

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

ORIGINAL ARTICLE

**AKUT İSKEMİK İNMEDE SERUM ALBUMİN, BİLİRUBİN VE PALBI SKORU VE
İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİYE YANIT**

Mehmet Yasir PEKTEZEL, Ethem Murat ARSAVA, Mehmet Akif TOPÇUOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut iskemik inmede intravenöz (IV) trombolitik tedaviye yanıtın öngörülebilmesi bağlamında faydalı olabilecek kan belirteci arayışı sürmektedir. Aday belirteçler arasında yer alan albumin, total bilirubin ve PALBI ("Platelet-Albumin-Bilirubin") skorunun konumu tarafımızca araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sadece IV doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile tedavi edilmiş 156 olguda (Yaş: 70±13 yıl; Kadın %58; NIHSS geliş: 13±5,8) tedavi öncesi ve sonrası 24. saatte ölçülen serum albumin, total bilirubin düzeyi ve PALBI skorunun tPA'ya yanıtın pozitif (NIHSS azalması dörtten fazla veya skor sıfır) ve dramatik (NIHSS azalımı 8 veya daha fazla veya skor 1 veya sıfır), üçüncü ay fonksiyonel sonlanımın iyi (modifiye Rankin skoru-mRS ≤2) veya çok iyi (mRS≤1) olması ve semptomatik post-tPA intrakranial kanama gelişimi ile olan ilişkisi belirlenmiştir.

BULGULAR: Tedavi öncesi ve sonrası serum albumin ve bilirubin düzeyi ile PALBI skoru, IV tPA'ya pozitif (%51) veya dramatik (%29) cevap, semptomatik kanama (%6,4), IV tPA'ya bağlı kanama (%25,6) üçüncü ay iyi (%49,4) ve çok iyi (%34) fonksiyonel sonuç üzerinde etki yapmamıştır. 24. saat total bilirubin düzeyinin çok iyi fonksiyonel sonlanım (Beta=-0,039, p=0,148) ve herhangi derecede tPA ilişkili kanama (Beta=0,029, p=0,161) ve tedavi sonrası albumin seviyesinin tPA ilişkili kanama (semptomatik kanama değil, Beta=0,107, p=0,047) ile ters orantılı olma eğilimi yaş ve NIHSS ile düzeltilince kaybolmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akut iskemik inmede ilk 24 saat içindeki serum albumin ve bilirubin düzeyi ile PALBI skorunun IV tPA tedavisinin etki veya yan etkisi profilini modifiye edici etkisi yoktur.

Anahtar Sözcükler: Akut iskemik inme, trombolitik, albumin, nütrisyon, bilirubin, nöroproteksiyon, karaciğer.

SERUM ALBUMIN, BİLİRUBİN AND PALBI SCORE AND RESPONSE TO

INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

INTRODUCTION: The search for a high utility blood marker in the context of predicting the response to intravenous (IV) thrombolytic therapy in acute ischemic stroke continues. The position of albumin, total bilirubin and PALBI ("Platelet-Albumin-Bilirubin") encountered among the candidate markers has been investigated herein.

METHODS: In a total 156 acute ischemic stroke cases treated with "only" IV tissue plasminogen activator (tPA) (Age: 70 ± 13; Female 58%; NIHSS at admission: 13 ± 5.8), serum levels of albumin and total bilirubin and PALBI score determined before and twenty-four after IV tPA administration to determine their connection to the positive (NIHSS reduction greater than 4 or score becoming 0) and dramatic (NIHSS reduction 8 or more, or score down to 1 or zero) response to tPA, third month good (mRS ≤2) or very good (mRS≤1) functional outcome; and development of symptomatic post-tPA intracranial hemorrhagic transformation was determined.

RESULTS: Serum albumin and bilirubin level and PALBI score determined before and after treatment had no effect on positive (51%) or dramatic (29%) response to IV tPA, symptomatic cerebral hemorrhagic transformation (6.4%), any

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye, Ankara.

