T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2. NÖROLOJİ KLİNİĞİ

HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN İNME ALT TİPİ, ŞİDDETİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Buket ŞAHİN

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2. NÖROLOJİ KLİNİĞİ

HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN İNME ALT TİPİ, ŞİDDETİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Buket ŞAHİN

Tez Danışmanı:
Başasistan Dr. Işıl YAZICI GENÇDAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Hastanemiz 2. Nöroloji kliniğinde asistanı olarak çalışmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Ayhan KÖKSAL ve Prof. Dr. Aysu ŞEN'e,

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Hayrünisa Dilek ATAKLI ve Prof. Dr. Aysun SOYSAL, psikiyatri rotasyonumu en verimli şekilde geçirmemi sağlayan Prof. Dr. Pınar ÇETİNAY AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük katkıları olan tez danışmanım Başasistan Dr. Işıl YAZICI GENÇDAL'a,

Doç. Dr. Musa ÖZTÜRK, Doç. Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK, Dr. Ayten CEYHAN DİRİCAN, Dr. Belgin Munise MUTLUAY, Doç. Dr. Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK, Doç. Dr. Günay Gül, Doç. Dr. Burcu Yüksel, Dr. Cengiz DAYAN, Dr. Sezin ALPAYDIN BASLO, Dr. Nazan KARAGÖZ SAKALLI ve desteklerini daima hissettiğim nöroloji kliniğinin tüm uzman doktorlarına,

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan Prof. Dr. Hatem Hakan SELÇUK ve Prof. Dr. Batuhan KARA'ya,

Asistanlık sürecini birlikte geçirmekten büyük keyif aldığım, meslektaştan öte arkadaşlarım dediğim kıdemlilerim Dr. Fatmanur ALTUNSOY YILMAZ, Dr. Aslı KEŞKEK, Dr. Mahir YUSİFOV ve Dr. Sena AKSOY, Dr. Batuhan SELÇUK, Dr. Işıl BAYTEKİN, Dr. Serap Ruken TEKER, Dr. Mina ÜZÜLMEZ YILDIZ, Dr. Alperen ÇAPAN başta olmak üzere tüm nöroloji asistanlarına,

Son 2 yılıma renk katan ve hep yanımda olan keşke daha önce tanışsaydık dediğim Dr. Gözde ATAÖV ve Dr. Osman ŞEHİTOĞULLARI'na,

Bugünlere gelmemde en büyük payı ve emeği olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, benim için her türlü fedakarlığı yapan canım annem, babam ve ablama,

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Buket ŞAHİN
İstanbul- 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...……...……..i
İÇİNDEKİLER……...……...……ii
KISALTMALAR LİSTESİ…….……iv
TABLOLAR LİSTESİ……..……v
ŞEKİLLER LİSTESİ…….……...vi
ÖZET……vii
ABSTRACT……...……..viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ…….…….…….1
2. GENEL BİLGİLER……...……...…….……3
2.1. İNME……...…….3
2.1.1. TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ…….……...……3
2.1.2. PATOFİZYOLOJİ…….……..3
2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ…….…...……..6
2.1.4. İSKEMİK İNME ETYOLOJİK ALT TİPLERİ…….…...……..8
2.1.4.1. BÜYÜK ARTER ATEROSKLEROZU…….……..…...……9
2.1.4.2. KARDİYOEMBOLİK İNME……...…….....9
2.1.4.3. KÜÇÜK DAMAR OKLÜZYONU…….……...……10
2.1.4.4. DİĞER NADİR İSKEMİK İNME NEDENLERİ……...……10
2.1.4.5. KRİPTOJENİK İNME……...……..……..10
2.1.5. İSKEMİK İNMEDE TANI…….……...……11
2.2. HEMOGRAM PARAMETRELERİ …….…….....……...……....15
2.2.1. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI……..……...…….15
2.2.2. TROMBOSİT SAYISI…….……..15
2.2.3. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ…….16
2.2.4. PLATELETKRİT…….....……..16
2.2.5. MPV/PLT ORANI…….....…….…16
2.2.6. PLATELET LENFOSİT ORANI……...…….17

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER……..……..18
3.1. HASTA SEÇİMİ VE RANDOMİZASYON……...……18
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI……...18
Çalışmaya dahil etme kriterleri……...……19
Çalışmadan dışlama kriterleri…….……19
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ……...…20
3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI ……..….20
4. BULGULAR…….…….21
5. TARTIŞMA…….…..29
6. SONUÇ……..…….39
7. KAYNAKLAR……..……40

KISALTMALAR LİSTESİ

AF : Atriyal fibrilasyon

AIS : Acute ischemic stroke

AMI : Acute myocardial infarction

BBT : Beyin bilgisayarlı tomografi

DM : Diyabetes mellitus

HT : Hipertansiyon

IVtPA : İntravenous tissue plasminogen activator

KBB : Kan beyin bariyeri

MPV : Mean platelet volume

mRS : Modifiye Rankin Skoru

MCA : Middle cerebral artery

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NLR : Neutrophil lymphocyte ratio

PCT : Plateletcrit

PFO : Patent foramen ovale

PLT : Platelet

PLR : Platelet lymphocyte ratio

TIA : Transient ischemic attack

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS)

Tablo 2: Modifiye Rankin Skalası (mRS)

Tablo 3: İnme ve kontrol grubu hastalarının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Tablo 4: Hasta grubunun TOAST, NIHSS ve mRS'ye göre dağılımı

Tablo 5: Kontrol grubu ve TOAST sınıflamasına göre ayrılmış inme alt grup hastalarının hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 6: TOAST sınıflamasına göre ayrılmış her bir inme alt grup hastalarının hemogram parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 7: TOAST sınıflamasına göre ayrılmış inme alt grup hastalarının hemogram parametrelerinin birbirleriyle karşılaştırılması

Tablo 8: NIHSS'e göre sınıflandırılmış inme alt grupları ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış inme grubu ile kontrol grubu hemogram verilerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış inme alt gruplarında hemogram verilerinin karşılaştırılması

Tablo 11: mRS'e göre sınıflandırılmış inme alt grupları ile kontrol grubunun hemogram verilerinin karşılaştırılması

Tablo 12: mRS'e göre sınıflandırılmış her bir inme alt grubunun birbirleriyle ve kontrol grubu ile hemogram verilerinin karşılaştırılması

Tablo 13: Kontrol grubu ve inme hastalarının ROC eğri değerleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İskemik inmeyi takiben gelişen nöronal hücre ölümüne yol açan olayların şematik görünümü
Şekil 2: Kontrol ve inme hastalarında hemogram parametrelerine göre ROC eğrisi
Şekil 3: Kontrol ve inme hastalarını NLR değerine göre ayırt etmek için ROC eğrisi
Şekil 4: Kontrol ve inme hastalarını MPV değerine göre ayırt etmek için ROC eğrisi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda hemogram parametrelerinin büyük damar oklüzyonu, kardiyoemboli, küçük damar hastalığı gibi etyolojiler; başvuru sırasında bakılan National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ile derecelendirilen inme şiddeti ve doksanıncı günde bakılan Modified Rankin Scale (mRS) ile değerlendirilen hastalık prognozu ile ilişkisi olup olmadıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2020- Mart 2021 tarihleri arasında S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji acil polikliniğine akut iskemik inme sebebiyle başvuran ve servise yatışı yapılan 202 hasta ile 101 sağlıklı kontrolün verileri retrospektif olarak incelendi. Her iki grupta ortalama trombosit hacmi (MPV), platelet (PLT), plateletkrit (PCT), MPV/PLT oranı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), PLT/Lenfosit oranı (PLR) ile hasta grupta başvuru anındaki NIHSS ve 90. gündeki mRS'leri kaydedildi.

Bulgular: Tüm inme alt tiplerini kontrol grubundan ayırt etmede NLR ve MPV değerleri, kardiyoembolik grubu küçük damar hastalığı ve kontrol grubundan ayırt etmek için PLR değeri anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). İnme şiddeti ile NLR ve PLR değerinin, mRS ile NLR değerinin korele olarak arttığı görüldü ($p<0,05$). ROC eğrisi analizinde NLR değerinin 2,75 eşik değerin üzerinde olmasının orta-iyi duyarlılıkla inme hastalarını kontrol grubundan ayırt edebildiği izlendi. Benzer şekilde, inme ve kontrol grubunun ayrılmasında MPV'nin 10,95 eşik değer üzerinde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,004).

Sonuç: Çalışmamızda iskemik inmede NLR ve MPV değerlerinin tüm inme alt tiplerinin sağlıklı kontrollerden ve NLR, PLR değerinin ise kardiyoembolik inmeyi küçük damar hastalığı alt tipinden ayrımında kullanılabilineceğini saptadık. Ek olarak NLR ve PLR değerleri inme şiddetini ve NLR değeri de prognozu öngörmede yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut İskemik İnme, Hemogram, Prognoz

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate whether hemogram parameters are associated with acute ischemic stroke etiologies such as; large vessel occlusion, cardioembolism, small vessel disease; stroke severity graded by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission and disease prognosis assessed by Modified Rankin Scale (mRS) at day ninety.

Materials and Methods: The data of 202 acute ischemic stroke patients who admitted to neurology emergency clinic of Mazhar Osman Psychiatric and Neurological Diseases Training and Research Hospital between March 2020- March 2021 and 101 healthy controls were retrospectively analyzed. In both groups mean platelet volume (MPV), platelet (PLT), plateletcrit (PCT), MPV/PLT ratio, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), PLT/lymphocyte ratio (PLR) with NIHSS at admission and mRS at ninetieth day in the patient group were recorded.

Results: NLR and MPV values were found to be significantly higher to distinguish all stroke subtypes from the control group, and the PLR value to distinguish the cardioembolic group from the small vessel disease and control group ($p<0.05$). Stroke severity increased in correlation with NLR and PLR and mRS increased in correlation with NLR ($p<0,05$). In the ROC curve analysis it was observed that NLR value above the threshold of 2.75 could distinguish stroke patients from the control group with moderate-good sensitivity. Similarly, MPV above the threshold value of 10.95 was found to be statistically significant in separating the stroke and control groups (p:0.004).

Conclusion: In our study, we determined that NLR and MPV values can be used to differentiate all stroke subtypes from healthy controls and NLR, PLR value can be used to differantiate cardioembolic stroke from small vessel disease subtype. In addition, NLR and PLR values can help predict stroke severity and NLR value can help predict prognosis.

Key words: Acute İschemic Stroke, Hemogram, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın fokal serebral fonksiyon kaybı ve beynin karmaşık internal dolaşımının bozulması ile karakterize bir klinik sendromdur (1). İnme batı ülkelerinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra en sık üçüncü ölüm sebebidir (2).Yaşlanan popülasyon nedeniyle önümüzdeki yirmi yılda inmenin yaratacağı mali yük özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok artacaktır (3). İskemik inme, birçok patolojik mekanizmayla kan akımında bozulma ve beyin hasarı ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur (4). İskemik inme, inmenin en sık görülen alt tipidir ve mortalite, şiddetli morbidite ile ilişkilidir. İnflamasyonun, akut iskemik inmenin (acute ischemic stroke, AIS) patofizyolojisinde anahtar katkısı olduğu giderek artan bir şekilde kabul görmüştür (5). Dolaşımdaki değişken inflamatuar belirteçler karotis arterler, koroner arterler ve hatta periferal arterlerdeki aterosklerozun varlığı ve şiddeti ile yakından ilişki göstermektedir (6). AIS güçlü bir şekilde immün sistemi aktive eder ve nötrofil sayısı AIS'li hastalarda matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9)'un ana kaynağı olarak kan-beyin bariyerinin (KBB) erken dönemde bozulmasına katkıda bulunur. Lenfosit sayısı akut fizyolojik stresten etkilenebilen genel sağlık göstergesidir. Lenfositlerdeki rölatif düşüklük kortizol ilişkili stres cevap ve sempatik aktivasyonun göstergesidir. Bu durum proinflamatuar sitokinlerin artışına, böylece iskemik hasarın artmasına neden olur (7). Lökositler ve subtipleri sıklıkla kullanılan inflamutuar belirteçlerdir ve enfarkt volümü, enfarkt şiddeti, kötü sonlanımla ilişkili oldukları düşünülmektedir (8). Son zamanlarda nötrofil lenfosit oranının (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) akut inmede önemi pek çok araştırmacının ilgisini çekmektedir (9). Yüksek NLR artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkla ve hatta subklinik aterosklerozla ilişkilendirilmiştir (6). Ek olarak yüksek NLR AIS'den sonra kötü sonlanımın bağımsız bir belirteci olabilir (9).

Plateletler (trombositler) aterosklerotik plağın rüptürü sonrası intravasküler tromboza yol açarak iskemik inmenin oluşumunda temel rol oynarlar (10). Kan plateletleri hasarlı bölgeye ilk toplananlardır ve burada şekillerini değiştirerek psödopod formasyonu gösterirler. Klasik agonistlerden ADP, TXA2, PAF ve IL-1, IL-6, TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinlerle plateletlerin aktivasyonu sonucu agregasyon ve sitoplazmik granüler içeriklerinin lokal salınımı gerçekleşir. Böylece fibrozis ve inflamatuar süreci başlatırlar (11). Platelet parametreleri içinde platelet sayısı,

ortalama platelet volümü (mean platelet volume, MPV), plateletkrit (plateletcrit, PCT) ve platelet dağılım genişliği bulunur. MPV, büyük plateletler daha reaktif ve agregasyona meyilli olduğundan en çok çalışılan parametredir (12). Anormal platelet sayısının kardiyovasküler hastalığı olanlar, kritik hastalar ve genel popülasyonda hazır ulaşılabilir bir kötü prognoz belirteci olduğu ifade edilmiştir (13). MPV; platelet büyüklüğünün ve daha fazla granül sekresyonu, tromboksan sentezi, glikoprotein 2b/3a reseptörü içermesi ile platelet aktivasyonunun önemli bir göstergesidir. Böylece daha fazla granül içeren daha büyük plateletler tromboza ve aterosklerotik stenoza neden olur (4). Önceki çalışmalar yüksek MPV'nin artmış iskemik inme riski ve kötü prognozla ilişkisi olduğunu bildirmiştir (14). Plateletkrit kanda sirküle olan plateletlerin sayısının bir ünite volümdeki indikatörüdür ve birçok hastalıkta belirteç olarak rol oynayabilir (15). Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin anahtar hücre tipleri ve enfeksiyona karşı ilk hücresel savunma hattı nötrofiller iken; lenfositler adaptif immün yanıtta yer alır. Çeşitli ataklara karşı nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında azalma şeklinde bağışıklık yanıtı görülür. İnflamasyon devam ettiğinde, yüksek miktarda nötrofil üretilir ve bunlarda apoptozis görülmeyebilir (16). Esas olarak lenfatik sistem içindeki yeniden dağılımları ve lenfositlerin artan apoptozundan kaynaklanan lenfopeni, inflamatuar sürecin yaygın bir özelliğidir (17). NLR ve platelet lenfosit oranının (platelet lymphocyte ratio, PLR) belirlenmesi, bu inflamatuar yanıtı belirlemek için kullanılan hızlı ve kolay bir yöntemdir. Bu oranlar, çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullardan etkilenen tek bir kan parametresine göre daha kararlı incelemelerdir (18). Bazı çalışmalar erken ve geç dönem mortaliteyi öngörmede MPV/platelet oranının tek başına MPV'ye üstünlüğünü non-ST akut miyokard enfarktüslü (acute myocard infarction, AMI) hastalarda ve şiddetli sepsiste ortaya koymuştur (19, 20).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNME

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından "vasküler kaynaktan başka görünür nedeni olmayan, 24 saatten uzun süren veya ölüme yol açabilen, serebral fonksiyonların bozulması sonucu hızla gelişen fokal veya yaygın klinik tablo" olarak tanımlanan inme kontrol edilebilen risk faktörlerine sahip, engellenebilir bir hastalıktır (21). Akut inme, her yıl 750.000'den fazla vaka ve 140.000 ölümle Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında önde gelen bir morbidite ve mortalite nedenidir (22).

