriptojenik inmelerin %40'ını oluştururlar. Kardiyoembolik inmenin yaklaşık %50'sinde AF vardır. AF iskemik inme için major ve bağımsız risk faktörüdür; inme riskini 4–5 kat artırır (27). AF'de yıllık inme riski %3-5'tir. Her AF olgusunun inme riski aynı değildir. AF sürekli ya da paroksizmaldir. İnme, sol atriyum apendiksinde stazla oluşan trombüsten kaynaklanan embolizmle oluşur (58). AF valvüler veya nonvalvüler olabilir. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık, nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (NVAf). Atrial fibrilasyon en güçlü ve tedavi edilebilir inme nedenidir.

AF toplumun %1-2'sinde görülür. Yaşla prevalansı artmakta olup, 65 yaş üzerinde %1.5, 80 yaş üzerinde ise %5–15 oranlarında görülür (59).

Yeni Avrupa AF kılavuzunda bir önceki kılavuzda yer alan CHADS2 skoru yerine, inme açısından risk gruplandırmasını daha iyi yaptığı öne sürülen CHA2DS2-VASc risk skorlaması ön plana çıkarılmıştır.

CHADS2 skoru		CHA2DS2-VASc skoru	
Risk	Puan	Risk	Puan
Konjestif kalp yetersizliği veya Sol ventrikül disfonksiyonu	1	Konjestif kalp yetersizliği veya Sol ventrikül disfonksiyonu	1
Hipertansiyon	1	Hipertansiyon	1
Yaş > 75	1	Yaş > 75	2
DM	1	DM	1
İnme veya geçici iskemik atak	2	İnme/geçici iskemik atak/tromboemboli	2
		Vasküler hastalık (Geçirilmiş miyokart infarktüsü, periferik arter hastalığı veya aortik plak)	1
		Yaş 65–74	1
		Kadın cinsiyet	1
Toplam	6	Toplam	9

Tablo 3: AF’de inme risk gruplandırması için yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri

Akılda tutulması ve kullanılması daha kolay olan CHADS2 skoru 0, 1, 2, 3 olan hastalarda yıllık düzeltilmiş inme oranları sırasıyla ortalama %1.9, %2.8, %4 ve %5.9 olarak bildirilmektedir. CHA2DS2-VASc skoru ise konuya biraz daha ayrıntılı yaklaşmakta, skoru 0, 1, 2, 3 olan hastalarda yıllık düzeltilmiş inme oranlarını sırasıyla ortalama %0, %1.3, %2.2 ve %3.2 olarak belirlemektedir. CHADS2 skorunda ortalama yıllık inme riski %4–9 arasındaki hastalar 2 ile 4 arası risk skoruna karşılık gelirken, CHA2DS2-VASc skorunda benzer inme riski 4–7 arası skorlarda olmaktadır. Bu yeni skorlamada, skoru ≥ 2 olan her hastaya oral antikoagülan tedavi önerilmektedir (60). AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre (25,27) 65 yaş üzeri hastalarda AF için aktif tarama (nabız, EKG, holter) gerekir (Sınıf IIa; Kanıt Düzeyi B). Klinik ve ekokardiyografik olarak herhangi bir kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 65 yaş altındaki AF’li hastalara antiagregan tedavi yeterlidir. 65 yaş üzeri ve risk faktörü (diyabet, hipertansiyon, sol ventrikül disfonksiyonu gibi) varsa veya 75 yaş üzeri ise antikoagülasyon yapılmalıdır (hedef INR 2–3) (Sınıf I; Kanıt Düzeyi A). Antikoagülasyon yapılamıyorsa düşük ve orta riskde ASA (Sınıf I; Kanıt Düzeyi A); yüksek riskte dual antiplatelet tedavi (ASA ve Klopidoğrel beraber) (Sınıf IIb; Kanıt

Düzeyi B) verilmelidir. AF ve kapak hastalığı varsa antikoagülasyon uygulanmalıdır (hedef INR 2.5–3.5).

6) *Asemptomatik Karotis Stenozu:* Karotisin aterosklerotik stenotik hastalığı, ekstrakraniyal internal karotis arterde veya karotis bulbusundadır (27). Aterosklerozun önemli belirtilerinden olan fibröz plak, düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, lipid ve nekrotik materyalden meydana gelmiş bir oluşumdur (61). Semptomatik ile asemptomatik plak analiz edildiğinde, semptomatik plak demek için hastanın amorozis fugaks, GİA ve minimal engellilik ile geçirilmiş inme tarifi esas alınmıştır. Ülsere plak daha ziyade semptomatik gruptakilerde bulunmuştur (%31'e karşı %48; $p<0.001$) (62).

Altmış beş yaş üstü erkeklerde ve kadınlarda %50'nin üzerinde asemptomatik karotis stenozu görülme sıklığı sırası ile %7–10 ve %5–7'dir. Asemptomatik karotis stenozu oranı %50 – 99 arasında olan olguların yıllık ipsilateral inme geçirme riski %1–3.4 arasında bulunmuştur (63). Ayrıca stenoz %75' den az ise yıllık inme riski %1.3 iken, %75' den fazla ise yıllık kombine GİA ve inme riski %10.5 olup sıklıkla stenozu ipsilateral olarak meydana gelir (17). NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterektomi) çalışmasının verilerine göre birinci yılda iskemik inme geçirme riski %70–79 karotis arter darlığında %11 iken, %90 ve üzerindeki darlıkta bu risk %35'e varmaktadır. Karotis arter darlığına bağlı gelişen yıllık iskemik inme riski; darlığın ciddiyetine, plağın büyüklüğüne, morfolojisine ve semptom varlığına bağlıdır. Karşı tarafta karotis arter darlığı olması, eski iskemik inme ve GİA öyküsü bulunması risk artıran diğer faktörlerdir (64).

Tanı; duplex ultrasonografi, kontrastlı MRA (Manyetik rezonans anjiyografi), BTA (bilgisayarlı tomografi anjiyografi) ve DSA (dijital subtraksiyon anjiyografi) ile konabilir. Bunlardan Duplex Ultrasonografi ile birlikte kontrastlı MRA en sensitif (%100) ve spesifik (%85–90) olanıdır (65). Tanıda karotis üfürümünün sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (27).

Karotisin aterosklerotik hastalığının tedavi seçenekleri ilaç tedavisi, endarterektomi (KEA), anjioplasti ve stentdir. Semptomatik karotis hastalığında KEA'nın ve stentin olumlu etkileri kanıtlanmıştır ancak asemptomatik hastalarda ilaç tedavisi dışındaki seçeneklerin uygulanması daha kısıtlıdır (27).

AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre eşlik eden diğer aterosklerotik risk faktörlerin araştırılması ve tedavisi ile birlikte yaşam tarzı değişikliklerine dikkat edilmelidir

(Sınıf I; Kanıt düzeyi C). Revaskülarizasyon için öncelikle uygun hasta seçimi (komorbid hastalık, yaşam süresi vb) gereklidir (Sınıf I; Kanıt düzeyi C). Profilaktik KEA: 75 yaşın altındaki hastalarda Doppler’de $>70\%$, DSA’da $>60\%$ stenozda, merkezin başarısı morbidite ve mortalite açısından $<3\%$ ise yapılmalıdır (Sınıf IIa; Kanıt Düzeyi A). KEA yapılacak herkese, antiagregan tedavi önerisi yapılır (Sınıf I; Kanıt düzeyi C). Profilaktik stentleme: Doppler’de $\geq 70\%$, DSA’da $\geq 60\%$ stenozda veya Doppler’de $50-69\%$, MRA veya BTA’da $\geq 80\%$ ise yapılabilir ancak revaskülarizasyonun medikal tedaviye üstünlüğü net değildir (Sınıf IIb; Kanıt Düzeyi B). KEA için yüksek riskli hastalarda stent önerisi net değildir (Sınıf IIb; Kanıt Düzeyi C) (25,27).

7) *Orak hücreli anemi (OHA)*: Otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Ağır hemolitik anemi, ekstremiteler ve kemiklerde ağrılı vazo-oklusiv krizler, bakteriyel enfeksiyonlar ve inme dahil çeşitli organ infarktları görülür. İnme en sık çocukluk çağındadır (yılda 1%) ama TCD’de akım hızı > 200 cm/sn olanlarda bu oran $> 10\%$ ’dur. Yirmili yaşlarda inme prevalansı $10-11\%$ ’dir. Çoğunlukla sessiz infarkt vardır. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) çalışmasında, sık kan transfüzyonları uygulanan grupta inme riskinin 10% ’dan 1% ’e düştüğü gösterilmiştir (27,66).

AHA/ASA (2011) kılavuzunun (25,27) önerisine göre OHA’de 2 yaşından itibaren TCD takipleri yapılmalıdır (Sınıf I; Kanıt düzeyi B). Yüksek inme riski olanlarda (>200 cm/sn) transfüzyon tedavisi yapılmalı; hedef düzey Hb S’i $>90\%$ ’dan $<30\%$ ’a düşürmektir (Sınıf I; Kanıt düzeyi B). Erişkinlerde ek inme risk faktörleri varsa kılavuzlara uygun düzeltilmelidir (Sınıf I; Kanıt düzeyi B).

8) *Postmenapozal Hormon Tedavisi*: Postmenapozal dönemdeki hormon tedavisinin iskemik inme riskine etkisini araştıran çalışmalardan biri olan WHI (Women’s Health Initiative) randomize çalışmasında 55–79 yaş grubunda östrojen ve progesteron tedavisi alanlarla plasebo alanlar karşılaştırılmış ve tedavi alan grupta kardiyovasküler ve iskemik inme riskinde anlamlı artış saptanmıştır (67).

AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre hormon tedavisi (östrojen ve/veya progesteron) postmenapozal dönemde inme primer koruması için verilmemelidir (Sınıf III; Kanıt Düzeyi A). SERM (selektif östrojen reseptör modülatörü) grubu ilaçlar (raloxifen,

tamoksifen, tibolone) postmenapozal dönemde inme primer koruması için verilmemelidir (Sınıf III; Kanıt Düzeyi A) (25,27,68).

9) *Oral Kontraseptifler*: Oral kontraseptiflerin (OKS) kullanımının inme riskiyle ilişkisi, içeriklerindeki estrodiol miktarı ile ilişkili olarak trombositler ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek (F7, F8, F9, F10 ve F12'yi artırarak) tromboza eğilimi artırır. OKS'lerin iskemik inme riskini göreceli olarak 6–26 kat artırdıkları saptanmıştır. 1960–1999 yılları arası 16 çalışmanın meta analizinde inme riskinde 2.75 kat artış saptanmıştır (69). Özellikle 35 yaşın üzerinde bulunan ve hipertansiyon, sigara ve kardiyovasküler hastalık gibi risk faktörü bulunan kişilerde bu risk daha anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle özellikle 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilaçların son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok artırdığı, ilacın bırakılması ile riskin azalacağı belirtilmiştir (70).

AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre OKS'ler ek risk faktörleri (migren, sigara, tromboembolik olay öyküsü) olanlarda zararlı olabilir (Sınıf III; Kanıt düzeyi C). OKS'leri kullanmayı tercih edenler inme risklerine karşı agresif tedavi almalıdırlar (Sınıf IIb; Kanıt düzeyi C) (25,27).

10) *Fiziksel İnaktivite*: Orta derecede fiziksel aktivite (haftanın çoğu günlerinde 30–60 dakika hızlı yürüyüş eşdeğeri), kan basıncı, vücut ağırlığı ve nabız hızını düşürür; HDL-kolesterolu yükseltir; LDL-kolesterolü düşürür; platelet agregasyonunu azaltır; insülin hassasiyetini azaltarak glukoz toleransını düzeltir ve kardiyovasküler olay gelişme sıklığını belirgin şekilde azaltmaktadır. Lee ve ark (71) tarafından yapılan çalışmada fiziksel aktivitenin inme insidansını ve mortalitesini düşürdüğü belirtilmiştir. Fiziksel aktivitenin hem erkek hem de kadınlarda inme ve ölüm riskini %25–30 azalttığı gösterilmiştir (72).

AHA/ASA (2011) kılavuzu fiziksel aktivitenin artırılmasını (haftada en az 150 dakika) önermektedir (Sınıf I, Kanıt düzeyi B) (25,27).

11) *Obezite*: Vücudun aşırı yağlanması olarak ifade edilir. Vücut yağ oranının tam olarak belirlenmesi hem uzun zaman aldığından ve hem de çok masraflı olduğundan, obezitenin belirlenmesinde çoğu kez vücut ağırlığı kullanılmaktadır. DSÖ obeziteyi tanımlamaya yönelik beden kitle indeksini (VKİ) formüle etmiştir ve hastaların kilogram

cinsinden ağırlıklarının metre cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır (6). DSÖ obeziteyi BKİ'nin 30 veya üzerindeki değerlerde, abdominal obeziteyi ise bel ölçümünün erkeklerde 102 cm, kadınlarda 82 cm'nin üzerinde olması olarak tanımlamaktadır. Obezitenin inme için risk oluşturması diğer risk faktörlerini tetiklemesi ile olmaktadır (27).

AHA/ASA (2011) kılavuzunun önerisine göre aşırı kilolular ve obezler BKİ'i <25 ve bel çevresini de standardın altında tutup kan basıncını düşürmelidirler (Sınıf I, Kanıt düzeyi A). Kilo kaybı inme riskini azaltır (Sınıf IIa, Kanıt düzeyi B) (25,27).

2.4. Vasküler Anatomi

Beyin metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinim duyar.

2.4.1. Arteriyel Sistem

Beyin, arteriyel kan akımını kökenlerini arkus aortadan alan başlıca 4 arteriyel trunkusdan sağlar. Sağ ve sol internal karotid arterler (IKA) beynin ön kısmında anterior sirkülasyon olarak da adlandırılan karotis sistemi oluştururlar. Beynin arka kısmında ise sağ ve sol vertebral arterler birleşerek baziler arteri oluşturur ve posterior sirkülasyon olarak adlandırılan vertebrobasiller sistemi meydana getirirler (73).

2.4.1.1. Anterior Sirkülasyon

Ana karotid arter (AKA) solda doğrudan arkus aorta'nın dalı olarak çıkarken sağda ise trunkus brakiosefalikusun bir dalıdır. AKA, dördüncü servikal vertebra düzeyinde IKA ve Eksternal Karotis Arter (EKA) olarak iki dala ayrılır. EKA fasiyal yapılara dağılır. IKA karotid kanalda ilerleyerek orta kraniyal fossada kavernöz sinüs içinden geçerek durayı delip subaraknoid mesafede beynin yüzeyine optik kiazmanın lateralinde çıkar. Bu seyrini servikal, petrozal, kavernöz, serebral (supraklinoid) segment olmak üzere 4 segmentte tamamlamış olur. Ardından terminal dalları olan anterior serebral arter (ASA) ve orta serebral artere (OSA) bölünerek sonlanır (74,75,76).

ASA, IKA' den ayrıldıktan sonra optik sinir üzerinde seyrederek ve optik kiazmanın hemen önünde anterior kommunikan arter (AKoA) aracılığı ile karşı ASA ile birleşir. ASA, beş segmente bölünerek incelenebilir (A1-5). AKoA' e kadar olan proksimal parçası A1 segmentidir. Postkomminikan (distal ASA) A2 ve A3 segmenti birlikte asendan segment, A4

ve A5 ise horizontal segment olarak adlandırılır. ASA' in kortikal dalları, distal ASA' den ayrılan iki ana damar olan perikallozal ve kallozomarjinal arterler ve genellikle bunlardan orjinini alan sekiz kortikal daldır (77).

OSA, IKA' in en büyük dalıdır. İnsula'nın yüzeyine ulaşmak üzere frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler ve burada santral (perforan) ve kortikal dalları verir. Başlıca 4 segmenti vardır. M1 (sfenoidal) segment sfenoid kanala paralel ve posterior seyirli ve Lentkülostriat arterler (LSA) ile frontal ve temporal loblara giden küçük, erken kortikal dalcıkları verir. Medial LSA' ler derin OSA alanının daha medialini (lateral globus pallidus, medial putamen), lateral LSA' ler ise kapsüla internanın üst bölgesi (ön bacağı üst, genu ve arka bacağı ön bölgesi), lateral putamen, eksternal kapsül ve korona radiatanın üst beyaz cevherini sular (78,79). M2 (insular) segment insulada seyreder. M3 (operkular) segment frontal, parietal ve temporal operkulaların üzerinde seyreder ve sylvian fissürde sonlanırken, M4 segmenti (kortikal) sylvian fissürden çıkar, sulkus ve girusları izleyerek serebral hemisferlerin kortikal yüzeyine yayılır. Bu kortikal dallar, bir diğerine ve hemisferik borderzondaki ASA ve PSA' nın terminal uç pial damarlarının küçük arter ve arteriollerin anastomozlarına dal verirler. Kortikal arterlerden subkortikal ak maddeyi besleyen medüller perforan dallar (pial perforan) çıkar. Bu dallar end-arter özelliğinde olup derinde yan ventriküllere yönelirler (80).

2.4.1.2. Posterior Sirkülasyon

Vertebrobaziler sistem beynin üçte birini beslemektedir. Vertebral arter, subklavian arterin ilk dalıdır. Her bir vertebral arter, altıncı ile ikinci servikal vertebranın transvers foraminallerinden geçer ve yukarı doğru devam eder. Foramenler dışındaki parça V1, içindeki servikal parça V2 segmenti olarak adlandırılır. V3 segmenti, atlasın foramen transversarumundan çıkışından subaraknoid aralığa girene kadarki kısmıdır. Kafatasına foramen magnumdan girdikten sonra (V4 segmenti) pontomedüller sınırda birleşip baziler arteri (BA) oluştururlar. Bu birleşmeden önce anterior ve posterior spinal arter ile posterior inferior serebellar arter (PISA) dallarını verir (76,79).

Pons' un üst kenarına kadar devam eder ve ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri (PSA) oluşturur. Baziller arterin kısa ve uzun sirkumferansiyel (çevreleyici) ve perforan dalları vardır. Baziller arterin dalları kaudalden rostrale doğru olmak üzere anterior inferior

serebellar arter (AISA), oditer arter, pontin arterler, superior serebellar arter ve posterior serebral arterdir (76,79)

PSA, BA' in terminal bufirasyonunu oluşturur. Her bir PSA, IKA' nIn supraklinoid segmentinden gelen posterior komminikan arterle (PKoA) birleşir. PSA ıkışından, PKoA' e kadar olan kısım P1 segmentidir. PSA' in distalinden (P2 veya ambient segment) talamogenikulat arter ayrılır. Posterior koroidal arter, talamogenikulat arterden hemen sonra medial ve lateral dallar halinde PSA' den çıkar. Daha sonra PSA, dört adet kortikal dal verir (80).

2.4.1.3. Willis Poligonu

Sağ ve sol karotid sistemlerin hem birbirleriyle hem de vertebrobaziller sistemle anastomoz yapması ile oluşan ve optik kiazma, hipotalamusun kaidesi ve mezensefalonu çevreleyen bu poligonda; anterior kommnikan arter (AKoA) her iki anterior serebral arteri, posterior kommnikan arter (PKoA) ise internal karotid arteri PSA' a bağlar. Poligonu oluşturan arterlerden anterior ve posterior perforan arterler çıkar ve beyin parankimi içine penetre olurlar (80).

2.4.1.4. Arteriyel Anostomik Bağlantılar

Willis poligonu ve diğer anastomotik bağlantılarla bir arterde stenoz ya da oklüzyon oluşması durumunda o arterin sulama alanında sabit kan akımı sağlanabilir. İntrakraniyal anastomozlar; esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde serebellumda superior, anterior-inferior, ve posteriorinferior serebellar arterler arasında oluşur. Ekstrakraniyal-intrakraniyal anastomozlar iki gruptan oluşur. Birinci grup eksternal karotid arter ile oftalmik arter arasında, ikinci grup ise eksternalkarotid arterin meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasındadır. Ekstrakraniyal anastomozlar; Servikalde vertebral ve eksternal karotid arterler arasındadır (81).

2.4.2. Venöz Sistem

Serebral venler arterlerle birlikte seyretmez. Beyin parankiminden çıkan küçük venöz dallar pial pleksusu oluştururlar ve pleksustan büyük venöz damarlar çıkarak önce pia' da seyredip sonra subaraknoid aralıktan geçerek duramaterdeki sinüslere drene olurlar. Serebral venöz sistem genel olarak superfisial kortikal venler, derin serebral venler ve dural sinüsler olmak üç grup damardan oluşur (81,82).

Serebral korteks yüzeyel kortikal venlere, derin yapılar da derin venöz sisteme drene olurlar. Yüzeyel venöz sistemdeki en önemli yapılar transvers sinüse açılan Labbe veni ile superior sagital sinüse drene olan Trolard venidir.

İki önemli derin ven olan internal serebral ven ve bazal venin birleşmesi Galen venini oluşturur. Galen veni sinüs rektusa drene olur.

Serebellum venleri transvers sinüs, superior petrozal sinüs, sinüs rektus ve Galen venine açılır. Beyin sapının venleri transvers ve inferior petrozal sinuslerle birleşir.

Venöz sinüsler, durada bulunan ve venöz kanın sistemik dolaşıma katılmasını sağlayan kanallardır. En büyüğü superior sagital sinüştür. İnferior sagital sinüs Galen veni ile birleşerek sinüs rektusu oluşturur. Sinüs rektus konfluens sinüse açılır. Ayrıca konfluens sinüse superior ve inferior sagital sinüsler, transvers sinüs ve oksipital sinüs boşalır (81,82).

