

Oğuzhan Fırat¹, Merve Karakuş², Ethem Murat Arsava³, Mehmet Akif Topçuoğlu⁴, Kutay Demirkan⁵

DOI: 10.17942/sted.890125

Geliş/Received : 03.03.2021
Kabul/ Accepted : 28.06.2021

Öz

Arka Plan: Fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğuna ait klinik bulguların 24 saat ve daha uzun sürdüğü klinik bir durum olan inme, engellilik ve ölümlerle sonuçlanması yönüyle toplumsal bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır. Ölümle sonuçlanmayan inmelerin kötü yaşam kalitesi ve artmış bakım maliyetleri gibi sonuçlara neden olduğu bilinmektedir. İnme, gelişim mekanizmasına göre genel olarak iskemik ve hemorajik inmeler olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Toplumda tüm inmelerin %85'inin iskemik ve %15'inin hemorajik inmeler olduğu bildirilmektedir. Hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve atriyal fibrilasyon gibi risk faktörlerinin yönetimi ile inme görülme sıklığının azaltıldığı belirtilmektedir. Önlenabilir risk faktörlerinin yönetimi, hastalığa özgü tedavi yöntemlerini ve yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir. İnme için tanımlanan risk faktörlerinin yönetiminde başvurulan birçok kılavuz bulunmakta ve bu kılavuzlar arasında farklılıklar olduğu düşünülmektedir.

Amaç: Bu derlemenin amacı inme risk faktörlerinin yönetiminde sıklıkla başvurulan 5 farklı kılavuz arasındaki farkları tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu derlemede Amerikan İnme Derneği (American Stroke Association, ASA) /Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA), Çin, Kanada İyi İnme Uygulamaları (Canadian Stroke Best Practice), Avrupa İnme Organizasyonu (European Stroke Organization, ESO) ve Türk Beyin ve Damar Hastalıkları Derneği (TBDHD) kılavuzları incelenmiştir.

Sonuç: Amerikan İnme Derneği/Amerikan Kalp Derneği kılavuzu, diğer kılavuzlara göre daha fazla risk faktörlerinin tanımlanması yönüyle daha kapsamlı olduğu, Çin kılavuzunda yaşam tarzı değişikliklerine diğer kılavuzlara kıyasla daha az öneri bulunduğu ve Kanada ve ESO kılavuzlarında kriptojenik inmeler için risk faktörlerine yönelik az sayıda öneri sunduğu tespit edilmiştir. TBDHD kılavuzunda ise tedavi önerilerinin kanıt düzeyinin belirtilmemesinin, diğer kılavuzlara kıyasla önemli bir eksikliği olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: İnme, Risk faktörleri, Klinik uygulama kılavuzları.

Abstract

Background: Stroke, a clinical condition in which clinical findings of focal or global cerebral dysfunction last 24 hours or longer, is defined as a common health problem that may results in significant disability or death. Non-fatal stroke is known to cause loss of quality of life and increase in care costs. Stroke is generally divided into two classes as ischemic and hemorrhagic strokes according to its development mechanism. It is reported that 85% of all strokes are ischemic and 15% hemorrhagic strokes in the society. It is stated that the incidence of stroke is reduced by the management of risk factors/markers such as hypertension, diabetes, atherosclerosis and atrial fibrillation. Management of risk factors includes disease-specific treatment methods and lifestyle changes. There are many guidelines used in the management of risk factors identified for stroke and it is thought that there are differences between these guidelines.

Aim: The aim of this review is to determine the differences among 5 different commonly used guidelines in the management of stroke risk factors.

Material and Methodology: In this review, American Stroke Association (ASA) / American Heart Association (AHA), China, Canada Good Stroke Practices (Canadian Stroke Best Practice), European Stroke Organization (ESO) and Turkish Cerebrovascular Disease Society guidelines were assessed.

Conclusion: The American Heart Association/American Stroke Association guideline is more comprehensive than other guidelines in terms of identifying more risk factors, there are fewer recommendations for lifestyle changes in the Chinese guideline than other guidelines, and the Canadian and ESO guidelines offer few recommendations for risk factors for cryptogenic strokes. Lack of evidence level might be considered as the weakness of Turkish national guideline.

