



Rekürren İskemik İnme / Geçici İskemik Atak ile Atriyal Fibrilasyon İlişkisi

Sevda Diker¹, Anıl Tanburoğlu²

1 Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

2 Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Araştırma Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Geliş: 22.11.2021; Revizyon: 13.01.2022; Kabul Tarihi: 19.01.2022

Öz

Amaç: İskemik inme sonrası gelişen rekürrensler ilk inmeye nazaran daha fazla morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. İnmenin akut tedavisinden sonra yapılan medikal tedavi ve girişimsel müdahalelerin amacı rekürrensin engellenmesidir. Literatürde rekürren iskemik inmede yeni tanı atriyal fibrilasyon ile kronik atriyal fibrilasyonun rolleri konusunda çalışma kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, rekürren iskemik olay geçirmiş hastaların klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve atriyal fibrilasyon varlığı ve tanı zamanına göre hasta özelliklerinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntemler: 2018- 2020 yılları arasında rekürren iskemik inme/ geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş, 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların retrospektif olarak demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, önceki iskemik inme/GİA zamanı, rekürrens anında antiagregan/antikoagülan kullanım durumları, manyetik rezonans görüntüleme enfarkt yerleşim alanları, büyük damar stenoz varlığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya rekürren inme tanımına uyan 40 hasta alındı. Rekürrense kadar geçen ortalama süre 30,36 ay saptanmış, bu sürenin 180 aya kadar uzayabildiği gözlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 72 yaş (45-93 yaş arası) idi. Hastaların %62,5'unda atriyal fibrilasyon saptandı. Hasta yaşı kronik AF'si olanlarda, rekürrens sonrası yeni tanı AF'si olan ve AF saptanmamış hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksekti.

Sonuç: Rekürren iskemik inme/GİA hastalarında yüksek oranda AF saptanmıştır. Ancak yeni tanı AF oranı, literatürde ilk inme sonrası verilen oranlara benzerdir. Çalışmamız, kronik AF zemininde rekürren inme geçiren hastalar ile rekürrens sonrası AF saptanmış ya da hiç AF saptanmamış hastaları karşılaştırması açısından değerlidir.

Anahtar kelimeler: inme, geçici iskemik atak, rekürrens, atriyal fibrilasyon

DOI: 10.5798/dicletip.1086368

Yazışma Adresi / Correspondence: Sevda Diker, Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC e-mail: sevdaomrumdiker@gmail.com

Relationship of Atrial Fibrillation with Recurrent Ischemic Stroke / Transient Ischemic Attack

Abstract

Objectives: Recurrences after ischemic stroke cause higher morbidity and mortality compared to the the first stroke. The aim of the medical and interventional therapies after acute stroke treatment is to prevent recurrence. There is limited number of studies in the literature investigating the roles of newly diagnosed and chronic atrial fibrillation in recurrent ischemic strokes. The aim of this study is to evaluate clinical and demographic features of patients with recurrent ischemic event and also to compare patient characteristics according to the presence and time of diagnosis of atrial fibrillation.

Methods: Patients aged 18 and older, who admitted with recurrent ischemic stroke/ transient ischemic attack (TIA) between 2018 and 2020 were included in the study. Patients' demographic characteristics, accompanying disorders, the time of previous ischemic stroke/TIA, antiaggregant/anticoagulant usage status at the time of recurrence, infarct location on magnetic resonance imaging and the presence of large artery stenosis were investigated.

Results: Forty patients fullfilling recurrent stroke definition were included in the study. Mean time to recurrence was 30.36 months, this period extended up to 180 months. Mean age of the patients was 72 years of age (ranged between 45-93 years).atrial fibrillation (AF) was detected in 62.5 % of the patients. patient age in the ones with chronic AF was significantly higher compared to patients with newly diagnosed AF and without AF.

Conclusion: We have detected high AF rate in patients with recurrent ischemic stroke/TIA. However, ratio of patients with newly diagnosed AF was similar to the ratios given after first stroke in the literature. Our study is valuable due to comparison of chronic AF patients who had recurrent stroke to patients with newly diagnosed AF after recurrence or patients without detectable AF.

Keywords: stroke, transient ischemic attack, recurrence, atrial fibrillation.

