

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ANTİHİPERTANSİF TEDAVİ ENDİKASYONU OLMAYAN İSKEMİK STROKE HASTALARINDA PRO BNP VE TROPONİN I SEVİYELERİNİN KISA DÖNEM (14.GÜN) MORTALİTE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERLİLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr.NİLÜFER AYDIN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2018

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ANTİHİPERTANSİF TEDAVİ ENDİKASYONU OLMAYAN İSKEMİK STROKE HASTALARINDA PRO-BNP VE TROPONİN I SEVİYELERİNİN KISA DÖNEM (14.GÜN) MORTALİTE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERLİLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. NİLÜFER AYDIN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. ARZU DENİZBAŞI ALTINOK

İSTANBUL, 2018

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Acil Tıp eğitimi aldığım süre içerisinde deneyimleri ve bilgileri ile bana yol gösteren, eğitimime katkıda bulunan, ayrıca tezimin seçimi, tasarımı ve uygulanması sırasında yardımlarını ve yol göstericiliğini esirgemeyen sayın tez hocam ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Arzu DENİZBAŞI ALTINOK'a, asistanlık eğitimim boyunca emekleri geçen Doç. Dr. Özge Ecmel ONUR'a, Doç. Dr. Haldun AKOĞLU'na, Doç. Dr. Serkan Emre EROĞLU'na, Yard. Doç. Dr. Çiğdem ÖZPOLAT'a, Uzm. Dr. Kerem Ali KABAROĞLU' na, Uzm. Dr. Musa ADANÇ'a, Uzm. Dr. Serhad ÖMERCİKOĞLU'na, Uzm. Dr. Erkman SANRI'ya, Uzm. Dr. Melis EFEOĞLU SAÇAK'a,

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız, asistan arkadaşlarım ve acil çalışanlarına, her konuda desteğini ve sabrını esirgemeyen canım aileme, varlık sebebi annem Hamiyet AYDIN'a ve hayat arkadaşım Burak ÖZDEMİR'e

Sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim…

Dr.Nilüfer AYDIN ÖZDEMİR

İstanbul, 2018

ÖZET

Giriş: İnme gelişen hastaların büyük bir kısmının ilk başvuru ve ilk tedavi başlangıç yeri acil servislerdir. Tetkik ve tedavilerin planlanması ve uygun şekilde sarf edilmesi için hastaların prognozunu öngörebilmek de inmeli hastaya yaklaşımda önemli yer tutmaktadır. İnmede prognozunu belirleyebilmek için serum biyobelirteçleri ile birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada serum Troponin I ve Pro- BNP seviyelerinin kısa dönem (14.gün) mortaliteyi öngörüdürücülüğünün araştırılması amaçlandı

Metod: Progresif gözlemsel bir çalışma düzenledik. Çalışmamıza 18 ay boyunca dışlama kriterleri ile çelişmeyen 134 hastanın 121'ini dahil edildi. Hastalardan rutin alınan kan tetkikleri ile birlikte Pro- BNP ve Troponin I tetkikleri de istendi. 14. gün mortalite incelemeleri ÖBS (Ölüm Bildirim Sistemi) üzerinden yapıldı. Her bir biyobelirteç için ROC eğrileri çizilerek duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu eşik değerler tespit edildi. Bu eşik değerlerdeki her iki biyobelirtecin klinik değerlik ölçütleri hesaplandı.

Sonuçlar: Pro- BNP'nin 14.gün mortalite açısından tanısal değerliliği ROC eğrisi ile değerlendirilmiş olup eğri altında kalan alan (EAA) 0.68 (%95 GA 0.59-0.769) olarak bulunmuştur(p:0.0122). Duyarlıklık ve özgüllüğün en yüksek olduğu Pro- BNP kesit değeri 509 pg/ml olarak belirlenmiştir. Bu değerdeki Pro- BNP'nin duyarlılığı 85.7 (%95 GA: %57.2 - 98.2) ,özgüllüğü 49.5 (%95 GA 39.7-59.4) olarak saptanmıştır. Troponin I değerlerinde iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p:0.1022).

Tartışma: İskemik inmeli hastalarda mortaliteyi öngördürmede çeşitli biyobelirteçler araştırılmaktadır. Çalışmamız sonuçlarına göre yüksek proBNP değerleri ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Bu konuda daha kapsamlı ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla alt gruplar ve altta yatan diğer hastalıklar ile mortaliteyi öngördürmedeki rolü açısından bu kesit değerlerin ilişkisi daha fazla hasta sayılarında incelenebilir.

Anahtar Kelimeler: İskemik İnme**,** Troponin I**,** Pro BNP, Prognoz

ABSTRACT

Introduction and objectives: Emergency departments are the first place to start treatment for most stroke patients. Prognosing patients for planning and proper management of the therapies has an important place in approaching stroke patients. Many studies have been carried out with serum biomarkers especially in terms of prognosis stroke . Our objective, in this study, is to research short term (14th day) mortality prediction of serum Troponin I and Pro- BNP levels.

Method: We organized a progressive observational study. We included 121 of 134 patients in our research from 06.05.2016 for 18 months. In our study, pro-BNP and troponin I requests were added with blood tests routinely taken from patients at the time of application. 14th mortality studies of the patients were made through ÖBS (Death Notification System). The ROC curves were drawn for each biomarker to determinate the highest values of sensivity and spesificity. The clinical severity scores of these biomarkers were calculated.

Results: The value of 14th day mortality was assessed by ROC curve and the area under curve (AUC) was found 0.68 (%95 GA 0.59-0.769). The sensitivity and spesivity of the Pro-BNP treshold value is found to be 509pg/ml. The sensivity of this Pro-BNP values is 85.7 (%95 GA: %57.2 - 98.2) , specifity 49.5 (%95 GA 39.7-59.4). There was no statisticallly significant difference between the two groups in Troponin I values (p:0.1022).

Discussion: Various biomarkers are investigated for prediction of mortality in ischemic stroke patient.According to our study elevated Pro-BNP values are associated with mortality.Further study with larger patient cohorts can be studied regarding the relationship between these treshold, in terms of predicting the mortality, in a more comprehensive study, as well as using subgroup and underlying conditions.

Key words: Ischemic stroke, Troponin I, Pro- BNP, prognosis

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ICA:	Internal Karotid Arter
CCA:	Kommun Karotid Arter
ACA:	a. serebralis anterior
OSA:	a. serebralis media
PCA:	a.serebralis posterior
A.komA:	Anterior Kommunikan Arter
VA:	Vertebral Arter
PİCA:	Posterior İnferior Serebellar Arter
BA:	Baziller Arter
AİCA:	Anterior İnferior Serebellar Arter
P.komA:	Posterior Kommunikan Arter
SAK:	Subaraknoid Kanama
eNOS:	Endotel Nitrik Oksit Sentetaz
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BTA:	Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRA:	Magnetik Rezonans Anjiografi
DSA:	Dijital Substraksiyon Anjiografi
USG:	Ultrasonografi
DM:	Diyabetes Mellitus

GKS:	Glaskow Koma Skoru
mRs:	Modifiye Rankin Skalası
PTC:	Prokalsitonin
CRP:	C-reaktif protein
HgA1c:	Hemoglobin A1c
K+ :	Potasyum
Na+ :	Sodyum
Ca++ :	Kalsiyum
Cl- :	Klor
ATP:	Adenozin Trifosfat
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
ENOS:	Endotel Nitrik Oksit Sentaz
NNOS:	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
ASA:	Asetilsalisilik Asit
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ÖBS:	Ölüm Bildirim Sistemi