Key words: Stroke, risk factors, clinical practice guidelines

¹Uzm. Ecz.; Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı (Orcid no: 0000-0002-8726-8530)

²Ecz.; Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı (Orcid no: 0000-0001-6357-9732)

³Prof. Dr.; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı (Orcid no: 0000-0002-6527-4139)

⁴Prof. Dr.; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı (Orcid no: 0000-0002-7267-1431)

⁵Prof. Dr.; Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı (Orcid no: 0000-0002-6427-5826)

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) inmeyi, serebral fonksiyonların fokal veya global bozukluğuna ait bulgulara 24 saat veya daha uzun süreyle devamlılık gösteren, engellilik ve ölümlü sonuçlanabilen klinik bir sendrom olarak tanımlamaktadır (1). İnme, gelişim mekanizmasına bağlı olarak iskemik ve hemorajik inme olmak üzere iki sınıfta incelenmektedir (2). İskemik inme, serebral arter tıkanıklığı veya arterlerde meydana gelen daralma ile oluşabilirken, hemorajik inme ise anevrizma rüptürü veya travma sonrasında ya da spontan olarak gelişmektedir. Toplumda iskemik inmenin görülme sıklığının (%85-90), hemorajik inmeye göre (%10-15) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, hemorajik inme geçiren hastaların genellikle iskemik inme geçiren hastalara göre daha ciddi nörolojik bozukluklara ve daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu belirtilmektedir (3).

İnme oluşumunu engellemek veya oluşabilecek riskleri en aza indirmek amacıyla birincil ve ikincil koruma yöntemleri oluşturulmuştur. Birincil önlemedeki amaç hastalığı önlemek, sağlıklı veya asemptomatik bireylerde bir bozukluğun ortaya çıkmasını engellemek ve inme riskini azaltmaktır. İkincil önlemede ise, inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olan hastalarda vasküler olay tekrarlama riskini azaltmaktır (4).

Bu makalede ikincil inme profilaksisi sürecinde inme için bilinen risk faktörlerinin yönetiminde sıklıkla başvurulan ulusal ve uluslararası 5 farklı kılavuz arasındaki farklılıklar değerlendirilmektedir.

İnme Risk Faktörleri

İnme için tanımlanan risk faktörleri, değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet, etnik köken ve genetik olarak tanımlanmaktadır. Toplumda inme yükünün azaltılmasında değiştirilebilen risk faktörlerinin tanımlanması ve riskleri azaltılması önemli rol oynamaktadır (5). En önemli değiştirilebilen risk faktörlerinden biri olan yüksek kan basıncının kontrol altına alınması, tekrarlayan inme riskini büyük ölçüde azaltmaktadır (6, 7). Ayrıca inme geçiren hastaların %28'inde prediyabet, %25-45'inde Diyabetes Mellitus (DM) olduğu görülmektedir (8). Framingham çalışmasında, diyabetli kişilerde iskemik inme insidansının diyabetik olmayan kişilere göre 2,5-3,5 kat fazla olduğu belirtilmektedir (7). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyesinin yüksekliğinin ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinin düşüklüğünün iskemik inme riskini önemli ölçüde

artırdığı belirtilmektedir (9). Atrial fibrilasyon (AF) tanısı alan hastalarda iskemik inme görülme sıklığında 4-5 kat artış olduğu bilinmektedir. Tüm inmelerin %15'inden, yaşlılarda görülen inmelerin ise %33'ünden AF'nin sorumlu olduğu belirtilmektedir (10). İnme için majör risk faktörlerinin yanında sigara içiciliği, alkol tüketimi, fiziksel hareketsizlik, uyku apnesi, obezite, kötü beslenme, hiperhomosisteinemi, hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı, patent foramen ovale (PFO), antifosfolipid sendromu (APS) ve orak hücre hastalığı varlığı da inme gelişiminde rol oynamaktadır (5, 7, 11).

Kılavuzların Karşılaştırılması

İnmenin tanı ve tedavisi için kullanılan kılavuzlarda akut inme tedavisi önerileriyle birlikte, bilinen risk faktörlerinin yönetimiyle ilgili de öneriler yer almaktadır. Bu derlemede risk faktörlerinin yönetiminde sıklıkla başvurulan Amerikan İnme Derneği (American Stroke Association, ASA) /Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA), Çin, Kanada İyi İnme Uygulamaları (Canadian Stroke Best Practice), Avrupa İnme Organizasyonu (European Stroke Organization, ESO) ve Türk Beyin ve Damar Hastalıkları Derneği (TBDHD) kılavuzları incelenerek karşılaştırılmaktadır (12-16). İnme kılavuzlarının kanıt düzeyi ve öneri düzeyi sınıflandırmaları ve bu sınıflandırmaları için alınan kriterler farklılıklar gösterse de genel olarak randomize kontrollü çalışmalar göz önünde tutularak en üst kanıt düzeyi belirlenmiştir. Öneri düzeyleri için ise kanıt düzeylerinin dikkate alındığı görülmektedir (Tablo 1). Ancak, TBDHD kılavuzu kanıt düzeyi ve öneri düzeyi içermemektedir. İnme risk faktörlerine ilişkin kılavuzların önerilerinin karşılaştırılması Tablo 2 ve 3'te yer almaktadır.

