

# İskemik İnmede Etyolojik Sınıflandırma

## Etiologic Classification in Ischemic Stroke

Hakan Ay\*

Harvard Tıp Fakültesi, Massachusetts Hastanesi, Boston MA, Amerika Birleşik Devletleri

\* Dr. Ay, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından sağlanan araştırma destek bursundan faydalanmıştır (R01-NS059710).

Turk Norol Derg 2011;17:1-6

### ÖZET

İskemik inme etyopatogenezinde çok sayıda faktör rol oynar. Bunları patofizyoloji temelli farklı fenotipik, terapötik ve prognostik özellikler gösteren gruplara ayırmak esastır. Ancak bu şekilde tutarlı bilgi üretilebilir, araştırmacılar arasında ortak bir dil oluşturabilir ve farklı zamanlarda yapılan çalışma sonuçları nesilden nesile doğru bir şekilde aktarılabilir. Günümüz sistemleri temelde inme etyolojisini iki farklı metot kullanarak alt tiplere ayırır. Fenotipik sistemler tanıya yönelik test bulgularını bir eleme sürecine tabi tutmaksızın özetler. Bunun aksine nedensel sistemler test bulgularını bir karar verme sürecinden filtre edip muhtemel tek bir nedene indirgemeyi amaçlar. Bu makale, etyolojik inme sınıflandırmasının tarihçesi ve önemli teorik özelliklerini anlatıp, temel etyolojik sınıflandırma sistemlerini özetlemeyi amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İskemik inme, etyoloji, sınıflandırma.

### ABSTRACT

#### Etiologic Classification in Ischemic Stroke

Hakan Ay

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston MA, United States of America

Ischemic stroke is an etiologically heterogeneous disorder. Classification of ischemic stroke etiology into categories with discrete phenotypic, therapeutic and prognostic features is indispensable to generate consistent information from stroke research. In addition, a functional classification of stroke etiology is critical to ensure unity among physicians and comparability among studies. There are two major approaches to etiologic classification in stroke. Phenotypic systems define subtypes by providing a summary of abnormal test results organized in major etiologic categories. Causative systems, on the other hand, integrate diagnostic test results and clinical stroke features through a decision-making process to identify the most likely etiology. This article intends to provide a review on the important historical, theoretical and practical aspects of etiologic stroke classification and the current classification systems.

**Key Words:** Ischemic stroke, etiology, classification.

## GİRİŞ

İskemik inme, etyolojik açıdan tıpta bilinen en heterojen hastalıklardan birisidir. Yüzün üzerinde farklı kardiyak, arteryel, hemodinamik, reolojik ve sistemik bozukluk beyin kan akımının kesintiye uğramasına ve buna bağlı iskemik beyin hasarı gelişmesine neden olur (1,2). Tanısal teknolojilerdeki gelişmelere paralel olarak bu rakam her geçen gün artış göstermektedir. Günümüz teknolojisi ile yapılan tanıya yönelik çalışmalar, iskemik inmelerin yaklaşık yarısında birden fazla etyolojik bozukluk olduğunu ortaya koymaktadır (1). Bu hastalarda inme etyolojileri çok farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilir ve bu da etyolojik heterojeniteyi daha da artırır. Bu kadar heterojen bir hastalığı fonksiyonel bir sınıflandırma sistemi kullanmadan anlamak ve tedavi etmek mümkün değildir. Ayrıca, fonksiyonel bir sınıflandırma sistemi klinik çalışmalar için hasta seçimi, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar için ise fenotipleme ve prognozun değerlendirilmesi açısından vazgeçilmezdir.