İçindekiler

ÖNSÖZ i
GİRİŞ i
ABSTRACT iii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİL ve GRAFİKLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.İnmenin Tanımı 3
2.2.İnme Epidemiyolojisi 3
2.3. Serebrovasküler Anatomi 5
2.4.İnme Patofizyolojisi 8
2.5 İnme Sınıflaması 11
2.5.1 Klinik Sınıflama 11
2.5.2 Etiyolojik Sınıflama 12
2.6 İskemik İnmede Risk Faktörleri 15
2.6.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri 15
2.6.2 DeğiştirilebilirRisk Faktörleri 17
2.7 İskemik İnme Tanısı 23
2.7.1 Anamnez ve Fizik Muayene 24
2.7.2 Laboratuvar tetkikleri 27
2.7.3 Radyolojik Görüntüleme 28
2.8 Akut İskemik İnme Tedavisi 35
2.8.1 Acil Destek Tedavileri 35
2.8.2Rekanalizasyon Tedavileri 36
2.8.3 Sekonder Profilaktik Tedaviler 40
2.9 İnme Komplikasyonları 41
2.10 İnmede Prognoz 41
2.11 İnme ve Biyobelirteçler 44
2.11.1 Pro- BNP 45
2.11.2 Troponin I 47
3. GEREÇ ve YÖNTEM 49
3.1 Dışlama ve Dahil Etme Kriteleri 49

4. İstatiksel Analiz..... 50
5.BULGULAR..... 51
6.TARTIŞMA..... 56
7.KISITLIKLIKLAR..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
8. KAYNAKLAR..... 64

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 . Bamford Klinik İnme Klasifikasyonu.....11

Tablo 2 . TOAST İnme Sınıflaması.....13

Tablo 3 . Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri.....14

Tablo 4 . İskemik inmede diğer nedenler.....15

Tablo 5 . İskemik inme risk faktörleri.....16

Tablo 6 . İskemik inmede ayırıcı tanı.....24

Tablo 7 . Glaskow Koma Skalası.....25

Tablo 8 . NIHSS skorlama skalası.....26

Tablo 9 . Akut iskemik inme şüphesi olan hastalarda tanı yöntemleri.....28

Tablo 10 . Acil serviste inmeye yaklaşımda zamanlama.....29

Tablo 11 . Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre demografik dağılımları...51

Tablo 12 . Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları.....51

Tablo 13 . Çalışmaya alınan hastaların özgeçmişlerine göre dağılımları.....52

Tablo 14 . Hastaların başvuru süreleri ve başvuru anındaki vital parametrelerinin dağılımları.....53

Tablo 15. Mortalite gruplarında pro-BNP ve troponın I parametrelerinin değerleri ve karşılaştırmaları.....53

ŞEKİL ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Serebrovasküler anatomi.....7

Şekil 2. Pro- BNP değerleri ile kısa dönem mortalite sonuçlarının ROC eğrisi.....54

Şekil 3. Kötü sonlanımda Pro- BNP eşik değer analizi.....55

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre inme; vasküler neden dışında görünürde başka bir neden olmadan, aniden yerleşip, fokal veya global serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat veya daha uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilen klinik bir durumdur[1]. İnme iskemik veya hemorajik olarak 2 ana başlıkta incelenir.

Tanım olarak iskemik inme, fokal serebral, spinal veya retinal infarkt sonucu gelişen nörolojik disfonksiyondur[2]. Yalnızca vasküler bir olay sonucunda meydana gelen, travmatik olmayan ve MSS'de hasara neden olan intrakraniyal kanamalar ise hemorajik inme olarak adlandırılır[3]. Global olarak inmelerin %68'i iskemik,%32'si hemorajiktir[4]. İnme dünya çapında 2. en sık ölüm ve 3. en sık sakatlık sebebidir[5]. Yaş, cinsiyet, oluş mekanizması, diğer komorbid hastalıklar ile prognozu değişmektedir. İlk inme sonrası 30 günlük mortalite oranları %16-23 arasında değişmektedir[6].

İnme gelişen hastalarının büyük bir kısmının ilk başvuru ve tedavi başlangıç yeri acil servislerdir. Akut iskemik inmenin acil servisteki tedavisi için dar bir zaman aralığı olduğundan, erken değerlendirme ve tanı çok önemlidir[6]. Bu nedenle inme hastalarında tanı koymada ve prognozu etkileyecek olan temel tedavilerin başlanmasında acil servislerinyeri büyüktür.

İskemik inme grubundaki hastalarda tanısının konabilmesi, ayırıcı tanının yapılabilmesi, prognozun belirlenmesi için belli rutin tetkikler gereklidir. Bunun temel amacı, önemli olabilecek alternatif tanıları dışlamak, eşlik eden ciddi durumları tespit etmek, tedavi seçimini desteklemek ve inmenin akut tıbbi ve nörolojik komplikasyonlarını belirlemektir[7]. İnme tanısının doğrulanması, ağırlıklı olarak görüntülemeye bağlıdır.

Beyin infarktında tanı ve prognoz belirlemede biyobelirteçlerin kullanımı, yaygın kullanıma girmemiştir. Sıklıkla kullanılan belirteçler arasında S100 kalsiyum

bağlayıcı protein B (S100B), glial fibriler asidik protein(GFAP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) bulunmaktadır; ancak bu testlerin hiçbirisi hastane laboratuvarları tarafından akut dönemde karar verilmesini sağlayacak bir hızda rutin olarak ölçülmemektedir ve yalnızca klinik araştırmaların ilgi alanındadır[2].

Biz de çalışmamızda inme için yürütülen kılavuzlarda önerilen tanı ve tedavi basamaklarını yürütürken bu belirteçlerden beyin natriüretik peptid (BNP) ve Troponin I'dan yararlanarak prognozu belirlemeyi amaçladık.

Birincil amacımız, pro BNP ve Troponin I'nın kısa dönem (14.gün) mortalite ile ilişkisi olup olmadığını belirlemek, eğer bir ilişki varsa bu ilişkinin yönü ve büyüklüğünü tayin etmektir.

İkincil amaçlarımız, bu belirteçlerin mortalite ön gördürecek ya da ekarte ettirecek eşik değerlerini tespit etmek ve bu eşik değerlerdeki doğruluklarını birbiriyle karşılaştırmaktır. Bunun için acil serviste değerlendirmesi yapılan ve çalışmaya alınan hastaların kısa dönem mortalitesini gözlemleyebilme amacı ile 14. günde hastalara telefonla arama ile ulaşılmış ve ölüm bildirim sistemi (ÖBS) üzerinden tarama yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnmenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi; "hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması" olarak tanımlamıştır[4].Genel olarak inme, iskemik ve hemorajik olarak 2 ana patoloji ile meydana gelmiştir.

Global olarak inmelerin %68 i iskemik , %32 si hemorajiktir[5]. İskemik inme, fokal serebral, spinal veya retinal infarkt sonucu gelişen nörolojik disfonksiyon vakasıdır[6]. Yalnızca vasküler bir olay sonucunda meydana gelen, travmatik olmayan ve merkezi sinir sisteminde (MSS) hasara neden olan intrakraniyal kanamalar, hemorajik inme olarak adlandırılır[1].

2.2.İnme Epidemiyolojisi

İnme, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ölüm nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır. Altmış yaş üstü popülasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar, dünyada 2. sırada ölüm nedenidir. Sakatlık ve işgücü kaybının ise 1. nedenidir[8]. Dünyada ikinci sırada ölüm nedeni olarak bildirilen serebrovasküler hastalıklar Türkiye'de en sık ölüm nedeni olan dolaşım sistemi hastalık grubu (%39,8) içerisinde %25,2 ile ikinci sıradadır [2, 3].

ABD'de 18 yaşından büyükler için inme prevalans tahminleri; beyazlarda % 2.3, siyahlarda %3.4, Amerika yerlilerinde %5.8 ve Asya orijinlilerde %2 olarak bildirilmiştir[7, 9].ABD'de yeni veya tekrarlayan yıllık inme insidansı 795.000hasta olup, bunların 610.000'i ilk gelişen ve 185.000'i tekrarlayıcı inmedir[10].Erkekler genç yaşlarda kadınlardan daha yüksek inme insidansına sahiptir,fakat ileri yaşlarda

cinsiyet farkı görülmemektedir.75 yaş ve üzerinde ise durum tersine dönmüş olup kadınlardaki insidans daha yüksek görülmüştür[10].