İnmenin birincil ve ikincil korumasında kan basıncı kontrolünün önemi tüm kılavuzlarda vurgulanmaktadır. İncelenen kılavuzlarda kan basıncı hedefi genellikle <140/90 mmHg olarak bildirilmiştir (12-16). Ayrıca kan basıncının kontrol altına alınmasında yaşam tarzı değişikliklerinin ve ilaç tedavisinin önemi de kılavuzlarda ortak olarak belirtilmiştir. Tedavi seçiminde TBDHD, ESO ve Çin kılavuzunda ilaç grubu belirtilmemiş ancak tüm antihipertansiflerin hastanın klinik durumuna ve ilacın erişilebilirliğine bağlı olarak seçilmesi gerektiği bildirilmiştir (14-16). TBDHD kılavuzunda ise kan basıncı hedefleri yaş, diyabet ve kronik böbrek hastalığı varlığına göre değişiklik göstermektedir (16).

Tablo 1. İnme kılavuzlarında kullanılan kanıt ve öneri düzeylerinin karşılaştırılması (*)

	AHA**/ASA***	Çin	Kanada	ESO****
Kanıt Düzeyi	Düzyey A (çok sayıda RKÇ**** ve meta-analiz verileri ve yüksek popülasyon büyüklüğü sonuçları)	Düzyey A (çok sayıda RKÇ ve meta-analiz verileri ve yeterli sayıda popülasyon büyüklüğü sonuçları)	Düzyey A (iki veya daha fazla RKÇ ve RKÇ ile yapılmış meta-analiz verileri)	Sınıf I (Çok sayıda RKÇ ve iyi tasarlanmış prospektif çalışma verileri ve yeterli sayıda popülasyon büyüklüğü sonuçları)
	Düzyey B (tek bir RKÇ ve meta-analiz verisi ve kısıtlı popülasyon büyüklüğü sonuçları)	Düzyey B (Yüksek kaliteli en az bir adet RKÇ verisi)	Düzyey B (Tek sayıda RKÇ ve iyi tasarlanmış 2 veya daha fazla diğer çalışma verileri)	Sınıf II (Tek sayıda RKÇ ve prospektif eş gruplu kohort çalışma verileri ve kısıtlı popülasyon büyüklüğü sonuçları)
	Düzyey C (diğer çalışma verileri ve çok kısıtlı popülasyon büyüklüğü sonuçları)	Düzyey C (İyi tasarlanmış diğer çalışma verileri)	Düzyey C (Konsensus veya kısıtlı diğer çalışma verileri)	Sınıf III (Kontrollü çalışma verileri ve kısıtlı popülasyon büyüklüğü sonuçları)
	-	Düzyey D (Vaka raporları veya uzman görüşü)	-	Sınıf IV (Kontrollü olmayan çalışmalar, vaka raporları gibi veriler)
Öneri Düzeyi	Sınıf I (Fayda >>> Risk)	Düzyey I (Düzyey A kanıtlara dayanmaktadır.)	-	Düzyey A (En az bir adet Sınıf I çalışmaya veya en az iki adet Sınıf II çalışmaya dayanmaktadır.)
	Sınıf IIa (Fayda >> Risk)	Düzyey II (Düzyey B kanıtlara dayanmaktadır.)	-	Düzyey B (En az bir adet Sınıf II çalışmaya veya çok sayıda Sınıf III kanıt düzeyine dayanmaktadır.)
	Sınıf IIb (Fayda ≥ Risk)	Düzyey III (Düzyey C kanıtlara dayanmaktadır.)	-	Düzyey C (En az iki adet Sınıf III çalışmaya dayanmaktadır.)
	Sınıf III (Fayda yok veya riskli)	Düzyey IV (Düzyey D kanıtlara dayanmaktadır.)	-	-

*Türk Beyin ve Damar Hastalıkları Derneği kılavuzu kanıt ve öneri düzeyi içermemektedir.