Yetişkinlerde (25 yaş ve üstü) her iki cinsiyette inme görülme riski yaklaşık yüzde 25'tir (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde inme prevelansı kabaca %3 olup bu oran yaklaşık 7 milyon bireye denk gelmektedir (24). Etnik azınlıklarda ölümcül ve ölümcül olmayan inme görülme sıklığı daha yüksektir ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi daha düşüktür. Potansiyel olarak daha düşük eğitim düzeyi, yoksulluk, sağlık hizmetlerine daha zor erişim, daha yüksek kardiyovasküler risk faktörleri varlığı da diğer tanımlanan risk faktörleridir (25). İki geniş inme kategorisi; kanama ve iskemi, taban tabana zıt durumlardır: kanama, kapalı kraniyal boşluk içinde yoğun miktarda kan şeklinde ifade edilirken; iskemi, beyin dokusuna yeterli miktarda oksijen ve besinin sağlanamadığı çok az kan akımı şeklinde tanımlanır (26). İnmelerin yaklaşık %87'sini iskemik inmeler oluşturmaktadır (23).

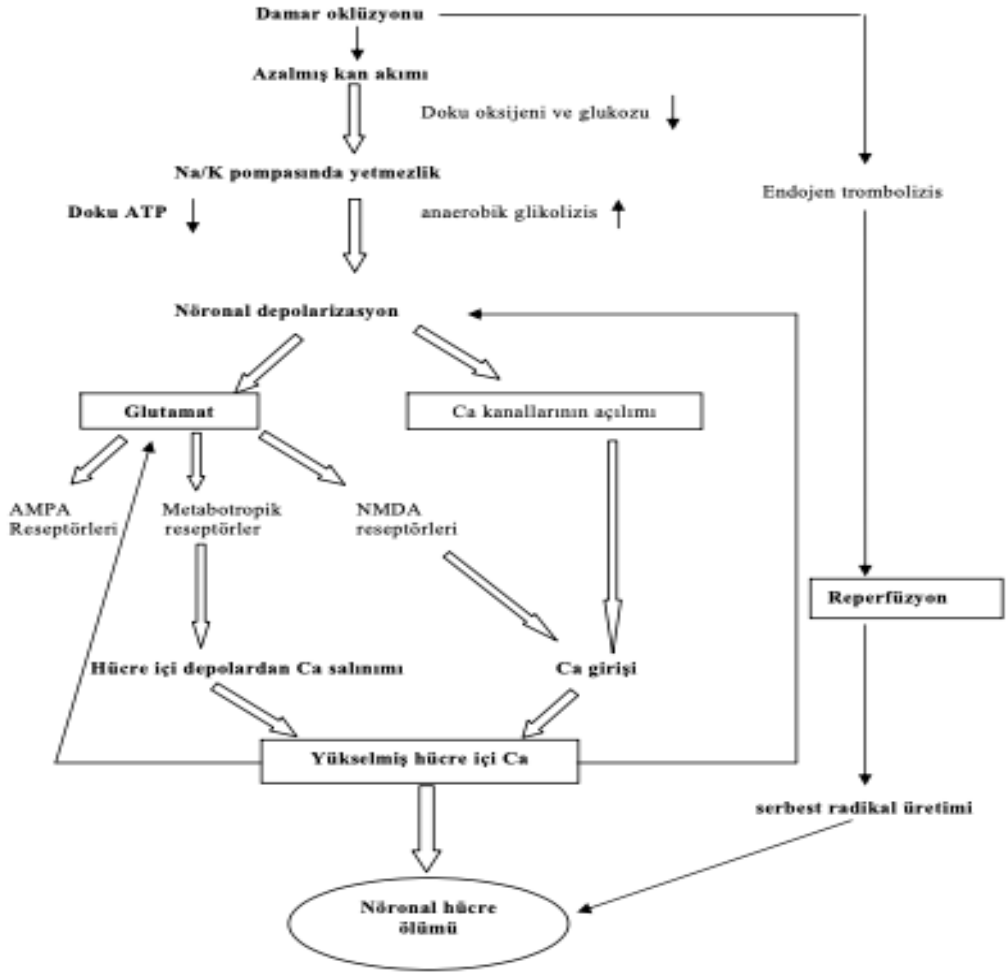
2.1.2. Patofizyoloji

İnmenin patofizyolojisi karmaşık olup enerji üretim eksikliği, hücre iyonu homeostazının kaybı, asidoz, artan hücre içi kalsiyum seviyeleri, eksitotoksisite, serbest radikal aracılı toksisite, araşidonik asit ürünlerinin üretimi, sitokin aracılı sitotoksisite, kompleman aktivasyonu, kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulması, glial hücrelerin aktivasyonu ve lökositlerin infiltrasyonu dahil olmak üzere çok sayıda süreci içerir. Bunlar ciddi şekilde etkilenen iskemik bölgede meydana gelen ve nekroza yol açabilen birbiriyle ilişkili ve koordineli olaylardır (27).

Serebral kan akımının 2-3 saat süreyle normalin %18-20'sinin altına düşmesi enfarkt oluşumuna neden olmaktadır. Merkezi bir doku alanındaki geri döndürülemez şekilde hasar gören ve nekroza uğrayan bu bölge iskemik çekirdek (core) olarak adlandırılır. İskemik çekirdek, kan akışının azalmasıyla işlevsel olarak sessiz hale gelen ancak metabolik olarak aktif kalan, daha az ciddi şekilde etkilenmiş bir doku bölgesi ile çevrilidir (28). Bu bölge ATP'nin varlığından dolayı hücre ölümünün henüz gözlenmediği bölgedir ve iskemik penumbra olarak adlandırılır. İskemi başlangıcından 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler, damar duvarlarına yapışır ve iskemik beyin dokusunda proinflamatuar mediatörlerin salınımını sağlar. Bu aracılar, iskemik çekirdeği çevreleyen penumbrada potansiyel olarak kurtarılabilir dokunun ikincil yaralanmasına yol açar (29). Oksidatif stres ve inflamatuar aracılar ayrıca endotel hücrelerinin sitoplazmasındaki pinositotik veziküllerin sayısını ve transendotelyal transportu arttırır, KBB'nin geçirgenliğini de değiştirirler. Proteazlar lökositler tarafından salınıp vasküler hücrelerde eksprese edilir; endotelyal hücrelerdeki bağlantı proteinleri "down" regüle edilerek proteinlerin ve hücrelerin hücre dışı yoldan ekstravazasyonunu kolaylaştırır (30). Bu kaskadlar ayrıca inmeden sonraki ilk birkaç gün içinde klinik önemi olan beyin ödeminde de rol alırlar (31).

Kan akışında ciddi bir azalmanın ardından beyin dokusunda bazı değişiklikler meydana gelir. Bunların arasında birincil olanı, oksijen tükenirken oksidatif fosforilasyondaki azalmaya bağlı olarak hücresel ATP düzeyinin azalmasıdır. Anaerobik metabolizma kısa bir süre için ATP sağlar ancak doku asidozuna neden olur. ATP seviyeleri düştükçe, membran potansiyelleri düşer, bu da potasyum ve glutamat gibi uyarıcı amino asitlerin salınmasına neden olur. Artan hücre dışı potasyum, komşu hücreleri depolarize eder, böylece Na-K-ATPaz aktivasyonu nedeniyle ATP kullanımını arttırır (32). Birincil aktif taşıma, esas olarak ATP'nin sürekli harcanmasını gerektiren ATP'ye bağlı Na-K- ATPaz ile homeostazı sürdürmek için gereklidir. Beyinde gelişen iskemi sonucunda, oksidatif fosforilasyonun ortadan kalkması nedeniyle çok az yeni ATP üretilebilir (33). Sinir liflerindeki değişiklikler, nöronlar ve glial hücrelerdeki değişikliklerden daha sonra meydana gelir. Sinir liflerindeki bu değişikliklerin sinir iletimini engellemesi ve dolayısıyla fonksiyonel nörolojik defisitleri arttırması beklenir (34). İnflamatuar yanıt ile kan, kemik iliği, dalak ve diğer lenfoid organlarda da immünolojik değişiklikler gözlenir (35). Böyle

bir akut faz reaksiyonu özellikle geniş enfarktlı kişilerde belirgindir. Bu hastalarda lenfopeni, monositlerin fonksiyonel aktivitesinin azalması, antiinflamatuar sitokinlerin "up" regülasyonu, lenfosit apoptozu ve dalak atrofisi ile karakterize bir immüno-depresyon yanıt görülür (36). Bağışıklık sistemi, santral sinir sisteminin iskemiye verdiği yanıtta ve prognozda hayati bir rol oynar. Çok yönlü bağışıklık tepkisi, hayatta kalan doku üzerinde hem yararlı hem de zararlı bir etkiye sahiptir. Nötrofiller inflamatuar yanıtı kötüleştiren sitokinleri ve radikalleri serbest bırakırken, inflamatuar hücreler iyileşmeyi kolaylaştırmak için hasarlı dokuların apoptozuna da yardımcı olur (37, 38). İskemide birbiriyle ilişkili ve ardısıra gelen tepkimelerdeki eksitotoksisitenin yayılımında; aşırı kalsiyum ve diğer iyonların hücre içine girişi, hücrenin şişmesi, hücre içi kinazların ve proteazların aktivasyonu, reaktif oksidatif ürünlerin aşırı üretimi, hücre membranı hasarı varlığı tariflenmektedir. Sonuç olarak, kalsiyumun lipid peroksidasyonu, serbest radikal üretimi, proteolitik enzimlerin aktivasyonu, gen aktivasyonu gibi nörotoksik olayların geri dönüşümsüz nöronal hasarın belirginleşmesinde önemli rolleri olduğu bildirilmektedir (Şekil 1) (39).



Şekil1: İskemik inme sonrası nöronal hücre ölümüne yol açan olayların şematik görünümü

2.1.3. Risk Faktörleri

İnme, prevalansı ve sakatlık oranı yüksek, ekonomik yükü fazla ancak değiştirilebilir risk faktörleri ve etkinliği kanıtlanmış koruyucu tedavileri olan önlenebilir bir hastalıktır. Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar inme risk faktörlerinin tanımlanmasını, klinik araştırmalar ilk veya tekrarlayan inmede etkin tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır (38).

Dünya Sağlık Örgütü inmeyi 21. yüzyılın salgını olarak tanımlamıştır. Özellikle tüm inmelerin %85'inin önlenebilir olabileceğini öne süren son çalışmalar da dikkate alındığında, koruyucu tedaviler birincil öneme sahiptir. Yaşam tarzı

değişikliği ile son otuz yılda gelişmiş ülkelerde inme insidansı %42' ye varan oranda azalırken, gelişmekte olan ülkelerde %100' den fazla artış bildirilmiştir (40).

İnme ile ilişkili risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen olarak ikiye ayrılır.

2.1.3.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri:

a-Yaş

Yaş arttıkça iskemik inme riski artar (41).

b-Cinsiyet

Erkeklerde (35-44 yaş aralığı ve >85 yaş hariç) kadınlara kıyasla daha yüksek inme riski bulunur (42).

c-Irk

İlk iskemik inme insidansı her 1000 kişide siyahlarda 1.91, hispaniklerde 1.49 ve hispanik olmayan beyaz bireylerde 0.88'dir (43).

d-Aile öyküsü

Monozigotik ikizler, orak hücre hastalığı, subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati ile giden otozomal dominant serebral arteriyopati (CADASIL) gibi genetik hastalıkları olanlarda daha yüksek inme riski tanımlanmıştır (44).

2.1.3.2. Modifiye edilebilir risk faktörleri:

Potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri, dünya çapında inme için atfedilebilir riskin %90'ı ile ilişkilidir.

a-Hipertansiyon (HT)

b-Diyabetes Mellitus (DM)

c-Hiperlipidemi

d-Kalp hastalığı

e-Sigara

f-Alkol alımı

g-Obezite

h-Fiziksel hareketsizlik

Değiştirildikleri takdirde inme insidansını azaltabilecek diğer risk faktörleri arasında çevresel hava kirliliği, çocukluktaki kötü sağlık koşulları, yüksek riskli diyet ve yetersiz beslenme, uykuda solunum bozukluğu, kronik inflamasyon, kronik böbrek yetmezliği, migren, hormonal kontrasepsiyon veya hormon replasman tedavisi, psikososyal stres, depresyon ve uzun çalışma saatleri yer alır (45). Vasküler kaynaklı olduğu varsayılan manyetik rezonans görüntülemede (MRG) beyaz cevher hiperintensiteleri ve sessiz beyin enfarktları olan hastalarda AIS için göreceli risk 2-3 kat artmıştır (46).