Ülkemizdeki inme ile ilgili en son veriler 2013'te yayımlanan Sağlık Bakanlığı'nın Halk Sağlığı Kurumu ile yürüttüğü Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı çalışmasından edinilen verilerdir. Görülme sıklığı hızla artan kronik hastalıklar, dünyada ölümlerin ve sakatlıkların en önemli sebeplerindendir. 2008 yılında dünya çapında meydana gelen 57 milyon ölümden 36 milyonu yani yaklaşık üçte ikisi; kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, diyabet ve kronik akciğer hastalıklarını içeren bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanmıştır[11]. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) ölüm verileri toplam ölümler içerisinde kalp damar hastalıklarının payının gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Dünyanın her yerinde değişen ve benzeşen yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıkları ile serebrovasküler risk faktörlerininçocukluk çağından başlayarak bir yük oluşturması, gelecekte serebrovasküler olayların çok daha önemli boyutlar kazanabileceğini düşündürmektedir. Serebrovasküler olaylar için gelecek tahminlerine bakıldığında Avrupa için 2000 yılında 1,1 milyon/yıl olarak belirlenen inme vakasının, 2025 yılında sadece demografik değişiklikler bazında 1,5 milyona yükseleceği bildirilmiştir [12, 13].

Kalp hastalıkları 1989'da % 40, 1993'de % 45 [14], 2009'da %40 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır[15]. Serebrovasküler hastalıklar kalp ve damar hastalıkları içinde 2.grubu oluşturmaktadır. Koroner Kalp Hastalığı(KKH) Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de toplam hastalık yükünün % 8'i KKH'ya, % 5'i ise inmeye bağlıdır[16].

Türkiye'de toplumdaki inme sıklığı ile ilgili kapsamlı veri bulunmamaktadır. TÜİK 2010 Sağlık Araştırmasında doktor tarafından tanı konmuş inme-felç sıklığı 15 yaş üzeri erkeklerde % 1,2, kadınlarda %1 olarak bildirilmiştir[17]. Tüm yaş gruplarında kadınlardaki inme sıklığı erkeklere göre daha yüksektir. İnme sıklığı açısından bölgeler arasında da bazı farklılıklar görülmektedir. Doğu Marmara ve Ortadoğu Anadolu bölgelerinde inme sıklığı kadınlarda % 3'ün üzerinde iken, Batı ve

Doğu Karadeniz Bölgeleri erkeklerde inme sıklığının en yüksek olduğu bölgelerdir[17].

Günümüze ait ve gelecekteki nüfus verileri ve risk faktörlerindeki artışlar göz önüne alındığında serebrovasküler hastalıklardan ölüm hızının 2030 yılında %10,63 olacağı tahmin edilmektedir[18]. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda toplum sağlığı ve sağlık harcamaları açısından ölüm ve sakatlık oranlarının artışının önüne geçebilmenin ve erken uygun tedavinin başlanmasının önemi artmaktadır.

2.3. Serebrovasküler Anatomi

Beyin, önde internal karotis arterler ve arkada vertebral arterler olmak üzereiki çift arterden beslenir. Vertebral arterler baziller arteri oluşturmak üzere birleşirler.Bu arterler beynin ön kısmında ''karotis sistemini'', arka kısmında ise ''vertebrobaziler sistemi''oluştururlar[19](Şekil 1).

A) Karotis Sistemi

İnternal Karotis Arter: Boyun bölgesinde a. carotis communis'in verdiği iki uç daldan biridir. Ostemporale içerisindeki canalis caroticus'tan geçerek kranyum boşluğuna girer. Seyri boyunca dört kısımda incelenir:

Servikal parça: Ana karotid arterden karotid kanala girişine kadar olansegment.

Petröz parça: Orta kulak ön kısmını besler.

Kavernöz parça: Hipofiz, trigeminal ganglion, kranial fossa tabanı, oftalmik arter, optik sinir, retina, frontal ve etmoid sinüsleri besler.

Supraklinoid parça: İki kısımdan oluşur.

—Anterior koroidal arter: Optik traktus, koroid pleksus, serebral pedinkül, lateral genikulat cisim, internal kapsül arka bacağının 2/3'ü, hipokampüs, kaudatnükleusun kuyruğu, amigdalayı besler.

—Posterior komünikan arter: Talamus, subtalamus, internal kapsül, mamillercisimler, optik kiazmayı besler.

İnternal karotis arter beyin yüzeyine optik kiazmanın lateralinden çıkar ve iki terminal dalına ayrılır:

—Anterior serebral arter: Anteriyor komünikan arter ile optik kiazma vehipotalamusu besler. Heubner'in rekürren arteri ile globus pallidus, rostral putamen, orbitofrontal korteks arkası, kaudat nükleusun baş kısmı, internal kapsül ön bacağını; diğer dalları ile frontal lobun orbital ve medial yüzleri, singulat girus, parasantrallobül, korpus kallosum, parietal lobda preküneal girusu besler.

—Orta serebral arter: Kaudat nükleus, putamen, internal kapsül, globuspallidum ve talamusun major kısımları, insula, frontal lob ön kısmı, parietal lobarkası ve temporal lobu besler.

B) Vertebrobaziller Sistem

Vertebral arter: Subclavian arterden genellikle tiroservikal trunkus yanındannadirende arcus aortadan çıkar. Her iki vertebral arter, ponsun ön yüzü üzerinde ortahatta bulunan baziller sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar.

Bu birleşmeden önce vertebral arterin verdiği dallar;

—Posterior spinal arter: Medulla ve spinal kord arka yüzünü besler.

—Anterior spinal arter: Medullanın piramidleri ve spinal kordun 2/3 ön yüzünü besler.

—Posterior inferiyor serebeller arter: Medullanın dorsolateral yüzü, serebellum alt yüzü, 4. Ventrikülün koroid pleksusus ve serebellar nükleusları besler.

Baziller arter: Ponsun ventral yüzünde kaudalden başlar ve rostral uçta ikiye ayrılarakposterior serebral arterleri oluşturur. Baziller arterin dalları, kaudalden rostrale doğruolmak üzere;

—Anterior inferior serebellar arter: Serebellum ön ve alt yüzünü besler.