2.5. Serebral Metabolizma ve İnfarkt Oluşumu

Beynin metabolik ihtiyacı; yeterli glukoz ve oksijen içeren, süreklilik gösteren kan akımı ile sağlanır. Beyin dokusunda, vücudun diğer organlarında var olan yağ ve glikojen gibi diğer enerji kaynakları yoktur ve bu nedenle beyin iskemiye son derece hassastır. Beyin, vücut ağırlığının %2'lik kısmını oluşturmaya rağmen kardiyak atımın yaklaşık olarak %15'ini almaktadır. Tüm vücudun toplam oksijen kullanımının %20'si, glukozun ise %25'lik bölümü beyin tarafından tüketilmektedir. Serebral kan akımı (SKA) 100 gr beyin dokusu için normalde ortalama 50 ml/dk'dır. SKA, gri cevherde ortalama 70–80 ml/100 gr/dk iken beyaz cevherde 30 ml/100 gr/dk'dır (83). SKA azalmasının hücrelerde oluşturduğu değişiklikler zamana bağlı ortaya çıkmaktadır. Bölgesel SKA 20ml/100 gr/dk üzerinde olduğu sürece, beyin metabolizması ve fonksiyonlarında değişiklik olması beklenmez. SKA'nın global olarak yaklaşık 20 ml/100 gr/dk seviyesine düşmesi bilinç kaybı ve EEG'de dalga frekansında azalmaya yol açsa da, hücre ölümüne neden olmadan bir süre tolere edilebilmektedir. SAK; 18 ml/100 gr/dk seviyesine düştüğünde, iyonik hemostazda bozulma ile anaerobik metabolizma koşulları devreye girmekte, 15ml/100 gr/dk düzeyine indiğinde SEP amplitüdüleri düşmeye başlamakta, 12 ml/100 gr/dk da SEP kaybolmakta, 10 ml/100 gr/dk düzeyinde EEG izoelektrik hale gelmektedir. Bu düzey irreversible hücresel hasarın başladığı

kritik eşik değeri olarak kabul edilir. SAK 6 ml/100gr/dk olduğunda irreversible membran fonksiyon bozukluğu olur ve direkt olarak kortikal cevaplar kaybolur (84).

Beyinde kan akımının bir bölgede yetersiz kalması durumunda, belirli sınırlar içindeki kan basıncı değişiklikleri ile kan akımı sabit tutulmaya çalışılır. Bu mekanizmaya serebral otonöregülasyon denir. Arteriyel kan basıncı ile intrakranial basınç arasındaki fark (perfüzyon basıncı) değişse bile otonöregülasyon sayesinde serebral kan akımı sabit kalır. Serebral perfüzyon basıncındaki akut bir düşmede beyin dokusu kendisini otonöregülasyon ile korumaya çalışır. Başlangıçta bölgesel serebral kan hacmi artırılarak SKA sabit tutulur. Serebral kan hacmi (SKH) vazodilatasyon ile artar. Eğer perfüzyon basıncı düşmeye devam ederse SKH artmasına rağmen bir süre sonra SKA düşer. Maksimal vazodilatasyon varlığında SKA düşmeye devam ederse dokunun metabolik gereksinimlerini karşılamak üzere kandan oksijen ekstraksiyon fraksiyonu artar. Perfüzyon basıncı düşüklüğünün devamı halinde metabolik ihtiyaçları karşılanmayan doku ölür (83,84).

Kardiyak arrest sonrası tüm beyin (global) iskemik olabileceği gibi arteriyel ya da venöz inme sonrası bölgesel iskemik olabilir. Hipokampus, serebellum, striatum ve serebral korteks nöronları; global iskemik hasara duyarlı yapılardır (83).

Kan akımı fonksiyonel eşiğin altına düştüğünde, nöral fonksiyon bozukluğu hemen ortaya çıkarken, kalıcı morfolojik hasarın meydana gelmesi zamana bağlıdır. Kan akımının özellikle zamana bağlı olarak iskemik alana tekrar ulaştırılması ile infarkt büyüklüğü sınırlandırılabilir.

Diagnostik yöntemlerde ilerlemeye ve erken terapötik müdahalelere rağmen serebral infarktın temel mikroskobik patolojisine yol açan hücresel olaylar hala netlik kazanmamıştır. Mena ve arkadaşları (85), otopsi ve cerrahiden elde ettikleri materyalleri kullanarak serebral infarktlarda morfolojik kriterleri oluşturmuşlardır. Akut nöronal hasar fazını (başlangıç fazı), organizasyon fazı izler. Organizasyon fazı da kendi içinde inflamatuvar birikimin özelliklerine göre akut veya kronik olarak ikiye ayrılır. Son olarak 26 gün gibi bir zamanda dahi izlenebilen rezolüsyon fazı gelir. Bu çalışmada serebral infarktın 1. gününde nöronal hasarın maymunda 16'ncı güne, insanlarda ise 30-60'ncü güne kadar uzayabileceği vurgulanmıştır. Değişik araştırmacılar tarafından serebral infarktın ortaya çıkışını ve yaygınlığını 3 temel faktörün (arteriyel oklüzyon yeri, oluşma hızı, kollateral sirkülasyon) etkilediği rapor edilmiştir (85,86).

Kan akımının en düşük olduğu yer, çok kısa sürede geriye dönüşsüz hasarın görüldüğü iskemik çekirdektir. Çekirdeğin çevresinde, henüz kalıcı hasarın görülmediği bölgeye penumbra denir. Penumbra içindeki nöronlar perfüzyon azalmasına rağmen canlılıklarını koruyabilmektedir. Penumbra dinamiktir ve bu alanda iskeminin geri dönüşümü 36 saate dek uzayabilir. Bu nedenle, hem deneysel hem de klinik tedavi çalışmalarında hedef alınan kurtarılabilecek dokudur (87).

ATP sentezi ile ilgili iyon pompalarında azalma
Hücrede membran depolarizasyonu
Hücre içine Na ⁺ ve Cl ⁻ girişinde K ⁺ çıkışında artış
ATP/ADP oranında düşüş
Voltaja bağlı Ca ⁺⁺ kanallarında açılma
Eksitator transmitterlerin salgılanmasında hızlanma
Anaerobik solunum ve hücre içi laktik asidoz gelişimi
NMDA reseptörlerine bağlı Ca ⁺⁺ kanallarında açılma
AMPA reseptörleri stimülasyonu
Endotel mediatörlerinin salgılanmasında artış
Litik enzimlerin aktivitesinde artış
Ölüm

Tablo 4: Penumbranın infarkta dönüşümünde meydana gelen fizyopatolojik olaylar (88).

Vasküler oklüzyonu takiben Willis poligonunda anterior ve posterior kommunikan arterler aracılığıyla direkt kollateral akım distal iskemik dokuyu besleyebilir. Komşu major vasküler dallardan çıkan leptomeningeal kollateraller de bölgesel kan akımını sağlayabilir. İskemiye daha dirençli alanlar; border zonlar, subkortikal bölgeler ve insuladır. Bazal ganglion, talamus, sentrum semiovale gibi perforan uç dallarla beslenen alanlar ise kollateral destek olmadığından iskemiden daha az korunurlar (89).

Enerji gereksinimi karşılanamayan nöron hücresinde membrandan aktif iyon aşırımı için gerekli ATP sentezlenemez. İyon pompaları iflas eder ve sodyum hücre içinde birikmeye başlar. Sodyum hücre içine su da çekeceği için hücreler şişmeye başlar ve buna sitotoksik (intraseküller) ödem adı verilir. İntraseküller ödem, infarkt gelişen dokuda dakikalar içinde saptanabilir.

İskemide en çabuk ve en şiddetli olarak nöronlar zarar görse de, iskemi bölgesindeki tüm hücreler bu süreçten benzer şekilde etkilenirler. Endotel hücrelerinde iskemiden 3-6 saat sonra sitotoksik ödem gelişir. Endoteldeki yapısal değişiklikler iskemiden 4-12 saat sonra saptanabilir. Bu değişiklikler endotel hücre nekrozu ve kan beyin bariyerinin yıkılmasıdır. Yıkılan kan bariyer, proteinlerin ve eksudanın ekstrasellüler mesafeye geçmesine ve böylece ekstrasellüler ödeme yol açar. Vazojenik ödem adı verilen bu süreç, infarkt başlangıcından sonraki 3–6 saatte başlar ve 1–5 gün içinde en üst noktaya çıkar.

İnfarktın sonra geçen zamana bağlı olarak görüntüleme bulguları değişir. İnfarktın evreleri genel olarak 5 kategoride sınıflandırılır (90).

1. Hiperakut iskemik infarkt (< 6 saat)
2. Akut iskemik infarkt (6 – 24 saat)
3. Erken subakut iskemik infarkt (4 – 7 gün)
4. Geç subakut iskemik infarkt (1 – 8 hafta)
5. Kronik iskemik infarkt (aylar – yıllar)

2.6. İnmede Tanısal Değerlendirme

2.6.1. İnme Kuşkusu Olan Hastada Yapılacak İlk Tanısal Değerlendirme

İskemik inme acil bir medikal durumdur. Hastanın acile başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem hastanın prognozunu belirlemede hem de doğru tedavilerin başlatılmasında önemlidir.

Kranial BT
EKG
Akciğer grafisi
Tam kan sayımı
PT/aPTT/INR
Kan şekeri
BUN/kreatinin/elektrolitler
Sedimentasyon/CRP
Arteryel kan gazları
Gerekirse CK, CK-MB,Troponin T
Gerekirse BOS incelemesi

Tablo 5: Akut inmeli hastada tanı incelemeleri (91)

Akut inme klinik olarak tanınmalı ve başlangıçtan bu yana geçen süre belirlenmelidir.
İnmeyi taklit edebilecek diğer tanılar dışlanmalıdır.
Vital parametreler stabilize edilmelidir.
Rutin biyokimya (kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolitler), sedimentasyon, PT/PTT, tam kan sayımı incelemeleri istenmelidir.
Kontrastsız kranyal BT incelemesi istenmelidir.
Kranyal BT'de kanama (epidural, subdural, SAK, intraventriküler, parenkimal) varsa nöroşirurji konsültasyonu gereklidir.
SAK düşünülüyorsa ancak BT'de kan yoksa lomber ponksiyon yapılmalı, pozitif ise nöroşirurji konsültasyonu istenmelidir.
İskemik inmeli hasta ilk 4.5 saat içinde görülüyorsa hasta tromboliz kontrendikasyonları açısından değerlendirilmeli ve uygun aday ise vakit kaybetmeden süreç işletilmelidir.
İskemik inme tanısı aldıktan sonra herhangi bir kontrendikasyon yoksa aspirin başlanmalıdır.

Tablo 6: Acilde inmeli hastaya yaklaşım algoritması (91)

Anamnez ve nörolojik muayene aşamasından sonra en önemli basamak klinik ön tanıyı doğrulamak ve hemorajik inme ile iskemik inme arasında ayırıcı tanıyı yapmaktır. Bu amaçla acilde uygulanması gereken görüntüleme yöntemi kraniyal bilgisayarlı tomografidir (BT). Kraniyal BT yalnızca kanamayla iskemiye ayırt etmekle kalmayıp inmeye bağlı gelişebilecek nörolojik komplikasyonlara ait radyolojik değişikliklerin tanınmasını ve inme ile karışabilecek diğer hastalık süreçlerinin dışlanmasını da sağlayacaktır. Arteriyel infarktın görüntüsü belirli bir arter sulama alanında ortaya çıkmış hipodens bir lezyondur, venöz infarktlar ise belirli bir arter sulama alanı dışına taşarlar ve genellikle hemorajik özellik taşırlar (90,91,92). İnfarktın erken döneminde BT'de hiç bulgu saptanmayabilir. BT'nin bu konudaki duyarlılığı %56–81 arasında değişmektedir (92). Pek çok çalışmada en sık bildirilen erken infarkt bulgusu parankimal dansite azalmasıdır ve irreversibl doku hasarını temsil eder ve başlıca nedeni dokunun su içeriğinin artmasıdır. Dansite azalmasının yanı sıra erken BT bulguları arasında gri beyaz cevher ayrımının kaybolması, sulkal silinme, hiperdens arter işareti, insular ribbon kaybı ve lentiform nükleus kaybı sayılabilir (92,93).

İskemik inmeye yol açan nedene yönelik ilk bilgileri toplamak ve inme seyrinde ortaya çıkabilecek akut medikal komplikasyonları ortaya koymak amacıyla her hastada klinik değerlendirme dışında bazı laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Kalp ve iskemik inme arasındaki sıkı etiyolojik ilişkinin yanı sıra inme sonrası erken dönem kardiyopulmoner

komplikasyonlar da göz önünde bulundurularak her inmeli hastada EKG ve akciğer grafisi çekilmelidir. Kan incelemelerinin yapılması inmeye eşlik eden ciddi komorbid durumları ve medikal komplikasyonları ortaya koymak amacıyla önemlidir. Hipoglisemi inmeyi taklit edebilecek akut fokal nörolojik defisit ile ortaya çıkabileceğinden erkenden hızlıca tanınmalıdır. Koagülasyon testleri hemorajik inmenin yanı sıra iskemik inmeye yol açabilecek olası bir hematolojik hastalığın varlığı hakkında bilgi verebilir. Acilde beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi hastada ancak subaraknoid kanama düşünülüyorsa, kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanı konulamamışsa ve herniasyon riski yoksa yapılmalıdır (91).

İnfarkt Zamanı	BT Bulguları
Hiperakut İnfarkt (< 6 saat)	Normal görünüm (%50 – 60) Hiperdens arter bulgusu (% 25 – 50)
6 – 24 saat	Bazal ganglionlarda düşük dansite görünümü, gri-beyaz cevher ayrımının kaybı, sulkal silinme.
1 – 3 Gün	Artan kitle etkisi, gri ve beyaz cevherin her ikisini de tutan kama şeklinde düşük dansite görünümü (hemorajik transformasyon olabilir)
4 – 7 Gün	Giral kontrastlanma, kitle etkisi ve ödem devam eder
1 – 8 Hafta	Kontrast tutulumunun persistan kalması, kitle etkisinin çözülmesi
Aylar – yıllar	Ensefalomalazik değişiklik, hacim kaybı, nadir kalsifikasyon

Tablo 7: Serebral infarktta Beyin BT bulguları (94)

2.6.2. İskemik İnme Tanısı Alan Hastada Yapılacak İkincil Tanısal Değerlendirme

Bu dönemde yapılacak incelemelerin ortak amacı inmenin etiyolojisini saptamak ve inmenin ikincil koruyucu tedavilerini belirlemektir. Bazı olgularda beyni daha ayrıntılı olarak görüntüleme özelliği olan kraniyal MRG ve genel olarak tüm hastalarda da inme etiyolojisini araştırmak amacıyla beyin damar ve kardiyak görüntüleme incelemeleri yapılır. Seçilmiş olgularda koagülopati taraması bu dönemde yapılacak incelemeler arasındadır (91).

Görüntüleme çalışmaları
Beyin parankim görüntülemeleri
Beyin damar görüntülemeleri
Kardiyolojik tetkikler
BOS değerlendirmesi
Biyolojik sistemlerle ilgili tetkikler
Glukoz, lipid metabolizması
Methionin (veya homosistein) metabolizması
Hematolojik, immunolojik ve endokrin sistem
Elektrofizyolojik çalışmalar
EEG
Uyarılmış Potansiyeller

Tablo 8: Serebrovasküler hastalıklarda laboratuvar tanı yöntemleri (95)

2.6.2.1. Beyin Parankim Görüntülemeleri

Magnetik Rezonans Görüntüleme

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) iskemik lezyonları görüntülemeye kraniyal BT'den daha duyarlı bir yöntemdir. Özellikle arka çukur yapıları, beyin sapındaki iskemik lezyonlar, laküner infarktlar bu inceleme ile daha kolaylıkla görüntülenebilir (97).

En erken sinyal değişikliği sıklıkla gri cevherde olur; vasküler dağılım alanına uyan kortikal sinyal intensite değişikliği (T1 ağırlıklı serilerde hipo, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens) ve giruslarda hafif şişme şeklinde kendini gösterir (96,97,98). Bu şişme en iyi sulkal silinme ile tanınıp T1 ağırlıklı görüntülerde seçilir, ilk iki saatte izlenebilir ve sitotoksik ödemi gösterir. Ekstrasellüler ödemle birlikte ortaya çıkan artmış T2 sinyali en erken 2–4 saat sonra belirir ve tüm hastalarda 24 saatte kesin pozitif olur. Kana duyarlı MRG sekansları (T2 Gradient Echo) intraserebral kanamaları yüksek bir duyarlılıkla gösterir. Böylece akut dönemde MRG ile iskemi/kanama ayrımı yapılabildiği gibi, sessiz serebral mikrokanama odakları da belirlenebilir. İnfarkta bağlı parenkim değişiklikleri standart T2 ağırlıklı görüntülere göre FLAIR'de daha belirgin olarak ortaya çıkar. FLAIR sekansı ile BOS'dan gelen sinyal baskılandığı için küçük kortikal lezyonlar daha açık olarak görüntülenir. Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme ile beyinde kan akımının azaldığı bölgeler saptanabilir. Kalıcı

infarktın belirteci olan diffüzyon lezyonu ile perfüzyon defekti gösteren bölge arasındaki fark, süregelen penumbra bölgesinin varlığına yaklaşık olarak işaret etmektedir (91,98).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sekansı ile iskemik lezyonlar ilk dakikalardan itibaren güvenilir bir şekilde belirlenebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Klinik uygulamada en büyük yararı inmenin görüntülenmesinde olmuştur. İnfarktın başlamasını izleyen dakikalar içerisinde gelişen sitotoksik ödem parlamaya başlar ve daima parlak kalır. DAG, ADC haritası (diffüzyon katsayısı haritası) ile birlikte değerlendirilir. ADC görüntülerinde infarkt alanı başlangıçta siyahtır, ilk 7 gün siyah kalır. 7–10. günlerde gri cevherle izointens olur ve daha sonra hiperintens hale geçer. Özellikle küçük kortikal infarktlar ile derin ak maddedeki nonspesifik sinyal değişiklikleri nedeniyle diğer MR sekanslarında fark edilmeleri güç olan küçük derin infarktlar bu yöntemle akut dönemde çok daha kolay tanınabilmektedir (91,92,96,97).

İnfarkt Zamanı	MRG Bulguları
Hemen	Normal akım kaybı, perfüzyon değişiklikleri, düşük difüzyon katsayısı
< 12 Saat	T1'de anatomik değişiklikler, sulkuslarda silinme, giral ödem, gri-beyaz cevherde ara yüzün kaybı
12 – 24 Saat	T2'de hiperintensite, infarkta yakın bölgede meningeal kontrastlanma ve kitle etkisi
24 – 48 Saat	İntravasküler, meningeal kontrastlanma azalmaya başlar, erken parenkimal kontrast artışı, T1 ve T2'de sinyal anormallikleri, hemorajik transformasyon belirginleşir.
4 – 7 Gün	Belirgin parenkimal kontrast artışı, hemoraji %25'inde belirgin, kitle etkisi, ödem azalmaya başlar, intravasküler meningeal kontrastlanma kaybolur.
1 – 8 Hafta	Kontrastlanma sürer, kitle etkisi çözülür, T2'deki anormal sinyalde azalma, hemorajik değişiklikler kronikleşir
Aylar – Yıllar	Etkilenmiş vasküler yayılımında ensefalomalazik değişiklikler

Tablo 9: Serebral infarktta Beyin MRG bulguları (94).

2.6.2.2. Beyin Damar Görüntülemeleri

Beyin damarları birçok yöntemle incelenebilir. Boyun renkli Doppler ultrasonografi incelemesi ekstrakraniyal karotis ve vertebral arterleri inceleme amacıyla yaygın şekilde başvurulmuş non invaziv bir incelemedir. Deneyimli ellerde karotis komunis bifürkasyonu, karotis interna orijini ve vertebral arter orijini düzeyindeki aterosklerotik darlıkları veya

tıkanmaları görüntüleyebilir. Bu inceleme iyi bir tarama testidir ve sonuçları ileri bir darlığa işaret ediyorsa magnetik rezonans anjiyografi (MRA), bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) veya dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile doğrulanabilir (91,92,93)

Ultrasonografik inceleme ile karotis interna ve vertebral arterlerin ekstrakraniyal disseksiyonları da ortaya konulabilir (92).

İntrakraniyal arterler transkraniyal Doppler (TKD), MRA, BTA ve DSA incelemeleri ile araştırılır. Transkraniyal ultrasonografik incelemeler incelemeyi yapan kişiye bağlı ve deneyim gerektiren incelemelerdir. İyi uygulandığında arteriyel yapıların incelenmesinde verimli bir tarama yöntemidir. İntrakraniyal arterler MRA ve BTA ile kolaylıkla non invaziv bir şekilde görüntülenebilir (91,92).