Telefon: 0 312 305 18 06

E-posta: matopcuoglu@yahoo.com

Geliş Tarihi: 10.04.2020

Kabul Tarihi: 15.06.2020

Tüm yazarlar ORCID ID: Mehmet Yasir Pektezeli 0000-0003-1619-2759, Ethem Murat ArsaVA 0000-0002-6527-4139, Mehmet Akif Topcuoglu 0000-0002-7267-1431

Bu makale şu şekilde atf edilmelidir: Pektezeli MY, ArsaVA EM, Topçuoğlu MA. Akut iskemik inmede serum albumin, bilirubin ve PALBI skoru ve intravenöz trombolitik tedaviye yanıt. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2020; 26(2): 157-161. doi: 10.5505/tbdhd.2020.59320

type tPA-related cerebral hemorrhagic changes (25.6%), good (49.4%) and very good (34%) functional outcome in the third month. The tendency of inverse proportion between 24-hour total bilirubin level and very good functional outcome (Beta = -0.039, p = 0.148) and any degree of tPA-related cerebral hemorrhagic transformation (Beta = 0.029, p = 0.161), along with 24th hour serum albumin level and tPA-related any, but not symptomatic, cerebral hemorrhagic transformation (Beta = 0.107, p = 0.047) was disappeared or marginalized when corrected by age and NIHSS. DISCUSSION AND CONCLUSION: In acute ischemic stroke, serum albumin and bilirubin levels measured within the first 24 hours and PALBI score have no modifying role on "effect" and "side-effect" profile of IV tPA therapy.

Keywords: Acute ischemic stroke, thrombolytic, albumin, nutrition, bilirubin, neuroprotection, liver.

GİRİŞ VE AMAÇ

Serum albümin düzeyi ve bilirubin konsantrasyonunun iskemik inme riski (1-3), etyoloji (1,4,5) ve akut iskemik inme sonrası prognoz (3,6-9) tayininde faydası olabileceğine dair epeyce çalışma bulunmaktadır. Serum albümin ve bilirubin konsantrasyonunun intravenöz (IV) doku plazminojen aktivatörü (tPA) veya trombektomi uygulamasının klinik sonuçları modifiye etme potansiyeline dair çalışmalar ise oldukça azdır (10,11). Ancak, bu az sayıdaki çalışmada IV tPA sonrası semptomatik kanama oranlarında artış (10), trombektomi sonrası hemorajik transformasyon artışı ve düşük fonksiyonel yanıt (11) gibi kritik sonuçları haber verebileceği iddia edilmiştir. Bu parametrelerden üçünün dahil edilmesiyle türetilmiş olan ve hemen tamamen bugüne değin sadece hepatoselüler karsinomada prognostik belirteç olarak test edilmiş olan PALBI ("Platelet-Albümin-Bilirubin") skoru (12,13) akut iskemik inmede prognozifikasyon amacıyla kullanılmamıştır. Bu çalışmada PALBI skorunun ve içerdiği parametrelerin akut iskemik inmede IV tPA etkisini modifiye etme veya gösterme potansiyelini araştırmış oluyoruz.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yapılmış, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 2019/08-43, Tarih: 07.03.2019).

Hacettepe Üniversitesi prospektif inme veri bankasına son 8 yılda dahil edilen, sadece IV tPA ile tedavi edilmiş, tedavi öncesi ve sonrası 24. saatte serum albümin ve bilirubin düzeyi ve trombosit sayısı bulunan 156 hasta dahil edilmiştir. Veri bankasının hasta toplama ve sınıflama sistemi önceki yayınlarımızda bulunabilir (14-16).

Hastalardan tedavi öncesi ve takiben 24. saatte serum albümin, bilirubin, trombosit sayısı ölçümleri belirlenmiştir. Bunlardan yararlanarak PALBI skoru formülünden hesaplanmıştır:

PALBI skoru= $2,02 \times \log_{10}\text{bilirubin} - 0,37 \times (\log_{10}\text{bilirubin})^2 - 0,04 \times \text{albümin} - 3,48 \times \log_{10}\text{platelet} + 1,01 \times (\log_{10}\text{platelet})^2$.

PALBI için albümin "gram/L", bilirubin microgram/L ve trombosit sayısı ise $10^3/\text{mikroL}$ olarak formüle konulur. Bu çalışmada hepatoselüler karsinoma için tarif edilmiş olan PALBI gradientleri hesaplanmamıştır (12).

Her hastadan tedavi öncesi ve sonrası Amerikan Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (İngilizcesinin akronimi NIHSS) skoru, hastanede kalış süresi ve üçüncü ay modifiye Rankin skalası (mRS) tayin edilmiştir (17,18). tPA etkisi NIHSS'da dörtten fazla düzelmiş veya skor sıfır olmuş ise "pozitif", 8 veya daha fazla düzelmiş veya skor 1 veya daha az olmuş ise "dramatik" olarak kodlanmıştır. "İyi" fonksiyonel sonlanım üçüncü ay mRS ≤ 2 ve "çok iyi" klinik sonlanım da mRS ≤ 1 olarak kabul edilmiştir (14,16). "Semptomatik post-tPA intrakranial kanama" takip CT (24. Saat)'de Fiorelli parenkimal hemoraji tip-2, ve "herhangi post-tPA kanama" ise diğer tipler dahil olmak üzere her türlü hemoraji varlığında işaretlenmiştir (19).