GİRİŞ

İskemik inmenin akut tedavisi sonrası asıl amaç tekrarının engellenmesidir. Bu amaca yönelik medikal ve girişimsel tedaviler düzenlenir. Rekürren iskemik inmeler, ilk inmelere göre daha fazla morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Kardiyembolik inmelerde inme rekürrensi hastane-içi mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür¹. Bu sebeple inmede ikincil korunma yolları ve risk modellerine yönelik çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Rekürren inme riski, ilk defa iskemik inme geçiren hastalarda 90 gün, 1 yıl ve 5 yıl sonunda sırasıyla %3.4, %7.4% ve 19.4% olarak bulunmuştur². İnme tiplerinin ve eşlik eden hasta karakterlerinin farklı olması, rekürrens zamanının çok geniş bir aralıkta olması gibi sebeplerden ötürü rekürren inme için validasyonu sağlanmış bir risk stratifikasyonu yoktur. İleri yaş, hipertansiyon, diyabet varlığı, bazal ABCD2 skoru yüksek olması, ipsilateral

büyük damar ateroskleroza ve kardiyembolizmin iskemik inme ya da geçici iskemik atak (GİA) sonrası rekürren inme riskini arttırdığı gözlenmiştir³. Özellikle ilerleyen yaşlarla birlikte sıklığı artan atriyal fibrilasyonun (AF) rekürren inmeye katkısı üzerine çalışma sonuçları oldukça farklılık göstermektedir. Ritm monitorizasyonunun süresi ve yöntemindeki çeşitlilikler bu farklılığın en önemli sebepleridir⁴. Yine de bilinmektedir ki, AF'si olan hastalardan geçmişte inme hikayesi olanlar inme rekürrensi için en yüksek riske sahiptir. Bu risk inme sonrası ilk 90 günde %6.9'a ulaşmaktadır⁵.

Atriyal fibrilasyonu ve akut iskemik inmesi olan hastalarda, inme rekürrensi için prediktif bir model yoktur. CHA2DS2Vasc skoru AF'li hastalarda inme riskini tahmin etmekte yaygın olarak kullanılırken, bu skorun inme rekürrensini predikte etmede yetersiz kaldığı gösterilmiştir⁶.

Literatürde kronik AF'li hastalarda inme rekürrensi sıkça araştırılmış olsa da, bu hasta grubu ile inme sonrası yeni AF tanısı almış hastaların karşılaştırılmasına ait bilgi yetersizdir.

Çalışmamızda, kronik AF zemininde rekürren iskemik olay yaşayan hastaların, diğer hasta gruplarına göre yaş ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından farklılık göstereceği hipotez edilmiştir. Rekürren inme geçiren kronik AF'si olan, yeni tanı AF'si olan ve aritmisi olmayan hastalar karşılaştırılmış, ileride bu konuda oluşturulabilecek prediktif bir model için literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Örnekleme

2018- 2020 yılları arasında iskemik inme/GİA sebebi ile hastaneye yatışı olan 200 hastanın dosyası tarandı. Çalışmaya alınma ölçütleri 18 yaş ve üzeri olmak, semptom başlangıcından itibaren 7 gün içinde başvurmak, daha önce en az bir kez GİA/ iskemik inme geçirmiş olmak, rekürren inme tanısını karşılamak şeklindedir. İntrakraniyal kanama hikayesi olmak ve 18 yaşından küçük olmak dışlama ölçütleridir.

Uluslararası çalışmalarda rekürren inme tanımı için sıklıkla ilk olay ve rekürrens arasında minimum 21 gün sınırı kullanılır. İlk iskemik olayı takip eden 21 gün içinde gelişen yeni iskemik inmede ise rekürrens denebilmesi için beynin farklı bir bölgesinin etkilenmesi şartı mevcuttur². Çalışmamızda da bu tanım kullanılmıştır.

Değerlendirilen 200 hastadan, daha önceye ait GİA/ iskemik inme hikayesi olmayan 157 hasta çalışmaya alınmamıştır. Geriye kalan hastalardan 3'ü, ilk iskemik olay ile yeni iskemik olay arasında 21 günden az süre olduğu için çalışmaya alınmamıştır.

Uygulama

Çalışma hastalarının demografik bilgileri, sistemik hastalıkları, inmeye bağlı semptom başlangıcından başvuruya kadar geçen süre, başvuru anında antiagregan/ antikoagulan kullanımı kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki

elektrokardiyografi (EKG) bulguları, ekokardiyografi kayıtları incelendi.

Başvuru anında çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) diffüzyon ağırlıklı serilerde enfarkt yerleşimi incelendi. İntrakraniyal ve ekstrakraniyal büyük damar patolojisi beyin boyun bilgisayarlı tomografi (BBTA) ile, BBTA çekilmemiş hastalarda ise beyin MR anjiyografi ve karotis- vertebral arter doppler ultrasonografi kombinasyonu sonuçlarına göre raporlandı.