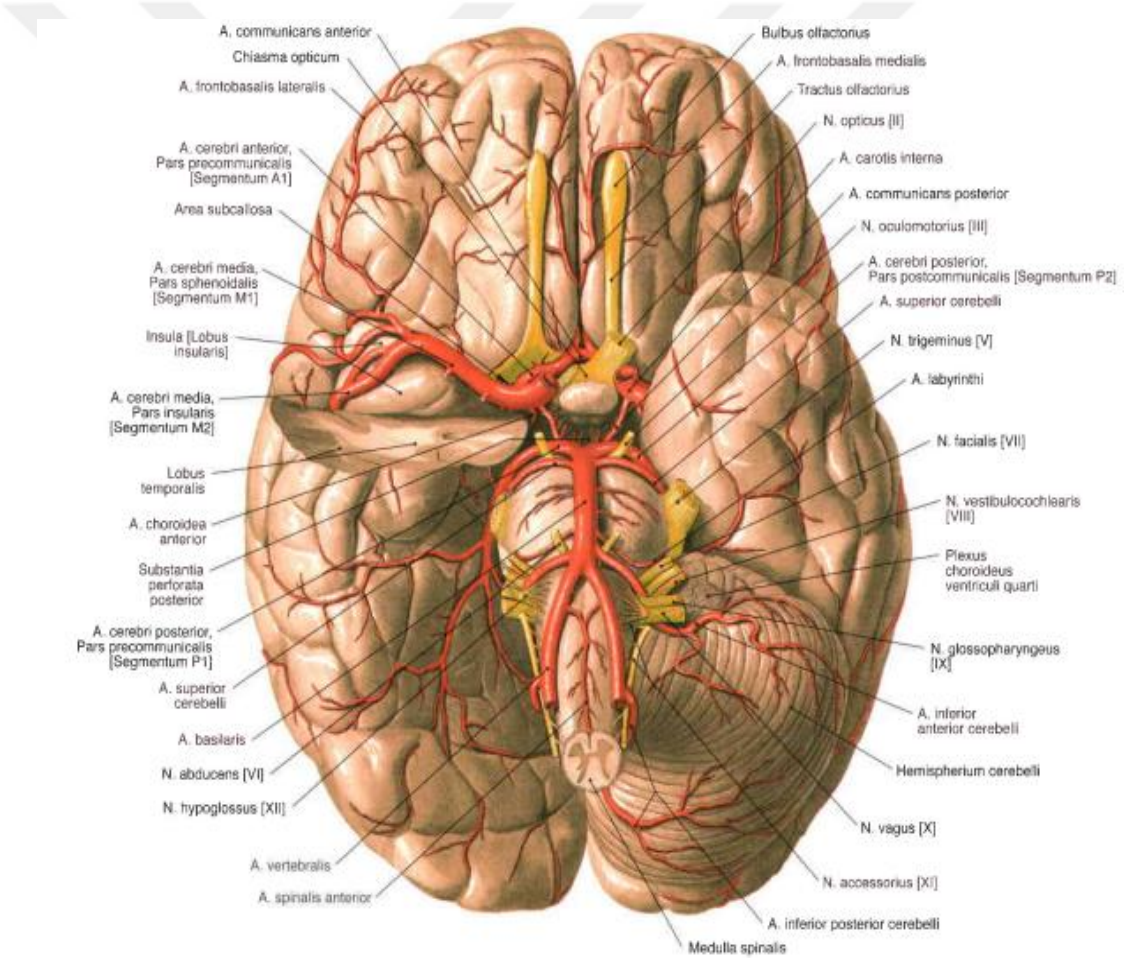
—Oditer dallar: 7. ve 8. Kraniyel siniler ile iç kulağı besler.

—Pontin dallar: Ponsu besler.

—Süperior serebeller arter: Serebellumun üst ve orta pedinkülünü, pineal bezibesler.

—Posterior serebral arter: Baziller arterin sonlandığı yerden çıkar, kortikaldalları ile oksipital lob, temporal lobun alt-iç yüzü, parietal lobülün üst yüzünübesler. Diğer dalları ile talamus lateral ve medial yüzünü, 3. ventrikül koroidpleksusunu ve orta beyini besler[19]

Şekil 1: Serebrovasküler anatomi [20]



2.4.İnme Patofizyolojisi

Beyin vücut ağırlığının % 2'sini oluşturduğu halde metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinim duyar. Erişkinlerde kardiyak debinin normalde %15-17'i kadarı beyine gider ve bu sayede akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin %20'si kullanılır. Serebral kan akımı (SKA) miktarı 100 gr beyin dokusu için ifade edilir ve normalde ortalama 50 ml/dakikadır. Gri cevherde SKA ortalama 70-80 ml/100gr/dk. iken, beyaz cevherde 30 ml/100gr/dk'dır. Ayrıca 100 gram beyin dokusu dakikada 3.3 ml oksijen ve 5.5 mg glukoz tüketir. Gelen kan akımı ve perfüzyon basıncı (arteriyel kan basıncı ile intrakranial basınç arasındaki fark), belirli sınırlar içindeki kan basıncı değişikliklerinde sabit tutulur[21, 22]. Bu mekanizmaya serebral otoregülasyon denir. Serebral otoregulasyon ortalama arteriyel basınç 70-160 mmHg arasında olduğunda işlevseldir[21]. Arterioller, artan basınç ile konstrikte olur. Serebral perfüzyon basıncındaki akut bir düşmede ise başlangıçta bölgesel serebral kan hacmi artırılarak SKA sabit tutulur. SKA vazodilatasyon ile artar. Eğer perfüzyon basıncı düşmeye devam ederse SKA yardımcı mekanizmalar rağmen bir süre sonra düşer. Maksimum vazodilatasyona rağmen SKA düşmeye devam ederse dokunun metabolik gereksinimleri karşılanamaz ve ölür[22].

Serebral infarkt temel olarak iki fizyopatolojik süreçten oluşur. Birinci süreç, vasküler tıkanmaya sekonder olarak beyin dokusunun oksijen ve glukozdan mahrum kalmasıdır. Diğeri ise enerji üreten süreçlerin çökmesi nedeniyle gelişen ve sonunda hücre membranın parçalanmasına yol açan bir dizi hücresel metabolizma değişikliğidir[23].

İskemik inme sırasında serebral kan akımı 20 ml/100gr/dk değerlerine düştüğünde elektriksel aktivitede sessizleşme, enerji rezervlerini korumak için sinaptik aktivitede belirgin azalma görülür. 10ml/100gr/dk ve altında ise geri dönüşümsüz nöronal hasar gelişir. Bu da iskemik değişiklikler için gerçekte iki eşik

değere işaret etmektedir. Birincisi elektriksel fonksiyon kaybı ile sonuçlanan 15-20mL/100gr/dk değeri ve ikincisi ise hücre depolarizasyonu ile sonuçlanan 10mL/100 gr/dk değeridir[24]

İnfarkt sonrası beyin kan akımındaki kritik azalma sonrası iskemik alanın çevresinde kısmen korunmuş bir alan vardır.Bu alan ağır iskemik çekirdeği çevreleyen kollateral dolaşımın sağladığı, rezidüel serebral kan akımı nedeniyle akut hücre nekrozunun görülmediği alandır.Nöronların elektriksel olarak sessiz olduğu, ancak yapısal bütünlüğün korunduğu bu bölge 'penumbra' olarak adlandırılır. Beyin kan akımı tekrar sağlandığında potansiyel olarak kurtarılabileceği öne sürülmektedir [25, 26] Penumbra iskemik alanın nispeten büyük kısmını oluşturabilmekte ve bu alanda otoregülasyon kaybolduğu için perfüzyon basıncına bağımlıdır. Bu yüzden penumbra alanı stabil değildir[24]. İnsanlarda korunabilir beyin dokusunun gösterilmesi amacıyla pozitron emisyon tomografi(PET), Xenon X-ray bilgisayarlı tomografi ve Diffüzyon/Perfüzyon manyetik rezonans (DWI/PWI) yöntemleri kullanılmıştır. Deneysel modellerden farklı olarak insan penumbra dokusu daha uzun süre varlığını koruyabilmektedir. Bu bulgular, inme tedavisinde, beyni korumaya yönelik önlemlerin ön planda olduğu dinamik bir yaklaşım kavramını ortaya çıkarmıştır. Penumbra dokusunun en geniş olduğu dönem inmeyi takip eden en erken dönem olduğu için tedavi mümkün olan en kısa zamanda başlamalı, ilk 6 saatte muhakkak yapılmalıdır[27].

İnfarkt sonrası patolojik değişiklikler 3 ardışık aşamada ilerlemektedir. Akut periyod, infarkt sonrası 2 günde sonlanmaktadır. Bunu izleyen subakut periyodda kitle etkisinin de görüldüğü dokuda şişme ve yumuşama vardır. Subakut periyod genellikle infarkt sonrası 7-10 güne kadar uzayabilmekte ve maksimum kitle etkisi 3-5 günler arası ortaya çıkmaktadır. Kronik periyod haftalar veya aylarca sürebilmektedir. Bu süre içerisinde infarkt dokusu ansefalomalaziye veya kiste dönüşür. Bu patolojik oluşumlar manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ile izlenebilir. MRG'de meydana gelen birçok değişiklik beyin hasarlanması sonrası meydana gelen su birikmesine bağlıdır. İskemiyle birlikte başlayan

depolarizasyondan sonra intraselüler su akümülasyonu ve sitotoksik ödem gelişir. Bu olay infarkt sonrası dakikalar içerisinde oluşmaya başlar. Sitotoksik ödemin gelişmesi ile tüm doku volumü %3-5 artar [24].