İstatistiksel Analiz: Değerler yerine göre "ortalama \pm standart sapma", "ortanca \pm çeyrekler arası uzaklık" veya "yüzde" olarak verildi. Dağılım normalliği Shapiro-Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile belirlendikten sonra nümerik değerler için Student-t veya Man Whitney-u, kategorik değişkenler için ki-kare veya exact test yapıldı. tPA yanıtı, prognoz ve kanama sonlanımları için çeşitli lojistik deneysel modelleri üretilerek çalışılan faktörlerin etkisi araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri daima " $p < 0,05$ " olarak alındı. İşlemler için SPSS® for Windows® istatistik paket programı (versiyon 22) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 156 olgunun (Yaş: 70 ± 13 ; Kadın %58; NIHSS geliş: $13 \pm 5,8$) 80'i (%51) IV tPA'ya "pozitif" yanıt verirken, 45'inde (%29) yanıt "çok iyi" kategorisindedir. Üçüncü ay "iyi" fonksiyonel sonuç (mRS 0-2) %49,4 ve "çok iyi" sonuç %34 olguda görülmüştür. IV tPA'ya bağlı "herhangi bir kanama" sıklığı %25,6 iken "semptomatik PH-tip2 kanama" gelişmesi %6,4'dür.

IV tPA tedavisine pozitif yanıt kapı iğne zamanı kısalığı ($p=0,008$), mükemmel yanıt ise CT anjiyografide oklüzyon olmaması ($p=0,003$) ve kadın cinsiyet ile artma göstermiştir. Tedavi öncesi ve sonrası albümin, bilirubin ve PALBI değerleri IV tPA'ya 24. saatte elde edilen bu yanıtı modifiye etmemiştir (Tablo I).

Üçüncü ay çok iyi fonksiyonel durum (mRS 0-1) genç yaş ($p<0,001$), düşük NIHSS ($p=0,003$) ve CT anjiyografi'de oklüzyon olmaması ile ($p=0,089$) ilişkili görünür iken çalışılan parametrelerden 24. saat total bilirubin düzeyinin çok iyi prognoz ile ters orantılı olma eğilimi göstermiş olduğu dikkatimizi çekti ($p=0,055$, Tablo II). Ancak, yaş ve NIHSS ile düzeltilince bu olası etki kaybolmuştur (Beta=-0,039, $p=0,148$). Üçüncü ay iyi prognoz (mRS 0-2) ise genç yaş ($p=0,003$), tedavi öncesi düşük NIHSS ($p<0,001$), major damar oklüzyonu olmaması ($p<0,001$) veya hiçbir oklüzyon olmaması ($p=0,022$) ile artma göstermiştir. Tedavi öncesi veya sonrası albümin, bilirubin veya PALBI skorunun prognoz üzerinde hiçbir etkisi gözlenmemiştir (Tablo II).

Herhangi bir kan parametresi semptomatik kanama gelişimi ile bağlantılı bulunmamıştır. Tedavi sonrası Albümin (yaklaşık 2 gr/L kadar) ve total bilirubin (yaklaşık 2,5 $\mu\text{gr/L}$) fazlalığı ile total post-tPA kanamalar ile bağlantılı görünse de (p değeri sırası ile 0,019 ve 0,056) NIHSS ve vasküler statusa göre regresyon modellemesinde düzeltilince ya kaybolmuş (Bilirubin için beta=0,029, $p=0,161$) ya da marjinalleşmiştir (Albümin için Beta=0,107, $p=0,047$) (Tablo III).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut iskemik inmede gelişteki serum albümin düzeyi düşüklüğü kötü fonksiyonel sonlanım ve artmış rekürrens riski ile ilişkilendirilmiştir (6,7). Bu etki dolaylı olarak nütrisyonel status veya inme subtipi ile ilgili olabilir (1,4). Diğer taraftan akut