Dijital subtraksiyon anjiyografi tanı ve girişimsel nöroradyolojik tedaviler amacıyla yapılan invaziv bir incelemedir. Bu inceleme halen ekstra ve intrakraniyal damarların en doğru şekilde incelemesine olanak sağlayan yöntemdir. Ancak invaziv bir yöntem olması ve komplikasyon riski taşıması kullanım alanını sınırlar. Genellikle intrakraniyal kanamalı olgularda anevrizma, arterio-venöz malformasyon gibi patolojilerin araştırılmasında başvuru olan ilk incelemedir. Diğer durumlarda, eğer elde edilecek bulgular tedavi girişimlerinde bir değişikliğe yol açacak ve yapılmış non invaziv damar incelemeleri yeterli sonuç vermemişse DSA uygulanır (91,97)

2.6.2.3. Kardiyak Değerlendirme

Kalp hastalıkları ve kalp kaynaklı emboli iskemik inmenin önemli bir nedeni olduğundan birçok hastada kardiyak görüntüleme incelemeleri yapılır. Transtorasik veya transösofagial ekokardiyografi bu amaçla en sık başvuru olan incelemelerdir. Transtorasik ekokardiyografi sol ventrikülü ilgilendiren patolojileri (miyokard infarktüsüne bağlı duvar hareket bozuklukları, anevrizma, mural trombus vs) araştırmak için uygun bir yöntemdir. Transösofagial ekokardiyografi sol atrium ve appendiksini (atrial trombus), interatrial septumu (patent foramen ovale, atrial septal anevrizma vs), mitral kapağı incelemek için en duyarlı incelemedir (91). Seçilmiş olgularda holter monitorizasyonu, koroner arter hastalığından şüphelendiğinde Efor EKG testi ve miyokard sintigrafisi kardiyoloji hekimi önerilerine göre uygulanabilir. Ateş ve iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda olası bir

bakteriyel endokardit tanısını koyabilmek amacıyla bu incelemeler acil olarak yapılmalıdır (99). Kardiyoembolik inme riski taşıyan kalp hastalıkları Tablo 13’de belirtilmiştir.

2.6.2.4. *Biyolojik Sistemlerle İlgili Tetkikler*

Damar ve kardiyak görüntüleme incelemeleriyle belirgin bir etiyolojik neden ortaya konulamayan hastalarda koagülopati incelemeleri yapılabilir. Özellikle genç yaşta iskemik inme geçirenlerde ve başlangıçta yapılan tarama testlerinde orak hücreli anemi, polisitemi gibi nedenler yoksa, iskemik inmenin nedeni bulunamamışsa, hastada tekrarlayan inmeler varsa, inme lokalizasyonu nadir görülen bir lokalizasyon ise, özgeçmişinde veya soygeçmişinde nedeni bilinmeyen tekrarlayıcı arteriyel veya venöz tromboembolik olay anamnezi olan hastalar, konjenital ve edinsel koagülopati nedenleri yönünden değerlendirilmelidir (100,101). Bu nedenle Tablo 9 da yer alan ileri hematolojik incelemeler yapılmalıdır.

Fibrinojen
Fibrin yıkım ürünleri
D-dimer
Protein C, Protein S, Antitrombin III
Lupus antikoagulanı
Antikardiyolipin antikorları
Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin gen mutasyonu

Tablo 10: Serebral infarktta yapılan hematolojik incelemeler (100).

İnmenin etiyolojik incelemelerinin yanısıra her hastada vasküler risk faktörleri araştırılmalıdır. Bu amaçla mutlaka her hastada açlık kan şekeri ve lipid incelemeleri yapılmalıdır. Diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu hakkında fikir edinmek için glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyine bakılmalıdır (91).

Metionin metabolizması ile ilgili enzimin otozomal resesif kalıtsal defekti, homosistein ve metabolitlerinin birikimine yol açar ve bu moleküllerin yüksekliği prematür ateroskleroz başta olmak üzere inme için belirgin ve bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (95,102).

2.6.2.5. BOS Değerlendirmesi

Günümüzde görüntüleme yöntemleri BOS incelemesinin endikasyonlarını oldukça sınırlamakla birlikte bu tekniğin rasyonel kullanılması bazı durumlarda yararlıdır. BOS incelemesi serebrovasküler hastalığı olan her hastada endike değildir (95,103).

SAK varlığını araştırmak İnmeyle birlikte enfeksiyon veya immunolojik hastalıkların varlığını araştırmak İskemik hastalıkları taklit eden meningeal malinitelerde BOS sitolojisini araştırmak Spesifik belirteçler aracılığıyla tanı ve prognozu değerlendirmek olarak sıralanabilir.
--

Tablo 11: Serebral infarktta BOS inceleme nedenleri (95).

2.6.2.6. Elektrofizyolojik Çalışmalar

Elektrofizyolojik tetkik yöntemlerinin özellikle uyarılmış potansiyellerin kullanımı, serebrovasküler lezyonlara spesifikliğinin olmaması ve uygulama zorlukları nedeniyle sınırlıdır. EEG bulguları ile klinik korelasyon sağlandığında lezyon varlığı, lokalizasyonu, monitorizasyonu ve prognozu belirlemede değerli veriler sağlayabilir. İnmeye sekonder epilepsi gelişimini değerlendirmede de EEG önem taşımaktadır (95,104).

2.7. İskemik İnmede Etiyolojik Sınıflandırma

İskemik inme, etiyolojik açıdan tıpta bilinen en heterojen hastalıklardan birisidir. Yüzün üzerinde farklı kardiyak, arteriyel, hemodinamik ve sistemik bozukluk beyin kan akımının kesintiye uğramasına ve buna bağlı iskemik beyin hasarı gelişmesine neden olur (2,3,5). Tanısal teknolojilerdeki gelişmelere paralel olarak bu rakam her geçen gün artış göstermektedir. Günümüz teknolojisi ile yapılan tanıya yönelik çalışmalar, iskemik inmelerin yaklaşık yarısında birden fazla etiyolojik bozukluk olduğunu ortaya koymaktadır (2). Bu hastalarda inme etiyolojileri çok farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilir ve bu da etiyolojik heterojeniteyi daha da arttırır. Bu kadar heterojen bir hastalığı fonksiyonel bir sınıflandırma sistemi kullanmadan anlamak ve tedavi etmek mümkün değildir. Ayrıca, fonksiyonel bir sınıflandırma sistemi klinik çalışmalar için hasta seçimi, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar için ise fenotipleme ve prognozun değerlendirilmesi açısından vazgeçilmezdir (3).

Günümüzde inme nedenini kesin olarak tespit edecek ‘nihai standart’ bir teknoloji yoktur. Etiyolojik faktörler ile inme arasında neden-sonuç ilişkisi kurulurken etiyolojik faktörlerin mevcudiyetinin yanı sıra, ilişkinin kuvvetini belirleyen bazı dolaylı klinik, radyolojik ve tanısal özelliklere bakılır ve ilişki belirli bir hata payı içerisinde tarif edilir (3).

Nedensellik ilişkisini desteklemek için kullanılan yardımcı faktörlerin sistematik bir metot kapsamında bir araya getirilip, kolaylıkla anlaşılabilir ve uygulanabilir bir şekilde etiyolojik kategori tanımlamaları içerisine entegre edilmesi, araştırmacılar arası uyum (güvenirlilik) için son derece önemlidir. Değerlendiriciler arasındaki ‘güvenirlilik’ bir sınıflandırma sisteminin kalitesinin en önemli göstergelerindendir (105,106).

Mükemmel güvenirlikten sapmalar ölçüm hatası veya sınıflandırma hatasına neden olur; bu da sınıflandırma sonuçlarının hasta bakımı için kullanılabilmesini veya farklı araştırmacıların çalışmalarını karşılaştırmayı güçleştirir (3,107). Güvenirliğin doğru yorumlanması, etiyolojik inme sınıflandırmasında değerlendiriciler arasında anlaşılmazlığa neden olan faktörleri anlamayı gerektirir. Anlaşılmazlıklar genelde değerlendiricilerin bilgi ve deneyim farklılıklarından kaynaklanır. Alt tipin yüksek güven derecesinde tayin edilebilmesi, ancak hastada belirli bir etiyoloji tek potansiyel mekanizma ise mümkündür. Tanıda kullanılan mevcut teknolojiler aynı anda var olan birden fazla etiyolojinin saptanmasına olanak sağlasa da, bu durum nedensel alt tipte önemli bir araştırmacı yanlışlığına yol açmaktadır.

Sınıflandırma sistemlerinin kalitesini belirlemede kullanılan bir diğer unsur geçerliliktir. Etiyolojik inme sınıflandırmasında geçerlilik, inmenin neticelerini tahmin etmede veya tedavi seçiminde sınıflandırmaların işe yarayıp yaramadığını belirtmek için kullanılır. Günümüzde kullanılan etiyolojik inme sınıflandırma sistemlerinden (Harvard Stroke Registry, Stroke Data Bank TOAST, Baltimore-Washington System) hiçbirisi yüksek güvenirlik ve geçerlilik göstermez (107,108,109).

İnmede etiyolojik sınıflandırma için fenotipik ve nedensel olmak üzere iki ana yaklaşım vardır.

Fenotipik Alt Tipleme

Fenotipik alt tipler, ana etiyolojik gruplardaki anormal test bulgularının düzenlenmesine dayanarak yapılır. Bu tür sınıflandırma sistemine örnek olarak Baltimore-Washington, Causative Classification of Stroke System (CCS) ve ASCO (Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes) verilebilir (2,5,108,110).

Fenotipik sistemde hasta birden fazla etiyolojik alt tipe ayrılabilir. Örneğin; %50'den fazla tıkanıklığa neden olan karotis stenozu ve atriyal fibrilasyonu olan bir hasta 'büyük arter ateroskleroza + kardiyak embolizm' olarak sınıflandırılır.

Fenotipik sınıflandırmada, pozitif test bulguları arasında değiş-tokuş olmaz, dolayısıyla istemsiz bir bilgi kaybı söz konusu değildir. Fenotipik alt tipleme, etiyolojik alt tipler arasındaki etkileşimleri çalışma olanağı sağlar, büyük çaplı epidemiyolojik ve genetik çalışmalarda hasta seçimini ve idari amaçlı kodlamayı kolaylaştırır.

Fenotipik sınıflandırmanın temelinde yatan fikir çok değerli olmasına rağmen önemli bir problemi vardır: İnme hastalarını çok sayıda kategorilere ayırır. Örneğin; her bir etiyolojiyi dört olası durumda (majör, minör, yok, bilinmiyor) tanımlayan dört etiyolojik kategorili bir fenotipik sistem, olası 256 alt tipe sonuçlanır. Neticede bu durum fenotipik yaklaşımın pek çok klinik araştırmada kullanılmasını kısıtlar (3,4)

Araştırmalarda etiyolojik alt tiplerin sayısı istatistiksel güç ile ters orantılıdır; etiyolojik alt tipler azaldıkça, araştırma daha az sayıda hasta ile yapılabilir. Bu da, çalışmanın masrafını azaltıp, süresini kısaltır. Dolayısıyla, tanısal test sonuçları ve klinik inme özelliklerini bütünleştirip, her bir hasta için en olası nedensel alt tipi belirlemek önemlidir (3).

Nedensel Alt Tipleme

TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment System) ve CCS nedensel sistemlerin örneklerindendir (2,5,111). Nedensel alt tipin belirlenmesi, fenotipik sınıflandırmanın tersine, iskemik inme değerlendirmesinde bulguların özellikleri, vasküler risk faktörleri ve tanısal test sonuçları gibi pek çok farklı özelliği bütünleştirmeyi gerektiren bir karar verme sürecidir. Örneğin; atriyal fibrilasyon ve ciddi karotis stenoza bulunan bir hastada, stenotik arterle aynı taraf hemisferde farklı yaşlarda birden fazla infarkt tespit

edilmesi altta yatan mekanizmanın daha yüksek olasılıkla büyük arter ateroskleroza olduğunu işaret eder.

2.7.1. TOAST Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi

TOAST sistemi akut iskemik inmede heparinoid tedavisini test eden bir çalışmada kullanılmak üzere 1990'lı yılların başlarında geliştirilmiştir (111). 1988 yılına ait Lozan İnme Çalışması, TOAST'dan önce yapılan etiyolojik özelliklerin ön planda tutulduğu iskemik inme sınıflamasıdır. Sistem temelde klinik özelliklere dayanır fakat bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, transtorasik ekokardiyografi, ekstrakraniyal karotid ultrason ve eğer varsa serebral anjiyografi bulgularını da kullanır.

Büyük arter ateroskleroza

Stenoza eşlik eden ateroskleroz: Başka bir etiyoloji olmaksızın büyük intrakraniyal (OSA, PSA, BA) veya ekstrakraniyal arterlerde %50 ve üzerinde daralma veya oklüzyonu olan olgular

Stenoz olmaksızın ateroskleroz: Başka bir etiyoloji olmaksızın OSA, PSA, BA'de plakları veya %50'nin altında stenozu ve aşağıdaki 5 risk faktöründen en az ikisine sahip olan olgular: Yaş (50 ve üzeri), hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi.

Kardiyoembolizm

Başka bir etiyoloji olmaksızın, intrakardiyak trombus ve tümör, romatizmal mitral stenoz, prostetik mitral veya aortik kapaklar, endokardit, atrial fibrilasyon, hasta sinüs sendromu, miyokard infarktüsü sonrası ventriküler anevrizma veya akinezi, akut miyokard infarktüsü (son 3 ay içinde), global hipokinezi veya diskinezi

Küçük arter hastalığı

Başka bir etiyoloji olmaksızın, hipertansif olduğu bilinen bir hastada derin penetran bir arterin sulama alanında infarkt

Diğer etiyolojiler

Tanımlanan diğer olası nedenler: Arteriyel disseksiyon, fibromusküler displazi, sakküler anevrizma, arteriyovenöz malformasyon, anjiyografide serebral venöz tromboz, anjiit (anjiyografide multipl segmental daralma, BOS'da pleositoz), hematolojik durumlar (polisitemi, trombositemi), migren (migren öyküsü, migren atağı sırasında inme gelişimi) veya diğer nedenler

Belirlenemeyen etiyoloji

Yukarıda tanımlanabilen serebral infarkt nedenlerinden hiçbiri.

Tablo 12: İskemik İnme Subtipleri (Lozan İnme Çalışması, 1988) (112,113)

1.	Büyük arter ateroskleroza (olası / mümkün)
2.	Kardiyak embolizm (olası / mümkün)
3.	Küçük damar tıkanıklığı (olası / mümkün)
4.	Saptanmış başka bir sebepten kaynaklanan inme (olası / mümkün)
5.	Sebebi saptanamamış inme (nedeni bilinmeyen grup / iki veya daha fazla potansiyel sebebi olan grup / tanıya yönelik araştırmaların yetersiz olduğu grup)

Tablo 13: TOAST sistemi beş ana alt tipten oluşur. İlk dört kategori için iki olası durum söz konusudur (olası/yüksek risk veya mümkün/düşük risk), en son kategori ise ‘nedeni bilinmeyen grup’, ‘iki veya daha fazla potansiyel sebebi olan grup’ ve ‘tanıya yönelik araştırmaların yetersiz olduğu grup’ şeklinde üçe ayrılmıştır. Bu kategoriler 11 alt tipli bir sistem oluşturur.

2.7.1.1. Büyük Arter Ateroskleroza

En geniş alt gruptur. İskemik inmelerin yaklaşık yarısını oluşturur. Beyni besleyen ana damarlardan birinde ya da kortikal dalında, ateroskleroz sonucu gelişmiş olduğu düşünülen %50’den fazla darlık ya da tıkanma vardır (111). İskemik inme nedeni olan büyük damar aterosklerozunda patoloji, ekstrakraniyal ya da intrakraniyal olabilir. Karotis aterosklerozuna bağlı inme, bütün inmelerin %20’sini meydana getirir (114).

Büyük damar aterosklerozunda inme oluşması için, ya aterosklerotik plağın rüptürü sonucu trombotik bir oklüzyon gelişir ya da plaktan kopan bir embolüs daha distaldeki arteri tıkar (arterden artere embolizm). Bazen tam tıkanma olmaz ve ileri bir stenoz söz konusudur. Özellikle %90–99 arası internal karotis arter stenozlarında görüldüğü gibi (özellikle ani hipotansif ataklarda) iskemiye daha duyarlı olan sınır sulama bölgelerinde watershed infarktlar gelişebilir (111,114)

İnfarkt alanı tıkanan artere göre değişebilir ve kortekste, subkortekste, serebellumda ya da beyin sapında olabilir. İnfarkt 1.5 santimetreden daha büyüktür (101).

2.7.1.2. Kardiyak Embolizm

İskemik inmelerin yaklaşık %20’sini oluşturur. Klinik ve lokalizasyon özellikleriyle büyük damar aterosklerozuna benzer. En ayırt edici fark, kardiyak bir emboli kaynağının gösterilmesidir. Emboli kaynağına göre yüksek ya da düşük inme riskinden söz edilmektedir (Tablo 13) (111,114).

Görüntülemelerde farklı arter alanlarında multipl infarktlar vardır. Tıkanmış damarın erken rekanalizasyonu ve iskemik lezyonun hemorajik transformasyonu sık görülür. Ayrıca sistemik emboliler beyin lezyonlarına eşlik edebilir (111).

2.7.1.3. Küçük Damar Tıkanıklığı

Bütün iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini meydana getirir. Laküner infarkt subkortikal yerleşimlidir ve bir perforan arterin tıkanması sonucu oluşur. İnfarkttın görüldüğü yerler bazal gangliya, talamus, korona radiata, internal kapsül ve beyin sapıdır. Klinik kortikal bulgu yoktur (115,116).

Laküner infarkt diyebilmek için semptomları açıklayan tarafta %50'den daha fazla bir stenoz bulunmamalı ve kardiyak etiyojoloji dışlanmalıdır. Radyolojik yöntemlerle ya hiç lezyon görülmez ya da klinikle uyumlu 1,5 santimetreden daha küçük subkortikal ya da beyin sapı infarktı saptanır (115,116)

Yüksek Risk	Orta Risk
Atrial fibrilasyon (AF) Hasta sinüs sendromu Sol atrial trombus / miksoma Mitral stenoz (AF'nin eşlik ettiği) Protez kapak İnfektif endokardit Sol ventriküler trombus / miksoma Yeni miyokard infarktüsü varlığı (<4 hafta) Dilate kardiyomiyopati Akinetik sol ventrikül duvar segmenti	Patent foramen ovale Atrial septal anevrizma Mitral anülüs kalsifikasyonu Mitral valv prolapsusu Mitral stenoz (AF'nin eşlik etmediği) Kalsifiye aort stenozu Hipokinetik ventrikül duvar segmenti Subaortik hipertrofik kardiyomiyopati Konjestif kalp hastalığı Sol atrial 'smoke' Atrial flutter Miyokard infarktüsü varlığı (>4 hafta, <6 ay) Nonbakteriyel trombotik endokardit

Tablo 14: Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri (113).

2.7.1.4. Saptanmış Başka Bir Sebepten Kaynaklanan İnme

Büyük arter ateroskleroza, kardiyak embolizm ve küçük damar tıkanıklığının tipik özelliklerinin olmadığı, ancak klinik ve görüntüleme yöntemleriyle iskemik inme tanısının konduğu, ender görülen hastalıklardır (111,114). Etiyolojileri ve tedavileri farklıdır.

Vaskülitler, hematolojik bozukluklar, koagülopatiler, moya moya hastalığı, fibromusküler displazi, diseksiyon, Sneddon sendromu gibi daha çok sayıda hastalığın spesifik testlerle tanısının konulmuş olması gerekir (114).

2.7.1.5. Sebebi Saptanmamış İnme

İskemik inme nedeninin bulunamadığı durumları tanımlar. Ya ayrıntılı incelemeye karşın etiyoloji saptanamamıştır ya da aynı olayı açıklayabilecek birden fazla neden söz konusudur. İncelemeleri eksik kalan grup da bu kategoriye girer (111, 114).

TOAST sınıflandırma sistemi tanısal araştırmaların kapsamlılık derecesini alt tiplendirmeye dahil eder; *olası* alt tip, ancak tanısal değerlendirmeler diğer etiyojileri dışlarsa konur. Eğer bir alt tipe ait delil varsa fakat diğer alt tipler için tanısal testler yapılmamışsa *mümkün* tanısı konur (3).

Yaklaşık 20 yıldır nihai standart sınıflandırma sistemi olarak kullanılmasına rağmen, geçen zamanda TOAST sisteminin önemli kısıtlamaları olduğu ortaya çıkmıştır. TOAST sistemi birden fazla etiyojisi olan hastaları ayrı bir sınıfa ayırır (iki veya daha fazla sebep ya da sınıflandırılmayanlar). Bu yaklaşım diğer etiyojik sınıflardaki doğruluğu artırmak amacıyla yapılmış olsa da, günümüz inme testleri ile sıklıkla birden fazla *olası* etiyojisi saptanması nedeniyle, inme hastalarının yaklaşık yarısı sınıflandırılmayan gruba dahil edilir (2,5,115).

TOAST sisteminde yetersiz araştırma tanımının muğlak olması, alt tip belirlemede değerlendiriciler arası uyumsuzluğa neden olur. Rutin klinik uygulamalarda pozitif bir test bulgusu elde edildiğinde tanısal araştırmalar genelde durdurulduğundan, TOAST sisteminde etiyojik alt tipler sıklıkla düşük güvenilirlik seviyesinde (mümkün) tayin edilir. Alt tip tayin kararı yayınlanmış TOAST kurallarına göre değil de, değerlendiricilerin kişisel fikirlerine göre yapılırsa, sınıflandırılmamış ve mümkün gruplarında azalma görülür fakat buna karşı güvenilirlik azalır. Orijinal TOAST yayınında rapor edilen değerlendiriciler arası yüksek

güvenirliğe rağmen, bağımsız araştırmacıların yaptığı takip eden çalışmalarda TOAST sisteminin güvenilirliği orta-düşük derecede, kappa (κ) değerleri 0.42–0.54 arası bulunmuştur (1,111,117–119).