2.1.4. İskemik İnme Etyolojik Alt Tipleri

İskemik inmede alt tiplerin rekürrens oranlarının farklı olmasından ötürü inmenin etyolojisini belirlemek önemlidir. Birkaç iskemik inme sınıflama sistemi mevcuttur. Çoğunlukla altta yatan nedene dayalı olarak sınıflamalar geliştirilmiştir. Bu sınıflamalardan en yaygın kullanılanı TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır (47).

TOAST sınıflaması:

1. Büyük arter aterosklerozu
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar tıkanıklığı
4. Diğer, sebebi belirlenmiş nadir sebepler
5. Etiyolojisi belirsiz inme (kriptojenik)

(48).

Serebral enfarktüs etyolojisi genç nüfus için daha heterojendir. Gençlerde konvansiyonel vasküler risk faktörleri belirlendiği takdirde bu hastaların inme rekürrensini önleme yönetimi yaşlı popülasyon ile benzerdir. Bununla birlikte, başlangıç standart inme incelemesi normal olanlarda (transtorasik ekokardiyografi,

ambulatuar kardiyak monitörizasyon, serebrovasküler görüntüleme, ayrıntılı laboratuvar incelemeleri) daha az yaygın etyolojileri içerecek şekilde tetkiklerin genişletilmesi genç hastalar için gereklidir (49).

2.1.4.1. Büyük arter aterosklerozu:

Korteks, serebellum, beyin sapı ve subkortikal yerleşimli 15-20 mm'den geniş enfarkt alanları genellikle servikal veya proksimal intrakraniyal damarların aterosklerozundan kaynaklanır ve akut inmenin %30-43'ü sıklığında ana nedenini oluşturan büyük damar hastalığından köken alır (22). Klinik olarak kortikal (afazi, ihmal, apraksi vb.) veya beyin sapı, serebellar bulgular saptanabilir. Aralıklı kladikasyo öyküsü, aynı vasküler bölgede geçici iskemik ataklar (transient ischemic attack, TIA), karotis üfürümü veya nabız azalması klinik tanıyı desteklemeye yardımcı olur. Semptomatik intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterde %50'den fazla darlık saptandığında ileri görüntüleme yöntemleri ile destekleyici kanıt gereklidir. Tanıda potansiyel kardiyojenik emboli kaynakları dışlanmalıdır (48).

2.1.4.2. Kardiyoembolik inme:

Serebral iskemik olaylara neden olan kardiyak emboli genellikle şu ana mekanizmalardan birinden kaynaklanır: Genişlemiş veya anormal şekilde daralmış bir sol kalp odasında kan stazı ve trombüs oluşumu (örn. atriyal fibrilasyonda sol atriyal apendiks trombüsü); septal defekt yoluyla trombüs veya tümörün venöz dolaşımdan arteriyel dolaşıma paradoksal geçişi; kapak yüzeylerinde anormal materyal oluşumunu (örn. kapak vejetasyonları veya trombüs) takip eden beyine embolizasyonu (50).

Atriyal fibrilasyon (AF), kardiyoembolik inmenin en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte AMI, ventriküler trombüs (%20), konjenital kalp hastalıkları, kalp tümörleri (%15) ve kalp kapak hastalığı (%15) gibi çeşitli kardiyoembolik inme nedenleri vardır (51).

Başlangıçta uyanıklığın azalması, semptomların hızla gerilemesi, ani başlangıç ve maksimum defisite ulaşmanın 5 dakikadan kısa olması, farklı arter bölgelerinde eş zamanlı veya tekrarlayan inmelerin varlığı, iskemik enfarktın

hemorajik transformasyonu, tıkalı bir intrakraniyal damarın erken rekanalizasyonu gibi bulgular inmenin kardiyak kökenli olduğuna işaret eder (52).

2.1.4.3. Küçük damar oklüzyonu:

Küçük damar tıkanıklığı; mikroanjiyopati ve 1,5 cm çapa kadar olan laküner enfarkt sendromlardan birinin varlığı (örneğin, saf motor inme, saf duyusal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri-beceriksiz el sendromu), akut serebral kortikal disfonksiyon bulgularının olmaması olarak tanımlanır. Emboli için potansiyel kardiyak nedenler bulunmamalı ve büyük ekstrakraniyal arterlerin görüntülemesinde ipsilateral arterde %50 ve üzerinde darlık saptanmamalıdır (53).

2.1.4.4. Diğer nadir iskemik inme nedenleri:

Belirlenen diğer inme nedenleri, toplu olarak genç inme vakalarının %20-30'unu oluşturur. Servikosefalik arter diseksiyonu, servikal arterlerin aterosklerozdan sonra en sık görülen ikinci lezyonudur ve genç erişkinlerde tüm iskemik inme etiyolojileri açısından birinci veya ikinci sıradadır. Arteriyel diseksiyon, arter duvarının intrinsik hastalıkları ve migren ile ilişkili inme genç yaşta daha sık görülürken; trombosit ve hemostatik sistem bozuklukları, kansere bağlı koagülopati, enfeksiyon hastalıkları ve hipoperfüzyon sendromları ileri yaşta daha sıktır. Fabry hastalığı, CADASIL, mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar (MELAS) gibi nadir görülen kalıtsal hastalıklar ve merkezi sinir sisteminin vaskülitleri genç inme hastalarının ayırıcı tanısında düşünülmelidir (54).

2.1.4.5. Kriptojenik inme:

Vakaların %20-40'ında rutin değerlendirmeden sonra neden açıklanmadan kalır. Patent foramen ovale (PFO) ile kriptojenik inme arasında ilişki bildirilmiştir. Bir meta-analiz, 55 yaşından küçük hastalarda PFO varlığının kriptojenik inme ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak PFO şiddetinin hastalık ile ilişkisi doğru belirlenmeli ve PFO' nun gereksiz cerrahi operasyonları engellenmelidir (55, 56).

2.1.5. İskemik İnmede Tanı

Damar tıkanması meydana geldiğinde işlevsel olarak bozulmuş, ancak yapısal olarak sağlam bir doku hacmi iskemik çekirdeği çevreler. İskemik penumbra olarak isimlendirilen ve kurtarılması klinik iyileşme ile ilişkili olan bu alan terapötik müdahalelerin ana hedefidir. (3). Akut inmeli hastaların değerlendirilmesi için ideal görüntüleme yöntemi hem serebral iskemiyi hem de intrakranial kanamayı doğru bir şekilde saptamalı hem de serebrovasküler nedenleri diğer olası etiyolojilerden ayırt etmelidir. Beyin bilgisayarlı tomografi (BBT); inme şüphesi olan hastaları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan, hızlı, kolay ve MRG'den daha ucuz bir yöntemdir ancak akut intrakranial kanamaya duyarlı olmasına rağmen AIS'e duyarlılığı düşüktür (57). Difüzyon ağırlıklı MRG esas olarak iskemik inmeye karşı mükemmel duyarlılığı nedeniyle beyin görüntülemede ilk tercih olmuştur. İskemide büyük ölçüde değişen suyun moleküler hareketine bağlı görüntü kontrastı sağlayarak beyin dokusunun canlılığı hakkında potansiyel olarak bilgiler verir (58). Bir intrakraniyal damardaki akut trombüs tipik olarak yüksek atenüasyona sahiptir. Bu özellik hiperdens damar işareti (orta serebral arter [MCA] tutulumu durumunda hiperdens MCA işareti) olarak adlandırılır. Bu bulgu oldukça spesifik olmasına rağmen duyarlılığı zayıftır (59). Akut inmede MRG anjiografi intrakraniyal arter tıkanıklığının tespitinde BT anjiografiden daha düşük performans göstermekle birlikte her iki inceleme de vasküler stenoz düzeyini belirlemede oldukça iyi duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle iki yöntem de AIS'in değerlendirilmesinde 'Sınıf I, kanıt düzey A' olarak önerilir (60).

İntravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (İntravenous tissue plasminogen activator, IVtPA) AIS tedavisinde onaylanmıştır. Randomize çalışmalardan elde edilen veriler, uygun hastalara 4,5 saat içinde uygulandığında faydalı olduğu ancak tedavi gecikmesi ile faydalanımın azaldığı yönündedir (61).

Anterior dolaşımda proksimal damar tıkanıklığı olan hastalarda, hastaların %60-80'i inme başlangıcından sonraki 90 gün içinde kaybedilmekte veya trombolitik tedaviye rağmen fonksiyonel bağımsızlığı yeniden kazanamamaktadır (62). AIS için intra-arteriyel tedavi, son on yılda aspirasyon ve stent retriever cihazlarını içerecek şekilde önemli ölçüde gelişmiştir (63).

Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) inme şiddetini ölçmek için kullanılan bir değerlendirme ölçeğidir. Ölçekte bilinç düzeyi, göz hareketleri, görme alanlarının bütünlüğü, yüz hareketleri, kol ve bacak kas gücü, duyu, koordinasyon, dil, konuşma ve ihmal gibi başlıklar bulunur (64). Tablo 1'de gösterilmiştir.

İskemik inme ile ilgili çalışmalarda en sık kullanılan primer sonlanım ölçeği, modifiye Rankin Skalasıdır (modified Rankin Scale, mRS). Bu 7 puanlık ölçek, inme sonrası günlük yaşamdaki global engellilik veya bağımlılığın derecesini yani fonksiyonel sonucu tanımlar. Akut dönemde hastaların mRS skorları yüksek olduğu için ideal olarak 3 ay sonra klinik tekrar değerlendirilmelidir (65). Tablo 2'de (mRS) gösterilmiştir.

Tablo 1: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS)

NIH İnme Ölçeği		
1a-Bilinç Düzeyi	Uyanık	0
	Hafif uyarıya hemen cevap veriyor	1
	Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor	2
	Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	3
1b-Bilinç Düzeyi Soruları	İki soruya doğru cevap	0
	Bir soruya doğru cevap (veya entübe	1
	Iki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	2
1c-Bilinç Düzeyi Emirleri	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 zorlu deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)	2
3-Görme Alanı	Vizüel kayıp yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsia veya körlük (kortikal körlük dahil)	3
4-Fasiyal Parezi	Yok, simetrik hareket ediyor	0
	Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimetrik gülümseme	1
	Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)	2
	Yüzün üst ve altında tek taraflı tam parezi veya çift taraflı parezi veya koma	3
5-Motor (Kollar)	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)	1
5a-Motor sol kol	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
5b-Motor sağ kol	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Ampute	X

6-Motor (Bacaklar) **6a-Motor sol bacak** **6b-Motor sağ bacak**	Normal Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) Minimal hareket var Hiç hareket yok Ampute	0 1 2 3 4 X
7- Ataksi	Yok Tek ekstremitede var Üst ve alt ekstremitede var Değerlendirilemiyor	0 1 2 X
8- Duyu	Normal Hafif- orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu Tek taraflı kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3	0 1 2
9- Konuşma	Normal Hafif- orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var) Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok) Sözel ifade ve anlama yok veya komada	0 1 2 3
10- Dizartri	Yok Hafif- orta şiddette dizartri, anlaşılıyor Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm	0 1 2
11- İhmal	Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) Tek modalitede söndürme Birden fazla modalitede ihmal	0 1 2

Tablo 2: Modifiye Rankin Skalası (mRS)

Modifiye Rankin Skalası	
0	Hiç semptom yok
1	Belirgin sakatlık yok (Semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor)
2	Hafif sakatlık (Hastalık öncesi yaptığı bütün görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kişisel işlerini yapabiliyor)
3	Orta derecede sakatlık (Kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor)
4	Ağır sakatlık (Yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor)
5	Çok ağır sakatlık (Yatağa bağımlı, inkontinans, devamlı bakıma ve dikkate muhtaç)
6	Ölüm

2.2. HEMOGRAM PARAMETRELERİ

2.2.1. Nötrofil Lenfosit Oranı

Nötrofiller ve lenfositler, serebrovasküler hastalık sonrası immün yanıtta önemli rol oynarlar. AIS'li hastalarda erken dönemde yüksek beyaz kan hücresi ve nötrofil sayıları; daha geniş enfarkt hacimleri, artmış inme şiddeti, inme rekürrensi ile ilişkili bulunmuş; düşük lenfosit sayılarının ise AIS'den sonraki üçüncü ayda kötü fonksiyonel sonlanımla korele olduğu görülmüştür (66,67,68).

2.2.2. Trombosit Sayısı

Trombositler küçük fakat son derece reaktif formasyonda kan bileşenleridir. Öncelikle fibrozis ve hemostazda görev alırlar (11). Klinik olarak trombositler, idiyopatik trombositopenik purpura ve esansiyel trombositoz gibi ciddi kanama ve trombotik bozuklukların yanı sıra AMI ve ateroskleroz dahil kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde de rol alırlar (69).

Kanamayı önlemekten sorumlu kan-vasküler ekseninin önemli bir bileşeni olan trombosit, aktive edildiğinde hemostatik bir tıkaç oluşumunu başlatır ve pıhtılaşmanın aktive edilmesini sağlar (70). Trombositler ve vasküler endotel hücreleri arasındaki

etkileşim, kan damarlarında lokal inflamatuar koşulları indükleyebilir, bu da mikrodolaşım bozukluklarına yol açabilir ve yavaş yavaş ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayabilir. Trombositler ve vasküler endotel hücreleri arasındaki etkileşim, kan damarlarında lokal inflamatuar koşulları indükleyebilir, bu da mikrodolaşım bozukluklarına yol açabilir ve yavaş yavaş ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayabilir (71).

2.2.3. Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama trombosit hacmi, trombosit döngüsünün göstergesi olarak kabul edilir (72). Büyük trombositler in vitro olarak küçük trombositlerden daha reaktiftirler; ADP, kollajen ve adrenalin gibi trombosit agonistlerine tercihen ve daha hızlı olarak toplanırlar; araşidonik asit metabolitleri serotonin ve ATP dahil olmak üzere daha protrombotik ve vazoaktif faktörler üretirler; daha yoğun granüller içerirler ve daha yüksek LDH aktivitesine sahiptirler (73).

2.2.4. Plateletkrit

Plateletkrit, rutin bir kan sayımında trombosit sayısı ve MPV aracılığıyla hesaplanabilen kandaki trombosit hacminin yüzdesidir (74). Kandaki trombosit sayısı, rejenerasyon ve eliminasyon yoluyla bir denge halinde korunur. Fizyolojik koşullar altında trombosit üretim hızı, dolaşımdaki trombosit kütlesi (trombosit sayısı x MPV) sabit tutulacak ve hem MPV hem de trombosit sayısı ters orantılı olacak şekilde sürekli olarak düzenlenir (75).