iskemik inmede serum albümin düzeyi düşüklüğünün IV tPA sonrası semptomatik hemorajik transformasyon artışı için risk yarattığı belirtilmiştir (10). Çalışmamızda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası yirmidördüncü saatte ölçülen serum albümin düzeyinin IV tPA ile tedavi edilen akut inme hastalarında süreçte belirgin bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Akut iskemik inmede serum bilirubin düzeyinin yarattığı risk ve prognostik konumu netleşmemiştir (2). Kan bilirubininin nöroprotektif veya hasarı artırıcı yönleri olduğunun üzerinde durulmuştur (8,20). Muhtemel antioksidan etki kapasitesi nedeniyle yüksek serum bilirubin düzeylerinin aterosklerotik olaylardan koruyuculuğu olduğu düşünülmektedir (3). Akut inmelerde ise yüksek bilirubin düzeyinin kardiyoembolik inme ile bağlantısı olabileceğine dair veriler mevcuttur (5). Çalışmamızda IV tPA öncesi ve 24. saat ölçülen total bilirubin seviyelerinin tedaviye yanıt ve oluşan risk açısından önemi olduğuna dair bir işaret saptanmadı. Oysa literatürde bir çalışma serum bilirubin düzeyi artışının akut iskemik inmede trombektomi sonrası semptomatik hemorajik transformasyon riskini artırdığına dair veri sunmuş idi (11). Başka çalışmalarda da akut iskemik inme olgularında yüksek total, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri daha ağır klinik tablo ve kötü fonksiyonel prognoz ile ilişkilendirilmiştir (9,21,22). Biz bu gözlemlerin trombolitik tedavi uygulanan hastalarda geçerli olduğuna dair bir delil tespit edememiş olduk.

Aynı şekilde daha önce inmede hiç çalışılmamış olan PALBI skorunun da IV tPA uygulanan inme hastalarında beklenti ve sonuçlara bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Akut inmede tanı, tedaviye yanıt, tedavi riskinin tahmini, komplikasyonların ya da kısa ve uzun dönemde fonksiyonel düzelmenin ön görülmesi gibi konularda işe yarar bir serum belirteci arayışı devam etmektedir. Pratik ve kolay hasta başında bakılabilecek bir kan marker'i ile hem tedavinin hızla bireyselleştirilmesi hem de globalde yeni tedavilerinin bulunabilmesi için kritik bir aşama tamamlanmış olacaktır. Bu çalışmamızda serum albümin, bilirubin ve PALBI'nin bu açıdan çok elverişli olmadığını tespit etmiş oluyoruz.

Pektezel ve ark.

Tablo I. IV tPA'ya yanıt.

tPA Yanıtı	Pozitif	Pozitif değil	p	Dramatik	Dramatik değil	p
Yaş	69,01 ± 14,45	70,16 ± 12,25	0,595	70 ± 15,36	69,4 ± 12,58	0,800
Kadın cinsiyet	%61	%54	0,356	%71	%52	0,033
Tedavi öncesi NIHSS	12,75 ± 5,6	13,3 ± 6,06	0,555	12,62 ± 5,84	13,18 ± 5,82	0,589
Kapı-igne zamanı	153,93 ± 56,79	180,03 ± 65,09	0,008	167,07 ± 70,26	166,47 ± 58,92	0,957
Major damar oklüzyonu var	%44	%49	0,537	%40	%49	0,326
CT anjiyografide oklüzyon yok	%25	%16	0,154	%36	%15	0,003
Pre-tPA albümin	39,02 ± 4,08	39,1 ± 3,7	0,892	38,43 ± 3,76	39,31 ± 3,92	0,202
Pre-tPA total bilirubin	9,8 ± 4,79	10,06 ± 5,12	0,746	9,33 ± 4,03	10,16 ± 5,26	0,343
Pre-tPA trombosit	229,2 ± 78,08	229,83 ± 77,28	0,960	235,64 ± 79,78	227,02 ± 76,7	0,530
Pre-tPA PALBI	-2,57 ± 0,46	-2,59 ± 0,38	0,758	-2,52 ± 0,52	-2,61 ± 0,38	0,255
Post-tPA albümin	36,48 ± 4,1	36,99 ± 4,3	0,448	36,03 ± 3,91	37,01 ± 4,29	0,188
Post-tPA bilirubin	13,3 ± 6,98	14,73 ± 7,99	0,233	12,72 ± 6,07	14,51 ± 7,97	0,178
Post-tPA trombosit	213,61 ± 70,73	220,43 ± 67,03	0,538	219,67 ± 70,49	215,83 ± 68,42	0,753
Post-tPA PALBI	-2,39 ± 0,36	-2,32 ± 0,3	0,215	-2,37 ± 0,38	-2,35 ± 0,31	0,756

Not: Kısaltmalar için metne bakınız.