Özellikler	Alt Tip			
	BAA	KE	KDT	DN
Klinik				
Kortikal veya serebellar disfonksiyon	+	+	-	+/-
Laküner sendrom	-	-	+	+/-
Görüntüleme				
Kortikal, serebellar, beyin sapı veya subkortikal infarkt > 1,5 cm	+	+	-	+/-
Beyin sapı veya subkortikal infarkt < 1,5 cm	-	-	+/-	+/-
Diğer değerlendirmeler				
Ekstrakraniyal ICA'da stenoz	+	-	-	-
Kardiyak kaynaklı emboli	-	+	-	-
Diğer anormal test sonuçları	-	-	-	+

Tablo 15: TOAST sınıflamasında ana kategorilerin özellikleri (BAA: Büyük arter ateroskleroza, KE: kardiyak embolizm, KDT: küçük damar tıkanıklığı, DN: saptanmış diğer nedenler) (111).

2.7.2. CCS Etiyolojik Sınıflandırma Sistemi

2001 yılında TOAST sınıflandırma sisteminin kurallarına sadık kalınarak bir bilgisayarlı algoritma geliştirildi. Bu algoritmik sisteme göre test edilen 20 olgunun inme alt tipi verileri sonucu araştırmacılar arası güvenilirlik orta düzeyde saptanmıştır (1).

Yaklaşık 20 yıldır kullanılan TOAST sınıflandırma sistemini standardize etmek ve ana kısıtlamalarını aşmak üzere 2005 yılında Stop Stroke Study TOAST (SSS-TOAST) sınıflandırma algoritması oluşturulmuştur. Temel amaç sınıflandırılmayan ve yetersiz araştırma kategorilerini şişirmeden yüksek güvenilirliğe ulaşmak ve günümüz tanısal inme değerlendirmesinde kullanılan en ileri teknolojileri (difüzyon ağırlıklı görüntüleme, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, ekstra ve intrakraniyal arterlerin BT ve MR anjiyografisi, transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi ve Holter) değerlendirmeye dahil ederek en olası inme alt tipini belirlemektir. Elli olgunun verilerinin değerlendirilmesi sonucu araştırmacılar arası uyum yüksek düzeyde saptanmıştır (2).

SSS-TOAST'un sınırlamalarının ve belirsizliklerinin düzeltilerek çok merkezli kullanımını kolaylaştırmak amacıyla 2007 yılında web'e dayalı yarı otomatize bir versiyon olan CCS (causative classification system / nedensel sınıflandırma sistemi) tasarlanmıştır.

CCS inme etiyolojilerini ve bunları destekleyen delillerin gücünü analitik olarak tartma üzerine kurulu yarı otomatize bir sistemdir. CCS programı hem nedensel hem de fenotipik alt tipleri belirlemede kullanılır. Bu internet kökenli programa, akademik kullanımlar için ücretsiz olarak <http://ccs.mgh.harvard.edu> adresinden ulaşılabilir (3).

Otomatize edilmiş CCS; inme ile ilgili özellikleri yorumlarken değerlendiriciler arası değişkenliği kısıtlamak, veri girişinde tutarlılık sağlamak ve dolayısıyla inme sınıflandırmasında değerlendiriciler arası güvenilirliği artırmak amacını güder. CCS sisteminin güvenilirliği çok sayıda çalışma ile incelenmiş ve yüksek olarak belirlenmiştir ($\kappa = 0.80-0.90$) (4,5). Bu güvenilirlik çalışmalarında birden fazla etiyoloji nedeniyle sınıflandırılmayan gruba dahil edilen hastaların yüzdesi %0-12 arasında bulunmuştur.

CCS iskemik inmeyi, tıpkı TOAST sistemi gibi 5 ana etiyolojik gruba ayırır. Fakat alt tiplerin tanımları TOAST sınıflamasından biraz farklıdır.

Büyük arter ateroskleroza; klinik olarak ilgili ekstrakraniyal veya intrakraniyal arterlerde ateroskerozdan kaynaklanan oklüziv veya stenotik (çapta %50'den fazla azalma, %50'den az azalma ile birlikte plakta ülser ya da tromboz veya akut laküner infarktın olduğu bölgeyi besleyen penetran arterin orijininde protrude plak) vasküler hastalık olarak tanımlanır (3).

Küçük damar hastalığı tanısı; bazal veya beyin sapı penetran arter bölgelerinde, penetran arterin çıktığı yerdeki ana arterde patoloji (örn. fokal aterom, ana damar diseksiyonu, vaskülit, vazospazm) olmadan, 20 mm'den daha küçük çaplı ve klinik olarak uyumlu tek bir akut infarkta ait görüntüleme bulgusu olduğunda düşünülür (3).

Yüksek Risk	Düşük Risk
Atrial fibrilasyon (AF) Paroksizmal atrial fibrilasyon Atrial flutter Hasta sinüs sendromu Sol atrial trombus / miksona Romatizmal mitral veya aort kapak hastalığı Protez kalp kapakçığı İnfektif endokardit Sol ventriküler trombus Yeni miyokard infarktüsü varlığı (<4 hafta) Non-iskemik dilate kardiyomiyopati Akinetik sol ventrikül duvar segmenti Nonbakteriyel trombotik endokardit Papiller fibroelastoma Düşük EF (< 28) ile beraber kronik MI	Patent foramen ovale (PFO) Atrial septal anevrizma Mitral anüler kalsifikasyonu Atrial septal anevrizma ve PFO birlikteliği Trombüs olmadan sol ventriküler anevrizma Semptomatik KKY ile beraber düşük EF<30 Sol atrial smoke Apikal akinezi Duvar hareket anormallikleri Hipertrofik kardiyomiyopati Sol ventriküler hipertrofi Hipokinetik ventrikül duvar segmenti Sol ventrikül hipertrabekülasyonu Çıkan aort veya proksimal arkda kompleks aterom

Tablo 16: CCS’de embolinin kardiyak kaynakları; nesnel bir %2’lik primer inme risk eşiği kullanılarak, yüksek ve düşük risk alt tiplerine ayrılır (5).

Akut arteriyel diseksiyon* Tromboz ve hemostaz anormallikleri Akut dissemine intravasküler koagülasyon* CADASIL* Serebral venöz tromboz* Serebral vaskülitler MELAS Menenjit* Moyamoya hastalığı Migren ilişkili stroke İlaç ilişkili stroke Primer antifosfolipid antikor sendromu	Hiperviskozite sendromları Hipoperfüzyon sendromları* İatrojenik nedenler* Heparin ilişkili trombositopeni tip II* Fibromüsküler displazi Trombotik trombositopenik purpura* Arter duvarında primer enfeksiyon* İlgili arterde parsiyel tromboze anevrizma Sneddon sendromu Segmental vazokonstriksiyon veya vazospazm* Orak hücreli anemi Diğer nedenler
--	--

Tablo 17: CCS’de ‘saptanan diğer nedenler’ kategorisindeki hastalıklar (5).

* ile işaretli hastalıkların akut infarkt ile yakın zamansal veya mekansal ilişki olması gereklidir.

TOAST sisteminde olduğu gibi, CCS’deki sebebi saptanmamış grup da alt gruplara ayrılır: Nedeni bilinmeyen, yeteri kadar araştırılmamış, sınıflandırılmamış (birden fazla etioloji) ve kriptojenik embolizm. Kriptojenik embolizm, normal gözüken bir arterde ani

sona erme (cut-off) veya daha önceden tıkalı olan bir arterin tamamen rekanalizasyonuna ait anjiyografik bulgusu olan hastaları saptamayı amaçlayan yeni bir sınıftır (3).

5 Alt Tip	8 Alt Tip	16 Alt Tip
Supra - aortik büyük arter ateroskleroza	Supra - aortik büyük arter ateroskleroza	Supra - aortik büyük arter ateroskleroza
		Bariz - Olası - Mümkün
Kardiyoaortik embolizm	Kardiyoaortik embolizm	Kardiyoaortik embolizm
		Bariz - Olası - Mümkün
Küçük arter tıkanıklığı	Küçük arter tıkanıklığı	Küçük arter tıkanıklığı
		Bariz - Olası - Mümkün
Saptanan diğer nedenler	Saptanan diğer nedenler	Saptanan diğer nedenler
		Bariz - Olası - Mümkün
Nedeni saptanamayan	Nedeni saptanamayan	Nedeni saptanamayan
	Nedeni bilinmeyen	Nedeni bilinmeyen
	Yeteri kadar araştırılmayan	Yeteri kadar araştırılmayan
	Kriptojenik embolizm	Kriptojenik embolizm
	Sınıflandırılmayan (birden fazla etiyoloji)	Sınıflandırılmayan (birden fazla etiyoloji)

Tablo 18: CCS’ de tanımlanan inme alt tipleri (4).

CCS’deki ana alt tipler nedensel kanıtın ağırlığına göre üç derecede tanımlanmıştır: *Bariz*, *olası* ve *mümkün*. Nedensel kanıtın ağırlığı, her bir nedenle ilişkilendirilen primer inme riski rakamsal tahminlerine göre belirlenir. Bu risk tahminleri kullanılarak farklı inme mekanizmaları büyükten küçüğe sıralandırılır ve böylece en olası inme nedeni bulunmaya çalışılır (3,5)

Bir etiyoloji, ancak eğer yüksek inme riski taşıyan tek potansiyel mekanizma ise *bariz* tanımını alır (örn. atriyal fibrilasyon). Eğer inmenin nedeni düşük veya belirsiz risk taşıyan bir bozukluk ise (örn. patent foramen ovale), mekanizma *mümkün* olarak sınıflandırılır (3).

Birden fazla bariz etiyoloji varsa, *olası* inme mekanizması saptanır. Bunun için etiyolojilerden birinin daha yüksek oranda inme sebebi yapabilecek klinik ve laboratuvar özelliklerine bakılır. Örneğin; büyük arter ateroskleroza için ipsilateral internal ‘watershed’ sahada infarktlar olması, kardiyoaortik emboli için her iki ön veya her iki ön ve arka

dolaşımda birden fazla akut infarkt olması ve küçük damar hastalığı için bir önceki hafta içerisinde tekrarlayan stereotipik laküner geçici iskemik ataklar olması, nedensel ilişkinin gücünü belirlemede kullanılan *olası* kriterlerdir (3,4,5).

CCS, nedensel ilişkiler arasındaki kesinliği belirlerken tanısal değerlendirmenin kapsamlılık derecesini de göz önünde bulundurur. Eksik tanısal testin alt tip sınıflandırmasındaki etkisi, diğer tanısal test bulgularına ve klinik inme özelliklerine bağlı olarak her bir hasta için ayrı ayrı belirlenir. Örneğin; ekokardiyografi yapılmaması atriyal fibrilasyonu olan bir hastada kardiyoaortik embolizm alt tipini değiştirmez, büyük arter ateroskleroza olan hastada güvenlik seviyesini düşürür (bariz yerine *olası* büyük arter ateroskleroza) ve büyük arter ateroskleroza ile birlikte eş zamanlı sistemik emboli bulguları olan hastada büyük arter aterosklerozunun neden olarak belirlenmesini engeller (yetersiz değerlendirme) (3,5).

Saptanan diğer nedenler kategorisindeki hastalıklar mekanda ve zamanda infarkt ile olan ilişkisine dayandırılarak 2 grupta değerlendirilmektedir. Akut infarkt ile yakın zamansal ve mekansal ilişkiye sahip hastalıklar başka bir *bariz* mekanizma ile birlikte olursa *olası* atanır. Örneğin atrial fibrilasyonu ve serebral vaskülit olan bir hastada inmenin sebebi *olası* vaskülit olarak atanır. Diğer grup inme ile zamansal ve mekansal ilişki taşımayan hastalıklar başka bir *bariz* mekanizma ile birlikte olursa *nedeni saptanamayan – sınıflandırılmayan* (birden fazla etiyoloji) olarak atanır. Örneğin Sneddon sendromu ve ipsilateral karotis stenozu (>50) olan hastada inme alt tipi *nedeni saptanamayan – sınıflandırılmayan* (birden fazla etiyoloji) olarak atanır (5).

2.8. İnme Skalaları

Gerek hasta takibi gerekse ilaç çalışmaları tasarımı için, inmenin niceliksel değerlendirilmesi gereklidir. İdeal bir inme ölçeği doktorlar dışındaki sağlık personeli tarafından da uygulanabilir, pratik, basit, geçerli ve güvenilir olmalı, uygulayanlar arasında fikir birliği tam olmalı, hem ön hem arka dolaşım için yeterli değerlendirmeyi yapabilmeli, ölçekteki sayısal düzenleme ile hastanın fonksiyonel düzelmesinin korelasyonu iyi olmalıdır. Bu amaçla önerilen bazı skalalar artık günlük pratik uygulamaya girmiştir (120).

2.8.1. Nörolojik Muayeneye Yönelik Ölçekler

En önemlisi ve en sık kullanılanı NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği)'dir. Cincinnati İnme merkezi araştırmacıları tarafından inmeli hastaların nörolojik durumlarının değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir. 1994'de hem inmeden etkilenen hem de etkilenmeyen tarafın durumunu değerlendirmek üzere yeniden düzenlenmiştir. Şu ana kadar en sık kullanılan inme ölçeğidir. En çok ilaç etkinlik çalışmalarında başlangıç nörolojik değerlendirme ve tedavi sonrası izlemdeki nörolojik muayenelerin kıyaslanabilmesi için kullanılır. Uygulayanlar arası güvenilirliği yüksektir ve birçok klinik çalışmada geçerliliği gösterilmiştir (120).

NIHSS da 11 madde 24 puan ile değerlendirilmiştir. (EK 3: NIHSS Türkçe Formu)

Toplam NIHSS	Yorum
0	Normal
0-3	Hafif düzeyde inme
4-14	Orta düzeyde inme
≥15	Ciddi düzeyde inme

Tablo 19: NIHSS yorumlaması

2.8.2. Fonksiyonel İyileşme Ölçekleri

İnme sonrası tedavide temel hedef inme geçiren hastaların bağımsızlık düzeyini artırmaktır. Fonksiyonel iyileşme ölçekleri hastanın günlük yaşam aktivitelerini yapabilme yeteneklerine göre fonksiyonel durumunu ölçer (120).

En sık kullanılan fonksiyonel iyileşme ölçeği modifiye Rankin Skalası (mRS)'dır (Tablo 20).

0	Semptom yok.
1	Yaşam tarzını etkilemeyen semptomlar (Semptomlara rağmen belirgin yetersizlik yok) : Her zamanki görevleri ve aktiviteleri yerine getirebilir.
2	Yaşamı biraz kısıtlayan ama kendi başına yaşamasını engellemeyen semptomlar (Hafif yetersizlik) : Önceki aktivitelerin tümünü yerine getiremez, ancak yardım almadan kendi işini görebilir.
3	Yaşamı oldukça kısıtlayan ve bağımsız yaşamasını engelleyen semptomlar (Orta yetersizlik): Bir miktar yardıma ihtiyacı olabilir, ancak yardımsız yürüyebilir.
4	Yaşamı belirgin şekilde kısıtlayan ancak sürekli bakımı gerektirmeyen semptomlar (Orta ağır yetersizlik) : Yardımsız yürüyemez, yardım almadan kendi ihtiyaçlarını gideremez.
5	Tamamen bağımlı sürekli bakım gerektiren semptomlar (Ağır yetersizlik) : Yatağa bağımlı, inkontinan, sürekli bakım ihtiyacı vardır.
6	Ölüm.

Tablo 20: modifiye Rankin Skalası (mRS) (113)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya; 01.09.2012 tarihinden itibaren Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İnme Ünitesine ardı sıra yatan 50 akut iskemik inme hastası alındı. Olguların yatış süresi boyunca düzenli tıbbi kayıtları tutularak dosyaları oluşturuldu. Dosyaların hazırlanması inme ünitesinden sorumlu iki öğretim üyesi ve çalışma sorumlusu uzmanlık öğrencisi tarafından gerçekleştirildi. Dosyalar; hastaların sosyo-demografik verileri (yaş, cinsiyet), olgunun kendisinden veya yakınlarından alınan başvuru yakınması, ayrıntılı öykü ve özgeçmiş bilgileri, nörolojik muayene bulguları, radyolojik, kardiyolojik ve hematolojik incelemelerini içermekteydi (EK 2).

Özgeçmişte özellikle vasküler risk faktörleri yönünden önemli olan hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, alkol, geçici iskemik atak ya da inme öyküsü, miyokard infarktüsü ya da koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati ya da kardiyak ritm bozukluğu, periferik damar hastalığı, oral kontraseptif ya da hormon replasmanı öyküsü sorgulandı.

Ayrıntılı nörolojik muayene bulguları, NIHSS (Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası) (EK 3) ve mRS (modifiye Rankin Skalası) (Genel bilgiler, Tablo 20) skorları kayıt edildi.

Çalışmada, akut iskemik inmeli olguların sistemik ve metabolik durumlarının değerlendirilmesi için rutin olarak kullanılan ve Klinik Biyokimya laboratuvarında yapılmakta olan hemogram, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, lipid profili, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri ve koagülasyon parametrelerini içeren geniş biyokimyasal testleri yapıldı. Seçilmiş olgularda koagülasyon faktörleri ve ileri hematolojik incelemeler gerçekleştirildi.

Beyin parenkim (BT, MRG) ve damar görüntülemeleri (BTA, MRA, Doppler USG, DSA) hastanın klinik durumuna göre yapıldı. Tetkiklerin Radyodiagnostik AD tarafından yazılan sonuç raporlarına sadık kalınarak olduğu gibi dosyalara kayıt edildi. Tüm radyolojik görüntülemeleri dijital ortamda saklandı.

Her olguya EKG yapıldı, olgunun klinik durumuna göre kardiyak risk faktörlerini araştırmak üzere Kardiyoloji AD tarafından, holter EKG ve ekokardiyografi (transtorasik ve transözefajiyal) yapıldı, raporları dosyalara eklendi.

Olgu dosyalarına, hastanede yapılan tüm radyolojik görüntülemeleri içeren taşınabilir harici bellek eklendi.

Hazırlanan klasörler; farklı merkezlerde çalışan birbirinden habersiz ikisi inme konusunda deneyimli ve kariyer yapan (inme nörologları), ikisi rutin nöroloji pratiği içinde inme hastası izleyen nöroloji uzmanları (genel nörologlar) tarafından değerlendirildi.

Ülkemizde inme nöroloğu, vasküler nörolog gibi kavramlar henüz çok yenidir ve ilgili eğitim programlarının alt yapıları hazırlanmaktadır. Bunun yanı sıra 'Beyin Damar Hastalıkları Bilim Dalları' kurulmaya başlanmıştır. Bu çalışma aşamasında ise; inme ünitesi ve inme ekibi gibi yapılanmaların olduğu, spesifik tedavi ve girişimlerin yapılabildiği donanımlı merkezlerde çalışan, daha çok inme hastası takip eden ve bu alanda kariyer sahibi olan nöroloji uzmanları inme nörologları olarak tanımlanmıştır.

Klasörler TOAST sınıflamasına göre değerlendirilmesi için 10'arlı gruplara ayrıldı. İlk aşamada gönderilen 10 klasör geldikten sonra diğer 10 klasör gönderildi ve bu şekilde toplam 50 klasör hem genel nörologlara hem de inme nörologlarına kargo yolu ile teslim edildi. İlk grup klasörle TOAST sınıflandırma sistemine ait yayınlar da gönderildi. Değerlendiricilerin, TOAST kriter ve kurallarına titizlikle uyarak 5 alt tipten birini forma işaretlemeleri istendi.

Tüm değerlendiricilerden TOAST sınıflamasına göre 50 olgunun değerlendirme sonuçları geldikten sonra en az 2 ay beklendi. Bu süre zarfında değerlendiriciler web'e dayalı yarı otomatize CCS sistemine <https://ccs.mgh.harvard.edu> adresinden kayıt oldular. CCS'nin şu anki versiyonunun (CCS v2.0) sunduğu klinik ve tanısal testleri içeren 10 hastalık eğitim modülünü tamamladıktan sonra sertifikasyon aldılar (EK 4).

Karışık sırada randomize edilen 50 klasör ve CCS sınıflandırma sistemi ile ilgili önemli yayınlar değerlendiricilere gönderildi ve bu kez, CCS sınıflamasına göre değerlendirme yapmaları istendi (EK 5; CCS değerlendirme formu, EK6; CCS ile değerlendirilen olgulardan örnekler).

Bütün veriler toplandıktan sonra her bir araştırmacının hem TOAST hem de CCS sistemine göre referans görüşle olan uyumu değerlendirildi. Bunun dışında; ikili olarak genel nörologların, ikili olarak inme nörologlarının ve nihayet dörtlü olarak bütün değerlendiricilerin uyumuna bakıldı ve istatistiksel olarak hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi 'SPSS 15.0 for Windows' paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Farklı sınıflandırma sistemleri kullanılarak değerlendiriciler arası güvenilirlik kappa (κ) istatistiği kullanılarak belirlendi. κ değeri > 0.80 ise mükemmel, 0.61–0.80 arası güçlü, 0.41–0.60 arası orta derecede uyum olarak kabul edildi. Gruplar arasında karşılaştırma yapmak için her CCS sistemi 5, 8 ve 16 kategoride ele alındı (Genel bilgiler, Tablo 18). İki'den fazla değerlendiricinin çoklu uyum analizi için Fleiss Kappa yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 20'si kadın; 30'u erkekti. Hastaların ortalama yaşı 70'ti. İnme risk faktörlerinden özellikle hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, kardiyak aritmi (atriyal fibrilasyon, atrial flutter vb), miyokard infarktüsü veya koroner arter hastalığı öyküsü, kalp kapak hastalığı öyküsü, sigara, alkol, hormon kullanımı gibi iskemik inme için risk faktörleri ayrıntılı biçimde sorgulandı.