2.2.5. MPV/ PLATELET ORANI

Normal trombosit değerleri 150.000-450.000/ml arasındadır. Trombositopeninin önemli klinik sonucu, bozulmuş birincil hemostaz ve trombosit tıkacı oluşumunun neden olduğu kanamadır. Mukokutanöz kanama genellikle trombosit sayısı 20.000-30.000/ml aralığının altına düştüğünde ortaya çıkar. İntrakraniyal kanama dahil olmak üzere şiddetli kanamalar ise trombosit sayılarının 10.000-20.000/ml'nin altında olması durumunda ortaya çıkar.

Bazı çalışmalarda artmış MPV'nin artmış trombosit aktivitesi ile ilişkili olduğu ve bu nedenle inmenin şiddeti ve prognozu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir; daha

yüksek MPV daha kötü klinik sonlanıma neden olabilir. Trombosit disfonksiyonunun artmış kafa içi kanama riskine atfedildiği ve ilk gündeki platelet sayısının ölüm oranını tahmin etmede önemli bir faktör olduğu da belgelenmiştir (76).

2.2.6. Platelet Lenfosit Oranı

İnflamasyon; kalp yetmezliği, kanser, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıkta görülür. Koroner arter hastalığı olanlarda prognozu tahmin etmek için NLR ve PLR gibi yeni potansiyel hematolojik belirteçler araştırılmaktadır (77).

Yapılan çalışmalarda NLR ve PLR'nin lökosit sayısına göre daha iyi inflamasyon gösterdiği ve klinik uygulamada en önemli sayılan ve yaygın olarak kullanılan inflamatuar belirteç olmasına rağmen mortaliteyi C reaktif proteinden daha iyi öngördüğü şeklinde ulaşılan sonuçlar mevcuttur (78, 79).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi nöroloji acil polikliniğine AIS sebebiyle Mart 2020- Mart 2021 tarihleri arasında başvuran ve servise yatışı yapılan, dahil edilme ölçütlerini karşılayan 202 hasta ile nöroloji polikliniğine nonspesifik şikayet ile başvurmuş, bilinen hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 101 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 303 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

Çalışma için S.B.Ü. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.03.2021 tarihinde 2021-06-29 karar numaralı etik kurulu onayı alınmıştır. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan 29.06.2021 tarihinde 526 protokol numarası ile onay alınmıştır. Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun davranılmıştır **(Dünya Tıp Birliği, 2013).**

3.1. HASTA SEÇİMİ VE RANDOMİZASYON

Hastanede kullanılan hasta bilgi sistemi vasıtasıyla belirlenmiş tarih aralığında nöroloji acil servise akut nörolojik defisit ile başvurmuş (şikayetinin başlangıcından maksimum 24 saat geçmiş) ve AIS tanısı alarak yatışı yapılmış hastaların listesi elde edildi. Dahil etme kriterlerini karşılayan hastalar art arda kaydedilerek çalışmanın primer sonlanım noktası, hedeflenen hasta sayısına ulaşmak olarak belirlendi.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların klinik ve demografik verileri içinde yaş, cinsiyet, HT, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, koroner arter hastalığı ve ilaç kullanımı kaydedildi. Başvuru anında acil serviste alınmış EDTA'lı tüp ile çalışılan hemogram parametreleri kaydedildi. İnme şiddetini klinik olarak değerlendirmek için hastaların acil servis başvurusu sırasındaki NIH skorları kullanıldı. NIH skoruna göre hastalar hafif (NIHSS: 0-4), orta (NIHSS:5-16) ve şiddetli (NIHSS: >16) olarak üç gruba ayrıldı. Acil serviste bakılan bazal EKG ve yatışı sırasında yapılan transtorasik ekokardiyografi, kranial MRG, MR anjiografi, BT anjiografi tetkiklerine göre inme etyolojileri; büyük damar hastalığı, kardiyoembolik inme, küçük damar hastalığı

olarak üç kategoride sınıflandırıldı. Başvurudan 3 ay sonra bakılan mRS ile fonksiyonel sonlanım değerlendirildi. MRS değerlerine göre hastalar hafif (mRS:0-2) ve orta-ağır (mRS:3-6) olarak iki gruba ayrıldı. Kaydedilen NIHSS, etyolojik alt tip ve mRS sınıflamaları ile acil serviste bakılan hemogram parametrelerinin ilişkisi değerlendirildi.

ÇALIŞMAYA DAHİL ETME KRİTERLERİ:

1)18 yaşından büyük olmak
2) Klinik ve radyolojik olarak AIS tanısı konmuş olmak
3) İlk kez inme geçiriyor olmak
4)Antiagregan/antikoagülan kullanımı olmamak
5)Başvuru zamanında aktif enfeksiyon öyküsünün bulunmaması
6)Malignite öyküsü bulunmaması
7)Lipid düşürücü ilaç kullanılmaması
8) ACE inhibitörü/ARB ilaç kullanılmaması
9)Steroid/ immünsupresif ajan kullanılmaması
10) Son 3 hafta içinde akut koroner sendrom öyküsü bulunmaması
11) Karaciğer ya da böbrek yetmezliği öyküsü olmamak
12) Vaskülit, otoimmun hastalık, hemoglobinopati öyküsü olmamak

ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ:

1)18 yaşından küçük olmak
2) Daha önceden inme öyküsü bulunması
3) Antiagregan/antikoagülan kullanımı
4) Aktif enfeksiyon bulunması
5)Malignite öyküsü olması
6)Lipid düşürücü ilaç kullanımı
7) ACE inhibitörü/ARB ilaç kullanımı
8)Steroid/immünsupresif ajan kullanımı
9) Son 3 hafta içinde akut koroner sendrom öyküsü

10) Karaciğer ya da böbrek yetmezliği öyküsü olmak

11) Vaskülit, otoimmun hastalık, hemoglobinopati öyküsü olmak

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi SPSS 25.0 programı ile değerlendirildi. Sağlıklı katılımcılar ve inme hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistikler yapılıp gruplar birbiri ile kıyaslandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile sınanmıştır. Nitel değerler için frekans ve yüzde değerleri, nicel değişkenler için medyan, minimum, maksimum ve ortalama değerleri sunulmuştur. Verilerin normal dağılmaması nedeniyle non-parametrik testler kullanıldı. İnme ve kontrol grubu kıyaslamasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve istatiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi. İkiden çok kategorili değişkenlerde nicel değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır, anlamlı değişkenler alt grup analizi ile incelendi. İnme grubunu kontrol grubundan ayırt edici gücünü belirlemek amacıyla, ikili grup analizinde anlamlı indeks parametreler için 'receiver operating characteristic' ROC eğrisi istatistiği kullanıldı. ROC eğrisi ile, eğri altında kalan alan, sınır değer, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan, tez danışmanı ve tezin yazılma sürecine katkıda bulunanlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

4.1.KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 202 AIS hastasının 98'i (%48,5) kadın, 104'ü (51,5%) erkek ve 101 sağlıklı kontrolün 51'i (%50,4) kadın, 50'si (%49,6) erkek idi. Ortanca yaş inme grubunda 56 (29-70 yaş), kontrol grubunda 59 (29-70 yaş) idi; iki grubun cinsiyet dağılımları ve ortanca yaşları arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: İnme ve kontrol grubu hastalarının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

	İnme grup	Kontrol grup
Yaş ortanca (min-max)	56 (29-70)	59 (29-70)
Kadın sayısı (%)	98 (%48,5)	51 (%50,4)
Erkek sayısı (%)	104 (%51,5)	50 (%49,6)
Toplam sayı	202	101

Hastalar eşlik eden komorbid hastalıklara göre analiz edildiğinde; 31 hastada HT, 27 hastada DM, 18 hastada HT ve DM, 23 hastada koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, romatizmal hastalık, disritmi mevcuttu; 103 hastada ise herhangi bir bilinen komorbid hastalık öyküsü yoktu. 29 hastada sigara kullanımı olduğu saptandı.

TOAST sınıflamasına göre hastaların 47'si (%23,4) büyük damar hastalığı, 26'sı (%12,8) kardiyoembolik inme ve 129'u (%63,8) küçük damar hastalığı grubunda idi. NIHSS'e göre hastaların 118'i (%58,4) hafif şiddetli grupta, 79'u (%39,1) orta şiddetli grupta ve 5'i (%2,5) şiddetli gruptaydı. MRS değerlerine göre hastaların 128'i (%63,3) hafif ve 74'ü (%36,7) orta-ağır gruptaydı (Veriler Tablo 4'te gösterilmiştir).

Tablo 4. Hasta grubunun TOAST, NIHSS ve mRS'ye göre dağılımı

	n (%)
TOAST	
Büyük damar	47 (%23,4)
Kardiyoembolik	26 (%12,8)
Küçük damar	129 (%63,8)
NIHSS	
Hafif	118 (%58,4)
Orta	79 (%39,1)
Şiddetli	5 (%2,5)
mRS	
Hafif	128 (%63,3)
Orta-ağır	74 (%36,7)

Kontrol grubu ve TOAST sınıflamasına göre ayrılmış olan 3 inme alt grubunun hemogram parametreleri karşılaştırıldığında NLR, MPV ve PLR değerlerinin istatiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklı olduğu saptandı ($p<0,05$). Bulgular Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Kontrol grubu ve TOAST sınıflamasına göre ayrılmış inme alt grup hastalarının hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Büyük Damar (n:47)	Kardiyoembolik (n:26)	Küçük Damar (n:129)	Kontrol (n:101)	P
NLR	3,57±3,13	3,57±1,92	2,72±1,89	1,67±0,57	**0,001**
PLT	267,5±93,2	280,1±136,06	262,4±65,51	270,05±59,74	0,402
MPV	10,71±0,85	10,86±1,26	10,68±1,06	10,30±0,99	**0,036**
PCT	0,27±0,10	0,29±0,15	0,27±0,06	0,27±0,056	0,546
MPV/PLT	0,044±0,01	0,044±0,01	0,043±0,01	0,04±0,01	0,210
PLR	156,3±108,7	176,7±121,2	122,6±49,69	123,4±38,82	**0,016**
NIHSS	6,78±5,12	6,73±5,35	4,00±3,18		
mRS	2,48±1,98	2,42±2,24	1,65±1,55		

Kruskal Wallis test, ($p<0,05$)

Alt grup analizlerinde NLR ve MPV değerleri tüm inme gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). PLR sadece kardiyoembolik inme grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Bulgular Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: TOAST sınıflamasına göre ayrılmış her bir inme alt grup hastalarının hemogram parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Büyük damar vs Kontrol	P değeri	Kardiyoembolik vs Kontrol	P değeri	Küçük damar vs Kontrol	P değeri
NLR	(3,57±3,13) (1,67±0,57)	**0,001**	(3,57±1,92) (1,67±0,57)	**0,001**	(2,72±1,89) (1,67±0,57)	**0,001**
PLT	(267,5±93,2) (270,05±59,74)	0,26	(280,1±136,06) (270,05±59,74)	0,135	(262,4±65,51) (270,05±59,74)	0,23
MPV	(10,71±0,85) (10,30±0,99)	**0,025**	(10,86±1,26) (10,30±0,99)	**0,03**	(10,68±1,06) (10,30±0,99)	**0,01**
PCT	(0,27±0,10) (0,27±0,056)	0,34	(0,29±0,15) (0,27±0,056)	0,28	(0,27±0,06) (0,27±0,056)	0,98
MPV/PLT	(0,044±0,01) (0,04±0,01)	0,19	(0,044±0,01) (0,04±0,01)	0,14	(0,043±0,01) (0,04±0,01)	0,064
PLR	(156,3±108,7) (123,4±38,82)	0,31	(176,7±121,2) (123,4±38,82)	**0,006**	(122,6±49,69) (123,4±38,82)	0,37

Mann Whitney U test, ($p<0,05$)

TOAST sınıflamasına göre ayrılmış olan inme alt grupları birbirleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında NLR ve PLR değerleri kardiyoembolik grupta küçük damar hastalığı grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Hastalık şiddetini gösteren NIHSS değeri büyük damar ve kardiyoembolik inme gruplarında küçük damar hastalığına göre anlamlı yüksek ve üçüncü ay bakılan mRS değeri de büyük damar hastalığı grubunda küçük damar hastalığı grubuna göre istatiksel olarak daha yüksek saptandı. Bulgular Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: TOAST sınıflamasına göre ayrılmış inme alt grup hastalarının hemogram parametrelerinin birbirleriyle karşılaştırılması

	Büyük damar vs kardiyoembolik	p değeri	Büyük damar vs küçük damar	p değeri	Kardiyoembolik vs küçük damar	p değeri
NLR	(3,57±3,13) (3,57±1,92)	0,15	(3,57±3,13) (2,72±1,89)	0,10	(3,57±1,92) (2,72±1,89)	**0,003**
PLT	(267,5±93,2) (280,1±136,06)	0,69	(267,5±93,2) (262,4±65,51)	0,83	(280,1±136,06) (262,4±65,51)	0,49
MPV	(10,71±0,85) (10,86±1,26)	0,97	(10,71±0,85) (10,68±1,06)	0,94	(10,86±1,26) (10,68±1,06)	0,74
PCT	(0,27±0,10) (0,29±0,15)	0,76	(0,27±0,10) (0,27±0,06)	0,36	(0,29±0,15) (0,27±0,06)	0,24
MPV/PLT	(0,044±0,01) (0,044±0,01)	0,60	(0,044±0,01) (0,043±0,01)	0,87	(0,044±0,01) (0,043±0,01)	0,64
PLR	(156,3±108,7) (176,7±121,2)	0,24	(156,3±108,7) (122,6±49,69)	0,14	(176,7±121,2) (122,6±49,69)	**0,003**
NIHSS	(6,78±5,12) (6,73±5,35)	0,95	(6,78±5,12) (4,00±3,18)	**0,003**	(6,73±5,35) (4,00±3,18)	**0,01**
mRS	(2,48±1,98) (2,42±2,24)	0,81	(2,48±1,98) 1,65±1,55)	**0,01**	(2,42±2,24) (1,65±1,55)	0,18

Mann Whitney U test, ($p<0,05$)

Kontrol ve NIHSS sınıflamasına göre 3'e ayrılmış inme alt grup hastalarında hemogram parametreleri karşılaştırıldığında NLR, MPV, PLR ve mRS değerlerinin istatiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklı olduğu saptandı ($p<0,05$). Bulgular Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: NIHSS'e göre sınıflandırılmış inme alt grupları ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