Tablo II. Üçüncü ay fonksiyonel sonlanım.

Modifiye Rankin Skoru	mRS 0-1	mRS 2-6	p	mRS 0-2	mRS 3-6	p
Yaş	64,42 ± 14,96	72,29 ± 11,74	<0,001	66,44 ± 14,81	72,71 ± 11,13	0,003
Kadın cinsiyet	%59	%56	0,794	%56	%58	0,754
Tedavi öncesi NIHSS	11,11 ± 5,81	13,99 ± 5,59	0,003	10,79 ± 5,32	15,18 ± 5,47	0,000
Kapı-igne zamanı	164,98 ± 65,28	167,2 ± 60,68	0,833	166,99 ± 63,71	165,92 ± 60,86	0,915
Major damar oklüzyonu var	%38	%52	0,104	%33	%61	<0,001
CT anjiyografide oklüzyon yok	%28	%16	0,089	%27	%13	0,022
Pre-tPA albümin	39,61 ± 4,07	38,81 ± 3,77	0,224	39,54 ± 3,85	38,64 ± 3,89	0,146
Pre-tPA total bilirubin	9,37 ± 4,97	10,06 ± 4,69	0,390	9,83 ± 5,02	9,83 ± 4,57	1,000
Pre-tPA trombosit	230,92 ± 70,86	228,95 ± 80,81	0,881	222,53 ± 67,19	236,53 ± 85,97	0,260
Pre-tPA PALBI	-2,65 ± 0,35	-2,55 ± 0,45	0,177	-2,61 ± 0,47	-2,56 ± 0,37	0,488
Post-tPA albümin	36,7 ± 4,79	36,75 ± 3,87	0,951	36,79 ± 4,37	36,67 ± 4,04	0,857
Post-tPA bilirubin	12,36 ± 5,96	14,78 ± 8,05	0,055	13,68 ± 6,71	14,22 ± 8,19	0,650
Post-tPA trombosit	215,34 ± 60,11	217,83 ± 73,12	0,831	209,7 ± 57,05	224,09 ± 78,29	0,192
Post-tPA PALBI	-2,41 ± 0,31	-2,33 ± 0,34	0,120	-2,37 ± 0,29	-2,34 ± 0,36	0,521

Not: Kısaltmalar için metne bakınız.

Tablo III. IV tPA sonrası kanama.

tPA ilişkili kanama	Kanama yok	Kanama var	P	Semptomatik kanama yok	Semptomatik kanama var	p
Yaş	69,61 ± 13,94	69,75 ± 12,03	0,956	69,62 ± 13,48	70 ± 13,52	0,932
Kadın cinsiyet	%60	%57	0,732	%50	%58	0,611
Tedavi öncesi NIHSS	12,34 ± 6,06	14,88 ± 4,63	0,017	12,83 ± 5,83	15,4 ± 5,3	0,177
Kapı-igne zamanı	170,76 ± 67,65	152,95 ± 39,93	0,118	167,1 ± 63,05	153 ± 46,56	0,489
Major damar oklüzyonu var	%60	%42	0,066	%60	%46	0,387
CT anjiyografide oklüzyon yok	%8	%24	0,023	%20	%20	0,992
Pre-tPA albümin	38,99 ± 4,07	39,23 ± 3,37	0,738	39,1 ± 3,89	38,35 ± 4,11	0,557
Pre-tPA total bilirubin	9,43 ± 4,7	10,87 ± 4,96	0,101	9,83 ± 4,89	9,3 ± 3,32	0,736
Pre-tPA trombosit	228,75 ± 76,55	231,98 ± 80,68	0,821	228,1 ± 78,47	251,2 ± 57,99	0,363
Pre-tPA PALBI	-2,61 ± 0,44	-2,53 ± 0,34	0,327	-2,59 ± 0,43	-2,51 ± 0,3	0,537
Post-tPA albümin	36,29 ± 4,38	38,09 ± 3,3	0,019	36,75 ± 4,29	36,77 ± 2,45	0,986
Post-tPA bilirubin	13,23 ± 7,18	15,86 ± 8,12	0,056	13,99 ± 7,58	12,62 ± 6,27	0,577
Post-tPA trombosit	216,88 ± 72,06	217,2 ± 59,19	0,980	215,32 ± 69,07	241 ± 63,08	0,255
Post-tPA PALBI	-2,37 ± 0,33	-2,35 ± 0,35	0,755	-2,36 ± 0,33	-2,35 ± 0,4	0,891

Not: Kısaltmalar için metne bakınız.