## ETYOLOJİK SINIFLANDIRMANIN TARİHÇESİ

İskemik inmelerin farklı mekanizmalar ile meydana gelebileceği ilk kez Rudolf Virchow tarafından 1848 yılında ortaya atılmıştır (3). Virchow otopsi sırasında damar içerisinde tıkanıklığa yol açan maddeler olduğunu gözlemlemiş ve bunlara "trombüs" adını vermiştir. Bunların genellikle "arteriyoskleroz" olarak adlandırılan damar bölgelerine yapışık olduğunu, ancak bazen bağlı oldukları yerlerden kopup dolaşım içerisinde ilerleyebileceklerini belirtmiş ve bu olaya da "embolizm" ismini vermiştir. Virchow ayrıca kalp içerisine yerleşmiş olan pıhtıların ekstremitelerde yaptığı gangrenlere benzer şekilde beyinde de gangrenlere yol açabileceğini ileri sürmüştür ve "kardiyak embolizm" kavramını ortaya atmıştır (4). Aynı yıllarda, Durand-Fardel beyin dokusu içerisinde yaygın olarak gözlenen ve lakün olarak adlandırılan küçük kavitasyon alanlarının geçirilmiş iskemik hasara bağlı olabileceğini ileri sürmüştür ve "laküner infarkt" kavramını tanımlamıştır (5). Takip eden 100 yıl boyunca arteriyoskleroz, tromboz, emboli, kardiyak emboli ve laküner infarkt kavramları sadece birer otopsi bulgusu olarak kalmıştır. Etiolojinin hasta hayatta iken belirlenmesi ve gruplandırılması, tıbbın diğer alanlarında olduğu gibi tanısal teknolojilerdeki gelişmelere paralel olarak mümkün olmuştur. Yirminci yüzyılın ortalarında ateroskleroza bağlı periferik damar tıkanıklıklarında cerrahi yöntemler ile olumlu sonuçlar alınması, bu yöntemlerin serebrovasküler dolaşıma da uygulanmasını gündeme getirmiştir (6). Endarterektomi kısa zamanda özellikle karotid arter tıkanıklıklarında yaygın bir tedavi haline gelmiştir. Bu dönemde iskemik inmeler, tıkanıklık bölgesinin cerrahi açıdan ulaşılabilirliğine göre "büyük" ve "küçük" damar tıkanıklıkları şeklinde ikiye ayrılmıştır. Aortik yay, proksimal karotid arter, subklavyen arter ve vertebral arterler büyük damar, diğer tüm arterler küçük damar olarak sınıflandırılmıştır (7). İlerleyen yıllarda mikro-

enstrümantasyon ve magnifikasyon yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak orta serebral arter de cerrahi açıdan ulaşılabilir bir arter haline gelmiş ve büyük damar tıkanıklığı olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır. İnme alanındaki bir diğer önemli gelişme, 1950'li yıllarda heparinin iskemik inme tedavisinde kullanılmaya başlanması olmuştur (8). Bunun doğal uzantısı olarak inmeler "embolik" ve "trombotik" olarak ikiye ayrılmaya başlanmıştır. Dalsgaard-Nielsen 1955 yılında embolik inmeleri (apoplexia embolica cerebri) semptomları ani başlayan, hızlı düzelen, genel damar yapısı ve kan basıncı normal olup kalp hastalığı olan genç hastalarda ortaya çıkan bir inme şekli, trombotik inmeleri ise (apoplexia thrombotica cerebri) genellikle yavaş başlayıp ilerleme gösteren, uyku sırasında ortaya çıkabilen ve ateroskleroz ve kalp hastası olan yaşlı veya genç bireylerde meydana gelen bir olgu olarak tanımlamıştır (7). Yine 1955 yılında, o zamanki adı ile Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Körlük Enstitüsü (National Institute of Neurological Diseases and Blindness; NINDB) iskemik inmede antikoagülan tedavi etkinliğinin belirlenmesi için yapılacak çok merkezli çalışmalarda kullanılmak üzere iskemik inme alt tiplerinin tanımlanması için bir komite görevlendirmiştir (8). Bu komitenin hedefi "inme alt tiplerinin açık ve tartışmaya yer bırakmayacak şekilde tanımlanması ve değişik coğrafi bölgelerde pratik yapan hekimlerin aynı şekilde bu tanımları kullanmasının sağlanması" olarak belirlenmiştir. Her ne kadar bu hedefe ulaşamamış ise de, NINDB sınıflandırması günümüzde halen geçerli olan etyolojik sınıflandırma prensiplerini ortaya koymuş ve ardından gelen birçok sınıflandırma sistemine kaynak teşkil etmiştir. NINDB sisteminde iskemik inme etyolojileri "aterotromboz", "kardiyak embolizm", "nadir nedenlere bağlı inmeler" ve "nedeni belirlenememiş olan inmeler" şeklinde dört temel gruba ayrılmıştır. O dönemde tanısal yöntemlerin kısıtlı olması, etyolojik alt tip tanımlarının daha çok klinik özelliklere göre yapılmasını gerektirmiştir. Aynı Dalsgaard-Nielsen tanımlamasında olduğu gibi, etyolojik gruplara özgün (spesifik) olmayan ancak her bir etyolojik grupta sık görülen (sensitif) klinik unsurlar tanımların içerisine girmiştir. Örneğin; inmenin yavaş ilerleme göstermesi, öncesinde benzer geçici iskemik ataklar olması, hipertansiyon ve diyabet gibi vasküler risk faktörlerinin bulunması aterotrombotik inme tanısı için destekleyici faktörler olarak belirlenmiştir. Bu faktörler gerçekten aterotrombotik inmelerde sık görülür. Ancak aynı faktörler kardiyak embolizm veya küçük damar tıkanıklığı (laküner infarkt) gruplarında da sık görülür. Bu faktörlerin gruplar arası ayırt edici özellikleri düşüktür. Etiolojileri tanımlamak için bunlar gibi özgün olmayan faktörlerin kullanılması sınıflandırma hatasına (misclassification) yol açar. Özgünlükten (spesifisite) daha çok duyarlılık (sensitivite) ağırlıklı yaklaşım tanısal yöntemlerdeki gelişmelere bağlı olarak zaman içerisinde azalmış olsa bile halen günümüzde kullanılan birçok sınıflandırma sisteminde ağırlığını korumuştur.