Hastanemizde akut inme hastalarında, başvuru anında 12 kanallı EKG çekilmekte, kardiyembolik odak araştırılması esnasında transtorasik (gereğinde transözefagial) EKO ve ritm monitorizasyonu yapılmaktadır. AF tespiti için 24-48 saatlik holter ritm kaydı kullanılmaktadır, holter kaydına hasta başvurusundan sonraki 24-48 saat içinde başlanabilmektedir.

Çalışmamızda AF tanısı 2020 Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarına uygun olarak tek kayıta 30 saniye ve üzeri süreli AF ritminin gösterilmesi ile konmuş⁷, paroksizmal (7 gün içinde sonlanan) ve kalıcı AF sınıflarının her ikisi de AF grubuna dahil edilmiştir.

Yeni tanı AF tanımı ; geçmişte ya da yakın zamanda AF hikayesi olmayan hastada yeni inme sonrası herhangi bir monitorizasyon yöntemi ile tespit edilmiş AF durumunda kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Demografik özellikler, kategorik değişkenler için sıklık ve yüzdelik cinsinden, sürekli değişkenler için ise ortalama ve aralık cinsinden ifade edilmiştir. Hasta özelliklerine dair karşılaştırmalar Ki-kare testi veya Fisher kesin testi ile yapılmıştır. Analizler SPSS versiyon 22 programı kullanılarak yapılmıştır (IBM Corp. Chicago, IL).

Çalışmamız için üniversitemizden Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Komitesi'nden onay alınmıştır (onay tarihi 11/11/2021 no EKK21-22/04/001). Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na

uygun olarak yürütülmüştür, tüm katılımcılardan onam alınmıştır.

Tablo I: Çalışma hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve klinik özellikler	n=41
Yaş ortalaması (dağılım)	72(45-93)
Kadın cinsiyet, n (%)	15(37.5)
Hipertansiyon	30(75)
Diyabet	13(32.5)
Koroner arter hastalığı	14 (35)
Hiperlipidemi	18 (45)
Atriyal fibrilasyon	25 (62.5)
Rekürrens öncesi bilinen	16(40)
Rekürrens sonrası tespit edilen	9(22.5)
Rekürren inme sekonder profilaksi kullanımı	
Yok	5 (12.5)
Tekli antiagregan	15 (37.5)
İkili antiagregan	5 (12.5)
Antikoagülan	12 (30)
Antiagregan ve antikoagülan	3 (7.5)
Son GİA/inmeden rekürren inmeye kadar geçen süre , ay (dağılım)	30.36 (0.10- 180)
Semptom başlama süresi , saat	19 (0.5-144)
Enfarkt yerleşimi, n (%)	
Ön dolaşım	26 (65)
Arka dolaşım	12(30)
Miks	2 (5)
Büyük damar patolojisi, n (%)	13 (32.5)
Ölümlerle sonuçlanan inme	2(5)

BULGULAR

Retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamıza toplam 40 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 72 yaş (45-93 yaş) olup, %37,5'i kadındı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo I'de özetlenmiştir. Çalışmamızda ilk iskemik olaydan rekürren inmeye kadar geçen süre ortalama 30,36 ay olup 3 gün ile 15 yıl arası değişmektedir.

Çalışmamızda, inme rekürrensi yaşayan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinden özellikle hipertansiyon(HT) ve AF'nin sık gözlemlendiği (sırası ile %75,0 ve %62,5), bunları koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitusun (DM) takip ettiği saptanmıştır.

Hastaların 16'sında (%40) rekürren inme öncesinde AF varlığı bilinmekteydi (kronik AF). Bu hastalardan 15'i rekürrens sırasında antikoagülan tedavi altında idi.

9 hastada (%22,5) ise başvuru anında elektrokardiyogram normal sinüs ritmi iken, 24- 48 saatlik holter ritm kaydı sonrası "yeni tanı AF" saptanmıştır. AF saptanmayan hasta sayısı 15'dir. Kronik AF, yeni tanı AF ve AF'si olmayan rekürren inme hastalarının özellikleri Tablo II'de özetlenmiştir. Karşılaştırılan demografik ve klinik özelliklerden sadece yaş ortalamaları arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmış olup (p= 0.038), AF saptanmamış hasta grubu en düşük yaş ortalamasına sahipken, kronik AF'li hastalar en yüksek yaş ortalamasına sahipti.