Olguların 33'ünde hipertansiyon (%66), 24'ünde dislipidemi (%48); 19'unda kardiyak aritmi (%38), 19'unda diyabetes mellitus (%38) ve 24'ünde koroner arter ve kalp kapak hastalığı vardı (%48). Yirmiüç olguda sigara kullanım öyküsü bulunuyordu (%46). Olguların 15'inin daha öncesinde geçici iskemik atak ya da iskemik inme geçirmiş olduğu tespit edildi (%30). Tetkikler sonucunda olguların 14 olguda en az bir arterde % 50 ve daha fazla ateroskleroza bağlı darlık (%28), 5 olguda koagülasyon parametrelerinde anormallik saptandı (%10). Altı olguda iskemik inme için risk yaratan diğer faktörler (periferik damar hastalığı, ailede inme öyküsü, malignite, immobilité vb) pozitif bulundu (%12) (Tablo 1).

Risk Faktörleri	n	%	Risk Faktörleri	n	%
Hipertansiyon	33	66	Diabetes mellitus	19	38
Dislipidemi	24	48	SVH öyküsü	15	30
Kardiyak aritmi	19	38	Sigara	23	46
Serebrovasküler ateroskleroz	14	28	Koroner arter ve kalp kapak hastalığı	24	48
Koagülasyon parametrelerinde anormallik	5	10	Diğer	6	12

Tablo 1: Olgulardaki iskemik inme risk faktörleri

Olgulara BT, MRG VE Diffüzyon MRG ile beyin görüntüleme incelemeleri yapıldı. Elli olgunun tümüne beyin BT yapılırken (%100), 9 olguya beyin MRG (%18), 46 olguya difüzyon MRG yapıldı (%92). Diffüzyon MRG; bir olguda pace maker, üç olguda vital bulguların unstabil olması nedeniyle yapılamadı (Tablo 2). Tetkikler sonucunda olguların birinde ASA alanında (%2), 20'sinde OSA alanında (%40), ikisinde PSA alanında (%4),

altısında vertebrobaziler sulama alanında (%12), yedisinde multipl bölgede (%14), onunda sınır zonda (watershed) (%20) infarkt alanları saptandı. Ayrıca beş olguda laküner infarkt belirlendi (%10) (Tablo 3).

Beyin Görüntüleme	n	%	Vasküler Görüntüleme	n	%
Beyin BT	50	100	BTA	39	78
Beyin MRG	9	18	MRA	5	10
Difüzyon MRG	46	92	Servikal doppler	4	8
			DSA	5	10
			Sadece DSA	1	2
			BTA ve DSA	4	8

Tablo 2: Parenkim ve vasküler görüntüleme.

Arteriyel İnfarkt		n	%
a	İzole ASA alanı infarktı	1	2
b	İzole OSA alanı infarktı	20	40
c	İzole PSA alanı infarktı	2	4
d	İzole vertebrobaziler alanı infarktı (e1 dahil)	6	12
e	Laküner infarkt	5	10
e1	Beyin sapı laküner infarktları	2	4
e2	Diğer bölgelerdeki laküner infarktlar	3	6
f	Multipl bölge infarktları	7	14
g	Sınır zon (watershed) infarktları	10	20
Venöz İnfarkt		1	2
Toplam		50	100

Tablo 3: İnfarkt lokalizasyonları

Elli olgunun 39'una BTA yapıldı (%78). BTA yapılmayan 11 olgunun 4'üne servikal Doppler (%8), 5'ine MRA (%10), 1'ine DSA yapıldı. Bir olgunun vital bulgularının stabil olmaması nedeniyle vasküler inceleme yapılamadı (%2). Toplam 5 olguya (%10) yapılan

DSA'nın 4'ü BTA yapıldıktan sonra ileri inceleme ve vasküler girişim amacıyla yapıldı (Tablo 2).

Stenoz tanımlaması damar lümeninde NASCET kriterlerine göre en az %50 oranında daralmaya göre yapıldı. Ekstrakraniyal arterler; 4 olguda (%8) oklüde, 9 olguda (%18) stenotik saptandı. Altı olguda (%12) intrakraniyal arterler oklüde saptanırken 4 olguda (%8) stenotik olarak belirlendi. Bir venöz infarkt olgusunun vasküler incelemesinde sinüs rektus tıkanıklığı saptandı (Tablo 4).

Bulgu	Arteriyel sistem				Toplam	
	Ekstrakraniyal		İntrakraniyal			
	n	%	n	%	n	%
Stenoz	9	18	4	8	13	26
Oklüzyon	4	8	6	12	10	20
Toplam	13	26	10	20	23	46

Tablo 4: Vasküler görüntülemelerde lezyon özellikleri

Olguların tümüne rutin EKG yapıldı. EKG yapılan 18 hastada kardiyak aritmi saptandı. Özgeçmişinde paroksizmal AF öyküsü olan ve EKG'si normal olan 1 olguda holter EKG ile kardiyak aritmi saptandı. Ayrıca ileri kardiyak inceleme amacıyla 25 olguya transtorasik ekokardiyografi (TTE) (%50), TTE ile kardiyak patoloji saptanmayan 3 olguya ek tetkik olarak transözefajiyal ekokardiyografi (TÖE) (%6) yapıldı. İncelemeler sonrası 19 olguda yüksek (%38), 6 olguda (%12) düşük riskli kardiyak emboli kaynağı tespit edildi (Tablo 5).

Kardiyak tetkikler	n	%
EKG	50	100
Holter EKG	1	2
TTE	25	50
TÖE	3	6

Kardiyak Emboli Riski	n	%
Yüksek	19	38
Düşük	6	12
Toplam	25	50

Tablo 5: Kardiyak inceleme ve saptanmış risk profili.

TOAST ve CCS Etiyolojik Sınıflandırma Sistemlerine Göre Değerlendiricilerin Karşılaştırılması

Her bir değerlendiricinin (D1, D2, D3, D4), referans görüşle (D5) ikili uyumuna bakıldığında;

D1 ve D5 uyumu TOAST sınıflaması için güçlü (mükemmele yakın) bulundu. κ değeri 0.77 (%95 CI 0.60–0.94). CCS sınıflamasına göre uyum; 5 ve 8 alt tip için mükemmel olarak saptandı. κ değerleri sırasıyla 0.83 (%95 CI 0.68–0.99) ve 0.84 (%95 CI 0.69–0.99). 16 alt tipde κ değeri 0.68 (%95 CI 0.57–0.80) saptandı ve uyum güçlü olarak yorumlandı (Tablo 6).

D1 vs D5	Kappa	SE	Alt %95 CI	Üst %95 CI
TOAST	0,77	0,09	0,60	0,94
CCS-5	0,83	0,08	0,68	0,99
CCS-8	0,84	0,08	0,69	0,99
CCS-16	0,68	0,06	0,57	0,80

Tablo 6: D1 ve D5'in TOAST ve CCS'ye göre uyumları

D1, değerlendirici 1 (inme nöroloğu); D5, referans görüş; SE, standard error; CI, confidence interval.

D2 ve D5 uyumu TOAST sınıflaması için güçlü bulundu. κ değeri 0.67 (%95 CI 0.52–0.83). CCS sınıflamasında göre uyum; 5 ve 8 alt tip için mükemmel olarak saptandı. κ değerleri sırasıyla 0.86 (%95 CI 0.71–1.02) ve 0.84 (%95 CI 0.69–0.99). 16 alt tipde κ değeri 0.65 (%95 CI 0.57–0.80) saptandı ve uyum güçlü olarak yorumlandı (Tablo 7).

D2 vs D5	Kappa	SE	Alt %95 CI	Üst %95 CI
TOAST	0,67	0,08	0,52	0,83
CCS-5	0,86	0,08	0,71	1,02
CCS-8	0,84	0,07	0,69	0,99
CCS-16	0,65	0,05	0,54	0,75

Tablo 7: D2 ve D5'in TOAST ve CCS'ye göre uyumları

D2, değerlendirici 2 (inme nöroloğu); D5, referans görüş; SE, standard error; CI, confidence interval.

D3 ve D5 uyumu TOAST sınıflaması için güçlü bulundu. κ değeri 0.76 (%95 CI 0.60–0.91). CCS sınıflamasında göre uyum; 5 ve 8 alt tip için güçlü olarak saptandı. κ değerleri sırasıyla 0.70 (%95 CI 0.55–0.86) ve 0.71 (%95 CI 0.57–0.85). 16 alt tipte κ değeri 0.55 (%95 CI 0.45–0.65) saptandı ve uyum orta olarak yorumlandı (Tablo 8).

D3 vs D5	Kappa	SE	Alt %95 CI	Üst %95 CI
TOAST	0,76	0,08	0,60	0,91
CCS-5	0,70	0,08	0,55	0,86
CCS-8	0,71	0,07	0,57	0,85
CCS-16	0,55	0,05	0,45	0,65

Tablo 8: D3 ve D5'in TOAST ve CCS'ye göre uyumları

D3, değerlendirici 3 (genel nörolog); D5, referans görüş; SE, standard error; CI, confidence interval.

D4 ve D5 uyumu TOAST sınıflaması için güçlü bulundu. κ değeri 0.78 (%95 CI 0.61–0.94). CCS sınıflamasında göre uyum; 5 ve 8 alt tip için mükemmel olarak saptandı. κ değerleri sırasıyla 0.89 (%95 CI 0.73–1.05) ve 0.86 (%95 CI 0.72–1.01). 16 alt tipte κ değeri 0.78 (%95 CI 0.67–0.89) saptandı ve uyum güçlü olarak yorumlandı (Tablo 9).

D4 vs D5	Kappa	SE	Alt %95 CI	Üst %95 CI
TOAST	0,78	0,08	0,61	0,94
CCS-5	0,89	0,08	0,73	1,05
CCS-8	0,86	0,08	0,72	1,01
CCS-16	0,78	0,06	0,67	0,89

Tablo 9: D4 ve D5'in TOAST ve CCS'ye göre uyumları

D4, değerlendirici 4 (genel nörolog); D5, referans görüş; SE, standard error; CI, confidence interval.

İki inme nörologunun (D1 ve D2) kendi aralarındaki uyumu; hem TOAST hem de CCS sınıflamasının 5 ve 8 alt tipi için güçlü bulundu. κ değerleri sırasıyla 0.61 (%95 CI 0.45–0.77), 0.78 (%95 CI 0.62–0.94) ve 0.73 (%95 CI 0.59–0.88). 16 alt tipte κ değeri 0.52 (%95 CI 0.41–0.63) saptandı ve uyum orta derecedeydi (Tablo 10).

D1 vs D2	Kappa	SE	Alt %95 CI	Üst %95 CI
TOAST	0,61	0,08	0,45	0,77
CCS-5	0,78	0,08	0,62	0,94
CCS-8	0,73	0,07	0,59	0,88
CCS-16	0,52	0,06	0,41	0,63

Tablo 10: D1 ve D2'nin (inme nörologlarının) TOAST ve CCS'ye göre uyumları.

D 1 – 2, değerlendirici 1 – 2 (inme nörolog); SE, standard error; CI, confidence interval.

İki genel nörologun (D3 ve D4) kendi aralarındaki uyumu; hem TOAST hem de CCS sınıflamasının 5 ve 8 alt tipi için güçlü bulundu. κ değerleri sırasıyla 0.64 (%95 CI 0.48–0.80), 0.75 (%95 CI 0.60–0.91) ve 0.74 (%95 CI 0.60–0.88). 16 alt tipte κ değeri 0.53 (%95 CI 0.42–0.63) saptandı ve uyum orta olarak yorumlandı (Tablo 11).

D3 vs D4	Kappa	SE	Alt %95 CI	Üst %95 CI
TOAST	0,64	0,08	0,48	0,80
CCS-5	0,75	0,08	0,60	0,91
CCS-8	0,74	0,07	0,60	0,88
CCS-16	0,53	0,05	0,42	0,63

Tablo 11: D3 ve D4'ün (genel nörologların) TOAST ve CCS'ye göre uyumları.

D 3 – 4, değerlendirici 3 – 4 (genel nörolog); SE, standard error; CI, confidence interval.

Son olarak; dört değerlendiricinin tümü ele alındığında, TOAST sınıflaması için uyum orta düzeyde idi. κ değeri 0.59 (%95 CI 0.52–0.65). Aynı değerlendirme CCS sınıflamasının 5 ve 8 alt tipi için yapıldığında uyum güçlü saptandı. κ değeri 0.75 (%95 CI 0.68–0.81). 16 alt tipte κ değeri 0.53 (%95 CI 0.49–0.58) saptandı ve uyum orta derecedeydi (Tablo 12).

D1, D2, D3, D4	Kappa	SE	Alt %95 CI	Üst %95 CI
TOAST	0,59	0,03	0,52	0,65
CCS-5	0,75	0,03	0,68	0,81
CCS-8	0,73	0,03	0,67	0,78
CCS-16	0,53	0,02	0,49	0,58

Tablo 12: Bütün değerlendiricilerin TOAST ve CCS'ye göre uyumları.

D1 - 2, değerlendirici 1 – 2 (inme nörolog), D3 - 4, değerlendirici 3 – 4 (genel nörolog); SE, standard error; CI, confidence interval.

D1'in TOAST ve CCS sınıflamaları ile yapılan alt tip atamaları kendi içinde karşılaştırıldığında, en yüksek uyum kardiyembolizm (%90.0) ve nedeni saptanamayan (%83.3) gruplarında saptandı. TOAST'da nedeni saptanamayan grup 17 (%34) iken, CCS'de 12 (%24) idi. TOAST'da nedeni saptanamayan olarak sınıflandırılan olguların 7'si CCS tarafından kesin bir alt tipe atandı. CCS'de nedeni saptanamayan olguların 2'si TOAST tarafından bir alt tipe atandı (Tablo 13). D1 için CCS ve TOAST arasındaki uyum güçlü saptandı (κ değeri:0.69).

D1			CCS					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
TOAST	BAA	n	9	1	0	0	1	11
		%	75,0%	5,0%	,0%	,0%	8,3%	22,0%
	KE	n	0	18	1	0	0	19
		%	,0%	90,0%	33,3%	,0%	,0%	38,0%
	KDT	n	0	0	0	0	1	1
		%	,0%	,0%	,0%	,0%	8,3%	2,0%
	DN	n	0	0	0	2	0	2
		%	,0%	,0%	,0%	66,7%	,0%	4,0%
	NS	n	3	1	2	1	10	17
		%	25,0%	5,0%	66,7%	33,3%	83,3%	34,0%
	Toplam	n	12	20	3	3	12	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 13: TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendirici 1'in kendi içindeki uyumu.

BAA, büyük arter aterosklerozu; KE, kardiyembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanamayan; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

D2'nin TOAST ve CCS sınıflamaları ile yapılan alt tip atamaları kendi içinde karşılaştırıldığında en yüksek uyum kardiyembolizm (%90.0), küçük damar tıkanıklığı (%100.0) ve diğer nedenler (%100.0) gruplarında saptandı. TOAST'da nedeni saptanamayan grup 9 (%18), CCS'de 11 (%22) idi. TOAST'da nedeni saptanamayan olguların 3'ü CCS tarafından kesin bir alt tipe atandı. CCS'de nedeni saptanamayan olguların 5'i TOAST tarafından kesin bir alt tipe atandı (Tablo 14). D2 için CCS ve TOAST arasındaki uyum güçlü saptandı (κ değeri:0.77).

D2			CCS					Total
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
TOAST	BAA	n	8	0	0	0	3	11
		%	66,7%	,0%	,0%	,0%	27,3%	22,0%
	KE	n	1	19	0	0	1	21
		%	8,3%	100,0%	,0%	,0%	9,1%	42,0%
	KDT	n	0	0	4	0	1	5
		%	,0%	,0%	100,0%	,0%	9,1%	10,0%
	DN	n	0	0	0	4	0	4
		%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	8,0%
	NS	n	3	0	0	0	6	9
		%	25,0%	,0%	,0%	,0%	54,5%	18,0%
	Total	n	12	19	4	4	11	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 14: TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendirici 2'nin kendi içindeki uyumu.

BAA, büyük arter ateroskleroza; KE, kardiyembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanamayan; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

D3'ün TOAST ve CCS sınıflamaları ile yapılan alt tip atamaları kendi içinde karşılaştırıldığında en yüksek uyum diğer nedenler (%100.0) ve kardiyembolizm (%89.5) gruplarında saptandı. TOAST'da nedeni saptanamayan grup 13 (%26), CCS'de 12 (%24) idi. TOAST'da nedeni saptanamayan olguların 6'sı CCS tarafından kesin bir alt tipe atandı. CCS'de nedeni saptanamayan olguların 5'i TOAST tarafından kesin bir alt tipe atandı (Tablo 15). D3 için CCS ve TOAST arasındaki uyum güçlü saptandı (κ değeri:0.62).

D3			CCS					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
TOAST	BAA	n	7	0	2	0	2	11
		%	70,0%	,0%	33,3%	,0%	16,7%	22,0%
	KE	n	0	17	1	0	0	18
		%	,0%	89,5%	16,7%	,0%	,0%	36,0%
	KDT	n	0	0	2	0	3	5
		%	,0%	,0%	33,3%	,0%	25,0%	10,0%
	DN	n	0	0	0	3	0	3
		%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	6,0%
	NS	n	3	2	1	0	7	13
		%	30,0%	10,5%	16,7%	,0%	58,3%	26,0%
	Toplam	n	n	19	6	3	12	50
		%	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 15: TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendirici 3'ün kendi içindeki uyumu.

BAA, büyük arter ateroskleroza; KE, kardiyembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanamayan; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

D4'ün TOAST ve CCS sınıflamaları ile yapılan alt tip atamaları kendi içinde karşılaştırıldığında en yüksek uyum kardiyembolizm (%85.7) ve nedeni saptanamayan (%80.0) gruplarında saptandı. TOAST'da nedeni saptanamayan grup 19 (%38), CCS'de 10 (%24) idi. TOAST'da nedeni saptanamayan olguların 9'u CCS tarafından kesin bir alt tipe atandı. CCS'de nedeni saptanamayan olguların 2'si TOAST tarafından kesin bir alt tipe atandı (Tablo 16). D4 için CCS ve TOAST arasındaki uyum güçlü saptandı (κ değeri:0.64).

D4			CCS					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
TOAST	BAA	n	7	0	0	0	0	7
		%	58,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,0%
	KE	n	0	18	0	0	0	18
		%	,0%	85,7%	,0%	,0%	,0%	36,0%
	KDT	n	0	0	2	0	2	4
		%	,0%	,0%	66,7%	,0%	20,0%	8,0%
	DN	n	0	0	0	2	0	2
		%	,0%	,0%	,0%	50,0%	,0%	4,0%
	NS	n	5	3	1	2	8	19
		%	41,7%	14,3%	33,3%	50,0%	80,0%	38,0%
		n	12	21	3	4	10	50
Toplam		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 16: TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendirici 4'ün kendi içindeki uyumu.

BAA, büyük arter aterosklerozi; KE, kardiyembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanamayan; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

Referans görüşün (D5) TOAST ve CCS sınıflamaları ile yapılan alt tip atamaları kendi içinde karşılaştırıldığında en yüksek uyum kardiyembolizm (%90.0) ve nedeni saptanamayan (%88.9) gruplarda bulundu. TOAST'da nedeni saptanamayan grup 15 (%30), CCS'de 9 (%18) idi. TOAST'da nedeni saptanamayan olguların 7'si CCS tarafından kesin bir alt tipe atandı. CCS'de nedeni saptanamayan olguların 1'i TOAST tarafından kesin bir alt tipe atandı (Tablo 17). D5 için CCS ve TOAST arasındaki uyum mükemmele yakın güçlü saptandı (κ değeri:0.78).

D5			CCS					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
TOAST	BAA	n	10	0	0	0	1	11
		%	76,9%	,0%	,0%	,0%	11,1%	22,0%
	KE	n	0	18	0	0	0	18
		%	,0%	90,0%	,0%	,0%	,0%	36,0%
	KDT	n	0	0	3	0	0	3
		%	,0%	,0%	75,0%	,0%	,0%	6,0%
	DN	n	0	0	0	3	0	3
		%	,0%	,0%	,0%	75,0%	,0%	6,0%
	NS	n	3	2	1	1	8	15
		%	23,1%	10,0%	25,0%	25,0%	88,9%	30,0%
Toplam		n	13	20	4	4	9	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 17: TOAST ve CCS sınıflamalarına göre referans görüşün kendi arasındaki uyumu.

BAA, büyük arter aterosklerozi; KE, kardiyembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

TOAST ve CCS’de, ana alt gruplara göre her bir değerlendiricinin kendi içindeki en yüksek uyum sırasıyla ‘kardiyembolizm’ (%91.04) ve ‘saptanmış diğer nedenler’ (%78.3) alt tiplerinde saptandı.