1960 ve 1970'li yıllarda inme alanında üç önemli gelişme olmuştur. Bunlar bilgisayarlı beyin tomografisinin kullanıma girmesi, kateter anjiyografinin kabul edilebilir komplikasyon oranları ile yapılmaya başlanması ve Miller Fisher tarafından laküner infarktların klinik ve patolojik özelliklerinin tanımlanmış olmasıdır. Harvard Cooperative Stroke Registry araştırmacıları, 1978 yılında NINDB sınıflandırmasını mevcut gelişmeler ışığında yeniden düzenlemişlerdir (9). Harvard sınıflandırması, NINDB sınıflandırmasındaki dört temel etyolojik gruba ilave olarak "laküner infarkt" grubunu içerir. Beyin ve beyin damarlarını görüntüleme imkanı dönemin etyoloji anlayışında önemli değişikliklere neden olmuştur. Beyin lezyonu varken eşlik eden damarsal bir lezyon olmaması önceki sistemlere göre daha objektif bir şekilde embolizm tanısı koyma imkanını sağlamıştır. Subjektif tanımlar kullanan önceki sistemlerin yerine kısmen objektif tanımlar kullanan Harvard sistemine geçiş, emboli tanısında %3'lerden %30'lara ulaşan bir artışa neden olmuştur (7,9). Bilindiği gibi, sonraki yıllarda teknolojik gelişmeler ve tanısal öznellikteki artışa bağlı olarak inmede embolizm oranı %75-80'lere çıkacaktır. İlerleyen yıllarda özellikle manyetik rezonans, ultrasonografi, ekokardiyografi ve noninvaziv anjiyografi yöntemlerinin klinik kullanıma girmesi, Harvard sistemindeki alt grup tanımlarını daha objektif kriterler kullanarak revize eden yeni sistemlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır (1,2,9-15). Bunlardan bazıları zamanın gereksinimlerine göre kurallarını yenilememişler ve kullanımdan kalkmışlardır (8,10,14). Diğerleri camia tarafından kısıtlı bir kabul ve kullanım görmüştür (12,15). Günümüzde sık kullanılan sınıflandırma sistemleri ile ilgili temel bilgilere ilerleyen bölümlerde yer verilecektir.

### ETYOLOJİK SINIFLANDIRMANIN ÖNEMLİ ÖZELLİKLERİ

Günümüzde inme nedenini kesin olarak tespit edecek "nihai standart" bir teknoloji yoktur. Etyolojik faktörler ile inme arasında neden-sonuç ilişkisi kurulurken etyolojik faktörlerin mevcudiyetinin yanı sıra, ilişkinin kuvvetini belirleyen bazı dolaylı klinik, radyolojik ve tanısal özelliklere bakılır ve ilişki belirli bir hata payı içerisinde tarif edilir. Örneğin; beyin tomografisinde internal kapsülün arka bacağına laküner infarkt tespit edilen atriyal fibrilasyonlu bir hastada, difüzyon MRG'de laküner infarkta ilave olarak bir başka akut infarkt görülmesi küçük damar tıkanıklığından daha çok atriyal fibrilasyonun inmeden sorumlu olduğuna işaret eder. Nedensellik ilişkisini desteklemek için kullanılan yardımcı faktörlerin sistematik bir metot kapsamında bir araya getirilip, kolaylıkla anlaşılabilir ve uygulanabilir bir şekilde etyolojik kategori tanımlamaları içerisine entegre edilmesi, araştırmacılar arası uyum (güvenirlilik) için son derece önemlidir.