NIHSS	Hafif	Orta	Şiddetli	Kontrol	P
NLR	2,61±1,67	3,48±2,55	5,80±5,54	1,67±0,57	**0,001**
PLT	259,3±59,9	267,9±97,2	387,2±213,7	270,05±59,74	0,13
MPV	10,6±1,02	10,7±1,09	11,2±0,83	10,3±0,99	**0,019**
PCT	0,27±0,06	0,28±0,09	0,43±0,26	0,27±0,05	0,20
MPV/PLT	0,04±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01	0,097
PLR	124,3±50,6	145,0±89,2	325,6±218,4	123,4±38,8	**0,042**
mRS	0,92±1,06	3,24±1,54	5,8±0,44		**0,001**

Kruskal Wallis test, ($p<0,05$)

Alt grup analizlerinde NLR ve MPV değerleri NIH skoruna göre sınıflandırılmış tüm inme alt gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). PLR sadece şiddetli inme grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Bulgular Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış inme grubu ile kontrol grubu hemogram verilerinin karşılaştırılması

NIHSS	Hafif vs Kontrol	p değeri	Orta vs Kontrol	p değeri	Şiddetli vs Kontrol	p değeri
NLR	(2,61±1,67) (1,67±0,57)	**0,001**	(3,48±2,55) (1,67±0,57)	**0,001**	(5,80±5,54) (1,67±0,57)	**0,002**
PLT	(259,3±59,9) (270,05±59,74)	0,16	(267,9±97,2) (270,05±59,74)	0,11	(387,2±213,7) (270,05±59,74)	0,21
MPV	(10,6±1,02) (10,3±0,99)	**0,01**	(10,7±1,09) (10,3±0,99)	**0,02**	(11,2±0,83) (10,3±0,99)	**0,04**
PCT	(0,27±0,06) (0,27±0,05)	0,54	(0,28±0,09) (0,27±0,05)	0,36	(0,43±0,26) (0,27±0,05)	0,07
MPV/PLT	(0,04±0,01) (0,04±0,01)	0,10	(0,04±0,01) (0,04±0,01)	0,10	(0,03±0,01) (0,04±0,01)	0,40
PLR	(124,3±50,6) (123,4±38,8)	0,57	(145,0±89,2) (123,4±38,8)	0,28	(325,6±218,4) (123,4±38,8)	**0,03**

Mann Whitney U test, ($p<0,05$)

NIHSS'e göre sınıflandırılmış inme grupları ayrı ayrı birbirleriyle karşılaştırıldığında NLR ve PLR değerlerinin inme şiddeti ile korele olarak istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği saptandı ($p<0,05$). Geliş NIHSS değeri yüksek olan hastalarda, NLR ve fonksiyonel sonlanımı değerlendiren mRS'in daha yüksek olduğu gözlendi. Bulgular Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış inme alt gruplarında hemogram verilerinin karşılaştırılması

NIHSS	Hafif vs Orta	p değeri	Hafif vs Şiddetli	p değeri	Orta vs Şiddetli	p değeri
NLR	(2,61±1,67) (3,48±2,55)	**0,04**	(2,61±1,67) (5,80±5,54)	**0,01**	(3,48±2,55) (5,80±5,54)	**0,03**
PLT	(259,3±59,9) (267,9±97,2)	0,59	(259,3±59,9) (387,2±213,7)	0,96	(267,9±97,2) (387,2±213,7)	0,76
MPV	(10,6±1,02) (10,7±1,09)	0,97	(10,6±1,02) (11,2±0,83)	0,22	(10,7±1,09) (11,2±0,83)	0,25
PCT	(0,27±0,06) (0,28±0,09)	0,57	(0,27±0,06) (0,43±0,26)	0,054	(0,28±0,09) (0,43±0,26)	0,06
MPV/PLT	(0,04±0,01) (0,04±0,01)	0,96	(0,04±0,01) (0,03±0,01)	0,14	(0,04±0,01) (0,03±0,01)	0,17
PLR	(124,3±50,6) (145,0±89,2)	0,16	(124,3±50,6) (325,6±218,4)	**0,02**	(145,0±89,2) (325,6±218,4)	**0,04**
mRS	(0,92±1,06) (3,24±1,54)	**0,001**	(0,92±1,06) (5,8±0,44)	**0,001**	(3,24±1,54) (5,8±0,44)	**0,001**

Mann Whitney U test, ($p<0,05$)

Hastalar mRS'e göre hafif ve orta-ağır olarak gruplandırıldığında NLR ve MPV değerleri her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. İnme grubunda iki alt grup birbiriyle kıyaslandığında NLR orta-ağır grupta hafif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken MPV'de anlamlı fark saptanmadı. Bulgular Tablo 11 ve Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11: mRS'e göre sınıflandırılmış inme alt grupları ile kontrol grubunun hemogram verilerinin karşılaştırılması

	Hafif (n:128)	Orta-Ağır (n:74)	Kontrol (n:101)	P
NLR	2,57±1,63	3,83±2,9	1,6±0,57	**0,001**
PLT	260,6±64,6	275,0±109,7	270,05±270,05	0,297
MPV	10,6±1,01	10,7±1,09	10,3±0,99	**0,012**
PCT	0,27±0,06	0,29±0,11	0,27±0,05	0,782
MPV/PLT	0,04±0,016	0,044±0,01	0,04±0,01	0,313
PLR	125,2±50,26	158,5±113,4	123,4±38,8	0,117
NIHSS	3,02±2,19	8,4±4,67		
mRS	0,77±0,79	3,98±1,07		

Kruskal Wallis test, ($p<0,05$)

Tablo 12: mRS'e göre sınıflandırılmış her bir inme alt grubunun birbirleriyle ve kontrol grubu ile hemogram verilerinin karşılaştırılması

	Hafif vs Kontrol	p değeri	Orta-Ağır vs Kontrol	p değeri	Hafif vs Orta-Ağır	p değeri
NLR	(2,57±1,63) (1,6±0,57)	**0,001**	(3,83±2,9) (1,6±0,57)	**0,001**	(2,57±1,63) (3,83±2,9)	**0,004**
PLT	(260,6±64,6) (270,05±270,05)	0,157	(275,0±109,7) (270,05±270,05)	0,21	(260,6±64,6) (275,0±109,7)	0,88
MPV	(10,6±1,01) (10,3±0,99)	**0,015**	(10,7±1,09) (10,3±0,99)	**0,009**	(10,6±1,01) (10,7±1,09)	0,56
PCT	(0,27±0,06) (0,27±0,05)	0,47	(0,29±0,11) (0,27±0,05)	0,724	(0,27±0,06) (0,29±0,11)	0,84
MPV/PLT	(0,04±0,016) (0,04±0,01)	0,057	(0,044±0,01) (0,04±0,01)	0,103	(0,04±0,016) (0,044±0,01)	0,84
PLR	(125,2±50,26) (123,4±38,8)	0,76	(158,5±113,4) (123,4±38,8)	0,216	(125,2±50,26) (158,5±113,4)	0,15
NIHSS					(3,02±2,19) (8,4±4,67)	**0,001**

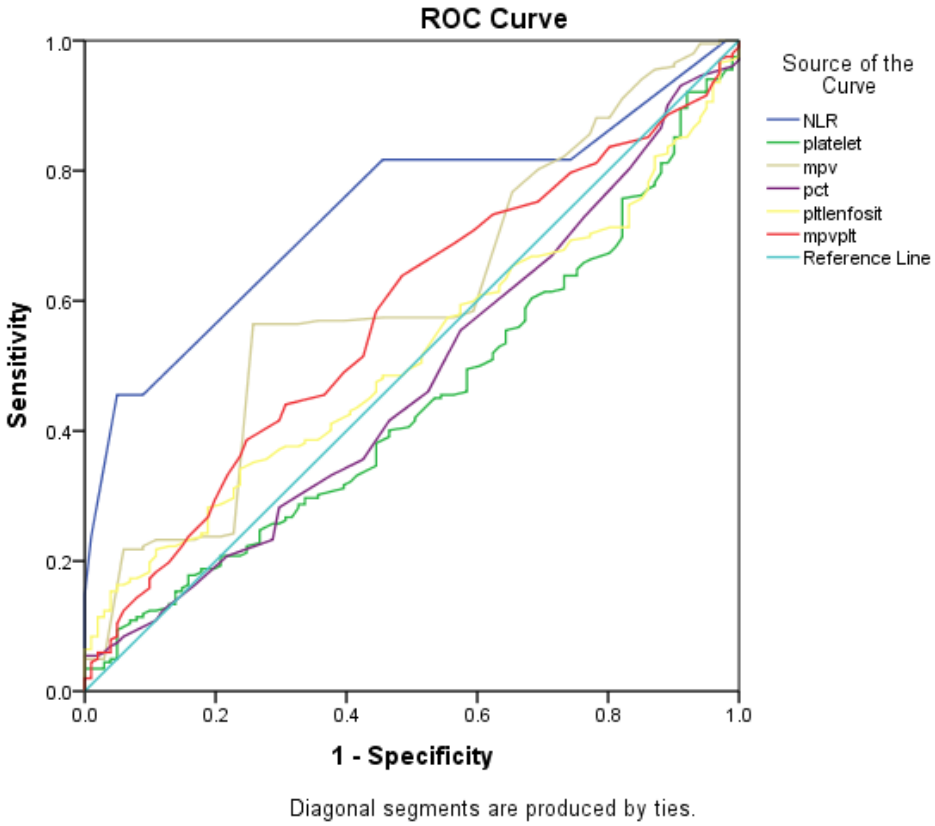
Mann Whitney U test, ($p<0,05$)

ROC eğrisi analizinde NLR değerinin 2,75 ve MPV'nin 10,95 eşik değerlerinin üzerinde olmasının orta-iyi duyarlılıkla inme hastalarını kontrol grubundan ayırabildiği izlendi (p<0,05). Bulgular Tablo 13'te ve Şekil 2,3,4'te gösterilmiştir.

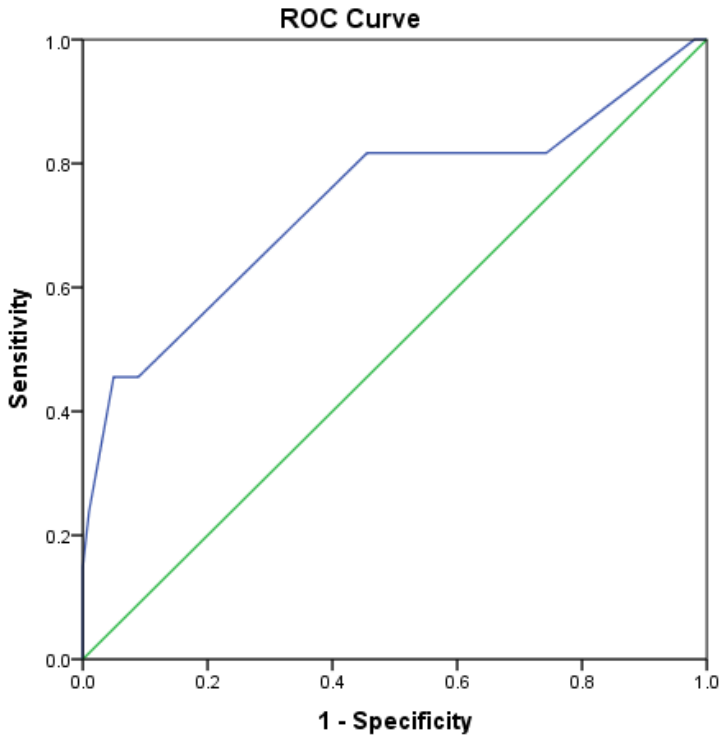
Tablo 13: Kontrol grubu ve inme hastalarının ROC eğri değerleri

	EAKA (%95 Cl)	p	Cut-off	Sens.	Spes.
NLR	0,737 (0,682-0,792)	**0,001**	**>2,75**	**45,50**	**95,05**
PLT	0,445 (0,378-0,512)	0,12			
MPV	0,602 (0,535-0,669)	**0,004**	**>10,95**	**56,40**	**74,30**
PCT	0,477 (0,408-0,545)	0,508			
MPV/PLT	0,573 (0,506-0,640)	0,039			
PLR	0,513 (0,447-0,578)	0,719			

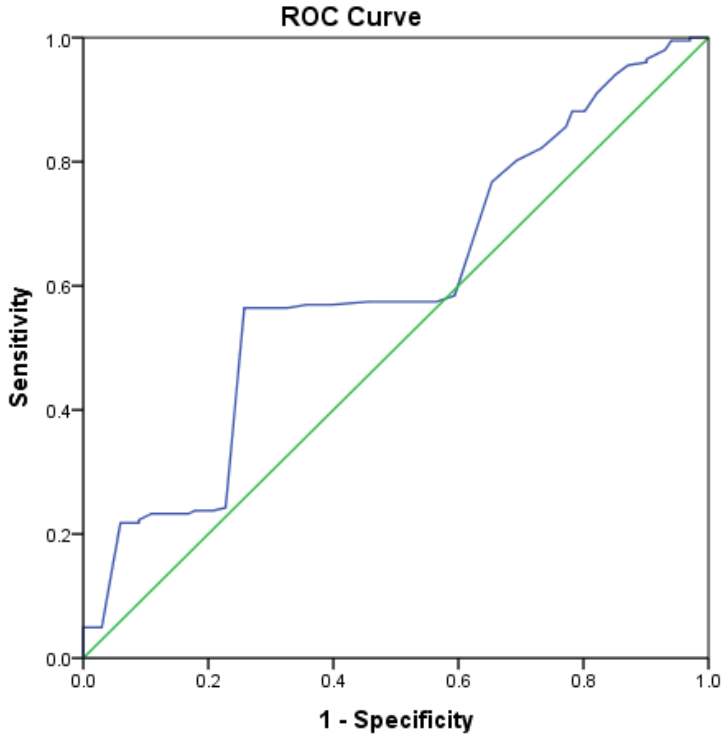
EAKA, eğri altında kalan alan; CI; confidence interval.