KAYNAKLAR

- Xu WH, Dong C, Rundek T, et al. Serum albümin levels are associated with cardioembolic and cryptogenic ischemic strokes: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2014; 45(4): 973-978.
- Zhong P, Wu D, Ye X, et al. Association of circulating total bilirubin level with ischemic stroke: a systemic review and meta-analysis of observational evidence. *Ann Transl Med* 2019; 7(14): 335.
- Perlstein TS, Pande RL, Creager MA, et al. Serum total bilirubin level, prevalent stroke, and stroke outcomes: NHANES 1999-2004. *Am J Med* 2008; 121(9): 781-788 e1.
- Babu MS, Kaul S, Dadheech S, et al. Serum albümin levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome. *Nutrition* 2013; 29(6): 872-5.
- Lin SP, Lin PY, Jiang HL, et al. Is serum total bilirubin useful to differentiate cardioembolic stroke from other stroke subtypes? *Neurol Res* 2015; 37(8): 727-731.
- Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Serum albümin level as a predictor of ischemic stroke outcome. *Stroke* 2004; 35(6): e156-8.
- Zhang Q, Lei YX, Wang Q, et al. Serum albümin level is associated with the recurrence of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med* 2016; 34(9): 1812-1816.
- Sagheb Asl E, Taheraghdam A, Rahmani F, et al. Determination of the Predictive Value of Serum Bilirubin in Patients with Ischemic Stroke: A Prospective Descriptive Analytical Study. *Adv Pharm Bull* 2018; 8(4): 715-719.
- Kurzepa J, Bielewicz J, Stelmasiak Z, et al. Serum bilirubin and uric acid levels as the bad prognostic factors in the ischemic stroke. *Int J Neurosci* 2009; 119(12): 2243-2249.
- Che R, Huang X, Zhao W, et al. Low Serum Albümin level as a Predictor of Hemorrhage Transformation after Intravenous Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7776.
- Jian Y, Zhao L, Wang H, et al. Bilirubin: a novel predictor of hemorrhagic transformation and symptomatic intracranial hemorrhage after mechanical thrombectomy. *Neurol Sci* 2019; 41(5): 1-7.
- Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. ALBI and PALBI grade predict survival for HCC across treatment modalities and BCLC stages in the MELD Era. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(4): 879-886.
- Chedid MF, Picon RV, Chedid AD. ALBI and PALBI: Novel Scores for Outcome Prediction of Cirrhotic Outpatients Awaiting Liver Transplantation. *Ann Hepatol* 2018; 17(6): 906-907.
- Pektezel MY, Yilmaz E, Arsava EM, et al. Blood glucose variability during the first 24 hours and prognosis in acute stroke patients treated with IV thrombolysis. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2019; 25(1): 19-25.
- Pektezel MY, Yilmaz E, Arsava EM, Topcuoglu MA. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Response to Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(7): 1853-1859.
- Topcuoglu MA, Arsava EM, Kursun O, Akpinar E, Erbil B. The utility of middle cerebral artery clot density and burden assessment by noncontrast computed tomography in acute ischemic stroke patients treated with thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(2): e85-91.
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2(5): 200-215.
- Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864-870.
- Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30(11): 2280-2284.
- Thakkar M, Edelenbos J, Dore S. Bilirubin and Ischemic Stroke: Rendering the Current Paradigm to Better Understand the Protective Effects of Bilirubin. *Mol Neurobiol* 2019; 56(8): 5483-5496.
- Luo Y, Li J, Zhang J, Xu Y. Elevated bilirubin after acute ischemic stroke linked to the stroke severity. *Int J Dev Neurosci* 2013; 31(7): 634-638.
- Luo Y, Li JW, Lu ZJ, et al. Serum bilirubin after acute ischemic stroke is associated with stroke severity. *Curr Neurovasc Res* 2012; 9(2): 128-132.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 2019/08-43, Tarih: 07.03.2019).

Onam: Çalışma retrospektif olduğu için olgulardan imzalı onam alınmamıştır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: MYP, EMA, MAT. Konsept: MYP, EMA, MAT. Tasarım: MYP, EMA, MAT. Veri Toplama veya İşleme: MYP, EMA, MAT. Analiz veya Yorum: MYP, EMA, MAT. Literatür Taraması: MYP, EMA, MAT. Yazma: MYP, EMA, MAT.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.