Değerlendiriciler arasındaki "güvenirlilik" bir sınıflandırma sisteminin kalitesinin en önemli göstergelerindedir

(16). Mükemmel güvenirlikten sapmalar "ölçüm hatası" veya "sınıflandırma hatası"na neden olur; bu da sınıflandırma sonuçlarının hasta bakımı için kullanılabilmesini veya farklı araştırmacıların çalışmalarını karşılaştırmayı güçleştirir (17). Güvenirliğin doğru yorumlanması, etyolojik inme sınıflandırmasında değerlendiriciler arasında anlaşmazlığa neden olan faktörleri anlamayı gerektirir. Anlaşmazlıklar genelde değerlendiricilerin bilgi ve deneyim farklılıklarından kaynaklanır. Alt tipin yüksek güven derecesinde tayin edilebilmesi, ancak hastada belirli bir etyoloji tek potansiyel mekanizma ise mümkündür. Hali hazırdaki tanı teknolojileri aynı anda var olan birden fazla etyolojinin saptanmasına olanak sağladığından, nedensel alt tiplere önemli bir araştırmacı yanlılığına maruzdur. Sınıflandırma sistemlerinin kalitesini belirlemede kullanılan bir diğer unsur "geçerliliktir". Etyolojik inme sınıflandırmasında geçerlilik, inmenin neticelerini tahmin etmede veya tedavi seçiminde sınıflandırmaların işe yarayıp yaramadığını belirtmek için kullanılır. Günümüzde kullanılan etyolojik inme sınıflandırma sistemlerinden (Harvard Stroke Registry, Stroke Data Bank TOAST, Baltimore-Washington System) hiçbirisi yüksek güvenirlilik ve geçerlilik göstermez (9-12,14).

Inmede etyolojik sınıflandırma için iki ana yaklaşım vardır: Fenotipik ve nedensel. Fenotipik alt tipler, ana etyolojik gruplardaki anormal test bulgularının düzenlenmesine dayanarak yapılır. Bu tür sınıflandırma sistemine örnek olarak "Baltimore-Washington, Causative Classification of Stroke System (CCS)" ve ASCO (Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes) verilebilir (1,2,12,13). Fenotipik sistemde hasta birden fazla etyolojik alt tipe ayrılabilir. Örneğin; %50'den fazla tıkanıklığa neden olan karotid stenozu ve atriyal fibrilasyonu olan bir hasta "büyük arter ateroskleroza + kardiyak embolizm" olarak sınıflandırılır. Fenotipik sınıflandırmada, pozitif test bulguları arasında değiş-tokuş olmaz, dolayısıyla istemsiz bir bilgi kaybı söz konusu değildir. Fenotipik alt tiplere, etyolojik alt tipler arasındaki etkileşimleri çalışma olanağı sağlar, büyük çaplı epidemiyolojik ve genetik çalışmalarda hasta seçimini ve idari amaçlı kodlamayı kolaylaştırır. Fenotipik sınıflandırmanın temelinde yatan fikir çok değerli olmasına rağmen önemli bir problemi vardır: İnme hastalarını çok sayıda kategorilere ayırır. Örneğin; her bir etyolojiyi dört olası durumda (majör, minör, yok, bilinmiyor) tanımlayan dört etyolojik kategorili bir fenotipik sistem, olası 256 alt tiplere sonuçlanır (4<sup>4</sup>). Neticede bu durum fenotipik yaklaşımın pek çok klinik araştırmada kullanılmasını kısıtlar.

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

TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment System) ve CCS nedensel sistemlerin örneklerindedir (1,2,11). Nedensel alt tipin belirlenmesi, fenotipik sınıflandırmanın tersine, iskemik inme değerlendirmesinde bulguların özellikleri, vasküler risk faktörleri ve tanısal test sonuçları gibi pek çok farklı özelliği bütünleştirmeyi gerektiren bir karar verme sürecidir. Örneğin; atriyal fibrilasyon ve ciddi karotid stenozu bulunan bir hastada, stenotik arterle aynı taraf hemisferde farklı yaşlarda birden fazla infarkt tespit edilmesi altta yatan mekanizmanın daha yüksek olasılıkla "büyük arter ateroskerozu" olduğunu işaret eder.