** Amerikan Kalp Derneği, ***Amerikan İnme Derneği,

**** Avrupa İnme Organizasyonu, ***** Randomize kontrollü çalışma

Tablo 2. İnme için Majör Risk Faktörlerinin Kılavuzlara Göre Karşılaştırılması

Risk Faktör-leri	AHA/ASA Kılavuzu 2014	Çin 2014	Kanada 2017	ESO Kılavuzu 2008	TBDHD 2015
Hipertansiyon	<140/90 mmHg (Öneri düzeyi sınıf IIb, kanıt düzeyi C) - Tiyazid diüretikleri ve ACEİ (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi A)	<140/90 mmHg (Öneri düzeyi II, kanıt düzeyi B) - Bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı (Öneri düzeyi II, kanıt düzeyi B)	<140/90 mmHg (Kanıt düzeyi B) - ACEİ ve diüretik kombinasyonu (Kanıt düzeyi A)	<140/85 mmHg (Öneri düzeyi A, kanıt düzeyi sınıf I) - YTD ve ilaç (Öneri düzeyi A, kanıt düzeyi sınıf I)	- 60 yaş üstü <150/90 mmHg - 60 yaş altı <140/90 mmHg - Bireyselleştirilmiş tedavi
Diyabet	HbA1c <%7 (Öneri düzeyi sınıf IIa, kanıt düzeyi B) - ADA kılavuzu önerileri (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi B)	HbA1c <%7 (Öneri düzeyi II, kanıt düzeyi A)	AKŞ: 4-7 mmol/l (72-126 mg/dl) HbA1c <%7 (Kanıt düzeyi B) TKŞ: 5-10 mmol/l (90-180 mg/dl) (Kanıt düzeyi C) - Pioglitazon	- Hedef belirtilmemiştir. - İnsülin veya pioglitazon	- HbA1c <%7 -Yüksek kardiyovasküler riski olanlarda aspirin
Hiperlipidemi	- LDL <100 mg/dl (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi B) - Statin (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi B)	- LDL <70 mg/dl (Öneri düzeyi-II, Kanıt Düzeyi-B) - İntrakraniyal arter ateroskleroza bağlı inmelere LDL <70 mg/dl (Öneri düzeyi II, Kanıt Düzeyi-A) - Statin (Öneri düzeyi I, kanıt düzeyi A)	- LDL <2mmol/l (77 mg/dl) (Kanıt Düzeyi B) - Koroner arter hastalığı eşlik eden inme hastalarında LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl) (Kanıt düzeyi A) - Statin (Kanıt düzeyi B)	- LDL <150 mg/dl (Öneri düzeyi A, kanıt düzeyi sınıf I) - Statin (Öneri düzeyi A, kanıt düzeyi sınıf I)	- LDL <100 mg/dl - Statin
Atriyal Fibrilasyon	- Varfarin (INR: 2,0-3,0) ve DOAK (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi A) - OAK alamayan hastalar için aspirin (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi A)	- Varfarin (INR: 2,0-3,0) ve DOAK (Öneri düzeyi I, kanıt düzeyi-A) - OAK alamayan hastalarda aspirin (Öneri düzeyi I, kanıt düzeyi A) veya aspirin+klopidoğrel (Öneri düzeyi II, kanıt düzeyi B)	- DOAK (Kanıt düzeyi A) ve varfarin (INR:2,0-3,0) (Kanıt düzeyi B) - OAK alamayan hastalarda aspirin veya aspirin+klopidoğrel (Kanıt düzeyi B)	- Aspirin ya da OAK (Öneri düzeyi A, kanıt düzeyi sınıf I)	- CHAD ₂ VAS ₃ ≥ 2 olan non-valvüler AF'li hastalarda OAK - Varfarin (INR: 2,0-3,0)
Sigara	- Sigaranın bırakılması (Sınıf I, Kanıt düzeyi C), - Nikotin içeren ilaç (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi A)	- Sigara bırakılması (Sınıf-A, Kanıt düzeyi-I) - İkna yöntemleri, nikotin içeren ilaç (Öneri düzeyi II, kanıt düzeyi B)	- Sigaranın bırakılması (Kanıt düzeyi A) - Nikotin replasman tedavisi, vareniklin ve bupropiyon (Kanıt düzeyi A)	- Sigaranın bırakılması (Öneri düzeyi B, kanıt düzeyi sınıf III)	- Sigaranın bırakılması ve pasif içiciliğin engellenmesi

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; YTD: Yaşam tarzı değişikliği; HbA1c: Hemogloblin A1c; ADA: Amerikan Diyabet Birliği; AKŞ: Açlık kan şekeri; TKŞ: Tokluk kan şekeri; LDL:Düşük dansiteli lipoprotein; INR: Uluslararası normalizasyon oranı; OAK: Oral antikoagulan; DOAK: Direkt oral antikoagulan; AF: Atriyal fibrilasyon