	BAA	KE	KDT	DN	NS
	%	%	%	%	%
D1	75	90	0	66,7	83,3
D2	66,7	100	100	100	54,5
D3	70	89,5	33,3	100	58,3
D4	58,3	85,7	66,7	50	80
D5	76,9	90	75	75	88,9
Ortalama	69,38	91,04	55	78,3	73
Ortanca	70	90	66,7	75	80

Tablo 18: TOAST ve CCS sınıflamalarına göre değerlendiricilerin kendi içindeki uyumu, ortalama ve ortanca değerleri

BAA, büyük arter aterosklerozi; KE, kardiyembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan;

D 1 – 2 – 3 – 4 – 5, değerlendirici 1 – 2 – 3 – 4 – 5

Değerlendiricilerin, referans görüşle uyumlarının hangi alt tipte daha fazla olduğuna bakıldığında;

- 1) D1, TOAST sınıflamasında kardiyembolizm (%100.0) ve büyük arter ateroskleroza (%81.8) gruplarında en yüksek uyumu sağladı (Tablo 18).
- 2) D1, CCS sınıflamasında kardiyembolizm (%95.0) ve büyük arter ateroskleroza (%92.3) gruplarında en yüksek uyumu sağladı (Tablo 19).
- 3) D2, TOAST sınıflamasında kardiyembolizm (%100.0) ve diğer nedenler (%100.0) gruplarında en yüksek uyumu sağladı (Tablo 20).
- 4) D2, CCS sınıflamasında diğer nedenler (%100.0) ve kardiyembolizm (%95.0) gruplarında en yüksek uyumu sağladı (Tablo 21).
- 5) D3, TOAST sınıflamasında diğer nedenler (%100.0) ve kardiyembolizm (%94.4) gruplarında en yüksek uyumu sağladı (Tablo 22).
- 6) D3, CCS sınıflamasında kardiyembolizm (%90.0) ve nedeni saptanamayan (%77.8) gruplarında en yüksek uyumu sağladı (Tablo 23).
- 7) D4, TOAST sınıflamasında küçük damar tıkanıklığı (%100.0) ve kardiyembolizm (%94.4) gruplarında en yüksek uyumu sağladı (Tablo 24).
- 8) D4, CCS sınıflamasında kardiyembolizm (%100.0) ve diğer nedenler (%100.0) gruplarında en yüksek uyumu sağladı (Tablo 25).

TOAST			D5					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
D1	BAA	n	9	0	0	0	2	11
		%	81,8%	,0%	,0%	,0%	13,3%	22,0%
	KE	n	0	18	0	0	1	19
		%	,0%	100,0%	,0%	,0%	6,7%	38,0%
	KDT	n	0	0	1	0	0	1
		%	,0%	,0%	33,3%	,0%	,0%	2,0%
	DN	n	0	0	0	2	0	2
		%	,0%	,0%	,0%	66,7%	,0%	4,0%
	NS	n	2	0	2	1	12	17
		%	18,2%	,0%	66,7%	33,3%	80,0%	34,0%
	Toplam	n	11	18	3	3	15	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 19: TOAST sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 1 ile referans görüş arasındaki uyum. BAA, büyük arter ateroskleroza; KE, kardiyembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanamayan; D1, değerlendirici 1 (inme nöroloğu); D5, referans görüş; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification.

CCS			D5					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
D1	BAA	n	12	0	0	0	0	12
		%	92,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	24,0%
	KE	n	0	19	0	1	0	20
		%	,0%	95,0%	,0%	25,0%	,0%	40,0%
	KDT	n	0	0	2	0	1	3
		%	,0%	,0%	50,0%	,0%	11,1%	6,0%
	DN	n	0	0	0	3	0	3
		%	,0%	,0%	,0%	75,0%	,0%	6,0%
	NS	n	1	1	2	0	8	12
		%	7,7%	5,0%	50,0%	,0%	88,9%	24,0%
	Toplam	n	13	20	4	4	9	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 20: CCS sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 1 ile referans görüş arasındaki uyum.

BAA, büyük arter aterosklerozu; KE, kardiyoembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan; D1, değerlendirici 1 (inme nöroloğu); D5, referans görüş; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

TOAST			D5					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
D2	BAA	n	9	0	0	0	2	11
		%	81,8%	,0%	,0%	,0%	13,3%	22,0%
	KE	n	0	18	0	0	3	21
		%	,0%	100,0%	,0%	,0%	20,0%	42,0%
	KDT	n	0	0	2	0	3	5
		%	,0%	,0%	66,7%	,0%	20,0%	10,0%
	DN	n	0	0	0	3	1	4
		%	,0%	,0%	,0%	100,0%	6,7%	8,0%
	NS	n	2	0	1	0	6	9
		%	18,2%	,0%	33,3%	,0%	40,0%	18,0%
	Toplam	n	11	18	3	3	15	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 21: TOAST sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 2 ile referans görüş arasındaki uyum.

BAA, büyük arter aterosklerozu; KE, kardiyoembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan; D1, değerlendirici 2 (inme nöroloğu); D5, referans görüş; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification.

CCS			D5					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
D2	BAA	n	11	0	1	0	0	12
		%	84,6%	,0%	25,0%	,0%	,0%	24,0%
	KE	n	0	19	0	0	0	19
		%	,0%	95,0%	,0%	,0%	,0%	38,0%
	KDT	n	0	0	3	0	1	4
		%	,0%	,0%	75,0%	,0%	11,1%	8,0%
	DN	n	0	0	0	4	0	4
		%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	8,0%
	NS	n	2	1	0	0	8	11
		%	15,4%	5,0%	,0%	,0%	88,9%	22,0%
	Toplam	n	13	20	4	4	9	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 22: CCS sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 2 ile referans görüş arasındaki uyum.

BAA, büyük arter aterosklerozu; KE, kardiyoembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan; D2, değerlendirici 2 (inme nöroloğu); D5, referans görüş; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

TOAST			D5					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
D3	BAA	n	9	0	1	0	1	11
		%	81,8%	,0%	33,3%	,0%	6,7%	22,0%
	KE	n	0	17	0	0	1	18
		%	,0%	94,4%	,0%	,0%	6,7%	36,0%
	KDT	n	0	0	2	0	3	5
		%	,0%	,0%	66,7%	,0%	20,0%	10,0%
	DN	n	0	0	0	3	0	3
		%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	6,0%
	NS	n	2	1	0	0	10	13
		%	18,2%	5,6%	,0%	,0%	66,7%	26,0%
	Toplam	n	11	18	3	3	15	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 23: TOAST sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 3 ile referans görüş arasındaki uyum.

BAA, büyük arter aterosklerozu; KE, kardiyoembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan; D3, değerlendirici 3 (genel nörolog); D5, referans görüş; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification.

CCS			D5					Toplam
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
D3	BAA	n	8	0	0	1	1	10
		%	61,5%	,0%	,0%	25,0%	11,1%	20,0%
	KE	n	1	18	0	0	0	19
		%	7,7%	90,0%	,0%	,0%	,0%	38,0%
	KDT	n	1	1	3	0	1	6
		%	7,7%	5,0%	75,0%	,0%	11,1%	12,0%
	DN	n	0	0	0	3	0	3
		%	,0%	,0%	,0%	75,0%	,0%	6,0%
	NS	n	3	1	1	0	7	12
		%	23,1%	5,0%	25,0%	,0%	77,8%	24,0%
	Toplam	n	13	20	4	4	9	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 24: CCS sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 3 ile referans görüş arasındaki uyum.

BAA, büyük arter ateroskleroza; KE, kardiyoembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan; D3, değerlendirici 3 (genel nörolog); D5, referans görüş; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

TOAST			D5					Total
			BAA	KE	KDT	DN	NS	
D4	BAA	n	7	0	0	0	0	7
		%	63,6%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,0%
	KE	n	0	17	0	0	1	18
		%	,0%	94,4%	,0%	,0%	6,7%	36,0%
	KDT	n	0	0	3	0	1	4
		%	,0%	,0%	100,0%	,0%	6,7%	8,0%
	DN	n	0	0	0	2	0	2
		%	,0%	,0%	,0%	66,7%	,0%	4,0%
	NS	n	4	1	0	1	13	19
		%	36,4%	5,6%	,0%	33,3%	86,7%	38,0%
	Toplam	n	11	18	3	3	15	50
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 25: TOAST sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 4 ile referans görüş arasındaki uyum.

BAA, büyük arter ateroskleroza; KE, kardiyoembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan; D4, değerlendirici 4 (genel nörolog); D5, referans görüş; TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification.

CCS			BAA	KE	D5 KDT	DN	NS	Toplam
D4	BAA	n	11	0	0	0	1	12
		%	84,6%	,0%	,0%	,0%	11,1%	24,0%
	KE	n	1	20	0	0	0	21
		%	7,7%	100,0%	,0%	,0%	,0%	42,0%
	KDT	n	0	0	3	0	0	3
		%	,0%	,0%	75,0%	,0%	,0%	6,0%
	DN	n	0	0	0	4	0	4
		%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	8,0%
	NS	n	1	0	1	0	8	10
		%	7,7%	,0%	25,0%	,0%	88,9%	20,0%
	Toplam		13	20	4	4	9	50
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 26: CCS sınıflamasında alt tip atamasına göre, değerlendirici 4 ile referans görüş arasındaki uyum..

BAA, büyük arter aterosklerozu; KE, kardiyoembolizm; KDT, küçük damar tıkanıklığı; DN, diğer nedenler; NS, nedeni saptanmayan; D4, değerlendirici 4 (genel nörolog); D5, referans görüş; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke.

Referans görüşün de katıldığı 5 değerlendirici, 50 vaka için toplam 500 alt tip belirlemesi yaptı. TOAST'dan CCS'ye geçişte uyum artışı ya da tam uyum yüzdeleri tablo 26'da verildi. TOAST'da görüş birliği yokken, CCS'ye geçişte %26 oranında tam uyum sağlandı. Hem TOAST hem de CCS'de görüş birliğinin olduğu (tam uyum) oranı %44 idi.

	n	%
TOAST' da uyumun olmadığı, CCS'de tam uyum olan	13	26
CCS' de uyumun olmadığı, TOAST'da tam uyum olan	2	4
TOAST ve CCS'de tam uyum olan	22	44
TOAST ve CCS'de uyumun olmadığı	11	22
TOAST'daki uyumun CCS'de artış gösterdiği	2	4
Toplam	50	100

Tablo 27: TOAST ve CCS sınıflamalarına göre alt tip belirlenmesinde uyum analizi

TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke

Son olarak; nedeni belirlenemeyen grup oranları TOAST ve CCS sınıflamalarında farklılık gösterdi. Total olarak bu grup, CCS'ye geçişte TOAST'a göre %7.6 oranında azalma gösterdi. (Tablo 27).

Değerlendirici	Nedeni Saptanamayan Grup					
	TOAST		CCS		Değişim	
	n	%	n	%	n	%
D1	17	34	12	24	5	10
D2	9	18	11	22	- 2	- 4
D3	13	26	12	24	1	2
D4	19	38	10	20	9	15
D5	15	30	9	18	6	12
Toplam	73	29.2	54	21.6	19	7.6

Tablo 28: TOAST ve CCS sınıflamalarına göre nedeni saptamayan grup analizi

TOAST, Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification; CCS, Causative Classification System for ischemic stroke

5. TARTIŞMA

İskemik inme etiopatogenezinde çok sayıda faktör rol oynar. Bunları; patofizyoloji temelli farklı fenotipik, terapötik ve prognostik özellikler gösteren gruplara ayırmak önemlidir. Böylece akut dönemde gerekli uygun tedavi ve girişimler yapılabileceği gibi inme tekrarını önleyecek sekonder koruma stratejileri de doğru biçimde planlanır (3,114).

Geleneksel sınıflandırma sistemlerinden en yaygın kullanılan TOAST sınıflamasının önemli kısıtlılığı, birden fazla etioloji olan hastaları ayrı bir sınıfa ayırmasıdır. Genellikle inme mekanizmasında birden fazla olası etioloji bulunduğu için inme hastalarının yaklaşık yarısı nedeni saptanamayan gruba dahil edilmektedir. Ayrıca rutin klinik uygulamalarda pozitif bir test bulgusu elde edildiğinde tanısal araştırmalar genelde durdurulduğundan, TOAST sisteminde etiyojik alt tipler sıklıkla düşük güvenlik seviyesinde tayin edilir (3,5). Bu sisteme göre inme sınıflaması yapan değerlendiriciler arasında yüksek bir uyum bulunmamaktadır (κ değerleri 0.42–0.68 arasında rapor edilmiştir) (1,3,111).

Modern sınıflandırma sistemlerinden en popüler olan CCS; TOAST sisteminin kısıtlılıklarını azaltmak ve sınıflandırılmayan grup oranını düşürmek için geliştirilen, yarı otomatize ve komputeze bir sistemdir. Günümüz teknolojisinin tanı yöntemlerini değerlendirmeye dahil eder. CCS iskemik inmeyi, tıpkı TOAST sistemi gibi, ana etiyojik gruplara ayırır. İnme ile ilgili özellikleri yorumlarken klinisyenler arası dil birliğini sağlamak esastır. Böylece inme sınıflandırmasında değerlendiriciler arası güvenilirliği artırma amaçlanır (3). Ay ve arkadaşlarının 2005 (2) ve 2007’de (5); Arsava ve arkadaşlarının 2010’da (4) yaptığı güvenilirlik çalışmaları özellikle CCS’ nin birçok değerlendirici tarafından inme çalışmasında güvenli biçimde kullanıldığını göstermiştir (κ : 0.80–0.90).

CCS ile klinisyenler arasında dil birliğinin sağlandığına örnek olarak 49 yaşında, solda internal sınır zon infarktları, sol internal karotis arter bifurkasyon sonrasında tam okluzyon, EKO’da hafif SEK (Spontan EKO kontrast), heterozigot Faktör V Leiden Mutasyonu, homozigot MTHFR A1298C mutasyonu saptanan olguyu tartışılabilir. TOAST sınıflamasına göre değerlendirildiğinde (referans görüş dahil), üç değerlendirici inmenin etiyojik nedenini büyük arter ateroskleroza olarak belirlemiştir. İki değerlendirici, iki mekanizma varlığı nedeniyle (büyük arter ateroskleroza ve saptanmış diğer nedenler) hastayı ‘nedeni saptanamayan’ gruba dahil etmiştir. Daha sonra CCS sınıflamasına göre veriler girildiğinde,

bariz iki neden (büyük arter ateroskleroza ve saptanan diğer nedenler) ve olası bir neden (kardiyoembolizm) saptanmıştır. CCS’de araştırmacılar arasında dil birliği sağlanmış ve beş değerlendirici de, inme nedeni olarak ‘büyük arter ateroskleroza’nu belirlemişlerdir (Şekil 1).

Causative Subtype

Supra-aortic large artery atherosclerosis probable.

A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	<input checked="" type="text" value="YES"/>	possible	No
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No

Phenotypic Subtype

LAAmajor + CEmenor + Liabsent + Othermajor

■ major
 ■ minor
 ■ absent
 ■ incomplete evaluation

Şekil 1: Örnek olguda inme etiolojisinin CCS sınıflamasına göre etiyojik ve fenotipik alt tipi.

CCS; iskemik inmeyi, tıpkı TOAST sistemi gibi 5 ana etiyojik gruba ayırır (CCS 5). CCS’de nedeni saptanamayan grup ayrıca üç alt gruba ayrılarak değerlendirilirse CCS için 8 alt grup meydana gelmiş olur (CCS 8). Diğer dört ana alt grup, nedensel kanıtın ağırlığına göre (her bir nedenle ilişkilendirilen primer inme riski) *bariz*, *olası* ve *mümkün* olmak üzere üç derecede tanımlandığında CCS 16 sisteminden söz edilir. Böylece inme mekanizmaları büyükten küçüğe sıralanarak en olası inme nedeni bulunur (4,5). Örnek olarak; 92 yaşında dizatri- beceriksiz el kliniği ile başvuran, sağ korona radiata lokalizasyonunda laküner infarkt olan ve ayrıca atrial fibrilasyon saptanan olgu; TOAST ile değerlendirildiğinde (referans görüş dahil) inme nedenini bir değerlendirici kardiyoembolizm, bir değerlendirici küçük arter tıkanıklığı olarak belirlemiştir. Üç değerlendirici inmeye neden olabilecek muhtemel iki mekanizma (kardiyoembolizm ve küçük arter tıkanıklığı) varlığından söz ederek nedeni saptanamayan gruba atama yapmışlardır. CCS sınıflamasına göre veriler girildiğinde, bariz iki neden (kardiyoembolizm ve küçük arter tıkanıklığı) saptanmış, ancak olgunun klinik özelliklerinin de dahil edildiği otomatize sistem ile, inme nedeni beş değerlendirici tarafından da ‘olası küçük damar hastalığı’ olarak belirlenmiş ve tam uyum ortaya çıkmıştır (Şekil 2).

Causative Subtype

Small artery occlusion probable:

A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	No	possible	No
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	<input checked="" type="text" value="YES"/>	possible	No
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No

Phenotypic Subtype

LAAabsent + CEmajor + LImajor + Otherabsent

■ major
 ■ minor
 ■ absent
 ■ incomplete evaluation

Şekil 2: Örnek olguda inme etiyojisinin CCS sınıflamasına göre etiyojik ve fenotipik alt tipi.

Bu çalışmada; geleneksel yöntem olan TOAST sistemi ile daha yeni CCS sistemi kullanılarak; inme nörologları ile genel nörologlar arasındaki uyum araştırılmıştır. Bununla ilgili olarak, CCS güvenilirlik çalışmalarından biri Ay ve arkadaşlarının (5) 2007 yılında yayınladığı çalışmadır. Bu çalışmanın verilerine göre; CCS'nin 5, 8 ve 16 alt grubunda klinisyenlerin (dört inme konusunda uzmanlaşmış nörolog) uyum oranlarına bakılmıştır. Her grup için mükemmel uyum sağlanmıştır. Ancak uyum oranının alt grup sayısı ile paralel azaldığı belirlenmiştir. Arsava ve arkadaşları (4) 2010 yılında, uluslararası yapılan CCS güvenilirlik çalışmasının verilerini yayınlamıştır. Çalışmaya, 8 ülkeden 13 merkezde çalışan, inme konusunda özelleşmiş 15 nörolog katılmıştır. CCS 5 alt tip için 'mükemmel' uyum sağlanmış iken, CCS 8 ve 16 alt tip atamaları için uyum 'güçlü' seviyede kalmıştır. 2007 çalışması ile karşılaştırıldığında CCS alt tip atamalarında azalma belirlenmiştir. Bu azalma, kappa uyum analizinde değerlendirici sayısının artmasıyla güvenilirlik oranının düşmesi ile açıklanabilir. Her iki çalışmadaki yüksek uyum ise tüm değerlendiricilerin inme nörologları arasında yapılmasına bağlı olabilir.

Bu çalışmada öncelikle değerlendiriciler iki kategoride incelenmiştir. İki inme nörologunun kendi içindeki uyumuna bakıldığında, uyum TOAST'a oranla CCS sınıflamasının 5 ve 8 alt tipi için artış göstermiştir. Ardından iki genel nörologun kendi içindeki uyumuna bakılmıştır. Burada da uyum, inme nörologları ile benzerdir. Bir başka deyişle TOAST sınıflamasına göre CCS, her iki grup değerlendiricide de 'güçlü' uyumdan 'mükemmel yakın güçlü' uyuma geçiş sağlamıştır. Kappa uyum analizi esaslarına göre seçenek sayısı arttıkça uyumun azaldığı bilindiğinden; CCS 16 alt tipte, 5 ve 8 alt tipe göre daha düşük uyum çıkması, şaşırtıcı olmamıştır.

Bütün araştırmacılar (dört değerlendirici) arasındaki uyum incelendiğinde, TOAST sınıflamasına göre CCS'nin 5 ve 8 alt tip atamasında, kappa değerleri 0.59 dan 0.75 ve 0.73'e çıkmıştır. Yani orta dereceli uyumdan güçlü uyuma geçiş sağlanmıştır. CCS sistemi ile literatürde çoğunlukla ikili değerlendirmeler yapılmış ve değerlendirici sayısı arttıkça uyumun düştüğü görülmüştür. Bizim çalışmamızda da dörtlü değerlendirmede, ikili analize göre daha düşük bir uyum saptandığı halde kappa değerleri yine de 'güçlü uyum'u göstermiştir. 2007 ve 2010 yılında yapılan çalışmalar ile verilerimiz karşılaştırıldığında, CCS'nin hiçbir alt tipi için mükemmel uyum sağlanamamıştır (4,5).

2012 yılında Lanfranconi ve ark. (121), 690 olgunun değerlendirildiği TOAST ve CCS sistemlerini karşılaştıran bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmaya göre her iki sınıflandırma sistemi için mükemmel uyum saptanmıştır. Ancak bu çalışmanın diğer çalışmalardan en önemli farkı, tek bir değerlendiricinin iki sistemi test etmesi ve mükemmel uyumu yakalamasıdır. Çalışmanın bu sonucu, değerlendirici sayısı azaldıkça uyumun artacağı gerçeğine uygundur. Buna benzer olarak bizim çalışmamızda da her bir değerlendiricinin, iki sistem kullanılarak kendi içindeki uyumuna bakıldığında; uyum 'güçlü' ve 'mükemmel yakın güçlü' olarak bulunmuştur (κ değerleri 0.62–0.78).

Her bir inme nörologunun hem TOAST hem de CCS sistemine göre referans görüşle olan uyumuna bakıldığında, TOAST sınıflamasına oranla CCS 5 ve 8 alt tipte uyumlar mükemmel bulunmuştur. Genel nörologların referans görüş ile uyumu değerlendirildiğinde, araştırmacıların birinde TOAST sınıflamasına oranla CCS 5 ve 8 alt tipte uyumu mükemmeldir. Ancak bir değerlendiricide TOAST'a göre CCS 5 ve 8 için alt grup atamada uyum oranı azalması saptanmıştır. Değerlendirici her iki sistemde de referans görüşle güçlü uyumda kaldığı halde, kappa değeri TOAST'ta 0.76 iken CCS 5 sisteminde 0.70 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni araştırıldığında, hataların önemli bir kısmının, saptanmış etiyolojik bilgilerin sisteme girilmesindeki eksiklikten kaynaklandığı düşünülmüştür. Tüm verilerde CCS 16 alt tip uyumu, CCS 5 ve CCS 8 sistemlerine göre daha düşük çıkmıştır.