### GÜNÜMÜZDE KULLANILAN ETYOLOJİK SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

Makalenin bu bölümünde modern ve sık kullanılan sınıflandırma sistemleri ile ilgili temel bilgilere yer verilecektir (18).

#### TOAST Sistemi

TOAST sistemi akut iskemik inmede heparinoid tedavisini test eden bir çalışmada kullanılmak üzere 1990'lı yılların başında geliştirilmiştir (11). Sistem temelde klinik özelliklere dayanır fakat bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, transtorasik ekokardiyografi, ekstrakraniyal karotid ultrason ve eğer varsa serebral anjiyografi bulgularını da kullanır. TOAST sistemi beş ana alt tipten oluşur: "Büyük arter ateroskerozu", "kardiyak embolizm", "küçük damar tıkanıklığı", "saptanmış başka bir sebepten kaynaklanan inme" ve "sebebi saptanamamış inme". İlk dört kategori için iki olası durum söz konusudur (olası/yüksek risk veya mümkün/düşük risk), en son kategori ise "nedeni bilinmeyen grup", "iki veya daha fazla potansiyel sebebi olan grup" ve "tanıya yönelik araştırmaların yetersiz olduğu grup" şeklinde üçe ayrılmıştır. Bu kategoriler 11 alt tipli bir sistem oluşturur.

Daha önceki sınıflandırma sistemleri ile karşılaştırıldığında, TOAST sistemi alt tip belirlenmesi için daha objektif ölçütler kullanır (8-10,14). Büyük arter ateroskerozu teşhisi koyabilmek için %50'den fazla stenoza neden olan aterosklerotik lezyonun vasküler görüntüleme delili olması gerekir. Laküner infarkt tanısı beyin görüntülemesindeki iskemik lezyonun büyüklüğü (1.5 cm çapından büyük) ve yeri (beyin sapı, subkortikal beyaz cevher) ile teyit edilir. Ayrıca, bu sınıflandırma sistemi tanısal araştırmaların kapsamlılık derecesini alt tiplendirmeye dahil eder; "olası" alt tip, ancak tanısal değerlendirmeler diğer etyolojileri dışarsa konur. Eğer bir alt tipe ait delil varsa fakat diğer alt tipler için tanısal testler yapılmamışsa "mümkün" tanısı konur.

Yaklaşık 20 yıldır "nihai standart" sınıflandırma sistemi olarak kullanılmasına rağmen, geçen zamanda TOAST sisteminin önemli kısıtlamaları olduğu ortaya çıkmıştır. TOAST sistemi birden fazla etyolojisi olan hastaları ayrı bir sı-

nıfa ayırır (iki veya daha fazla sebep ya da sınıflandırılmayanlar). Bu yaklaşım diğer etyolojik sınıflardaki doğruluğu artırmak amacıyla yapılmış olsa da, günümüz inme testleri ile sıklıkla birden fazla olası etyoloji saptanması nedeniyle inme hastalarının yaklaşık yarısı "sınıflandırılmayan" grubuna dahil edilir (1,2,19,20). Ayrıca, TOAST sisteminde "yetersiz araştırma" tanımının muğlak olması, alt tip belirlenmede değerlendiriciler arası uyumsuzluğa neden olur. Rutin klinik uygulamalarda pozitif bir test bulgusu elde edildiğinde tanısal araştırmalar genelde durdurulduğundan, TOAST sisteminde etyolojik alt tipler sıklıkla düşük güvenlik seviyesinde (mümkün) tayin edilir. Alt tip tayin kararı yayınlanmış TOAST kurallarına göre değil de, değerlendiricilerin kişisel fikirlerine göre yapılırsa, "sınıflandırılmamış" ve "mümkün" gruplarında azalma görülür fakat buna karşı güvenilirlik azalır. Orijinal TOAST yayınında rapor edilen yüksek değerlendiriciler arası güvenilirliğe rağmen, bağımsız araştırmacıların yaptığı takip eden çalışmalarda TOAST sisteminin güvenilirliği orta-düşük derecede, kappa değerleri 0.42-0.54 arası bulunmuştur (11,21-25).