İnme veya GİA geçiren hastalarda ikincil korumayı ve DM hastalarında inme için birincil korumayı sağlamak amacıyla kan glukozu takibinin önemi vurgulanmaktadır. İncelenen tüm kılavuzlarda glikozile hemogloblin (HbA1c) ile takibin ve beslenme-yaşam tarzı değişikliklerinin önemi belirtilmektedir (12-16). Ayrıca AHA/ASA ve Çin kılavuzlarında glisemik kontrolü sağlamak amacıyla Amerikan Diyabet Derneği'nin önerilerinin takibi, yüksek kanıt düzeyleri ile önerilmektedir (12, 15). ESO ve Kanada kılavuzunda, DM hastaları için inmenin birincil ve ikincil korumasında özellikle pioglitazon tedavisi önerilmektedir (13, 14). TBDHD kılavuzunda ise diyabetik hastalarda inmenin önlenmesi için hipertansiyon ve dislipidemi gibi komorbiditelerin birlikte değerlendirilmesi gerektiği ve statin

tedavisinin önemi vurgulanmaktadır (16).

Ateroskleroz kaynaklı iskemik inme veya GİA geçiren hastalarda veya ateroskleroz tespit edilen hastalarda, ilk ve tekrarlayıcı inmelerin engellenmesi için tüm kılavuzlarda statin tedavisi ve tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir (12-16). Bununla birlikte, Çin ve Kanada kılavuzlarında LDL hedefi diğer kılavuzlara göre daha düşük belirlenirken, ESO kılavuzunda ise LDL hedefi diğer kılavuzlara göre daha yüksek olarak belirlenmiştir (13-15). Ayrıca, Çin kılavuzunda statin tedavisinin fayda ve risklerinin bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği ve özellikle statin doz ayarının hastanın renal ve hepatik bozukluklarına göre düzenlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (15). TBDHD kılavuzunda ise statin tedavisi dozunun

diyabetin eşlik etmesine veya aterosklerotik damar hastalığı riskinin $\geq 7,5$ olmasına göre değiştirilebileceği belirtilmektedir (16).

İncelenen tüm kılavuzlar sigara kullanımının sonlandırılmasının birincil ve ikincil korumadaki etkinliğini vurgulamaktadır. Ayrıca kılavuzların hepsinde sigara bırakma yöntemleri benzer şekilde farmakolojik, psikolojik ve davranışsal yaklaşımlar ile yer almaktadır (12-16).

Hafif ve orta düzeyde alkol tüketiminin inme riskini azalttığı tüm kılavuzlarda belirtilse de aşırı miktarda alkol tüketiminin inme ve GİA riskini artırdığı bildirilmektedir (22-26). AHA/

ASA kılavuzunda hafif-orta düzeyde alkol tüketiminin HDL, apolipoprotein A1, adiponektin düzeyini artırarak ve fibrinojen düzeyini ve platelet agregasyonunu azaltarak, inme veya TIA geçmişi olan hastalarda koruyucu etkinliği olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, aşırı alkol tüketiminin hipertansiyon, AF, kardiyomiyopati ve DM riskini artırarak inme riskini artırdığı vurgulanmaktadır (12). Çin kılavuzunda alkol tüketimi ile ilgili önerilere yer verilmemekte, diğer kılavuzlarda ise aşırı alkol tüketiminin azaltılması veya bırakılması önerilmektedir (12-16).

İncelenen kılavuzlarda uyku apnesinin inme riskini artırdığı ve benzer yöntemlerle tedavi