Nöroglial dokudaki morfolojik değişkliklere ek olarak iskemi, serebral vasküler yapıların morfoloji ve fonksiyonunu da değiştirir. Beyin vasküler yapılarındaki kapiller endotel kan beyin bariyerinin sürdürülmesinden sorumlu olup, iskemik hasara nöronlardan daha dirençlidir[24].Kan beyin bariyeri bütünlüğünün kaybının iskemi başlangıcından 4-6 saat sonra başladığı ve yaklaşık 3-5 günlerde sonlandığı düşünülmektedir [24]. Kan beyin bariyerinin yıkılmasıyla vazojenik ödem oluşur, protein ve su intraselüler alandan ekstraselüler alana geçer. Bu, daha fazla doku su içeriğinin artmasına ve beyinde şişmeye neden olur. Vazojenik ödemin maksimum olabilmesi için bu proteinleri ve sıvıyı ekstraselüler alana ulaştıracak rezidüel ya da yeniden oluşmuş bir akımın olması gerekir [24]. Vazojenik ödemin ve kitle etkisinin pik yapmasından sonra su ve proteinlerin kademeli reabsorbsiyonu ve kitle etkisinin rezolüsyonu görülür[24].

İskemik inme gerçekleştiğinde hücre boyutunda da metabolik ve biyokimyasal değişimler gerçekleşir. İskemik hücrede glukoz ve glikojendepoları tükenirken, oksijen yetersizliği mitokondriyal solunumu bozar. Laktat vehidrojen iyonları birikmeye başlar ve laktik asidoz oluşur. Hidrojen iyonları demirebağlı serbest radikal oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi arttırır. Yüksekenerjili fosfatların tükenmesi membran iyon pompasını iflasa götürür. Potasyumhücre dışına çıkarken, sodyum, klor ve su hücreiçine girerek membrandepolarizasyonunu oluşturur. ATP ve fosfokreatinin kaybı ve sodyum-potasyumtransport sisteminin iflası geri dönüşümlü olduğundan dokuda irreversibl yıkımoluşmayabilir. Beyin hücreleri ATP kaybını tam iskemide dahi bir saat kadar tolereedebilir. Hücre dışında potasyumun birikmesi ve membran depolarizasyonu voltajbağımlıkalsiyum kanallarının açılmasına neden olur ve ekstrasellüler kalsiyumiyonları %95‘e yakın oranda hücre içine girer. İskemik nöronda kalsiyumun hücreiçine girmesi zedelenmeyi arttırır. Kalsiyum, fosfolipazı aktive ederek membranabağlı

gliserofosfolipidlerin serbest yağ asitlerine hidrolize olmasına ve sonuçta diğermembran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca kalsiyum, proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksitsentetazın aktivasyonuyla serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda irreversibl hücre hasarı meydana gelir ve hücre ölümü gerçekleşir[28, 29].

Özet olarak biyokimyasal ana zedeleyiciler kalsiyum eksitoksisitesi, glutamat eksitoksititesi, nitrik oksit, serbest oksijen radikalleri ve bunların da katkılarıyla birlikte gelişen inflamasyondur. Glutamat (GA)beyindeki en önemli eksitatörnörotransmitterdir, reseptörleri ile ilişkisi birçok nörolojik fonksiyonun oluşmasında rol oynar. Ancak beyinde iskemide, birçok nörodejeneratif hastalıkta, GA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal harabiyete ve nöron ölümüne yol açar.

2.5 İnme Sınıflaması

İnme patolojisine bağlı olarak iskemik ve hemorajik olmak üzere 2'e ayrılır.
Çalışmamız ile ilgili olduğu için iskemik inme sınıflamasını ele alacağız.

2.5.1 Klinik Sınıflama

İskemik inmeli olgular Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilen Bamford Klinik Klasifikasyonu'na göre 4 ana grupta toplanmıştır[30](Tablo 1).

Tablo 1. Bamford Klinik İnme Klasifikasyonu

Bamford Klinik Klasifikasyonu
Total anterior dolaşım infarktı (TACI)
Parsiyel anteriyor dolaşım infarktı (PACI)
Posteriyor dolaşım infarktı (POCI)
Laküner infarkt (LACI)

1.Total anterior sirkülasyon infarktı (TACI): Disfazi, diskalkuli, vizospasyal bozukluklar gibi yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu, homonim hemianopsi, yüz, kol ve bacaktan en az ikisini ilgilendiren ipsilateral motor ya da duyusal defisitlerin bir arada bulunduğu gruptur. Bilinç düzeyinin etkilendiği ve bu nedenle yüksek kortikal fonksiyonların ve görme alanının değerlendirilemediği durumlarda bu bölgelerde defisitin bulunduğu kabul edilmektedir [31].

2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI): TACI sendromunun 3 bileşeninden 2'sini içeren, sadece yüksek kortikal fonksiyon bozukluğunun bulunduğu ya da laküner infarkt olarak sınıflandırılamayacak sınırlı bir bölgede motor ya da duysal defisitin bulunduğu (bir ekstremiteye sınırlı ya da tüm koltutulmadan yüz ve el tutulumu gibi) gruptur [31].

3. Laküner infarktlar (LACI): Pür motor inme, pür duyusal inme, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromundan biri hastada mevcuttur. Defisit yüz, kol ve bacak bölgelerinden en az ikisini içermeli ve bir ekstremitede sınırlı olmamalıdır[32].

4. Posterior sirkülasyon infarktı (POCI): İpsilateral kraniyal sinir disfonksiyonu ile kontralateral motor ve/veya duysal defisit, bilateral motor ve/veya duyusal defisit, konjuge göz hareket bozukluğu, ipsilateral uzun traktus bulgusu olmadan serebellar disfonksiyon veya izole homonim hemianopsi ya da kortikal körlüğün bulunduğu durumları içerir [31].

2.5.2 Etiyolojik Sınıflama

İskemik inme için birçok sınıflandırma önerilmiş olsa da, uzun yıllardan bu yana en sık kullanılan yöntem; 1993 yılında TOAST "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında kullanılan etiyolojik sınıflamadır. Etiyolojik sınıflama, tedavi ve proflaksinin belirlenmesinde önemlidir. Adams ve arkadaşları, iskemik inmeli olguları, klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi (EKO), Doppler ultrasound, anjiyografi ve diğer laboratuvar verilerini göz önüne alarak

sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inme 5 gruba ayrılır[33](Tablo 2).

Tablo 2.TOAST İnme Sınıflaması

TOAST Sınıflaması;
a. Büyük damar aterosklerozu (emboli/tromboz)
b. Kardiyoembolizm
c. Küçük damar oklüzyonu (lakün)
d. Diğer bilinen nedenlere bağlı iskemik inme
e. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme

a) Büyük Damar Aterosklerozu: Hastanın kliniğinden sorumlu iskemi bölgesini sulayan intrakraniyal ve ekstrakraniyal damarlarda ateroskleroza bağlı %50'den fazla stenoz varlığında veya stenoz derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon ya da plak üzerinde trombüs varlığında, etiyolojide ön planda büyük arter aterosklerozu düşünülmelidir. İskemik inmeli hastaların %15-40'ını oluşturur. Erken rekürrens riski en yüksek olan inme tipidir. Patofizyolojiden aterom plağından kaynaklanan emboliler, daha seyrek olarak stenozun yaratmış olduğu hemodinamik yetmezlik sorumlu olabilir. Aynı arter sulama sahasından daha önce geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü, görüntülemelerde sınır bölgelerde infarkt saptanması ve aynı arter sulama alanında farklı dönemlere ait infarkt bulguları (akut, subakut, kronik) olması, inme etyolojisinde aterosklerotik bir süreci düşündürmelidir[34].