#### CCS Sistemi

CCS, TOAST'ın ana kısıtlamalarını aşmak için tasarlanmıştır. Temel amaç "sınıflandırılmayan" ve "yetersiz araştırma" kategorilerini şişirmeden yüksek güvenilirliğe ulaşmaktır. Bu amaca ulaşmak için CCS iyi tanımlanmış, kolaylıkla tekrarlanabilir ve tamamıyla kanıta dayalı bir altyapı oluşturur (2). CCS, günümüz tanısal inme değerlendirmesinde kullanılan en ileri teknolojileri (difüzyon ağırlıklı görüntüleme, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, ekstra ve intrakraniyal arterlerin BT ve MR anjiyosu, transtorasik ve transözefageal ekokardiyo ve Holter) değerlendirmeye dahil eder.

CCS inme etyolojilerini ve bunları destekleyen delillerin gücünü analitik olarak tartma üzerine kurulu tamamen otomatize bir sistemdir. CCS programı hem nedensel hem de fenotipik alt tipleri belirlenmede kullanılır. Bu internet kökenli programa, akademik kullanımlar için ücretsiz olarak "<http://ccs.mgh.harvard.edu>" adresinden ulaşılabilir. Otomatize edilmiş CCS, inme ile ilgili özellikleri yorumlarken değerlendiriciler arası değişkenliği kısıtlamak, veri girişinde tutarlılık sağlamak ve dolayısıyla inme sınıflandırmasında değerlendiriciler arası güvenilirliği artırmak amacını güder. CCS sisteminin güvenilirliği çok sayıda çalışma ile incelenmiş ve "yüksek" olarak belirlenmiştir (kappa= 0.80-0.90) (1,2,26). Bu güvenilirlik çalışmalarında "sınıflandırılmayan" grubuna (birden fazla etyoloji) dahil edilen hastaların yüzdesi %0-12 arasında bulunmuştur.

CCS iskemik inmeyi, tıpkı TOAST sistemi gibi, ana etyolojik gruplara ayırır. Fakat, alt tiplerin tanımları TOAST'inkilerden biraz farklıdır: Büyük arter ateroskerozu, klinik olarak ilgili ekstrakraniyal veya intrakraniyal arterlerde ateroskerozdan kaynaklanan oklüziv veya stenotik

(çapta %50'den fazla azalma, %50'den az azalma ile birlikte plakta ülser ya da tromboz veya akut laküner infarktın olduğu bölgeyi besleyen penetran arterin orijininde protrude plak) vasküler hastalık olarak tanımlanır. Embolinin kardiyak kaynakları, nesnel bir %2'lik primer inme risk eşiği kullanılarak, yüksek ve düşük risk alt tiplerine ayrılır. Küçük damar hastalığı tanısı, bazal veya beyin sapı penetran arter bölgelerinde, penetran arterin çıktığı yerdeki ana arterde patoloji (örn. fokal aterom, ana damar diseksiyonu, vaskülit, vazospazm) olmadan, 20 mm'den daha küçük çaplı ve klinik olarak uyumlu tek bir akut infarkta ait görüntüleme bulgusu olduğunda düşünülür. TOAST sisteminde olduğu gibi, CCS'deki "sebebi saptanmamış" grup alt gruplara ayrılır: "Nedeni bilinmeyen", "yeteri kadar araştırılmamış", "sınıflandırılmamış (birden fazla etiyojii)" ve "kriptojenik embolizm". En son grup (kriptojenik embolizm), normal gözükken bir arterde ani sona erme (cut-off) veya daha önceden tıkalı olan bir arterin tamamen rekanalizasyonuna ait anjiyografik bulgusu olan hastaları saptamayı amaçlayan yeni bir sınıftır. Bu hastaların farklı sınıfa ayrılması araştırmacıların yeni emboli kaynaklarını daha arıtılmış popülasyonlarda çalışabilmesini sağlayacaktır.