Tablo 3. İnme İçin Diğer Risk Faktörlerinin Kılavuzlara Göre Karşılaştırılması

Risk Faktörleri	AHA/ASA Kılavuzu 2014	Çin 2014	Kanada 2017	ESO Kılavuzu 2008	TBDHD 2015
Alkol	- Alkol kullanımının kısıtlanması veya bırakılması (Öneri düzeyi Sınıf I, kanıt düzeyi C)	-	- Alkol kullanımının kısıtlanması veya bırakılması (Kanıt düzeyi C)	- Alkol kullanımının kısıtlanması veya bırakılması (Öneri düzeyi B, kanıt düzeyi sınıf III)	- Alkol kullanımının kısıtlanması veya bırakılması
Uyku Apnesi	- CPAP (Öneri düzeyi sınıf IIb, kanıt düzeyi B)	- Polisomnografi ve CPAP (Öneri düzeyi II, kanıt düzeyi B)	-	CPAP (Öneri düzeyi C, kanıt düzeyi sınıf III)	- Polisomnografi
Fiziksel Aktivite	Haftada 3-4 kez en az 40 dakika orta yoğunluklu egzersiz (Öneri düzeyi sınıf IIa, kanıt düzeyi C)	-	Haftada 4-7 gün 10 dakika orta yoğunlukta egzersizler (Kanıt düzeyi B)	Düzenli fiziksel aktivite (Öneri düzeyi B, kanıt düzeyi sınıf III)	- Haftada 3-4 kez en az 40 dakika orta-yüksek yoğunluklu egzersiz
Obezite	- YTD (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi C)	-	- Diyet (Kanıt düzeyi B)	- Diyet (Öneri düzeyi B, kanıt düzeyi sınıf III)	- Kilo verilmesi
Diyet	- Akdeniz tarzı diyet, sodyum alımı <2,4 gram/gün (Öneri düzeyi sınıf IIa, kanıt düzeyi C)	-	Akdeniz tarzı diyet, sodyum alımı <2 gram/gün (Kanıt düzeyi B)	- Doymuş yağ oranı düşük besinler (Öneri düzeyi B, kanıt düzeyi sınıf III)	- Akdeniz tarzı diyet ve sodyum alımının kısıtlanması
Hormon Replasman Tedavisi	-	-	- Oral kontraseptif ve HRT önerilmemektedir. (Kanıt düzeyi B)	- HRT önerilmemektedir. (Öneri düzeyi A, kanıt düzeyi sınıf I)	- HRT önerilmemektedir.
Hiperhomosisteinemi	- Folat, B6 ve B12 vitaminleri (Öneri düzeyi sınıf III, kanıt düzeyi B)	-	-	-	-
Patent Foramen Ovale	- Antikoagülanların aspirine göre üstünlüğüne dair veriler yetersizdir. (Öneri düzeyi sınıf IIb, kanıt düzeyi B)	- Antikoagülan tedavi başarısız olursa antiplatelet tedavi (Öneri düzeyi I, kanıt düzeyi B)	- Antiplatelet veya antikoagülan tedavi (Kanıt düzeyi B)	- Endovasküler kapama (Kanıt düzeyi sınıf IV)	- Antitrombotik tedavi veya katater ile kapama tedavisi önerilmektedir.
Antifosfolipit Antikor Sendromu	- Antiplatelet (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi B)	-	-	-	-
Orak Hücre Hastalığı	- Kan transfüzyonu (Öneri düzeyi sınıf I, kanıt düzeyi B) - Hidroksiüre (Öneri düzeyi sınıf IIb, kanıt düzeyi B) - Antiplatelet tedavi (Öneri düzeyi sınıf IIa, kanıt düzeyi B)	-	-	-	- Hemoglobulin S <% 30 hedefiyle kan transfüzyonu - Hidroksiüre - Kemik iliği nakli

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı; YTD: Yaşam tarzı değişikliği; HRT: Hormon Replasman Tedavisi

edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Kanada kılavuzu dışındaki tüm kılavuzlarda sürekli pozitif havayolu basıncı (Continous Positive Airway Pressure, CPAP) tedavisi önerilmektedir (12-16). Ayrıca, Çin kılavuzunda CPAP dışında polisomnografi önerilmektedir. Bununla birlikte, Çin kılavuzunda inme hastalarında akut dönemde CPAP'ın hastalığın seyrini iyi yönde etkilediği ancak sub-akut dönemde ise faydasının tartışmalı olduğu belirtilmektedir (15). AHA/ASA kılavuzu, CPAP ile fonksiyonel durum, inme şiddeti ve rekürrensi arasındaki ilişkiyi konu alan randomize ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen çalışmaların tartışmalı ancak umut verici olduğunu vurgulamaktadır (12).

İncelenen kılavuzlarda önceden iskemik inme geçirmiş olan hastalarda AF tedavisi amacıyla antikoagülasyonun ilk ve tekrarlayıcı iskemik inmenin önlenmesindeki yüksek önemi belirtilmektedir (12-16). Bununla birlikte, Çin ve ESO kılavuzlarında inme geçirmiş non-valvüler AF hastalarında varfarin tedavisinin gerekliliği vurgulanmaktadır (14, 15). Ayrıca tüm kılavuzlarda varfarin tedavisi alan hastalarda hedef Uluslararası Normalizasyon Oranı (International Normalized Ratio, INR)'nın 2-3 arasında tutulması ve varfarin tedavisine aday olmayan hastalarda direkt oral antikoagülanlar veya aspirin, klopidogrel gibi ajanların kullanımı önerilmektedir (12-16). Diğer kılavuzlardan farklı olarak TBDHD kılavuzunda antikoagülan tedaviye karar vermede CHAD₂VAS₃ skorunun kullanımı vurgulanmaktadır (26).