Tablo II: Rekürren inme geçiren hastalardan AF'si olmayan, yeni tanı AF almış ve kronik AF'si olanların karşılaştırılması

Özellik	AF (-) n=15	Yeni tanı AF n=9	Kronik AF n=16	P değeri	AF (+) (n=25)
Yaş ortalaması	67,8 (45-91)	69,1(52-93)	77,4 (62-88)	0,038	74.4 (52-93)
Kadın cinsiyet, n (%)	6 (40,0)	1 (11,1)	8 (50,0)	0,159	9
HT, n (%)	12 (80,0)	5 (55,5)	13 (81,2)	0,327	18 (72)
DM, n (%)	8 (53,3)	1 (11,1)	4 (25,0)	0,074	5(20)
HL, n (%)	8 (53,3)	4 (44,4)	6 (37,5)	0,693	10 (40)
KAH, n (%)	4 (26,6)	5 (55,5)	5 (31,2)	0,346	10(40)
İki olay arası süre,ay	31,25 (1-120)	21,99 (0,1-120)	34,66 (2-180)	0,767	29.5 (0.1-180)
Enfarkt yerleşimi, n (%)					
Enfarkt yok					
Ön	0	0	1 (6,25)	0,073	1(4)
Arka	7(46,7)	9 (100,0)	9 (56,25)		18 (72)
Miks	7(46,7)	0	5 (31,25)		5(20)
	1(6,6)	0	1 (6,25)		1(4)
Büyük damar patolojisi , n (%)	8 (53,0)	3 (33,3)	2 (12,5)	0,053	5 (20)
Hastane içi mortalite, n (%)	0	1	1	N/A	2(8)

(DM: diyabet mellitus, HL: hiperlipidemi, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı)

TARTIŞMA

Minör iskemik inme ve GİA sonrası doksan gün içindeki sonlanımları inceleyen randomize çalışmalar, iskemik inme rekürrens hızının en yüksek ilk yedi günde olduğunu göstermiştir⁸. Yine geçici iskemik atak ya da minör inme sonrası 5 yıllık inme riskini araştıran ve 3000 üzerinde hastanın takibinin yapıldığı çok merkezli bir çalışmada rekürrenslerin %43'ünün 2-5 yıl arasında görülmesi, rekürrens riskinin inmeyi takip eden ilk günlerde yüksek olmakla birlikte yıllarca devam ettiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da bu süre 15 yıla kadar uzamakta, literatürdeki bilgileri desteklemektedir⁹.

Çalışmamızdaki rekürren inme geçirmiş hastalarda özellikle ileri yaş, hipertansiyon varlığı ve AF sıklığının yüksek olması göze çarpmaktadır. İleri yaşla birlikte hem HT, hem de AF sıklığının artıyor olması bu değişkenlerin rekürrens üzerine net etkisi hakkında yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Ancak yapılan prospektif çalışmalarda ipsilateral aterosklerotik stenoz, kardiyak emboli kaynağı (özellikle AF) ve ABCD2 skoru (yaş, kan basıncı, klinik bulgular, semptom süresi, DM varlığı) 4 ve üzeri olması inme rekürrensi için risk faktörü olarak bulunmuştur³.

AF'nin inme riskini 5-6 kat arttırdığı bilinmektedir 10. İskemik inme geçiren hastalarda %15-20 oranında kronik AF tanısı olduğu gösterilmiştir^{4,11}. Nonvalvüler AF'ye bağlı akut iskemik inme geçiren 5000 üzeri hastanın 1 yıllık takibinde %6 oranında rekürren inme izlenmiştir⁶.

Çalışmamızda rekürren iskemik inme geçiren hastalardan kronik AF'si olanların %40 gibi yüksek bir oranda saptanmış olması önemlidir. İlerleyen yaşla birlikte AF sıklığının artması ve AF'nin hali hazırda inme rekürrensini arttıran bir faktör olması bunda rol oynayabilir.

İnme sonrası yeni saptanan AF ise, daha önceden varolan ama bilinmeyen AF olabileceği

gibi inmeye ikincil gelişen AF de olabilir. Çalışmamızda rekürren inme geçiren hastaların %22,5'inde yeni tanı AF saptanmıştır. Çalışmalarda iskemik inme ya da GİA sonrası yeni saptanan AF prevalansı, tercih edilen ritm monitorizasyon yöntemine, monitorizasyona kadar geçen süreye, monitorizasyon süresine ve inme tipine göre değişmekle birlikte, %4,3 (72 saatlik holter monitorizasyonu) ile %24 (28 gün mobil kardiyak telemetri)¹² arasında değişmektedir. Bu oran bizim sonuçlarımız ile örtüşmektedir, ilk inme ya da rekürrens sonrası "yeni tanı AF" oranlarının benzer olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda aritmi tayini için 24-48 saatlik holter ritm kaydı kullanılmıştır ve kronik AF ile beraber %62,5 oranında AF varlığı saptanmıştır. Daha uzun süreli kayıtlamalar ile tespit edilebilecek AF sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir¹². AF rekürrensini ana sebebi mi yoksa eşlikçisi mi tartışılabilir olsa da, rekürren iskemik hadiselerde oldukça sık izlendiğini çalışmamız da desteklemiştir.