Şekil 2: Kontrol ve inme hastalarında hemogram parametrelerine göre ROC eğrisi



Şekil 3: Kontrol ve inme hastalarını NLR değerine göre ayırt etmek için ROC eğrisi



Şekil 4: Kontrol ve inme hastalarını MPV değerine göre ayırt etmek için ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

Beyinde bir arterin yırtılması veya tıkanması ile kan akışı bozulursa inme meydana gelir. İskemik inmede serebral enerji temini bozulur, dokular zarar görür ve inmeden 20 dakika ile 10 gün sonra meydana gelebilen geniş nöronal hasarla sonuçlanır (80). İnme nedeniyle ölen, sakat kalan kişilerin mutlak sayısı son otuz yılda dünya genelinde iki katına çıkmıştır ve şu anda dünya çapında inme ikinci önde gelen engellilik ve ölüm nedenidir (81,82). Yirmibeş yaş ve üzeri kişiler için tahmini küresel yaşam boyu inme riski 1990'da %22,8 iken, 2016 yılında %24,9 olarak belirtilmiştir. İskemik inmelerin yaklaşık %25'ini büyük damar hastalığı, %17-30'unu kardiyoembolik inme oluşturur (83). Vasküler hasar sonrası inflamatuar yanıt ortaya çıkar ve iskemik hasarın olduğu bölgede ilk 6-12 saatte nötrofil, 3-6 gün sonra da lenfosit birikimi ortaya çıkar (67). Serebral iskemide lenfosit alt gruplarının verdiği yanıt da farklı olmaktadır. Bazı lenfosit tipleri inflamasyon gelişiminde rol alırken, bazı alt gruplar da antiiflamatuar sitokin salınımı ile hasarlı dokunun iyileşmesine katkı sunar (84). Yüksek lenfosit ve nötrofil sayılarının daha geniş enfarkt hacimleri ve artmış inme şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (85). Benzer şekilde akut inmede, yüksek nötrofil sayısının kötü prognostik sonuçla (86, 87) düşük lenfosit sayısının ise inmeden sonraki ilk hafta boyunca yetersiz nörolojik iyileşme ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (88). İnflamasyonun şiddet ve derecesinin laboratuvar testleri kullanılarak ölçülüp sınıflandırılmasında temel sorun, inflamasyonun neden ve nasıl kaynaklandığı ile ilgili belirsizlikle ilişkilidir. Erken inflamatuar yanıt, iskemik hasarı arttırıcı role sahipken, geç yanıtın yenilenme ve iyileşmede yararlı olduğu düşünülmektedir.

Geçici iskemi mikroglia, endotel hücreleri ve nöronları aktive ederek TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi sitokinlerin salınmasına neden olur (89). Serebral iskemi sırasında, KBB sızıntısı ve astrositler, mikroglia ve oligodendrositler tarafından salınan sinyal molekülleri inflamasyona neden olabilir. İnflamasyonun birçok yönü iskemiden günler veya haftalar sonra kendini gösterse de inflamasyon kaskadı hemen sonra aktive olur. İskemik inmenin erken evrelerinde, iskemik çekirdekte nötrofil birikimi meydana gelirken, penumbrada mikroglial aktivasyon ve proliferasyon meydana gelir (80). Literatürde birçok çalışmada artan fizyolojik stres nedeniyle inme hastalarında

NLR'nin arttığı saptanmıştır. Ancak, diğer hemogram parametreleriyle ilgili bilgiler sınırlıdır. İnme, epilepsi, baş ağrısı, multiple skleroz, parkinson, polinöropati, myastenia gravis, vertigo, diskopati gibi çeşitli nörolojik tanılarla nöroloji kliniğine yatırılan toplam 3152 hastanın dahi edildiği bir çalışmada hastalarda özellikle inme alt grubunda NLR değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (90).

Liu ve ark'nın çalışmasında, nötrofillerin AIS'de KBB stabilizasyonunda önemli rol oynadığı ifade edilmiştir. KBB'nin bozulması sonrası iskemik lezyonun fokal inflamasyonunun hemorajik transformasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, IVtPA ile tedavi edilen AIS hastalarında yüksek NLR düzeyi (eşik değer ≥4.2) ile hemorajik dönüşüm riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hemorajik transformasyon gelişen hastaların gelişmeyenlere kıyasla NIHSS değerleri, sistolik kan basıncı, trombosit sayıları, lenfosit sayıları ve NLR değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Mutlak lenfosit sayıları, sağlıklı kişilerde bile bireyler arasında farklılık gösterdiği için NLR'nin hemorajik transformasyonu öngörmek için mutlak lenfosit sayımlarından daha stabil ve uygun bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (91).

Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak (71,90,92) büyük damar hastalığı, kardiyoemboli, küçük damar hastalığı olan tüm inme gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla NLR değeri daha yüksek saptandı. Alt grup analizinde ise sadece kardiyoembolik inmede küçük damar hastalığına kıyasla NLR, PLR değerleri istatiksel olarak daha yüksek bulundu. NLR değerinin 2,7 eşik değer üzerinde inme hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebildiği gözlendi. Yüksek NLR değerinin kötü fonksiyonel sonlanımla ilişkili olduğu saptandı.

Yapılan çalışmalarda diğer inme alt tipleri ve TIA ile kıyaslandığında büyük damar aterosklerozu ve kardiyoembolik inmelerde NLR daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda yüksek NLR kötü klinik sonlanımla da ilişkilendirilmiştir (67,92). Vural ve ark'nın yaptığı aterosklerotik, kardiyoembolik, laküner inme, TIA ve hemorajik inme alt grupları ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada; bizim çalışmamızla uyumlu olarak NLR'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Alt gruplar karşılaştırıldığında, hemorajik inme grubunda NLR'nin diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu, aterosklerotik ve embolik iskemik inme hastalarında NLR'nin laküner inme ve TIA hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Artmış inflamasyonun kanıtı olarak

NLR’nin her inme tipinde yükseldiğini ve bu yükselmenin fonksiyonel kayıpla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu vurgulanmıştır (67).

Luo ve ark. akut minör inme ve TIA tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada daha yüksek NLR değerlerinin çalışmamızla benzer şekilde kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanarak, NLR'nin akut minör inme ve TIA’da inme şiddetini öngörebileceği belirtilmiş, çalışmanın sonucunda NLR'nin akut minör inme veya TIA gibi acil durumlarda risk sınıflandırması için nesnel bir laboratuvar aracı olması önerilmiştir (93).

Toplam 4443 hastanın değerlendirildiği, 7’si iskemik, 6’sı hemorajik inme hastalarıyla yapılmış olan 13 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde akut inmeli hastalarda daha yüksek NLR'nin 3. ayda kötü fonksiyonel sonlanım ile ilişkili olduğu, ancak yüksek NLR ile 3. ayda daha yüksek ölüm riski arasındaki ilişkinin kesin olmadığı ifade edilmiştir (68). Bu meta-analizle uyumlu olarak biz de çalışmamızda inmeden 3 ay sonra yapılan değerlendirmede yüksek NLR’nin kötü fonksiyonel sonlanım ile ilişkili olduğunu saptadık, ancak çalışmamızda NLR ile ölüm riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmedik.

Semptomların ortaya çıkmasından sonraki 6 gün içinde AIS tanısı ile hastaneye başvuran hastaların kaydedildiği ve kan örneklerinin 24 saat içinde çalışıldığı bir çalışmada yüksek NLR ile NIHSS arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ek olarak, NLR eşik değeri 2,39 olarak belirlenmiş, bu değerin hem birincil hem de ikincil olumsuz sonuçları tahmin etmek için en uygun eşik değer olduğu ifade edilmiştir. Çalışmanın sonucunda; NLR'nin başvuru sırasındaki inme şiddetini, kötü fonksiyonel sonlanımı ve tekrarlayan iskemik inmeyi öngörmede basit bir belirteç olduğu ifade edilmiştir (66). Bizim çalışmamızda NLR eşik değerini 2,75 olarak saptadık. Ancak biz çalışmamızda semptomlarının başlangıcından sonraki 24 saat içinde olan hastaları dahil ettik. Çalışmamızda Xue ve ark’nın sonuçlarına benzer şekilde yüksek NLR ile inme şiddeti ve kötü fonksiyonel sonlanım arasında pozitif korelasyon saptadık. Çalışmamızda inme rekürrensini değerlendirmedik, ancak iki yıllık takip sonrasında incelemeyi planlanladık.

Lim ve ark’nın akut iskemik inme ve TIA tanısı almış hastalar ile yaptığı çalışmada; hemogram testleri, kan örneğinin alınmasından sonraki 30 dakika içinde çalışılmış, hastalık şiddeti mRS kullanılarak başvuru sırasında ve 3 ay sonra

kaydedilmiştir. Bu çalışmada mRS puanı 0-2 olanlar iyi sonlanım grubu ve 3-6 olanlar kötü sonlanım grubu olarak kabul edilmiştir. Başvuru sırasında kötü sonlanım grubunda NLR ve MPV daha yüksek, iyi sonlanım grubunda ise platelet sayısı daha düşük saptanmıştır. Üç ay sonraki değerlendirmede ise çalışmamızla benzer şekilde hemogram parametrelerinden sadece NLR değeri kötü sonlanım grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir (71).

Büyük damar oklüzyonuna bağlı iskemik inme teşhisi ile mekanik trombektomi uygulanan hastaların dahil edildiği bir diğer çalışmada uzun dönem fonksiyonel sonlanım ve mortalitenin tedavi öncesi daha yüksek nötrofil sayıları ve NLR ile bağlantılı olduğu, mekanik trombektominin hemorajik komplikasyonlarının ise geç dönem lökosit sayılarındaki değişiklikler ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (94).

Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak Tarkanyi ve ark. yaptığı inme merkezine semptom başlangıcından itibaren 4,5 saat içinde başvuran büyük arter oklüzyonu olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılan hastaların dahil edildiği çalışmada; büyük damar hastalığı olanlarda nötrofil sayısı daha yüksek saptanmış, prognozun tayininde ise NLR'nin belirteç olmadığı ifade edilmiştir. Bunun nedeninin lenfositlerin akut iskemik inmenin erken evresinde henüz kapsamlı bir şekilde aktive edilmemiş olması olabileceği düşünülmüş, nötrofillerin iskemik beyin dokusuna sızan ilk lökosit alt tipi olduğu, lenfositlerin ise iskemik beyin hasarının sonraki aşamalarında toplandığına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bunun aynı zamanda inme prognozu tahmininde NLR'nin iki grup arasında neredeyse hiç farklılık göstermemesinin nedeni olabileceği söylenmiştir (95).

Diyabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, AMI, AIS gibi bazı patolojik durumlarda, trombositlerin vücutta daha büyük çaplı ve daha reaktif olması vasküler patolojilerin gelişmesinde önemli rol oynar. Büyük trombositler daha çok granül sekresyonu içerir, küçük olanlara göre daha yapışkandır ve kümelenme olasılığı daha yüksektir, dolayısıyla ateroskleroza zemir hazırlar. MPV değeri trombositlerin çapı ve aktivitesi ile ilgili bilgi verir. MPV değerinin koroner ve karotis anjioplasti sonrası restenozu, AF varlığında trombogenezi öngörebileceği ifade edilmiştir (96). Ayrıca MPV'nin iskemik inme şiddeti, kötü klinik sonlanım ve rekürrensle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (97, 98, 99). Bazı çalışmalarda ise hiçbir ilişki

bulunmamıştır (100, 101). Trombositlerin tromboz ve tromboembolizmde çok önemli rol oynaması nedeniyle, iskemik inme veya TIA'da trombosit aktivasyonu ve dönüşümünde yer alan hücresel mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının bu hasta popülasyonunda vasküler olayların ikincil olarak önlenmesi için strateji geliştirilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir (102).

Çalışmamızda büyük damar, kardiyoembolik, küçük damar hastalığı olan tüm inme gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla MPV değeri daha yüksek saptandı. Alt grup analizinde ise gruplar arasında fark saptanmadı. MPV değerinin 10,95 eşik değer üzerinde inme hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebildiği gözlendi. İnme grubunda MPV ile hastalık şiddeti ve kötü fonksiyonel sonlanım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Chen ve ark'ları inme başlangıcından sonraki 48 saat içinde hastaneye kabul edilen akut iskemik inmeli hastalar ile sağlıklı kontrollerle yaptıkları çalışmada; büyük arter aterosklerozu ve küçük damar hastalığı olan hastaların başvuru sırasında ve antiplatelet tedavi sonrası hemogram parametrelerini incelemiş; çalışmamızla uyumlu olarak hem büyük arter aterosklerozu hem de küçük damar tıkanıklığına bağlı inme alt tiplerinde sağlıklı kontrollere kıyasla MPV değeri belirgin şekilde başvuru sırasında daha yüksek saptanmış, ancak inme alt tipleri arasında MPV açısından bir fark saptamamıştır (12).

Zhu ve ark,'nın yaptığı çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak kardiyoembolik inme geçirenlerde büyük damar stenozu olan hastalara göre MPV değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Yalnız bu çalışmada inme başlangıcı 7 güne kadar olan hastalar dahil edilmiş ve antiagregan, antiplatelet tedavi alanlar dışlanmamıştır. Şikayetinin başlangıcından maksimum 24 saat sonra kan örneklemesi yapılan ve antiagregan/antikoagülan kullanan hastaların dışlandığı çalışmamızda inme alt tipleri arasında MPV değerinin kardiyoembolik grupta daha yüksek olduğu ancak istatiksel anlamlı farklılığa ulaşmadığı gözlenmiştir. Ek olarak MPV değeri tüm inme tiplerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır.

Yapılan bir meta-analizde AMI'da MPV değerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu veriler, MPV'nin kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda potansiyel olarak yararlı bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir (103).

Muscari ve arkadaşlarının AIS hastalarıyla yaptığı çalışmada; tüm hastalardan inme ünitesine girişte kan örneği alınmış ve yatışın ilk günü ve son günü sabah alınan kan örneklerinden elde edilen trombosit parametreleri değerlendirilerek, iskemik inmenin akut fazı sırasında MPV'nin spontan değişkenliği incelenmiştir. Geniş iskemik lezyonların varlığında daha hızlı artışlarla ortalama trombosit boyutundaki fazik değişikliklerin mümkün olduğu ancak MPV'nin kararlı bir parametre olmadığı ifade edilmiştir (98). Çalışmamızda hemogram parametrelerinin kademeli incelemesi yapılmamıştır.

Ot ve ark'nın yaptığı, semptomların başlangıcından sonraki 48 saat içinde başvuran AIS tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada AIS'de inmenin klinik şiddetini gösteren bir veri olan mRS değerine göre hastalar iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında mRS değerleri ≥ 3 olan grubun ortalama MPV değerleri, mRS değerleri ≤ 2 olan grubun ortalama MPV değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuş ve AIS'de inmenin klinik şiddeti ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca iskemik inmeli hastalarda MPV ile HT, tip 2 DM, karotis intimal kalınlık artışı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonunda iskemik inme patogenezinde daha büyük trombositlerin rolünün değerlendirilmesi ve prognostik gösterge olarak MPV kullanılması önerilmiştir (104).