Çin kılavuzu hariç incelenen tüm kılavuzlarda, vücut kitle indeksine göre obez olduğu doğrulanmış hastaların kilo vermesi önerilmiş ancak, kilo kaybı için kullanılacak yöntemler net olarak belirtilmemiştir (12-16). AHA/ASA kılavuzunda obez hastalarda davranışsal değişiklikler, ilaç ve bariyatrik cerrahi yöntemlerinin kilo vermek için kullanılabileceği belirtilse de bu müdahalelerin vasküler risk üzerindeki etkilerini gösteren az sayıda yüksek kaliteli çalışmaların olduğu vurgulanmıştır (12).

Çin kılavuzu dışındaki incelenen tüm kılavuzlarda uygun fiziksel aktivitenin birincil ve ikincil inme riskini azaltılabileceği bildirilmektedir (12-16). AHA/ASA kılavuzunda fiziksel aktivite ile inme risk faktörlerinin ve inme riskinin azaltılabileceği ve özellikle egzersiz ile kan basıncı ve insülin direncinin azaltılabileceği, endotelial fonksiyonların ve lipit metabolizmasının iyileştirilebileceği ve kilo vermeye katkı sağlayabileceği yüksek kalitedeki verilere dayanarak vurgulanmaktadır (12).

Beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi, günlük tuz tüketiminin kısıtlanması, diyetle sebze, meyve, lifli besinler ve bitkisel yağların dahil edilmesi gibi öneriler Çin kılavuzu dışındaki tüm kılavuzlarda vurgulanmaktadır (12-16). AHA/ASA kılavuzu ise beslenme ile ilgili riskleri malnütrisyon, önerilen alım miktarlarından farklı mikrobeyin öğelerinin (vitamin ve mineral gibi) tüketimi ve optimal diyet modeli olmak üzere üç sınıfta ele almaktadır. Ayrıca diğer kılavuzlarda belirtilmese de AHA/ASA kılavuzunda D vitamini eksikliğinin, potasyumdan fakir beslenmenin ve artmış kalsiyum alımının artmış inme riskinde artışa neden olabileceği belirtilmektedir (12).

İskemik inme veya GİA öyküsü olan kadın hastalarda oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisinin sonlandırılması ve bu hastalar için alternatif kontrasepsiyon yöntemlerinin uygulanması gerektiği AHA/ASA ve Çin kılavuzu hariç tüm kılavuzlarda belirtilmektedir (12-16).

İskemik inme veya GİA öyküsü olan hastaların kan homosistein düzeyinin yüksek olarak bulunduğu belirtilmektedir. Hiperhomosisteinemi tespit edilen hastalar için folik asit, B6 ve B12 vitamini takviyesinin yüksek homosistein düzeylerini azaltmada etkin olabileceği AHA/ASA kılavuzunda belirtilmiştir. Ancak, AHA/ASA kılavuzunda rutin kan homosistein düzeyi ölçümü önerilememekte ve hiperhomosisteinemiye yönelik tedavilerin inme önlenmesindeki rolünün bilinmediği belirtilmektedir. AHA/ASA kılavuzu dışındaki kılavuzlarda hiperhomosisteinemi bir risk faktörü olarak belirtilse de izlem ve tedaviye yönelik öneri bulunmamaktadır (12).

İnter-atrial septumdaki bir defekt olan PFO'nun genç yaşta görülen kriptojenik iskemik inme için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. İncelenen kılavuzlarda PFO yönetimi ile ilgili öneriler genel olarak diğer risk faktörlerini de kapsayıcı nitelikte olup uygun tedavi yönteminin seçilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. AHA/ASA kılavuzunda aspirin ve antikoagülanların birbirine üstünlüğünün bulunmadığı belirtilse de TBDHD kılavuzu dışındaki kılavuzlarda antikoagülasyon veya antiplatelet tedavi önerilmektedir (12-16).

Antifosfolipit antikor sendromu (AFAS) olan hastalarda iskemik inme için uygun birincil ve ikincil koruma yöntemlerinin uygulanması gerektiği yalnızca AHA/ASA kılavuzunda belirtilmektedir. Ayrıca AHA/ASA kılavuzunda, APS hastaları için uygun antikoagülan veya antiplatelet tedavinin seçilmesi gerektiği belirtilmektedir (12).

İskemik inme veya GİA öyküsü olan orak hücre hastalığı tanılı hastaların birincil ve ikincil koruma

açısından değerlendirilmesine yalnızca AHA/ASA ve TBDHD kılavuzunda yer verilmiştir. Bu kılavuzlarda benzer olarak kan transfüzyonu ilk tedavi seçeneği olarak ön plana çıkmakta ve kan transfüzyonu yapılamayan hastalar için hidroksiüre tedavisi önerilmektedir (12-16).