AF'si olmayan hastalar ile yeni tanı ve kronik AF'li hastaların karşılaştırmasında, yaş en önemli farklılık olarak göze çarpmaktadır (tablo II). Özellikle yaşlı hastalarda rekürrens saptandığında AF sıklığının daha sık olduğu görülmüştür. İlerleyen yaşla birlikte AF sıklığının artması bu sonuçta rol oynamaktadır.

Çalışmamızda rekürren inme sonrası hastane içi mortalite 2 hastada (%5 oranında) izlenmiştir. Literatürde rekürren inmelerde fatal inmeler %1,1 oranında izlenmiştir³. Kaybedilen her iki hastada da kronik AF mevcuttu. AF'a bağlı inmelerin daha yüksek mortaliteye sahip olduğu bilinmektedir¹³. Ek olarak bu 2 hastada mortalitesi oldukça yüksek olan internal karotid arter oklüzyonu mevcuttu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışma kapsamında ön planda rekürren inme hastalarının klinik özellikleri incelenmiştir. Ancak AF zemininde rekürren inme için önemli

olabilecek sol atriyum çapı ve CHA2DS2Vasc skoru gibi değerler incelenmemiştir. AF kaydı için 48 saate kadar holter ritm kaydı kullanılmıştır, bu surenin uzatılması ile AF tespit oranı artabilir. Ancak literatürde de optimal kayıt suresi ile ilgili net bir yaklaşım mevcut değildir.

Atriyal fibrilasyonu ve akut iskemik inmesi olan hastalarda, inme rekürrensi için prediktif bir model yoktur. Bu risk faktörlerini saptamaya yönelik bir oldukça yeni bir çalışmada da ne CHA2DS2Vasc skoru, ATRIA skoru gibi araçların, ne de klinik faktörlerin kullanıldığı yeni geliştirilen prediktif modelin inme rekürrensi yüksek hastaları tahmin etmede uygun olmadığı gsterilmiřtir⁶. Çalışmamız kronik AF zemininde rekürren inme geçiren hastalar ile rekürrens sonrası AF saptanmış ya da hiç AF saptanmamış hastaları karşılaştırması açısından değerlidir. Daha fazla hasta sayısı ile prospektif olarak yapılacak çalışmalar bu konudaki boşlukları dolduracaktır.

Etik Kurul Kararı: Çalışmamız için niversitemizden Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Komitesi'nden onay alınmıştır (onay tarihi 11/11/2021 no EKK21-22/04/001). Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak yrtlmştir, tüm katılımcılardan onam alınmıştır.

ıkar atışması Beyanı: Yazarlar çıkar atışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu alışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Yaghi S, Kamel H. Stratifying Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond Clinical Risk Scores. *Stroke* 2017; 48: 2665-70.
2. Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, et al. The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 711-7.

3. Amarenco P, Lavallee PC, Monteiro Tavares L, et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 2182-90.

4. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 377-87.

5. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Prediction of Early Recurrent Thromboembolic Event and Major Bleeding in Patients With Acute Stroke and Atrial Fibrillation by a Risk Stratification Schema: The ALESSA Score Study. *Stroke* 2017; 48: 726-32.

6. Kim BJ, Lee KJ, Park EL, et al. Prediction of recurrent stroke among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: Development and validation of a risk score model. *PLoS One* 2021; 16: e0258377: 1-15.

7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373-498.

8. Bulwa ZB, Mendelson SJ, Brorson JR. Acute Secondary Prevention of Ischemic Stroke: Overlooked No Longer. *Front Neurol* 2021; 12: 701168: 1-6.

9. Nassif M, Annink ME, Yang H, et al. Long-term (>10-year) clinical follow-up after young embolic stroke/TIA of undetermined source. *Int J Stroke* 2021; 16: 7-11.

10. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e139-e596.

11. Bazalakova M. Sleep Disorders in Pregnancy. *Semin Neurol* 2017; 37: 661-8.

12. Wang Y, Qian Y, Smerin D, et al. Newly Detected Atrial Fibrillation after Acute Stroke: A Narrative Review of Causes and Implications. *Cardiology* 2019; 144: 112-21.

13. Botto GL, Tortora G, Casale MC, et al. Impact of the Pattern of Atrial Fibrillation on Stroke Risk and Mortality. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021; 10: 68-76.