CCS'deki ana alt tipler nedensel kanıtın ağırlığına göre üç derecede tanımlanmıştır: "Bariz", "olası" ve "mümkün". Nedensel kanıtın ağırlığı, her bir nedenle ilişkilendirilen primer inme riski rakamsal tahminlerine göre belirlenir. Bu risk tahminleri kullanılarak farklı inme mekanizmaları büyükten küçüğe sıralandırılır ve böylece en olası inme nedeni bulunmaya çalışılır. Bir etiyojii, ancak eğer yüksek inme riski taşıyan tek potansiyel mekanizma ise "bariz" tanımını alır (örn. atriyal fibrilasyon). Eğer inmenin nedeni düşük veya belirsiz risk taşıyan bir bozukluk ise (örn. patent foramen ovale), mekanizma "mümkün" olarak sınıflandırılır. Birden fazla bariz etiyojii varsa, "olası" inme mekanizması saptanır. Bunun için etiyojilerden birini daha yüksek oranda inme sebebi yapabilecek klinik ve laboratuvar özelliklerin varlığına bakılır. Örneğin; büyük arter ateroskleroza için ipsilateral internal "watershed" sahada infarktlar olması, kardiyoaortik emboli için her iki ön veya her iki ön ve arka dolaşımında birden fazla akut infarkt olması ve küçük damar hastalığı için bir önceki hafta içerisinde tekrarlayan stereotipik laküner geçici iskemik ataklar olması nedensel ilişkinin gücünü belirlemede kullanılan "olası" kriterlerdir.

CCS, nedensel ilişkiler arasındaki kesinliği belirlerken tanısal değerlendirmenin kapsamlılık derecesini de göz önünde bulundurur. Eksik tanısal testin alt tip sınıflandırmasındaki etkisi, diğer tanısal test bulgularına ve klinik inme özelliklerine bağlı olarak her bir hasta için ayrı ayrı belirlenir. Örneğin; ekokardiyografi yapılmaması atriyal fibrilasyonu olan bir hastada (kardiyoaortik embolizm) alt tipi değiştirmez, büyük arter ateroskleroza olan hastada gü-

venlik seviyesini düşürür (bariz yerine muhtemel büyük arter ateroskleroza) ve büyük arter ateroskleroza ile birlikte eş zamanlı sistemik emboli bulguları olan hastada büyük arter aterosklozusunun neden olarak belirlenmesini engeller (yetersiz değerlendirme).

### ASCO Sistemi

ASCO, inme hastalarını etiyojik karakteristiklerinin bileşimine göre sınıflandıran tipik bir fenotipik sistemdir (13). Alt tip tanımları subjektif kriterler ile birlikte uzman görüşüne dayanır ve diğer sistemlerinkinden biraz farklıdır. Aterotrombozun tanısı klinik olarak uyumlu arterde %70'ten fazla stenoz veya %70'ten az stenozla birlikte lümenal tromboz veya aortik yayda hareketli trombus varsa düşünülür. Küçük damar hastalığının kesin tanısı için çapı 15 mm'den küçük bir infarktın gösterilmesiyle birlikte eski laküner infarkt varlığı veya yakın geçmişte tekrarlayan benzer geçici iskemik atakların varlığı gereklidir. Kardiyak emboli kaynakları, göreceli olarak değişik risk gruplarına ayrılır. Bu sistem iskemik inmeyi toplam 625 fenotipik kategoriye ayırır.

ASCO sisteminin en önemli özelliği alt tipleri tanısal değerlendirmenin kalitesine göre derecelendirmesidir: 0, tanısal testler hiçbir anormallik göstermez; 1, nihai standart bir test ile kesin nedenin doğrudan gösterilmesi; 2, mükkemmel olmayan duyarlılık ve özgüllüğe sahip testlerle kesin olmayan nedenin varlığının saptanması; 3, eşlik eden patolojinin olduğu fakat inmenin doğrudan bir sebebi olmadığı durumlar; 9, belirli bir alt tip için uygun tanısal testlerin yapılmamış olduğu durumlar. ASCO sistemine göre, büyük arter ateroskleroza, atriyal fibrilasyonu ve laküner infarktı olan bir hasta "büyük arter ateroskleroza + küçük damar hastalığı + kardiyak emboli" (ya da A1-S1-C1-00) olarak sınıflandırılır.

ASCO sistemi, inme ile nedensel bağlantı gösterme zorunluluğu aramaksızın bazı inme özelliklerini (örn. lökoaraiyozis, kronik mikrokanamalar, Virchow-Robin aralığı ve klinik olarak ilgisiz aterosklerotik hastalık) değerlendirmeye dahil eder. Vasküler hastalığın kökenleri ile ilişkili faktörlerin göz önüne alınması, fenotipin altta yatan sebepten daha önemli olduğu büyük çaplı çalışmalara hasta seçiminde kolaylık sağlar. Örneğin; küçük damar hastalığının genetik belirleyicilerini araştıran bir çalışmada, inmeye laküner olmayan mekanizmalar yol açmış olsa bile, lökoaraiyozisi olan hastaları dahil etmek gerekçelendirilebilir. Nedensellik ilişkisi taşımayan eş zamanlı bozukluklar inme hastalarında oldukça sık görülür. Bu bozuklukların kategoriler arası ayırt edici özellikleri kısıtlıdır. Aksine, tanımlardaki muğlaklıklar sebebiyle değerlendiriciler arası uyumsuzluğa neden olabilirler. Eş zamanlı özellikleri sisteme dahil etmenin, sınıflandırma sisteminin geçerliliği ve güvenilirliği üzerine etkisi ancak zamanla öğrenilebilecektir. ASCO sisteminin güvenilirliği henüz bilinmemektedir.