b) Kardiyo-Aortik Embolizm: Tüm iskemik inmelerin %20-35'inden sorumlu olup, EKO ve uzun dönem ritm monitorizasyonun daha sık kullanılması ile kardiyoembolik nedenler daha sık saptanmaya başlamıştır. Beyinde farklı arter sulama alanlarında çok sayıda infarkt varlığı veya eş zamanlı sistemik emboli varlığı kardiyo-aortik bir kaynağı mutlaka düşündürmelidir. Bu grup, yüksek riskli kardiyak emboli kaynakları ve orta riskli kardiyak emboli kaynakları şeklinde ikiye ayrılır (Tablo 3). Yüksek riskli kardiyoembolik nedenler geniş infarktlara neden olmaktadırlar ve bu sebeple inme nedenleri arasında en kötü prognoza sahiptirler. Düşük riskli nedenler, diğer ana inme nedenlerinden biri mevcut olmadığı takdirde etiyolojiden sorumlu tutulmalıdırlar[34].

c) Küçük Damar Hastalığı (Laküner Enfarkt): Lipohiyalinozis, mikroaterom plakları veya embolik nedenlere bağlı olarak özellikle bazal ganglia, beyin sapı ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu penetran arterlerde tıkanıklık olması sonucu gelişir. Diyabetes mellitus (DM) veya hipertansiyon öyküsü olması tanıyı destekler. Olguların bilgisayarlı tomografi (BT) /manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normal sınırlarda veya saptanan lezyonlar 2 cm'den küçük olmalıdır. Klinik olarak saf motor, saf sensoryal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi gibi tablolarla başvururlar[34].

d) Diğer nedenler: Özellikle aterosklerotik ve kardiyak risk faktörü olmayan genç bireylerdeki inmelerden sorumludurlar[34]. Tablo 4'de diğer iskemik inme nedenleri sıralanmıştır.

Tablo 3. Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri

Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri
Yüksek Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları
• Dilate kardiyomiyopati • Mekanik protez kapak • Atrial fibrilasyonlu mitral stenoz • Atrial fibrilasyon (yalnız atrial fibrilasyon hariç) • Sol atrium/atrial apendikste trombus • Hasta sinüs sendromu • Yeni miyokard infarktı <4 hafta • Sol ventrikülde trombüs • Akinetik sol ventriküler segment • İnfektif endokardit • Sol atriyal miksoma
Orta Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları
• Mitral anüler kalsifikasyon • Patent foramen ovale • Mitral valv proplapsusu • Atrial fibrilasyonsuz mitral stenoz • Sol atrial türbülans • Atrial septal anevrizma • Atrial flatter • Yalnız atrial fibrilasyon • Biyoprotez kalp kapağı • Bakteriyel olmayan trombotik endokardit • Konjestif kalp yetmezliği • Hipokinetik sol ventriküler segment • Miyokard enfarktı >4 hafta, <6 ay

Tablo 4.İskemik inmede diğer nedenler

İskemik İnmeye Neden Olan Diğer Nedenler
Antifosfolipid antikor sendromu
Arteriyel diseksiyon
CADASIL
Damar duvarı hastalıkları (dolikoektazi, anevrizma…)
Dissemine intravasküler koagulasyon
Fabry hastalığı
Fibromuskuler displazi
Heparin ile ilişkili trombositopeni
Hiperviskozite sendromları
Hipoperfuzyon sendromları
İlaç kullanımı ilişkili inmeler
İyatrojenik nedenler
Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları
Migren ilişkili inme
Mitokondrial hastalıklar
Moyamoya hastalığı
Orak hücreli anemi
Primer ya da sekonder santral sinir sistemi vaskulitleri
Sinüs ven trombozu
Sneddon sendromu
Trombotik trombositopenik purpura / hemolitik üremik sendrom
Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
Vazokonstriksiyon / vazospazm
Diğer nedenler

2.6 İskemik İnmede Risk Faktörleri

İnme risk faktörleri incelenirken değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olarak 2 başlıkta değerlendirilmiştir[35](Tablo 5). Değiştirilebilir risk faktörleri ise tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri 'kesinleşmiş risk faktörleri' başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise 'kesinleşmemiş risk faktörleri' olarak ele alınır[36].

2.6.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. 55 yaşındansonraki her on yılda bu risk 2 katına çıkmaktadır[37, 38].

Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazlagörülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve 85 yaş veya üzerindeki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski attırırken, ileri yaşta ise erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaşta ölümü neden olarak gösterilmektedir[37, 39, 40].

Tablo 5.İskemik inme risk faktörleri

Inme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması	
I.	**Değiştirilemeyen risk faktörleri**
1.	Yaş
2.	Cinsiyet
3.	Irk
4.	Aile öyküsü/genetik
II.	**Değiştirilebilen risk faktörleri**
A.	**Kesinleşmiş faktörler**
1.	Hipertansiyon
2.	Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı
3.	Kardiyovasküler hastalıklar
4.	Dislipidemi
5.	Sigara
6.	Asemptomatik karotis stenozu
7.	Atrial fibrilasyon
8.	Orak hücreli anemi
9.	Obezite
10.	Diyet ve beslenme alışkanlıkları
11.	Fiziksel inaktivite
12.	Postmenapozal hormon tedavisi
B.	**Kesinleşmemiş faktörler**
1.	Metabolik sendrom
2.	Alkol kulanımı
3.	Hiperhomosisteinemi
4.	İlaç kullanımı ve bağımlılığı
5.	Hiperkoagulabilite (antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagulanı, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, protein C, protein S, antitrombin III eksikliği)
6.	Oral kontraseptif kullanımı
7.	İnflamasyon
8.	Enfeksiyon [Klamidya pnömonia, Helikobakter pylori, Citomegalovirüs (CMV), periodontal hastalıklar]
9.	Migren
10.	Yüksek Lipoprotein (Lp) a, yüksek Lp-(PLA2)
11.	Uykuda solunum bozuklukları

Irk: Hastalık üzerine ırk ve etnik kökenlerin etkisiniayrı ayrı düşünmek zor olabilir. Afrika ve Hispanik kökenli Amerikalılarda, Avrupa kökenli Amerikalılara göre inme insidansı ve ölüm oranı daha yüksek oranda bulunmaktadır[37, 38].Toplum tabanlı ateroskleroz risk çalışmasında, zencilerde beyazlara göre inme insidansı dahayüksek oranda saptanmıştır[39].Siyah ve sarı ırkta, beyaz ırka göre inme insidansı daha fazladır[40]. Türkiyede Giray Kabakçı ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda inme riski ve inme riski açısından bölgesel farklılıkları üzerine yaptıkları çalışmada 10 yıllık ortalama inme risk yüzdesi %17±15 olarak hesaplanmış, en yüksek risk Karadeniz (%19±14), en düşük risk ise Marmara Bölgesi'nde (%16±14) bulunmuş. (odds oranı 1.62, %95 güven aralığı 1.32-1.99; p<0.001)[41]

Aile öyküsü/Genetik: Hem paternal hem maternalinme öyküsü, kişide inme riskinin artması ile ilişkilibulunmuştur[42].Bunlar aile bireylerinin benzer kültürel/çevresel ve yaşam stili faktörlerini paylaşması, bazı genetiközellikleri taşımasından kaynaklanıyor olabilir[43].İkizçalışmaları inme riski için ailesel kalıtıma ilişkin güçlü veriler taşımaktadır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigotikizlere göre daha yüksek olup, bu fark 5 katına kadar ulaşmaktadır[44]. Nadir genetik hastalıklarda da artmış inme riski görülebilmektir. Örneğin CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathywith subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Marfan sendromu, Fabry hastalığı, NörofibromatözisTip I ve II'de inme riski arttığı görülmüştür.[45, 46].