TOAST ve CCS'de, ana alt gruplara göre her bir değerlendiricinin kendi içindeki uyumuna bakılmıştır. En yüksek uyum sırasıyla 'kardiyoembolizm' ve 'saptanmış diğer nedenler' alt tiplerinde saptanmıştır. Kardiyoembolik inme ve saptanmış diğer nedenler gruplarındaki tedavinin; genellikle antiagreganların kullanıldığı diğer kategorilerden farklılık gösterdiği göz önüne alındığında, bu alt tiplerin daha iyi tanınmış olması, CCS sisteminin

avantajlarından birisi olarak görülmüştür. Lanfranconi ve arkadaşlarının (121) çalışmasında, bizim çalışmamızdan farklı olarak nedeni belirlenemeyen grup ve kardiyembolizm ön plana çıkmıştır.

TOAST birden fazla olası etiyoloji nedeniyle değerlendirilen olguların yaklaşık yarısını nedeni saptanamayan gruba atar (111,113,114). CCS sınıflamasının ana hedeflerinden biri de TOAST tarafından birden fazla etiyoloji nedeniyle nedeni saptanamayan grubu azaltmaktır (3,5). 2005 yılında Ay ve ark (2) CCS sisteminin atası kabul edilen SSS TOAST ile TOAST sistemini karşılaştırmışlar ve nedeni saptanamayan grubun %38-40'dan %4 e kadar azaldığını ifade etmişlerdir. Yine Arsava ve ark. (4) değerlendirdikleri iskemik inme olgularının %22'sinde birden fazla etiyoloji saptamışken, CCS ile bu oranın %0-8 arasında olduğunu belirtmişlerdir. Aksini ifade eden Lanfranconi ve ark. (121) ise TOAST ile nedeni saptanamayan 204 olgudan 35'inin CCS'de bir alt tipe atandığı, tersine CCS ile nedeni saptanamayan 200 olgudan 32'sinin TOAST ile bir alt tipe atandığını ifade etmişlerdir. Sonuç olarak TOAST ve CCS arasında nedeni saptanamayan grup açısından belirgin farklılık olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, TOAST sınıflamasında nedeni saptanamayan grup oranı %29.2 iken CCS'de %21.6 olarak saptanmıştır. Bu grupta azalma %7.6 oranında görülmüştür. Sadece bir araştırmacının değerlendirmesinde, nedeni saptanamayan grup CCS'de TOAST'a oranla iki olgu artmıştır.

Referans görüş de dahil değerlendiricilerin verilerinin analizi sonucunda TOAST' da görüş birliği yokken, CCS'de görüş birliğinin sağlandığı, buna ek olarak her iki sistemde de görüş birliği şeklinde tam uyumun ortaya çıktığı populasyonun oranı %70'tir. Tersine, TOAST'da görüş birliğinin olduğu, CCS'de görüş birliğinin olmadığı grup %4 ile sınırlı kalmıştır.

Sonuç olarak; iskemik inme sınıflamasında CCS sistemi, TOAST ile karşılaştırıldığında, hem inme nörologlarında hem de genel nörologlarda alt tip belirlemedeki uyumu artırmıştır. Buna ek olarak, CCS sınıflamasında nedeni saptanamayan grup oranında düşüş görülmüştür. En yüksek uyum, 'kardiyembolizm' ve 'saptanmış diğer nedenlere bağlı inme' gruplarında ortaya çıkmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- İskemik inme alt tipinin doğru tanınması, inme hastasına yaklaşımda en önemli konudur. Bu sayede, uygun akut dönem tedavisi uygulanır ve sekonder profilaksi stratejisi belirlenir. Doğru tanı ayrıca, çok merkezli çalışmalarda araştırmacılar arasındaki dil birliğini sağlamak için de büyük önem taşır.
- Bu çalışmada; TOAST ve CCS sınıflama sistemleri kullanılarak, alt tip belirlemede inme nörologları ve genel nörologlar arasındaki uyum araştırılmıştır.
- Hemen her durumda, TOAST'tan CCS'ye geçişte uyumun arttığı görülmüştür.
- Değerlendiricilerin her biri tek tek referans görüşle karşılaştırıldığında, bir genel nörologda CCS'deki uyum, TOAST'taki uyumla aynı çıkmış (her iki sistemde de güçlü uyum); diğer genel nörologda ve iki inme nörologunda CCS'ye geçişte güçlü uyumdan mükemmel uyuma değişiklik olmuştur.
- İnme nörologları ikili (kendi aralarında), genel nörologlar da ikili değerlendirildiğinde; CCS uyumu TOAST uyumundan yüksek bulunmuştur.
- Dört değerlendiricinin tümü ele alındığında, TOAST'ta orta derecede uyum varken; CCS'de güçlü uyum elde edilmiştir.
- Değerlendiriciler arasında en yüksek uyum; 'kardiyoembolizm' ve 'saptanmış diğer nedenlere bağlı inme' kategorilerinde görülmüştür.
- 'Nedeni saptanamayan inme' grubu CCS'de TOAST'a göre daha az oranda saptanmıştır.
- Referans görüşün de katıldığı beş araştırmacının yaptığı toplam 500 değerlendirmeyi içeren bu çalışma, ülkemizden bir inme ünitesinin verileri olarak literatüre katkı sağladığı gibi, 'inme nörolog' ve 'genel nörolog' karşılaştırması ile, önemli bir yenilik getirmiştir.
- Nöroloji kliniklerinde yatan hasta profilinin en önemli kısmını iskemik inme hastaları oluşturur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; doğru alt tip ataması için otomatik, kanıta dayalı, kolay tekrarlanabilir CCS, TOAST sisteminden daha üstün bulunmuştur. Yine çalışma sonuçlarına göre, hem rutin hasta dosyası kayıtlarında hem de çok merkezli çalışmalara hasta seçiminde, TOAST yerine CCS önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke* 2001;32:1091-8.
2. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
3. Hakan Ay; Etiologic Classification in Ischemic Stroke: *Turkish Journal of Neurology* 2011;17:1-6
4. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology* 2010;75:1277-84
5. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke system. *Stroke* 2007;38:2979-84
6. World Health Organization. 2004, Statistical Annex, in *The World Health Report 2004*, WHO, Geneva, Switzerland.
7. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Basım, s. 37-46, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009.
8. Rosamund WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults. 9 year follow-up of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999;30:736-43
9. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR. A prospective community-based study of stroke in Germany-the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*. 1998; 29: 2501–2506.
10. Kumral F, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M. The Stroke registry A Hospital based study in the Aegion Repion, İzmir, Turkey. Analysis of 2000 patients *Cerebrovascular Dis*. 1998; 8: 272-288
11. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de Beyin Damar Hastalıkları İçin Majör risk Faktörleri. *Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*. 2000;6(2):31–35.
12. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21:637-676.
13. Kutluk K. İskemik inme. Geçici iskemik atak; Nobel Kitabevi. 2004. syf 49-51

14. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713-1716.
15. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international coUaboration. *International Stroke incidence CoUaboration. Stroke*. 1997 Mar;28(3):491-9
16. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *circulation* 2007;115:e69-e171
17. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice* (Tan E, Özdamar SE) s. 1165-1170, Veri Medikal Yayıncılık, Ankara, 2008.
18. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006;37:1179-1183.
19. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *circulation Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update: 2006;113:85-151*
20. Atilla Özcan Özdemir. İnme Dağılımı. ED. Kumral E. *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2011: 17-20. Güneş Kitabevi*
21. Jacobs B S, Boden - Albala B, Lin I - F. et al Stroke in the Young in the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2002. 332789–2793.2793.
22. Olindo S, Cabre P, Deschamps R, Chatot-Henry C, Rene-Corail P, Fournier P, Saint-Vil M, May F, Smadja D. Acute stroke in the very elderly: epidemiological features, stroke subtypes, management, and outcome in Martinique, French West Indies. *Stroke*. 2003;34:1593–1597.
23. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF .Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998;29:913 917
24. Schneider AT, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Miller R, Szaflarski J, Gebel J, Khoury J, Shukla R, Moomaw C, Pancioli A, Jauch E, Broderick J. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke*. 2004;35:1552 1556.
25. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Feb;42:517-84

26. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. T Klin J Neur 2004; 2: 15-21
27. Balkan S. İskemik inmenin primer korunmasında iyi kanıtlanmış değiştirilebilir risk faktörleri, Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2012;5(2) syf 1-6.
28. Kutluk K. İskemik inme. Risk faktörleri ve primer koruma; Nobel Kitabevi. 2004. syf 37
29. Ingall T. Stroke-incidence, mortality, morbidity and risk. J Insur Med 2004; 36: 143-52.
30. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, Woo D, Szaflarski J, Gebel J, Moomaw C, Pancioli A, Jauch E, Shukla R, Broderick J. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. Stroke. 2004;35:426 – 431.
31. CME/CE Credit, News Author: Emma Hitt, CME Author: Désirée Lie. Updated Guidelines for Primary Prevention of Stroke Issued. 2006, 1-5.
32. Spittitada A, Aksaranugrahan S, Granger CV, Sankaew M. Results of stroke rehabilitation in Thailand. Disabil Rehabil 2003; 25: 1140-5
33. Çoban O. Baykan S.(ed), Öge EA(ed). Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji Nobel Tıp Kitabevi, 2011; 22. 1: 235-238
34. Menzies Centre for Population Health Research. Profile of cardiovascular diseases, diabetes mellitus and sociated risk factors in western pacific region. Mania: World Health Organization 1999
35. Wallin MT, Kurtzke JF. Neuroepidemiology. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM et al. Eds: Neurology in Clinical Practice. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004:763-779
36. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Marcus HS. Evaluating the genetic componenet of ischemic stroke subtypes. A family history study. Stroke. 2003;142-144
37. Biler J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System . In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM; Marsden CD (eds). Neurology in Clinical Practice. 3 th ed. Vol 2. USA: Butterworth-Heinemann, 2000;57;1125-66.
38. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Basım, syf. 53, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560-72.
40. World Health Organization. 2009, Statistical Annex, in The World HealthReport 2009, WHO, Geneva, Switzerland.

41. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *European Heart Journal* 2011;32(5):545-52
42. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
43. Bruce Ovbiogek et al: Effect of smoking status on outcome after ischemic stroke. *Cerebrovascular D.* 2006; Vol 21: 260-65
44. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E. The Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-11
45. Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(Suppl 3): S82-S85.
46. Holmann RR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2008;359:1565-157
47. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22, 2002
48. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care.* 2006 Jun;29(6):1220-6.
49. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
50. Amarenco P. , Labreuche J., Touboul PJ High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;196:489-96.
51. Huxley RR, Barzi F, Lam TH, Czernichow S, Fang X, Welborn T, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration and the Obesity in Asia Collaboration. Isolated low levels of high density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease: an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region. *Circulation.* 2011;124:2056-64.

52. Sirimarco G, Deplanque D, Lavallee PC, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, Guidoux C, Olivot JM, Abboud H, Lapergue B, Klein IF, Mazighi M, Touboul PJ, Bruckert E, Amarenco P. Atherogenic dyslipidemia in patients with transient ischemic attack. *Stroke*. 2011;42:2131-2137
53. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med* 2006; 259: 259-266.
54. Park JH, Hong KS, Lee EJ, Lee J, Kim DE. High Levels of Apolipoprotein B/AI Ratio Are Associated With Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Stroke* 2011 Nov;42(11):3040-6
55. Amarenco P et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35(12):2902-2909.
56. Nassief A and Marsh J, Statin therapy for stroke prevention. *Stroke* 2008; 39: 1042-8
57. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
58. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* - 01-JAN 2008; 92(1): 17-40, ix
59. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5):516-21.
60. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
61. Saribaş O. Aterosklerotik ekstrakraniyal internal karotis arter stenozu ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(2) syf 8-17.
62. Puato M, Faggini E, Rattazzi M et al. Atorvastatin reduces macrophage accumulation in atherosclerotic plaques: a comparison of a nonstatin-based regimen in patients undergoing carotid endarterectomy. *Stroke* 41(6), 1163-1168 (2010).
63. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583-633
64. Yurdakul S, Aytekin S. Karotis ve vertebral arterlerin doppler ultrasonografi ile görüntülenmesi. *Türk Kardiyol. Dern. Arş. - Arch Turk Soc Cardiol* 2011;39: 508-517
65. M Nonent, Ben Salem D, Serfaty JM, Buthion V, Pasco-Papon A, Rotaru C. Overestimation of moderate carotid stenosis assessed by both Doppler US and contrast enhanced 3D-MR angiography in the CARMEDAS study *J Neuroradiol* 38:148-55. 2011

66. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294
67. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
68. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 355 (2): 125-137
69. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 72-8
70. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, et al. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 2003;34(7):1575-80.
71. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical Activity and Stroke Risk: A Meta-Analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-2481.
72. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 2008
73. Crossman AR, Neary D. Neuroanatomy. Second edition Churchill Livingstone, 2000.
74. Duss P, M.D. Telensefalon veya Serebral Korteks. Serebrumun Dolaşım Sistemi. *Nöroloji Tanıda Lokalizasyon*, Palme Yayıncılık, 2001;8:301-336
75. Paul W. Brazis, Jose C. Masdeu, Jose Biller. Ön Beyin, Beyin Sapı ve Serebellumun Vasküler sendromları. *Nörolojide klinik lokalizasyonlar*, 5th edition 2009:521-555
76. Campbell W. Çelebisoy N (ed). Beyin Kan Akımı. Dejong' s The Neurologic Examination. *Güneş Tıp Kitabevi*, 2008; 49: 585-596
77. Sawada T, Kazui S, Brust John C.M, Bogousslavsky J(ed). Caplan L(ed) Anterior cerebral artery. *Stroke Syndromes*. 2001; 32: 439-450
78. Pullicino P, Bogousslavsky J(ed). Caplan L(ed). Lenticulostriate arteries. *Stroke Syndromes*. 2001; 31: 428-438
79. Alberstonr C.D, Benzel E.C, Najm I.M, Steinmetz M.P. Bıçakçı Ş.(çeviri). Vasküler Sistem. *Nörolojik Tanının Anatomik Temelleri*. *Güneş Tıp Kitabevi* 2012; 22: 514-541
80. Chaves C.J, Caplan L.R, Bogousslavsky J(ed). Caplan L(ed). Posterior cerebral artery. *Stroke Syndromes*. 2001; 36: 479-489
81. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Basım, syf. 6-8, *Güneş Tıp Kitabevleri*, Ankara, 2009.
82. Kutluk K. İskemik inme. *Vasküler Anatomi*; Nobel Kitabevi. 2004. syf 6-8.

83. Kaya D, Özdemir YG. Serebral kan akımı ve metabolizması. ED. Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2011: 17-20. Güneş Kitabevi
84. Zazulia AR, Markham J, Powers WJ: Cerebral blood flow and metabolism in cerebrovascular disease. In Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA: Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, Churchill Livingstone , Philadelphia, 2004, pp.799-820
85. Mena H, Cadavid D, Rushing EJ. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. Acta Neuropathol(Berl) 2004;108(6): 524-530
86. Abe O,Aoki S, Shirouzu I,et al. MR imaging of ischemic penumbra, Eur JRadiol 2003; 46: 67-78
87. Kutluk K. İskemik inme. Patogenez; Nobel Kitabevi. 2004. syf 19-20.
88. Tay A. Akut iskemik inmede plazma miyeloperoksidaz seviyeleri ve prognoz üzerine etkisi, Tıpta uzmanlık tezi, syf 17, Diyarbakır, 2011.
89. Grossmann I. R., Yousem M. D. : The Requisites in Neuroradiology, Second Edition, Mosby – Yearbook; 183-196, 2009
90. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, Vanzijl PCM: Imaging of Cerebral Ischemia, Radiology, 212:307-324, 1999
91. Krespi Y, Bahar SZ. İskemik Beyin Damar Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2004;20: 261-277.
92. Men S, Kutluk K (ed). Görüntüleme. İskemik inme. syf 95-136. Nobel Kitabevi. 2004.
93. Thurnber MM, Castillo M. Imaging in acute stroke. Eur Radiol 2005; 15:408- 415
94. Uncu G. Akut iskemik inme; etiopatogenetik sınıflandırma nöroradyolojik, klinik, prognostik korelasyon, Tıpta uzmanlık tezi, syf 9, İzmir, 2013
95. Öztürk S, Balkan S (ed). İnmede biyolojik ve Elektrofizyolojik tanı özellikleri, Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Basım, syf. 175-190, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009
96. Saatci I, Balkan S (ed). İnmede görüntüleme yöntemleri, Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Basım, syf. 207-223, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009.
97. Tuncel E. Klinik Radyoloji, İkinci baskı, Nobel&Güneş; 891-901, 2007
98. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of brain and spine, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2009; 1768-1783
99. Bakaç G, Balkan S (ed). Kardiyoembolik inme, Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Basım, syf. 104, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009.
100. Tuncay R. Gençlerde inme. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2004;20: 261-277.

101. Bogousslavsky J, Caplan L (eds): Uncommon Causes of Stroke (1st ed). Cambridge, Cambridge University Press, 2001
102. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK et al. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *MJA* 2004;181(6): 314-318.
103. Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J Clin Neurosci.* 2005 Jun;12(5):542-7.
104. Burghaus L, Hilker R et al. Early electroencephalography in acute ischemic stroke: prediction of a malignant course? *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Jan;109(1):45-9
105. Chmura Kraemer H, Periyakoil VS, Noda A. Kappa coefficients in medical research. *Stat Med* 2002;21:2109-29
106. Sim J, Wright C C. The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Physical Therapy*, 2005; 85(3):257-268
107. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;28:754-62.
108. Johnson CJ, Kittner SJ, McCarter RJ, Sloan MA, Stern BJ, Buchholz D, et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke* 1995;26:46-51.
109. Mohr JP, Barnett HJM. Classification of ischemic strokes. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1986:281.
110. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502-8.
111. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41
112. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1988; 19: 1083-1092
113. Özeren A, Kutluk K (ed). Klinik yaklaşım ve sınıflama. İskemik inme. syf 61-73. Nobel Kitabevi. 2004.
114. Kutluk K. Alt tip özellikleri. İskemik inme. syf 75-84. Nobel Kitabevi. 2004.
115. Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L, Balboa O. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke* 2003;34:1404-9.
116. Gözde Nur Doğan. Laküner inmelerde lokalizasyon, sendromik dağılım ve prognoz. Tıpta uzmanlık tezi. İzmir, 2012

117. Atiya M, Kurth T, Berger K, Buring JE, Kase CS. Interobserver agreement in the classification of stroke in the women's health study. *Stroke* 2003;34:565-7.
118. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, Brown WM, Case LD, Kissela BM, et al. Interobserver agreement in the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:266-72.
119. Selvarajah JR, Glaves M, Wainwright J, Jha A, Vail A, Tyrrell PJ. Classification of minor stroke: intra- and inter-observer reliability. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:209-14
120. Clark WM, Hourihane JM. *Clinical Stroke Scales*. New York: Demos Medical Publishing. 2006.
121. Lanfranconi S, Markus HS. Stroke subtyping for genetic association studies? A comparison of the CCS and TOAST classifications. *International Journal of Stroke*. 2012 DOI: 10.1111/j.1747 4949.2012.00780.x

8.1. EK 1: İskemik inme etiyolojisinde CCS sınıflandırma sistemi

Alt Tip	Kriterler
Büyük Arter Ateroskleroza	
Bariz	1. Klinik ile ilişkili ekstrakraniyal veya intrakraniyal arterlerde aterosklerozun sebep olduğu tıkaçıcı veya stenotik damar hastalığı (çapta > % 50 lik azalma veya plak ülserasyonun veya trombozun varlığında çapta < % 50 lik azalma).
Olası	2. Stenotik veya tıkalı arterden başka damar bölgelerinde akut enfarktüsün yokluğu. 1. Son 1 ay içinde aterosklerozdan etkilenmiş ilgili arter bölgesinde ≥ 1 geçici monoküler körlük (GMK), TIA veya inme öyküsü.
Mümkün	2. Klinik ile ilişkili ekstrakraniyal veya intrakraniyal arterlerde (vertebral arterler hariç) aterosklerozun sebep olduğu near oklüziv stenoz veya kronik olmayan tam oklüzyon kanıtı. 3. Ipsilateral ve unilateral akut internal watershed infarktların varlığı veya etkilenen arter alanında multipl; farklı zamanlarda olmuş farklı infarkt alanlarının varlığı . 1. Klinik ile ilişkili ekstrakraniyal veya intrakraniyal arterlerde tespit edilebilir herhangi bir plak ülserasyonunun veya trombozun yokluğunda lümene protrüde ve hafif stenoza (< % 50) sebep olan bir aterosklerotik plağın varlığı ve ilgili arter bölgesinde son 1 ay içinde en az 1 olay olmak koşuluyla ≥ 2 GMK, TIA veya inme öyküsü. 2. Yukarıda belirtilen mekanizmalar için tam bir tanısal araştırma olmadığında başka bir bariz nedenin kanıtı olması
Kardiyo-aortik Emboli	
Bariz	1. Serebral emboliye neden olabilecek yüksek riskli kardiyak kaynağın varlığı (Tablo 3).
Olası	1. Sistemik emboli kanıtı. 2. İlgili bütün damarlarda tam oklüzyon veya near oklüziv stenoz olmadığında hem sağ hem de solda ön veya hem ön hem de arka sirkülasyonlarda meydana gelen multipl akut enfarktüslerin varlığı. (Vaskülitler, vaskülopatiler ve hemostatik veya hemodinamik bozukluklar gibi multifokal iskemik beyin hasarına sebep olabilecek başka hastalıklar bulunmamalıdır).
Mümkün	1. Serebral emboli riski düşük veya belirsiz olan kardiyak bir durumun varlığı (Tablo 3). 2. Yukarıda belirtilen mekanizmalar için tam bir tanısal araştırma olmadığında başka bir bariz nedenin kanıtı olması
Küçük Arter Tıkanıklığı	
Bariz	1. Penetran arterin kaynaklandığı ana arter segmentinde başka herhangi bir patoloji olmaksızın (fokal aterom, disseksiyonu, vaskülit, vazospazm v.b. gibi); bazal ganglionlar veya beyin sapında ilgili penetran arterler bölgesinde çapı < 20 mm olan tek ve klinikle ilişkili akut enfarktüsün varlığı.
Olası	1. Son 1 hafta içinde stereotipik lakuner geçici iskemik atakların varlığı. 2. Bir klasik laküner sendromun varlığı
Mümkün	1. Küçük enfarktüsleri tespit edecek kadar hassas görüntünün yokluğunda bir klasik laküner sendromun görülmesi. 2. Yukarıda belirtilen mekanizmalar için tam bir tanısal araştırma olmadığında başka bir bariz nedenin kanıtı olması
Saptanan Diğer Nedenler	
Bariz	1. Klinik ile ilişkili arterleri tutan spesifik bir hastalık sürecinin varlığı
Olası	1. Beyin enfarktüsünün başlangıcıyla yakın zamansal veya mekansal ilişkide meydana gelmiş bir spesifik hastalık süreci. (arteriyel disseksiyon, kalp veya arter operasyonu, kardiyovasküler müdahaleler v.b. gibi)
Mümkün	1. Yukarıda belirtilen mekanizmalar için tam bir tanısal araştırma olmadığında başka bir bariz nedenin kanıtı olması
Nedeni Saptanamayan	
Bilinmeyen	1. Anjiyografide normal görünümlü intrakranial arterlerde bir pıhtı ile uyumlu ani kesintinin (cut-off) kanıtı.
Kriptojenik Embolizm	2. Daha önce tıkanmış arterin tam olarak tekrar açıldığının kanıtı. 3. İlgili damarlarda tespit edilebilir anormallikler olmadan zamanla yakından ilişkili olarak meydana gelmiş multipl akut enfarktüslerin varlığı.
Nedeni Bilinmeyen	1. Kriptojenik emboli kriterlerine uymayanlar.
Yetersiz Araştırma	1. Alttı yatan etiyolojiyi açığa çıkarmada gerekli olan tanısal testlerin yokluğu.
Sınıflandırılmayan	1. Her biri için olası kanıtın olduğu veya olası hiçbir kanıtın tek başına bir neden saptayamadığı birden fazla bariz kanıtın varlığı.