## SONUÇ

Etyolojik sınıflandırma sistemleri inmenin etyopatogenetik yapısını anlamak için önemli bilgiler içerir. TOAST sistemi yaklaşık 20 yıldır nedensel alt tipi belirleme amacıyla kullanılan bir araçtır. Güvenirliğinin orta derecede olması problem teşkil etmektedir. CCS sistemi nedensel alt tipleri analitik, objektif ve kanıta dayalı olarak yüksek güvenlikle belirleyen otomatize bir sistemdir. CCS ve ASCO sistemleri hastaların fenotipik özelliklerine göre sınıflandırılmasına olanak sağlar. Mevcut sistemlere göre belirlenen inme alt tiplerinin inmenin klinik takibinde, özellikle de tedavi kararlarına yardım edebilmede ne kadar kullanışlı olduğunu anlayabilmek için daha ayrıntılı çalışmalara gerek vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
2. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke system. *Stroke* 2007;38:2979-84.
3. Virchow RLK. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt: Meidinger Sohn & Co, 1856:219-732.
4. Virchow RLK. Ueber die acute Entzündung der Arterien. *Archiv Pathologie Anatomie* 1847;1:272-378.
5. Durand-Fardel CLM. *Traité du ramollissement du cerveau*. Paris: J.B. Baillie`re, 1843.
6. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954;267:994-6.
7. Dalsgaard-Nielsen T. Survey of 1000 cases of apoplexia cerebri. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1955;30:169-85.
8. [No authors listed]. A classification and outline of cerebrovascular diseases. *Neurology* 1958;8:395-434.
9. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;28:754-62.
10. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: The NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.
11. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
12. Johnson CJ, Kittner SJ, McCarter RJ, Sloan MA, Stern BJ, Buchholz D, et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke* 1995;26:46-51.
13. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502-8.
14. Mohr JP, Barnett HJM. *Classification of ischemic strokes. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1986:281.
15. Hajat C, Coshall C, Rudd AG, Patel M, Bhalla A, Howard R, et al. The inter- and intraobserver reliabilities of a new classification system for ischaemic stroke: The South London Stroke Register. *J Neurol Sci* 2001;190:79-85.
16. Chmura Kraemer H, Periyakoil VS, Noda A. Kappa coefficients in medical research. *Stat Med* 2002;21:2109-29.
17. Choi SC, Clifton GL, Marmarou A, Miller ER. Misclassification and treatment effect on primary outcome measures in clinical trials of severe neurotrauma. *J Neurotrauma* 2002;19:17-22.
18. Ay H. Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:14-20.
19. Comess KA, DeRook FA, Beach KW, Lytle NJ, Golby AJ, Albers GW. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1598-603.
20. Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L, Balboa O. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke* 2003;34:1404-9.
21. Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP Jr, Clarke W, Kappelle LJ, Woolson RF. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke: implications for clinical trials. The TOAST Investigators. *Neurology* 1993;43:1021-7.
22. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chikluri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke* 2001;32:1091-8.
23. Atiya M, Kurth T, Berger K, Buring JE, Kase CS. Interobserver agreement in the classification of stroke in the women's health study. *Stroke* 2003;34:565-7.
24. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, Brown WM, Case LD, Kissela BM, et al. Interobserver agreement in the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:266-72.
25. Selvarajah JR, Glaves M, Wainwright J, Jha A, Vail A, Tyrrell PJ. Classification of minor stroke: intra- and inter-observer reliability. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:209-14.
26. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology* 2010;75:1277-84.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hakan Ay

13<sup>th</sup> Street, CNY149-2301 Massachusetts General Hospital  
02129 Boston, MA/United States of America

**E-posta:** hay@partners.org

geliş tarihi/received 28/12/2010

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 01/01/2011