2.6.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.6.2.1 Kesinleşmiş Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon, hem serebral infarktüs hem de intrakraniyal kanama için majör bir risk faktörüdür[47]. Kan basıncı ve inme riski arasında sürekli, kademeli ve tutarlı bir ilişki vardır. Kan basıncı arttıkça, hipertansif aralıkta olmasa bile, inme riski de artar[48]. Bu nedenle tedavi altına alınması inmeyi önlemek için

büyük değere sahiptir. Farklı antihipertansif ilaçlar ile yapılan çalışmalar, herhangi bir sınıfın inmeden korumada bir diğerine daha üstün olmadığını göstermiştir. Kan basıncının azaltılması, hipertansiyon için kullanılan ilacın özelliğinden daha önemlidir. Hipertansiyon tedavisinin asıl amacı, hedeflenen kan basıncına ulaşmak ve bunu sürdürmektir[49].

Diyabetes Mellitus, Hiperinsülinemi, Glikoz İntoleransı: Diyabetik hastalarda ateroskleroza duyarlılık vardır ve özellikle proaterojenik risk faktörlerinin (hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi) sıklığı yüksektir[49]. Diyabetin iskemik inme riskini 1,8 - 6 kat oranında bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir[50]. Diyabetik iskemik inme hastalarının, diyabeti olmayan iskemik inmeli hastalara göre daha genç olduğu ve hipertansiyon, miyokard infarktüsü (Mİ) ve yüksek kolesterol düzeylerine daha yatkın oldukları gösterilmiştir[51].

Kardiyovasküler Hastalıklar: Bunlar arasında dilate kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalıkları (örn; mitralkapak prolapsusu, endokardit, prostetik kalp kapakları),intrakardiyak konjenital defektler (örn; patent foramenovale, atrial septal defekt, atrial septal anevrizma) yeralmaktadır[45].Bazı yayınlarda genç popülasyonda kriptojenikinmelerin %40'ını kardiyak kaynaklı embolilerinoluşturduğu bildirilmektedir[52]. Semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar, serbrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur[53, 54]. Miyokardinfarktüsü AF gelişmesi açısından risk oluşturmakta ve kardiyojenik emboli kaynağı olabilmektedir. Akut koroner sendrom nadir olarak inme ile ilişkilidir[55]. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile inme insidansı arasında ters bir ilişki mevcuttur. EF <%29 olan hastalarda inme için RR değeri 1.86 olup, EF'daki her %5'lik düşüş inme riskini %18 oranında arttırmaktadır[56].

Dislipidemi: Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda yüksek kolesterol düzeyleri ve artmış iskemik inme riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Genel olarak, epidemiyolojik çalışmalar yüksek total kolesterol düzeylerinin artmış iskemik inme riski ile düşük düzeylerin ise yüksek beyin kanaması riski ile ilişkili olabileceğine

işaret etmektedir. Ayrıca kolesterol düzeyleri ile karotis arter aterosklerozu arasında da ilişki bulunmuştur. Çalışmaların çoğu yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri ve inme arasında ters bir ilişki göstermektedir. Trigliseridler ile iskemik inme ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir[49].

Sigara: Sigara kullanımı, inme risk faktörlerine ilişkin çok değişkenli analizlerin tümünde, iskemik inme riskini yaklaşık 2 katına çıkaran güçlü bir risk faktörü olarak saptanmıştır[49]. Birçok çalışmada pasifsigara içiminin de inme için bir risk oluşturduğu ancakbunun aktif içicilere göre daha az olduğu saptanmıştır[57]. En etkili koruma yöntemi asla sigara içilmemesi ve pasifiçiciliğin en aza indirilmesidir. Sigaranın kesilmesi ileinme riskinde hızlı bir azalma olmakla birlikte bu hiçsigara içmeyenlerin oranına ulaşmamaktadır[58, 59].

Asemptomatik Karotis Stenozu: Ekstrakraniyal internal karotis arter veya bulbus karotiste aterosklerotik stenotik lezyon varlığı inme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir[49].Bir çalışmada %50-99 arasında asemptomatik karotis stenozu olan kişilerde yıllık inme risk ≈%1 ile %3.4 arasındabulunmuştur[60, 61].

Atriyal Fibrilasyon: Atriyal fibrilasyon (AF), kardiyak valvüler hastalık yokluğunda bile iskemik inme riskini 4-5 kat artırmaktadır. Bunun sol atriyal apendikste staz nedeniyle oluşan trombüs embolisinden kaynaklandığı ortaya konmuştur[62].AF'de yaş ile birlikte inme insidansı da artış göstermektedir[63]. AF'ye bağlı inmenin mortalitesi ve morbiditesi daha yüksektir[64] ve paroksismal AF ile kalıcı AF arasında inme riski açısından fark yoktur[65].Hastaların kanama riskleri göz önünde bulundurularak tedavilerine karar verilmelidir. Uygun dozda varfarin tedavisi genel kabul gören tedavidir. Hedef INR düzeyi 2-3 arasında tutulduğunda AF'e bağlı inmeyi %64 oranında azaltır[66]. Özel durumları olan seçilmiş hastalarda alternatif ilaçlarla tedaviler denenmektedir.

Orak Hücreli Anemi: Otozomal resesif aktarılan bir hastalıktır. Özellikle homozigot hastalarda inme riski yüksektir ve 20 yaş civarında inme prevalansı en az %11 oranındadır, ancak hastaların pek çoğunda da beyin görüntülemesinde sessiz inme izlerine rastlanmaktadır[67, 68]. En yüksek inme riski çocukluk döneminde görülmektedir ki senelik %1 olarak belirtilmektedir, yüksek serebral kan akım hızı olan olanlarda ise %10'a kadar çıkmaktadır[69]. İnme riski olan orak hücreli anemili çocukların transkranial doppler tetkik ile taranması önerilmektedir.

Obezite: Vücut kitle indeksi (body mass indeks; BMI), kg cinsinden vücut ağırlığının, cm cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilir. BMI, 25-30 arasında olanlar aşırı kilolu şeklinde tanımlanırken, 30-40 arası obezite ve 40 üzeri hastalıklı obezite şeklinde ifade edilmektedir[70]. Abdominal obezite ve yüksek BMI artmış inme riski ile ilişkilidir[71]. Kilo verilmesi ile serebrovasküler olay veya kardiyovasküler olay olaylarının azaldığı saptanmıştır[49].

Beslenme ve Diyet Alışkanlıkları: Araştırmalar ve randomize klinik çalışmalardan elde edilen veriler, DASH (Hipertansiyonu Durdurmak için Beslenme Yaklaşımları) diyeti gibi sodyumdan fakir, sebze ve meyveden zengin bir beslenme alışkanlığının inme riskini düşürebileceğini göstermektedir[49].

Fiziksel İnaktivite: Fiziksel olarak aktif kişilerin daha az inme veya ölüm riskine sahip oldukları bilinmektedir. Kılavuzlar erişkinlerin haftada en az 150 dakika orta yoğunluklu veya 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite yapmalarını tavsiye etmektedir[72].

Post-menapozal Hormon Tedavisi: Laboratuvar ve gözlemsel çalışmalar post-menapozal hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada ve inmenin ciddiyetini azaltmada yararlı etkilerinin olduğunu göstermekte ise de, randomize çalışmalar bu tedavilerin zararlı olduğu sonucunu ortaya koymuştur[73].

İkincil korumada östridiol ile hormon tedavisinin tekrarlayan inme ve ölüm riskini azaltmadığı, özellikle de ilk 6 ayda riskin daha yüksek olduğu belirlenmiştir[74].

2.6.2.2 Kesinleşmemiş Risk Faktörleri

Metabolik sendrom: "The National Cholesterol EducationProgram" metabolik sendromu aşağıdakilerden 3 veya daha fazlasının olması olarak tanımlamıştır[75]: (1)abdominal obezite: bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'in üzerinde olması; (2) trigliserid seviyesinin ≥150 mg/dl; (3) HDL kolesterol seviyesi erkeklerde <40mg/dl, kadınlarda<50 mg/dl; (4) kan basıncı ≥130/85mmHg; (5) açlık glukozunun ≥110 mg/dl olmasıdır. Metabolik sendroma yol açan nedenlerin tümü iskemik inme için artmış risk taşırken, metabolik sendromu olan kişilerde bunun spesifik bir risk faktörü olduğu açık değildir[76].