Çalışmamıza semptomların başlangıcından sonraki 24 saat içinde başvuran hastalar dahil edilmiş olup MPV değeri ile inme şiddeti ve prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Güldiken ve ark'nın çalışmasında ise büyük damar ve küçük damar hastalığına bağlı AIS geçiren hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun MPV değerleri, trombosit sayısı ve PCT değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada Ot ve ark.'dan farklı olarak MPV değerleri ile inme şiddeti arasında ilişki gözlenmemiştir. Ancak büyük damar hastalığı grubunun lökosit ve nötrofil düzeyleri küçük damar hastalığı ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (104, 105).

Dourado ve ark. ivtPA ile tedavi edilen AIS'li hastalarla yaptığı gözlemsel çalışmada; hastalar mRS 0-2 olan, iyi fonksiyonel sonlanım gösteren ve mRS 3-6 olan, kötü fonksiyonel sonlanım gösterenler olarak iki gruba ayrılıp birbirleriyle karşılaştırıldığında; taburculuk sırasında kötü fonksiyonel sonlanım olan hastalarda MPV değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer trombosit

parametrelerinden olan platelet sayısı ve platelet dağılım genişliği ile taburculuktaki prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Doksanıncı gündeki fonksiyonel sonuçla ilgili olarak, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, daha yüksek MPV değerleri olumsuz prognozla ilişkilendirilmiş, diğer trombosit parametreleri prognozla ilişkili bulunmamıştır. IvtPA ile tedavi edilen AIS'li hastalarda daha yüksek MPV düzeylerinin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (106).

Farah ve ark'larının yaptığı çalışmada inme grubunun NLR seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca NLR düzeylerinin orta/ağır inme grubunda minör inme grubuna göre yüksek olduğu saptanırken, MPV değerinde gruplar arasında fark bulunmamış ve NLR'nin inme ve inme prognozu için iyi bir öngörücü faktör olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada hastaların bir kısmının önceden inme geçirdiği ve başvuru sırasında antiplatelet ilaç tedavisi altında olduğu için MPV düzeylerinin etkilenmiş olabileceği düşünülmüştür (107).

MPV değerlerinde genetik olarak farklılık olduğu bilinmekte, bu değer etnik gruplar arasında değişiklik gösterebilmektedir. Trombosit sayısı ile MPV arasında doğrusal olmayan bir ilişki sağlıklı bireylerde yaşam boyu sabit kalır. Trombosit döngüsünden etkilenebilen hastalıklarda daha yüksek MPV değerleri gözlenmekte ve bu durumdan bazı genlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Artmış trombosit döngüsü, çoğunlukla daha kötü fonksiyonel sonlanımla ilişkili olan trombosit hacmi ve olgunlaşmamış trombosit fraksiyonlarında genel bir artış ile ilişkilidir. MPV, kan alımından sonraki süreye ve kan örneklemesi için kullanılan antikoagülana bağlı olarak değişmektedir. EDTA'lı tüpte depolama süresiyle birlikte MPV'nin arttığı ve 4 saatten sonra sonuçların giderek daha güvenilmez hale geldiği bilinmektedir. Ayrıca otomatik hücre sayaçları trombositleri ölçebilmek için kullanılmakta, 12 fL'den büyük trombosit oranı olarak tanımlanan trombosit büyük hücre oranını (P-LCR) hesaplayabilmektedir. Bunun yerine, küçük trombositleri ölçmek için standart bir parametre mevcut değildir. Elde edilen klinik kanıtlar arasındaki farklı sonuçlar metodolojik sınırlamaları olan gözlemsel çalışmalarla yapılmaları nedeniyle olabilir (108). Yapılan çalışmalarda alınan kanların incelenmeye alınma süresindeki değişkenliğin çalışma sonuçlarının farklı olmasının nedenlerinden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

Sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi diğer vasküler komorbiditelerin platelet parametrelerini etkilediği yönünde çeşitli çalışmalar mevcuttur (4, 10, 11, 109). Pujani ve ark. yaptığı çalışmada; trombosit sayısı, platelet dağılım genişliği ve PCT değerleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmış, ancak MPV değerinde fark saptanmamıştır (109).

Bir çalışmada AIS/TIA hastalarında yüksek MPV değerinin daha ciddi morbidite ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir. MPV, platelet sayısı ve P-LCR ile iskemik inme şiddeti arasında doğrudan bir ilişki izlenirken platelet dağılım genişliği ve PCT ile arasında ters ilişki izlenmiştir. (110). Bir diğer çalışmada PCT değerinin inme ve kontrol grubu arasında farklı saptanmadığı ifade edilirken (111); bir başka çalışmada küçük damar hastalığı olanlarda platelet sayısı, MPV, PCT sayıları daha düşük bulunmuştur (112). Mohamed ve arkadaşları MPV ve PCT değerlerinin yüksekliğini iskemik inmede kötü klinik sonlanımla ilişkilendirirken; yaş, DM ve hiperlipidemi gibi ek faktörlerin kontrolü sağlandıktan sonra sadece MPV değerinin inme sonucu için bağımsız belirteç olduğunu ifade etmişlerdir (75). Bizim çalışmamızda ise plateletet sayısı, PCT değerleri ile inme alt tipi, şiddeti ve fonksiyonel sonlanımı arasında istatiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lenfosit ve trombosit seviyeleri vasküler hastalıkların patogenezinde önemlidir. Artan trombosit seviyeleri ve azalan lenfosit seviyelerinin ciddi sakatlık ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (113). Trombüs formasyonu için artan tüketimi nedeniyle, sağlıklı kontrollere kıyasla iskemik inme ve kalp hastalıkları olan hastalarda platelet sayısının düşük saptandığı bildirilmiştir (114, 115, 116). Kalp hastalarında platelet sayısı 150 binin altında olan hastalarda inme gelişim riski %12 civarında olduğu ifade edilmiştir (117). Çalışmamızda platelet sayısı ile inme şiddeti, inme alt tipi ve prognozu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeni kan örneğinin alınma süresi ve inceleme tekniğindeki değişkenlikler olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda PLR değerinin şiddetli inmede (NIHSS: >16) anlamlı yüksek olduğu ve kardiyoembolik inmelerde sağlıklı kontrol grubu ve küçük damar hastalığı olanlara kıyasla yüksek olduğu saptadık. PLR ile fonksiyonel sonlanım arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Akut iskemik olay sırasında dolaşımdaki lenfositlerin toplam sayısındaki azalmanın fizyolojik stres ile artan kortizol üretimine bağlı olabileceği bildirilmiştir. Yüksek trombosit konsantrasyonlarının ve düşük lenfosit sayılarının aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunabileceği, restenozu ve plak instabilitesini hızlandırabileceği ve dolayısıyla iskemik olaylarda daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (79).

İskemik inmede yüksek PLR değerinin, inmenin bağımsız bir göstergesi olduğu ifade edilmiştir (118). Yüksek PLR, geniş serebral iskemi hacmi, reperfüzyon tedavisinde zayıf rekanalizasyon, karotis endarterektomi sonrası postoperatif inme riski ve depresyon görülme sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur (118, 119).

İlk kez AIS geçiren hastaların alındığı bir çalışmada 6. ayda hastaların %27,66'sına inme sonrası depresyon tanısı konulmuş ve NLR ve PLR'nin inmeli hastalarda medyan değeri sağlıklı deneklere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. İnme sonrası depresyon teşhisi olan hastalarda olmayanlara kıyasla başvuru anında bakılan hemogramda NLR ve PLR değerlerinin depresyon tanısı olmayan hastalardan daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (120).

Endovasküler tedavi yapılmış olan akut iskemik inme hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastalar, ROC eğrisine göre PLR düzeyi cut-off değeri 145 olarak alınarak, iki gruba ayrılıp kıyaslandığında düşük PLR değerleri olan hastalarda başarılı revaskülarizasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (121).

Valvüler olmayan AF saptanan kardiyoembolik ve büyük arter stenozu olan hastaların alındığı bir çalışmada MPV ve MPV/Plt oranı AF grubunda büyük arter stenozu grubuna göre çok daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarında kardiyoembolik grupta büyük arter stenozuna göre MPV ve MPV/Plt'nin yüksek olduğu gösterilirken; AF'si olanlarda daha yüksek oranda antiagregan, varfarin ve yeni oral antikoagülan kullanımı olduğundan ve daha önemlisi kardiyoembolik grubun büyük damar oklüzyonu grubuna göre daha yüksek NIHSS ve lezyon hacmine sahip olduğundan bahsedilmiştir (4). Biz çalışmamızda MPV değerinin inme grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğunu saptadık, ancak MPV değeri ve MPV/Plt oranı ile inme şiddeti, alt tipleri ve prognozu arasında istatiksel anlamlı ilişki saptamadık.

Çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılıkların nedeni bazı çalışmalara antiagregan/antikoagülan kullanan hastaların dahil edilmesi olabilir. Biz çalışmamızda hemogram parametrelerini etkilememesi için antiagregan/antikoagülan kullanan hastaları dışladık. Bu bizim çalışmamızın güçlü yanlarından biridir.

Çalışmalarda saptanmış olan bu farklı sonuçların, metodolojik sınırlamaları olan gözlemsel çalışmalar olmaları, kan örneklerinin alınma zamanı, alınan kanların incelenmeye başlama süresi ve inceleme tekniklerindeki değişkenlikler nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bazı çalışmalara antiagregan/antikoagülan kullanan hastaların dahil edilmiş olması da sonuçları etkilemiş olabilir. Farklı sonuçlar elde edilmesinin diğer nedenleri hasta sayısının bazı çalışmalarda az olması, trombosit indekslerinin farklı metodolojik ölçümler ile değerlendirilmesi ve bu çalışmalarda farklı sonuç ölçekleri kulanılmış olması olabilir.

Hemogram parametrelerini etkileyebileceği için medikal tedaviler kullanmakta olan hastaların çalışmalara dahil edilmesi literatürde sıkça eleştirildiğinden, çalışmamızda antiagregan/antikoagülan kullanan hastaları dışladık. Literatürde semptom başlangıcından sonra kanın alınma süresinin önemi vurgulanmış, hemogram parametrelerinde süre ile değişkenlikler ortaya çıkabileceği ifade edilmiş, bu süre ne kadar kısa olursa sonuçların aynı oranda güvenilir ve tutarlı olacağı bildirilmiştir (108, 122). Bu nedenle semptom başlangıcından sonra maksimum 24 saat sonra kan alınan hastaları çalışmamıza dahil ettik. Bunlar bizim çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır; Bunlardan birincisi, kanları aldığımız tüplerde antikoagülan olarak EDTA kullanılmış olması ile zamana bağlı trombosit ekspansiyonunda değişkenlik olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. İkincisi, inmenin farklı evrelerinde seri MPV ölçümlerinin yapılmamış olması dolayısıyla trombosit boyutunun değişkenliğinin incelenememiş olmasıdır. Bunlara ek olarak inme hastalarında hemorajik transformasyon varlığının, hastaların takiplerinde mortalite ve rekürrens gelişimlerinin kaydedilememesidir, ancak hastaların iki yıllık takipleri tamamlandığında mortalite ve rekürrens oranlarının değerlendirilmesi planlanmıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda NLR, PLR, MPV gibi bazı hemogram parametrelerinin iskemik inmeli hastaların sağlıklı kontrollerden ayrımında faydalı olabileceğini, NLR ve PLR'nin inme şiddetiyle ilişkili olabileceğini, ek olarak NLR'nin prognozun değerlendirilmesinde, NLR, PLR'nin ise inmenin bazı etyolojik alt tiplerinin ayrımında da anlamlı olabileceğini bulduk. Hemorajik inme, TIA ve iskemik inmenin diğer alt tiplerinin de dahil edildiği hasta sayısı yüksek, tetkik alınma zamanı ve koşullarına dikkat edilmiş, uygun metodolojik yöntem kullanılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Oldukça kolay ulaşılabilir ve maliyeti düşük olan hemogram parametreleri yeni tedavilerin geliştirilmesinde belirteç olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Li M, Xu G, Xie J, Chen C. A review: Motor rehabilitation after stroke with control based on human intent. *Proc Inst Mech Eng H*. 2018;232(4):344-360. doi:10.1177/0954411918755828
2. Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation*. 2017;135(8):759-771. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250
3. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *The Lancet*. 2008;371(9624):1612-1623. doi:10.1016/S0140-6736(08)60694-7
4. Zhu N, Shu H, Jiang W, Wang Y, Zhang S. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in nonvalvular atrial fibrillation stroke and large artery atherosclerosis stroke. *Medicine*. 2020;99(28):e21044. doi:10.1097/MD.0000000000021044
5. Lux D, Alakbarzade V, Bridge L, et al. The association of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio with 3-month clinical outcome after mechanical thrombectomy following stroke. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):60. doi:10.1186/s12974-020-01739-y
6. Nam KW, Kim TJ, Lee JS, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts early worsening in stroke due to large vessel disease. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221597. doi:10.1371/journal.pone.0221597
7. Zhang R, Wu X, Hu W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2019;9(9):e01382. doi:10.1002/brb3.1382
8. Cao X, Zhu Q, Xia X, et al. The correlation between novel peripheral blood cell ratios and 90-day mortality in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238312. doi:10.1371/journal.pone.0238312
9. He L, Wang J, Wang F, Zhang L, Zhang L, Zhao W. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the development of post-stroke infections in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2020;20(1):328. doi:10.1186/s12883-020-01914-x

10. Balcik ÖS, Bilen S, Ulusoy EK, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 19(1):92-95. doi:10.1177/1076029611434528
11. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9213074. doi:10.1155/2019/9213074
12. Chen Y, Xiao Y, Lin Z, et al. The Role of Circulating Platelets Microparticles and Platelet Parameters in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24(10):2313-2320. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.018
13. Yang M, Pan Y, Li Z, et al. Platelet Count Predicts Adverse Clinical Outcomes After Ischemic Stroke or TIA: Subgroup Analysis of CNSR II. *Front Neurol*. 2019;10:370. doi:10.3389/fneur.2019.00370
14. Qiu H, Liu Y, He H, et al. The association between mean platelet volume levels and poststroke depression. *Brain Behav*. 2018;8(10):e01114. doi:10.1002/brb3.1114
15. Inanc M, Tekin K, Budakoglu O, Ilhan B, Aydemir O, Yilmazbas P. Could Platelet Indices and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be New Biomarkers for Differentiation of Arteritic Anterior Ischemic Neuropathy from Non-Arteritic Type? *Neuroophthalmology*. 2018;42(5):287-294. doi:10.1080/01658107.2017.1405995
16. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/3758068
17. Massiot N, Lareyre F, Voury-Pons A, et al. High Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio are Associated with Symptomatic Internal Carotid Artery Stenosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(1). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.001