CCS Classification of Ischemic Stroke Etiology

Stroke Mechanism	Level of Confidence	Criteria
Large artery atherosclerosis	Evident	1. Either occlusive or stenotic ($\geq 50\%$ diameter reduction or $< 50\%$ diameter reduction with plaque ulceration or thrombosis) vascular disease judged to be caused by atherosclerosis in the clinically relevant extracranial or intracranial arteries 2. The absence of acute infarction in vascular territories other than the stenotic or occluded artery
	Probable	1. History of ≥ 1 transient monocular blindness (TMB), TIA, or stroke from the territory of index artery affected by atherosclerosis within the last month 2. Evidence of near-occlusive stenosis or nonchronic complete occlusion judged to be caused by atherosclerosis in the clinically relevant extracranial or intracranial arteries (except for the vertebral arteries) 3. The presence of ipsilateral and unilateral internal watershed infarctions or multiple, temporally separate, infarctions exclusively within the territory of the affected artery
	Possible	1. The presence of an atherosclerotic plaque protruding into the lumen and causing mild stenosis ($< 50\%$) in the absence of any detectable plaque ulceration or thrombosis in a clinically relevant extracranial or intracranial artery and history of ≥ 2 TMB, TIA, or stroke from the territory of index artery affected by atherosclerosis, at least 1 event within the last month 2. Evidence for evident large artery atherosclerosis in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
	Evident	1. The presence of a high-risk cardiac source of cerebral embolism (see Table 3)
	Probable	1. Evidence of systemic embolism 2. The presence of multiple acute infarctions that have occurred closely related in time within both right and left anterior or both anterior and posterior circulations in the absence of occlusion or near-occlusive stenosis of all relevant vessels. Other diseases that can cause multifocal ischemic brain injury such as vasculitides, vasculopathies, and haemostatic or hemodynamic disturbances must not be present
	Possible	1. The presence of a cardiac condition with low or uncertain primary risk of cerebral embolism (see Table 3) 2. Evidence for evident cardio-aortic embolism in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
Small artery occlusion	Evident	1. Imaging evidence of a single and clinically relevant acute infarction < 20 mm in greatest diameter within the territory of basal or brainstem penetrating arteries in the absence of any other pathology in the parent artery at the site of the origin of the penetrating artery (focal atheroma, parent vessel dissection, vasculitis, vasospasm, etc)
	Probable	1. The presence of stereotypic lacunar transient ischemic attacks within the past week 2. The presence of a classical lacunar syndrome
	Possible	1. Presenting with a classical lacunar syndrome in the absence of imaging that is sensitive enough to detect small infarctions 2. Evidence for evident small artery occlusion in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
	Evident	1. The presence of a specific disease process that involves clinically appropriate brain arteries
	Probable	1. A specific disease process that has occurred in clear and close temporal or spatial relationship to the onset of brain infarction such as arterial dissection, cardiac or arterial surgery, and cardiovascular interventions
	Possible	1. Evidence for an evident other cause in the absence of complete diagnostic investigation for mechanisms listed above
Undetermined causes	Unknown	
	Cryptogenic embolism:	1. Angiographic evidence of abrupt cut-off consistent with a blood clot within otherwise angiographically normal looking intracranial arteries 2. Imaging evidence of complete recanalization of previously occluded artery 3. The presence of multiple acute infarctions that have occurred closely related in time without detectable abnormality in the relevant vessels
	Other cryptogenic:	1. Those not fulfilling the criteria for cryptogenic embolism
	Incomplete evaluation:	1. The absence of diagnostic tests that, under the examiner's judgment, their presence would have been essential to uncover the underlying etiology
	Unclassified	1. The presence of > 1 evident mechanism in which there is either probable evidence for each, or no probable evidence to be able to establish a single cause

8.2. EK 2: Olgu Veri Formu

YAS:

CİNSİYET:

YAKINMALAR:

ÖYKÜ:

ÖZGEÇMİŞ:

NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME:

1. NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale):
2. mRS (Modifiye Rankin Skoru):

YARDIMCI İNCELEMELER:

1. Radyolojik İncelemeler

- a. Beyin BT:
- b. Beyin Diffüzyon MRG:
- c. BT / MR Anjiyografi:
- d. Vasküler USG:
- e. Dijital Substrakt Anjiyografi (DSA):

2. Kardiyak İncelemeler:

- a. EKG:
- b. Holter:
- c. Transtorasik Ekokardiografi:
- d. Transözofajiyal Ekokardiografi:

3. Laboratuvar İncelemeleri:

BUN		GLU		TOT KOLEST		WBC	
KRE		AST		TRIG		PLT	
NA		ALT		LDL		HGB	
K		B12 VİT		HDL		APTT	
CL		FOLİK ASİT		HBA1C		INR	

4. Özellikli Laboratuvar İncelemeleri:

5. Etiyolojik Sınıflama: (İlk aşamada sadece TOAST, ikinci aşamada da sadece CCS işaretleme formu değerlendiricilere gönderilmiştir)

5a. TOAST SINIFLAMASI

(trial of ORG 10172 in acute stroke treatment classification)

(Sınıflamaya göre size uygun alt tipi işaretleyiniz)

- ☐ Büyük arter ateroskleroza
- ☐ Kardiyak embolizm
- ☐ Küçük damar tıkanıklığı
- ☐ Saptanmış başka bir sebepten kaynaklanmış inme
- ☐ Nedeni belirlenemeyen inme
 - ☐ Nedeni belirlenemeyen grup
 - ☐ İki veya daha fazla potansiyel nedeni olan grup
 - ☐ Tanıya yönelik araştırmaların yetersiz olduğu grup

5a. CCS SINIFLAMASI

(Causative Classification System for Ischemic Stroke)

(Sınıflamaya göre size uygun alt tipi işaretleyiniz)

Causative Subtype				Phenotypic Subtype	
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident ☐	probable ☐	possible ☐		
B. Cardio-aortic embolism:	evident ☐	probable ☐	possible ☐		
C. Small artery occlusion:	evident ☐	probable ☐	possible ☐		
D. Other causes:	evident ☐	probable ☐	possible ☐		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism ☐	unknown - other cryptogenic ☐	unknown - incomplete evaluation ☐		

8.3. EK 3: NIHS Skalası

1a. Bilinç Durumu	Uyanık	0
	Hafif uyarıya hemen cevap veriyor	1
	Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor	2
	Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	3
1b. Sorular (Kaç yaşındasın, hangi aydayız)	İki soruya doğru cevap	0
	Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor) koma	1
	İki soruya yanlış cevap, afazik veya	2
1c. Emirler (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)	İkisini de yapıyor	0
	Birisini yapıyor	1
	Hiçbirisini yapamıyor	2
2. Bakış	Normal	0
	Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi	1
	Gözlerde forse deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)	2
3. Görme Alanı	Vizüel kayıp yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)	3
4. Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana mimik yanıt)	Yok	0
	Hafif paralizi, NLS silik, asimetrik gülümseme	1
	Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın)	2
	Yüzün üst ve altında tek tam paralizi veya çift taraflı veya koma	3
5a. Motor kol sol Oturarak 90° de Yatarak 45° de (10 sn. havada tutulur)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Amptasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi	x
5b. Motor kol sağ Oturarak 90°, Yatarak 45° (10 sn. havada tutulur)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Amptasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi	x
6a. Motor bacak sol Yatarak 30° de (5 sn. havada tutulur)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Amptasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi	x
6b. Motor bacak sağ Yatarak 30° de (5 sn. havada tutulur)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Amptasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi	x
7. Ekstremitate ataksisi	Yok (afazik veya hemiplejik hasta da dahil)	0
	Tek ekstremitede var	1
	Üst ve alt ekstremitede var	2
	Amptasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi	x
8. Duyu Sistemi	Normal	0
	Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu	1
	Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3	2
9. Konuşma	Normal	0
	Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)	1
	Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok)	2
	Sözel ifade ve anlama yok veya komada	3
10. Dizatri	Yok	0
	Hafif-orta şiddette dizatri, anlaşılıyor	1
	Anlaşılmaz artikülasyon, anatri veya mutizm	2
	Entübasyon veya mekanik engel	3
11. İhmal	0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı)	0
	1= Tek modalitede söndürme	1
	2= Birden fazla modalitede ihmal	2

8.4. EK 4: Değerlendiricilerin CCS sertifikasyonları

Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS)

Certification results for A. KEMAL ERDEMOGLU <akerdemoglu@yahoo.com>

A. KEMAL ERDEMOGLU <akerdemoglu@yahoo.com> passed certification on 2013-04-28 15:58:03.

Certification ID: 27f7b328-b039-11e2-a6c3-002219226f71. Score: 82. Generated on 2013-04-28 15:58:07.

Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS)

Certification results for Muhtesem Gedizlioglu <gmuhtesem@yahoo.com>

Muhtesem Gedizlioglu <gmuhtesem@yahoo.com> passed certification on 2013-05-01 17:51:50.

Certification ID: a764f854-b2a1-11e2-a6c3-002219226f71. Score: 91. Generated on 2013-05-01 17:51:57.

Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS)

Certification results for Irem Tiftikcioglu <irem.tiftikcioglu@gmail.com>

Irem Tiftikcioglu <irem.tiftikcioglu@gmail.com> passed certification on 2013-04-30 00:03:45.

Certification ID: 2cbb00be-b146-11e2-a6c3-002219226f71. Score: 98. Generated on 2013-04-30 00:03:58.

Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS)

Certification results for Nazire Afsar <nazafsar@yahoo.com>

Nazire Afsar <nazafsar@yahoo.com> passed certification on 2013-05-05 12:18:05.

Certification ID: c68b0780-b59b-11e2-a6c3-002219226f71. Score: 86. Generated on 2013-05-05 12:18:16.

Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS)

Certification results for Refik Kunt <refik.kunt@deu.edu.tr>

Refik Kunt <refik.kunt@deu.edu.tr> passed certification on 2013-04-15 11:51:35.

Certification ID: e81fad04-a5da-11e2-9b27-002219226f71. Score: 89. Generated on 2013-07-21 04:43:15.

8.5. EK5: CCS Değerlendirme Formu

Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS)

Case ID		Date		
Age		Sex	- Please select -	Race - Please select -
Clear all Fields				

1. Clinical evaluation (check all that apply)

☒ a. There is prior history of ischemic stroke, transient ischemic attack, or transient monocular blindness from the territory of index artery within the month preceding the index stroke

☐ b. Prior clinical events described in 1a are exclusively a cluster of repetitive and stereotypic lacunar transient ischemic attacks that started within the week preceding the index stroke

☐ c. The patient presents with a lacunar syndrome

☐ d. There is evidence of concurrent systemic embolism

2. Imaging evaluation of the brain (check all that apply)

☐ a. Brain imaging has not been done (CT or MRI)

☐ b. Brain imaging is negative for the presence of acute brain infarct or perfusion deficit consistent with clinical symptoms

☐ c. There is a lacunar infarct as defined by a single acute infarct within the territory of penetrating arteries in the brainstem, deep gray matter, or internal capsule that is ≤ 20 mm in its greatest diameter and there is no known focal pathology in the parent artery at the site of the origin of the penetrating artery

☐ d. There are multiple acute and subacute ischemic lesions in either right and left anterior or anterior and posterior circulations or both, in the absence of non-embolic occlusion or near occlusive stenosis of all relevant vessels

☐ e. There are acute unilateral internal watershed infarcts

☐ f. There are multiple temporally separate infarcts exclusively within the territory of the clinically relevant artery

3. Imaging evaluation of the cerebral vasculature (check all that apply)

☐ a. Imaging evaluation of blood vessels has not been done

☐ b. There is stenotic or occlusive vascular disease judged to be due to atherosclerosis in clinically-relevant arteries

☐ i. Intracranial arteries

☐ ii. Extracranial arteries

☐ c. The atherosclerotic plaque described in 3b has features consistent with thrombus formation, ulceration, near-occlusive stenosis or non-chronic occlusion

☐ d. There is an atherosclerotic plaque causing mild stenosis in the absence of any detectable plaque ulceration or thrombosis in clinically-relevant extracranial or intracranial artery. There is also a prior history of two or more ischemic stroke, transient ischemic attack, or transient monocular blindness from the territory of index artery, at least one event within the last month

☐ e. There is angiographic evidence of abrupt cut-off consistent with a blood clot within the clinically relevant and otherwise angiographically normal appearing intracranial artery

☐ f. There is vascular imaging evidence that the clinically relevant occluded intracranial artery has been completely recanalized

4. Cardiac evaluation (check all that apply)

- ☐ a. Cardiac evaluation has not been done
- ☐ b. Cardiac evaluation reveals a high-risk source (check all that apply)
- i. ☐ Left atrial thrombus
 - ii. ☐ Left ventricular thrombus
 - iii. ☐ Atrial fibrillation
 - iv. ☐ Paroxysmal atrial fibrillation
 - v. ☐ Sick sinus syndrome
 - vi. ☐ Atrial flutter
 - vii. ☐ Recent myocardial infarction
 - viii. ☐ Mitral stenosis or rheumatic valve disease
 - ix. ☐ Bioprosthetic and mechanical heart valves
 - x. ☐ Chronic myocardial infarction together with low ejection fraction <28%
 - xi. ☐ Dilated cardiomyopathy
 - xii. ☐ Non bacterial thrombotic endocarditis
 - xiii. ☐ Infective endocarditis
 - xiv. ☐ Papillary fibroelastoma
 - xv. ☐ Left atrial myxoma
 - xvi. ☐ Patent foramen ovale and concurrent systemic embolism
- ☐ c. Cardiac evaluation reveals a low- or uncertain-risk source (check all that apply)
- i. ☐ Mitral annular calcification
 - ii. ☐ Patent foramen ovale
 - iii. ☐ Atrial septal aneurysm
 - iv. ☐ Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale
 - v. ☐ Left ventricular aneurysm without thrombus
 - vi. ☐ Left atrial smoke
 - vii. ☐ Congestive heart failure with ejection fraction <30%
 - viii. ☐ Complex atheroma in the ascending aorta or proximal arch
 - ix. ☐ Apical akinesia
 - x. ☐ Wall motion abnormalities (hypokinesia, akinesia, dyskinesia) other than apical akinesia
 - xi. ☐ Hypertrophic cardiomyopathy
 - xii. ☐ Left ventricular hypertrophy
 - xiii. ☐ Left ventricular hypertrabeculation/non-compaction
 - xiv. ☐ Other

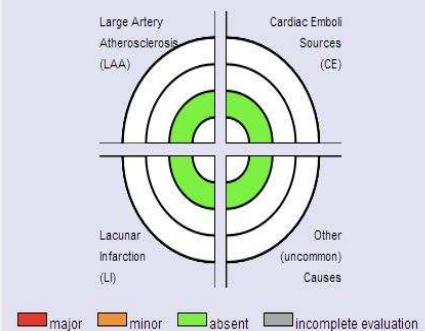
- ☐ a. Acute arterial dissection in relevant arteries
- ☐ b. Cerebral vascular abnormalities in the relevant artery
- ☐ c. Cerebral vasculitis
- ☐ d. Cerebral venous thrombosis
- ☐ e. Acute disseminated intravascular coagulation
- ☐ f. Drug-induced stroke
- ☐ g. Fibromuscular dysplasia
- ☐ h. Heparin-induced thrombocytopenia type II
- ☐ i. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
- ☐ j. Hyperviscosity syndromes
- ☐ k. Hypoperfusion syndromes
- ☐ l. Iatrogenic causes
- ☐ m. Partially thrombosed cerebral aneurysm in a clinically relevant artery
- ☐ n. MELAS
- ☐ o. Meningitis
- ☐ p. Migraine-induced stroke
- ☐ q. Moyamoya disease
- ☐ r. Primary antiphospholipid antibody syndrome
- ☐ s. Primary infection of the arterial wall
- ☐ t. Sickle cell disease
- ☐ u. Sneddon's syndrome
- ☐ v. Thrombotic thrombocytopenic purpura — Hemolytic uremic syndrome
- ☐ w. Segmental vasoconstriction or vasospasm
- ☐ x. Abnormalities of thrombosis and hemostasis
- ☐ y. Other causes

Classify Patient Clear all Fields Print

Undetermined unknown - other cryptogenic.

A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	No	possible	No
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	YES	unknown - incomplete evaluation	No

LAAbsent + CEabsent + LIabsent + Otherabsent

[illegible]

EK6: CCS ile değerlendirilen olgulardan örnekler

Causative Subtype						Phenotypic Subtype		
Supra-aortic large artery atherosclerosis possible.						LAAmajor + CEincomplete + Liabsent + Otherabsent		
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	No	possible	<input checked="" type="text" value="YES"/>		
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No		
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No		
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No		unclassified
Cardio-aortic embolism possible.						LAAincomplete + CEmajor + Liabsent + Otherabsent		
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	No	possible	No		
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	<input checked="" type="text" value="YES"/>		
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No		
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No		unclassified
Supra-aortic large artery atherosclerosis probable.						LAAmajor + CEminor + Liabsent + Othermajor		
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	<input checked="" type="text" value="YES"/>	possible	No		
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No		
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No		
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No		unclassified
Supra-aortic large artery atherosclerosis probable.						LAAmajor + CEmajor + Liabsent + Otherabsent		
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	<input checked="" type="text" value="YES"/>	possible	No		
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No		
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No		
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No		unclassified

Causative Subtype						Phenotypic Subtype		
Undetermined unknown - other cryptogenic.						LAAabsent + CEabsent + LIabsent + Otherabsent		
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	No	possible	No	Large Artery Atherosclerosis (LAA) Cardiac Emboli Sources (CE) Lacunar Infarction (LI) Other (uncommon) Causes major minor absent incomplete evaluation	
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No		
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No		
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	YES	unknown - incomplete evaluation	No		unclassified
Other causes evident. (Stroke due to coagulation abnormalities)						LAAabsent + CEminoror + LIabsent + Othermajor		
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	No	possible	No	Large Artery Atherosclerosis (LAA) Cardiac Emboli Sources (CE) Lacunar Infarction (LI) Other (uncommon) Causes major minor absent incomplete evaluation	
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No		
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No		
D. Other causes:	evident	YES	probable	No	possible	No		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No		unclassified
Cardio-aortic embolism possible.						LAAabsent + CEminoror + LIabsent + Otherabsent		
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	No	probable	No	possible	No	Large Artery Atherosclerosis (LAA) Cardiac Emboli Sources (CE) Lacunar Infarction (LI) Other (uncommon) Causes major minor absent incomplete evaluation	
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	YES		
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No		
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No		unclassified
Supra-aortic large artery atherosclerosis evident.						LAAmajor + CEminoror + LIabsent + Otherabsent		
A. Supra-aortic large artery atherosclerosis:	evident	YES	probable	No	possible	No	Large Artery Atherosclerosis (LAA) Cardiac Emboli Sources (CE) Lacunar Infarction (LI) Other (uncommon) Causes major minor absent incomplete evaluation	
B. Cardio-aortic embolism:	evident	No	probable	No	possible	No		
C. Small artery occlusion:	evident	No	probable	No	possible	No		
D. Other causes:	evident	No	probable	No	possible	No		
E. Undetermined causes:	unknown - cryptogenic embolism	No	unknown - other cryptogenic	No	unknown - incomplete evaluation	No		unclassified