Sonuç ve Öneriler

Birincil ve ikincil koruma yöntemlerinin temel hedeflerinden olan risk faktörlerinin yönetimi ile iskemik ve hemorajik inmeler ve GİA'lar önlenmektedir. Risk faktörlerinin yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte ve bu yaklaşımların bireyselleştirilmiş olarak uygulanması gerekmektedir. Meta-analizlerin, sistematik derlemelerin ve güçlü randomize kontrollü çalışmaların yer aldığı ulusal ve uluslararası kılavuzlarda bulunan yönergelerin ve önerilerin kullanılması risk faktörlerinin yönetiminde önemli standartlardan biri olarak kabul edilmektedir.

Bu derleme kapsamında incelenen kılavuzlarda, risk faktörlerinin yönetimi ile ilgili önerilerin birçoğunda benzer yaklaşımlar (tedavi hedefi, tedavide kullanılan ajanlar ve farmakolojik olmayan tedaviler) vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi risk faktörlerinin yönetiminde ilgili hastalıkların tedavisi için hazırlanan kılavuzların takip edilmesi önerilmektedir. Kılavuzlar arasındaki farklılıkların yayın yılı ve kılavuzlarda yer alan çalışmaların gücü ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Kapsamlı olarak değerlendirildiğinde AHA/ASA kılavuzu, tüm risk faktörlerini tanımlaması, tedavi hedeflerini ve tedavide kullanılacak ilacın seçimiyle ilgili net öneriler sunması yönüyle diğer kılavuzlara göre daha kapsamlı olduğu düşünülmektedir. Diğer kılavuzların tanımlamadığı risk faktörleri olsa da genel olarak AHA/ASA kılavuzundaki önerilere benzer öneriler sunulmaktadır. Tüm kılavuzlar karşılaştırıldığında, Çin kılavuzunda yaşam tarzı değişikliklerine yönelik daha az öneri bulunduğu, Kanada ve ESO kılavuzlarının kriptojenik inmeler için risk faktörlerine yönelik az sayıda öneri içerdiği TBDHD kılavuzunda ise kanıt düzeyinin ve öneri düzeyinin belirtilmediği saptanmıştır.

Literatürdeki gelişmeler göz önünde tutularak kanıt düzeyleri ile kapsamlı önerilerin yer aldığı ulusal ve uluslararası kılavuzların güncel olması, klinisyenlerin inme hastalarının tedavi yönetimi için önem taşımaktadır.

İletişim: Oğuzhan Fırat

E-Posta: ogzhnfrt@gmail.com

Kaynaklar

1. Stroke-1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. Stroke. 1989 Oct;20(10):1407-31.
2. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan L, R, Donnan G, A, Hennerici M, G: Classification of Stroke Subtypes. Cerebrovasc Dis 2009;27:493-501.
3. Konduru SST, Ranjan A, Bollisetty A, Yadla V. Assessment of risk factors influencing functional outcomes in cerebral stroke patients using modified rankin scale. World J Pharm Pharm Sci. 2018;7(3):755-69
4. Hebert D, Lindsay MP, McIntyre A, Kirton A, Rumney PG, Bagg S, et al. Canadian stroke best practice recommendations: stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015. Int J Stroke 2016;11(4):459-84.
5. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. Circ Res. 2017;120(3):472-95.
6. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent ischemic stroke: strategies for prevention. Am Fam Physician. 2017;96(7):436-40.
7. Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. Int J Stroke. 2008;3(2):105-16.
8. Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2017;23(1):15-39.
9. Hackam DG, Hegele RA. Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke: An Overview. Stroke. 2019;50(2):537-41.
10. McIntyre WF, Healey J. Stroke prevention for patients with atrial fibrillation: Beyond the guidelines. J Atr Fibrillation. 2017;9(6). 1475
11. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Nontraditional risk factors for ischemic stroke: an update. Stroke. 2015;46(12):3571-8.
12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke. 2014;45(7):2160-236.
13. Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. Int J Stroke. 2018;13(4):420-43.
14. Committee ESOE, Committee EW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507.
15. Wang Y, Liu M, Pu C. Chinese guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack: Compiled by the Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Group. Int J Stroke. 2017;12(3):302-20.
16. Uzuner N, Balkan Ş, Güngör L, Dora B, Öztürk V, Işıkay C ve ark. İnmede Birincil Koruma- Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği İnme Tanı ve Tedavi Kılavuzu . Türk Beyin Damar Hast Der. 2015;21:60-7.