18. Lee SH, Uk Jang M, Kim Y, et al. The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict reperfusion and prognosis after endovascular treatment of acute ischemic stroke. *J Pers Med*. 2021;11(8). doi:10.3390/jpm11080696
19. Oh GH, Chung SP, Park YS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock*. 2017;47(3). doi:10.1097/SHK.0000000000000718
20. Azab B, Torbey E, Singh J, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2011;22(8). doi:10.3109/09537104.2011.584086
21. Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke*. 1989;20(10). doi:10.1161/01.str.20.10.1407
22. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(6). doi:10.1016/j.rcl.2019.07.007
23. Al. RGfVnG et. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25).
24. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update. *Circulation*. 2011;123(4). doi:10.1161/cir.0b013e3182009701
25. Trimble B, Morgenstern LB. Stroke in Minorities. *Neurol Clin*. 2008;26(4). doi:Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach
26. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989;39(9). doi:10.1212/wnl.39.9.1246
27. Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam T v. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener*. 2011;6(1). doi:10.1186/1750-1326-6-11
28. Broughton BRS, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009;40(5). doi:10.1161/STROKEAHA.108.531632
29. Hallenbeck JM. Significance of the Inflammatory Response in Brain Ischemia. *Acta Neurochir Suppl*. 1996;1996(66). doi:10.1007/978-3-7091-9465-2_5

30. Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: Function and dysfunction. *Semin Immunopathol*. 2009;31(4). doi:10.1007/s00281-009-0177-0
31. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol*. 2007;184(1-2). doi:10.1016/j.jneuroim.2006.11.014
32. Sweeney MI, Yager JY, Walz W, Juurlink BHJ. Cellular mechanisms involved in brain ischemia. In: *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. Vol 73. ; 1995. doi:10.1139/y95-211
33. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM. Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5). doi:10.3171/foc.2007.22.5.3
34. Ji HH, Sang WH, Seung KL. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(1). doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.035
35. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011;17(7). doi:10.1038/nm.2399
36. Haeusler KG, Schmidt WUH, Foehring F, et al. Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2012;155(3). doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.053
37. George PM, Steinberg GK. Novel Stroke Therapeutics: Unraveling Stroke Pathophysiology and Its Impact on Clinical Treatments. *Neuron*. 2015;87(2). doi:10.1016/j.neuron.2015.05.041
38. Gorelick PB. Chapter 63 The future of stroke prevention by risk factor modification. *Handb Clin Neurol*. 2008;94. doi:10.1016/S0072-9752(08)94063-X
39. Bambal G, Kalaycı G, Ekici F. Serebral İskemi Oluşum Mekanizmaları. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2015;13(1). doi:10.18827/etad.58946
40. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735). doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3

41. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2014;45(12). doi:10.1161/STR.0000000000000046
42. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: A review. *Stroke*. 1986;17(4). doi:10.1161/01.STR.17.4.648
43. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
44. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J*. 2021;6(2). doi:10.1177/23969873211012121
45. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(2). doi:10.1016/j.mcna.2018.10.001
46. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of Stroke in Patients with Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2). doi:10.1161/STR.0000000000000116
47. Kamel H, Navi BB, Merkler AE, et al. Reclassification of Ischemic Stroke Etiological Subtypes on the Basis of High-Risk Nonstenosing Carotid Plaque. *Stroke*. 2020. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027970
48. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1). doi:10.1161/01.STR.24.1.35
49. Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(11). doi:10.1007/s11910-019-1004-1
50. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(1). doi:10.1016/j.echo.2015.09.011

51. Freeman WD, Aguilar MI. Prevention of Cardioembolic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3). doi:10.1007/s13311-011-0048-y
52. Ferro JM. Cardioembolic stroke: An update. *Lancet Neurology*. 2003;2(3). doi:10.1016/S1474-4422(03)00324-7
53. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11). doi:10.1161/hs1101.098524
54. Smajlović D. Strokes in young adults: Epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11. doi:10.2147/VHRM.S53203
55. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(22). doi:10.1056/nejmoa071422
56. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular Diseases*. 2009;27(5). doi:10.1159/000210432
57. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558). doi:10.1016/S0140-6736(07)60151-2
58. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2). doi:10.1148/radiology.217.2.r00nv24331
59. Srinivasan A, Goyal M, al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2006;26(SPEC. ISS.). doi:10.1148/rg.26si065501
60. Heit JJ, Wintermark M. Imaging Selection for Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(2). doi:10.1007/s11940-014-0332-3
61. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2014;384(9958). doi:10.1016/S0140-6736(14)60584-5

62. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11). doi:10.1056/nejmoa1414905
63. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9). doi:10.1161/STROKEAHA.113.001972
64. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*. 2014;60(1). doi:10.1016/j.jphys.2013.12.012
65. Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, et al. National Institutes of Health Stroke Scale: An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(1). doi:10.1161/STROKEAHA.119.026791
66. Xue J, Huang W, Chen X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(3). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.010
67. Vural G, Gümüşyayla Ş, Akdeniz G. Neurotrophil/lymphocyte ratio and its relationship with functional recovery in stroke patients. *Medeni Med J*. 2018;33(4). doi:10.5222/MMJ.2018.83097
68. Wan J, Wang X, Zhen Y, et al. The predictive role of the neutrophil-lymphocyte ratio in the prognosis of adult patients with stroke. *Chin Neurosurg J*. 2020;6(1). doi:10.1186/s41016-020-00201-5
69. Eicher JD, Lettre G, Johnson AD. The genetics of platelet count and volume in humans. *Platelets*. 2018;29(2). doi:10.1080/09537104.2017.1317732
70. Du J, Wang Q, He B, et al. Association of mean platelet volume and platelet count with the development and prognosis of ischemic and hemorrhagic stroke. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(3). doi:10.1111/ijlh.12474
71. Lim HH, Jeong IH, An GD, et al. Early prediction of severity in acute ischemic stroke and transient ischemic attack using platelet parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(3). doi:10.1002/jcla.22714

72. Sadeghi F, Kovács S, Zsóri KS, Csiki Z, Bereczky Z, Shemirani AH. Platelet count and mean volume in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2020;31(6). doi:10.1080/09537104.2019.1680826

73. Bath PMW, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. In: *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. Vol 7. ; 1996. doi:10.1097/00001721-199603000-00011

74. Ghodsi H, Abouei Mehrizi MA, Khoshdel AR, Shekarchi B. Evaluation of combining Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) with mean platelet volume, plateletcrit, and platelet count in predicting short- and long-term prognosis of patients with acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;208. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106830

75. Mohamed AAB, Elnady HM, Alhewaig HK, Hefny HM, Khodery A. The mean platelet volume and plateletcrit as predictors of short-term outcome of acute ischemic stroke. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2019;55(1). doi:10.1186/s41983-018-0035-x

76. Zarmehri B, shahi B, Rahmani S, Tafti FD, Foroughian M. Association of platelet count and mean platelet volume (MPV) index with types of stroke. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(4). doi:10.22088/cjim.11.4.398

77. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(5). doi:10.1111/eci.13230

78. Ozgen E, Guzel M, Akpinar CK, Yucel M, Demir MT, Baydin A. The relationship between neutrophil/lymphocyte, monocyte/ lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios and clinical outcomes after ninety days in patients who were diagnosed as having acute ischemic stroke in the emergency room and underwent a mechanical thrombectomy. *Bratislava Medical Journal*. 2020;121(9). doi:10.4149/BLL_2020_102

79. Karagoz I, Yoldas H. Platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios as strong predictors of mortality in intensive care population. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(5). doi:10.1590/1806-9282.65.5.633

80. Tuo Q zhang, Zhang S ting, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev*. 2022;42(1). doi:10.1002/med.21817

81. Krishnamurthi R, George A, Merkin A, Bhattacharjee R, Feigin VL. Can we stop the stroke tsunami? Mitigating the barriers, amplifying the facilitators. *J R Soc N Z*. 2022;52(2). doi:10.1080/03036758.2020.1798477

82. Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol*. 2019;18(5). doi:10.1016/S1474-4422(19)30030-4

83. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4). doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7

84. Kim JY, Kawabori M, Yenari MA. Innate Inflammatory Responses in Stroke: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Curr Med Chem*. 2014;21(18). doi:10.2174/09298673216661312282051 46

85. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke*. 2008;39(2). doi:10.1161/STROKEAHA.107.490128

86. Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(7). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011

87. O'Connell GC, Chang JHC. Analysis of early stroke-induced changes in circulating leukocyte counts using transcriptomic deconvolution. *Transl Neurosci*. 2018;9(1). doi:10.1515/tnsci-2018-0024

88. Kim J, Song TJ, Park JH, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012;222(2). doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.042

89. Şahan M, Satar S, Koc AF, Sebe A. İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2010;19(2).

90. Kunt R, Yiğitaslan O. Comparison of stroke cases with other neurological diseases on the basis of haemogram parameters. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11). doi:10.1111/ijcp.14827

91. Liu YL, Lu JK, Yin HP, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Int J Hypertens*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/5980261
92. Gökhan S, Özhasenekler A, Mansur Durgun H, Akil E, Üstündag M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(5).
93. Luo Y, Xia L xin, Li Z lian, Pi D fang, Tan X pei, Tu Q. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute minor stroke or transient ischemic attack. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(6). doi:10.1007/s13760-020-01289-3
94. Semerano A, Laredo C, Zhao Y, et al. Leukocytes, collateral circulation, and reperfusion in ischemic stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *Stroke*. 2019;50(12). doi:10.1161/STROKEAHA.119.026743
95. Tarkanyi G, Karadi ZN, Szabo Z, Szegedi I, Csiba L, Szapary L. Relationship between leukocyte counts and large vessel occlusion in acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12883-020-02017-3
96. Makowski M, Smorag I, Makowska J, et al. Platelet reactivity and mean platelet volume as risk markers of thrombogenesis in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;235. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.023
97. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of Mean Platelet Volume with Risk of Stroke among 3134 Individuals with History of Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2004;35(3). doi:10.1161/01.STR.0000116105.26237.EC
98. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res*. 2009;123(4). doi:10.1016/j.thromres.2008.03.025
99. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004;35(7). doi:10.1161/01.STR.0000130512.81212.a2

100. Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Mean platelet volume in the early phase of acute ischemic stroke is not associated with severity or functional outcome. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;29(5). doi:10.1159/000297964
101. D'erasmo E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecci E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med*. 1990;227(1). doi:10.1111/j.1365-2796.1990.tb00111.x
102. McCabe DJH, Harrison P, Sidhu PS, Brown MM, Machin SJ. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol*. 2004;126(6). doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05137.x
103. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1). doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x
104. Ot S, Zafar L, Beg M, Siddiqui OA. Association of Mean Platelet Volume with Risk Factors and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(4). doi:10.1055/s-0041-1735326
105. Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Akut iskemik inmede ortalama trombosit hacmi ve periferik kan hücre sayisi yaniti. *Trakya Universitesi Tip Fakultesi Dergisi*. 2008;25(2).
106. Dourado Sotero F, Calçada A, Aguiar de Sousa D, et al. Mean Platelet Volume is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis: MPV and prognosis in stroke patients treated with rtPA. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(6). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105718
107. Farah R, Samra N. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(1). doi:10.1002/jcla.22189
108. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets—(When) do they differ? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6). doi:10.1111/jth.14788
109. Pujani M, Chauhan V, Singh K, Rastogi S, Agarwal C, Gera K. The effect and correlation of smoking with platelet indices, neutrophil lymphocyte ratio and

platelet lymphocyte ratio. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(4). doi:10.1016/j.htct.2020.07.006

110. Punekar D. J. Journal of Medical Science And clinical Research (2019) Study of Platelet Indices in Ischemic Stroke Patients http://jmscr.igmpublication.org/home/ ISSN (e)-2347-176x ISSN (p) 2455-0450 DOI: https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v7i11.42
111. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke*. 1995;26(6). doi:10.1161/01.STR.26.6.995
112. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke*. 1991;22(1). doi:10.1161/01.STR.22.1.17
113. Mueller C, Neumann FJ, Hochholzer W, et al. The impact of platelet count on mortality in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151(6). doi:10.1016/j.ahj.2006.03.011
114. Jurk K, Jahn UR, van Aken H, et al. Platelets in patients with acute ischemic stroke are exhausted and refractory to thrombin, due to cleavage of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR-I). *Thromb Haemost*. 2004;91(2). doi:10.1160/th03-01-0044
115. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, Krishnan MG, KamalRaj R, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(9). doi:10.1136/jcp.2009.066787
116. Quan W, Chen Z, Yang X, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of 90-day outcome in large artery atherosclerosis stroke patients. *International Journal of Neuroscience*. 2017;127(11). doi:10.1080/00207454.2017.1296438
117. Karhausen JA, Smeltz AM, Akushevich I, et al. Platelet Counts and Postoperative Stroke after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Anesth Analg*. 2017;125(4). doi:10.1213/ANE.0000000000002187
118. Huang G, Chen H, Wang Q, et al. High platelet-to-lymphocyte ratio are associated with post-stroke depression. *J Affect Disord*. 2019;246. doi:10.1016/j.jad.2018.12.012

119. Deşer SB, Yucel SM, Demirag MK, Guclu MM, Kolbakir F, Keceligil HT. The association between platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, and carotid artery stenosis and stroke following carotid endarterectomy. *Vascular*. 2019;27(6). doi:10.1177/1708538119847390
120. Hu J, Zhou W, Zhou Z, Han J, Dong W. Elevated neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict post-stroke depression with acute ischemic stroke. *Exp Ther Med*. 2020. doi:10.3892/etm.2020.8514
121. Altintas O, Altintas MO, Tasal A, Kucukdagli OT, Asil T. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy. *Neurol Res*. 2016;38(9). doi:10.1080/01616412.2016.1215030
122. Mannuß S. Influence of different methods and anticoagulants on platelet parameter measurement. *Journal of Laboratory Medicine*. 2020;44(5). doi:10.1515/labmed-2020-0037