Alkol kullanımı: Hafif ve orta düzeyde içenlerde koruyucu etki, aşırı alkol tüketenlerde ise artmış risk ortaya çıkmıştır[77]. Hafif ve orta düzeyde alkol tüketenlerde (bu oran kadınlar için ≤1 kadeh/gün (12 g alkol), erkekler için ≤ 2kadeh/gün) alkolün HDL kolestrolü arttırıcı, platelet agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltıcı etkisi vardır[78].

Hiperhomosisteinemi: Plazma homosistein düzeyi standardize edilmemiş olmakla birlikte genellikle 5-15 µmol/L normal olarak kabul edilmekteve ≥16 µmol/L değerleri hiperhomosisteinemi olarak tanımlanmaktadır[79]. Çok sayıda çalışma artmış homosistein düzeyi ile aterosklerotik hastalıklar arasındabir ilişkinin olduğunu desteklemektedir[80].

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Kokain, amfetamin, eroin gibi ilaç bağımlılığının inme riskini (hem iskemik, hem de hemorajik) arttırdığı bilinmektedir[81]. Bu ilaçlar kan basıncında değişime yol açmakta, infektif endokardit riskini arttırarak buna bağlı

embolilere neden olmakta, hematolojik anormallikleri de yol açarak, kan viskositesine ve platelet agregasyonuna öncülük etmektedir[82].

Hiperkoagülabilite: Edinsel ya da kalıtılmış hiperkoagülabite durumlarının (protein C eksikliği, protein S eksikliği, FV Leiden mutasyonu, ATIII eksikliği, protrombin 20210 mutasyonu) sıklıkla venöz tromboza yol açtığı bilinmektedir[45, 83].

Oral Kontraseptif (OK) Kullanımı: Oral kontraseptiflerin inme riskini arttırdığına dair çalışmalar bu konuda yapılmış ilk çalışmalar olup, 1. jenerasyon OK'leri içermektedir ki bunlardaki östrodiol oranı ≥50 µg'in üstündedir[84, 85]. Ancak daha sonraki çalışmalarda daha düşük dozda österojen içeren preparatlar kullanılmış ve inme riskini arttırıcı bir faktör olmadığı bulunmuştur[86, 87]. Yapılan çalışmalarda OK kullanımı ile yüksek inme riski taşıyan kadınlarda yaşın ≥35 olması, sigara kullanması, hipertansiyon ve diyabetinin bulunması, migren öyküsünün olması, öncesinde trombo-embolik olay geçirmiş olması gibi özellikler dikkat çekmiştir[38].

İnflamasyon: Serebral kan damarlarının endotel yüzeyindeki hasar, intralüminal tromboz ve inme için bir riskfaktörü olmaktadır[88]. Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin seviyesi ile inme riski ilişkili bulunmuş ve yüksek CRP seviyelerinin inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir[89].

Enfeksiyon: Birçok bakteriyel patojen koroner vekarotis plakta gösterilmiştir. Clamidya pnömonia, CMV, H.pylori, H.influenza, M.Pnömonia, EBV, HSV tip I ve II atroskleotik plak progresyonu ile şimdiye kadar ilişkisi gösterilmiş olan mikroorganizmalardır. Bu bulgulara rağmen antibiyotik tedavinin iskemik inme riskini azalttığınadair kanıt bulunmamaktadır[45, 90].

Migren: Migren ile inme ilişkisi özellikle genç kadınlardaolup, auralı migren öyküsü olanlarda gösterilmiştir[91, 92]. Flemenk populasyonu içeren bir çalışmada migren hastaları ile normal populasyon karşılaştırılmış ve migrenlilerde 7 kat daha fazla

oranda, beyinde özellikle arka dolaşımda lokalize sessiz infartklar saptanmıştır. Bunun atak sıklığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir[93].

Yüksek Lipoprotein- a (Lp-a) , Lipoproteinle İlişkili Fosfolipaz A 2(Lp-PLA2) : Bir lipid-protein kompleksi olup, proaterojenik ve protrombotik özellikler taşıdığından, koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüolarak görülmektedir[94]. Yüksek Lp(a) seviyelerinin iskemik inme riskini de arttırabileceği düşünülmüşse de bulgular bu düşünce ile tamamen uyumlu gelmemiştir[95]. Lp-PLA2'nin yüksek seviyelerinin kardiyovasküler olayları arttırdığı ortaya konulmuştur[96]. Toplum tabanlı bir çalışmada Lp-PLA2'nın yüksek değerlerinin iskemik inme riskini 2 kat arttırdığı saptanmıştır[97].

Uykuda Solunum Bozuklukları: Horlama iskemik inme için bağımsız risk faktörü olarak görülmüş ve 10 yıllık takibi içeren bir çalışmada obstrüktif uyku apnesi, hipopnesi bulunan erkeklerde fatal-nonfatal kardiyovaskülerolay riskinde artış görülmüştür[98].

2.7 İskemik İnme Tanısı

İnmenin klinik tanısı için, iyi bir nöroanatomi ve vasküler anatomi bilgisi gereklidir. İnmenin vasküler bir nedenle oluştuğunu ve hangi damarların dahil olduğunu tespit edebilmek için, sürecin beynin neresinde olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir[1]. Tanıya ilerlerken ana yardımcılar anamnez, fizik muayene ve tetkiklerdir.

Tanıya ilerlememiz için ayırıcı tanıları göz önünde bulundurmalıyız. Tablo 6'da kliniği inmeye benzeyen durumlar listelenmiştir. İnme semptomları ile birçok hastalığı taklit edebilir. Örneğin nöbetler fokal veya generalize motor disfonksiyonu ile, hipoglisemi, bilinç bulanıklığı, global motor defisit ile inmeyi taklit edebilir[99]. Bazı durumları açıklamak için anamnez bazıları için ise tetkikler ve muayene bizlere yardımcı olacaktır. Anamnezde hastanın yakın zamanda kafa travması, kullandığı

ilaçlar, geçirilmiş operasyonları, madde kullanım öyküsü ayırıcı tanıya ulaşmamız için sorgulanmalıdır.

Tablo 6.İskemik inmede ayırıcı tanı [6]

İnmeye benzeyen klinik durumların özellikleri	
Psikojenik	Objektif kranial sinir bulgularının yokluğu, vasküler olmayan dağılımda nörolojik bulgular, tutarsız muayene
Nöbetler	Nöbet geçmişi, tanıklı nöbet aktivitesi, postiktal dönem
Hipoglisemi	Diyabet geçmişi, düşük serum glikozu, düşük bilinç düzeyi
Auralı migren	Benzer olay geçmişi, öncesinde aura, baş ağrısı
Hipertansif ensefalopati	Baş ağrısı, deliryum, belirgin hipertansiyon, kortikal körlük, serebral ödem,nöbet
Wernicke ensefalopatisi	Alkol kötüye kullanım geçmişi, ataksi,oftalmopleji,konfüzyon
MSS absesi	İlaç kötüye kullanım geçmişi,endokardit,medikal cihaz implantıyla birlikte yüksek ateş
MSS tümörü	Giderek ilerleyen belirtiler,primer malignite,başlangıçta nöbet
İlaç toksisitesi	Lityum,fenitoin,karbamazepin

2.7.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnez ve sistemik hastalıklar hakkında elde edilen bilgiler, patofizyoloji hakkında bilgi verirken, nörolojik muayene hastalık sürecinin yeri hakkında bilgi verir[1]. İnme mekanizmasının belirlenmesi için, hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi, geçmişte

yaşanmış inme ve/veya GİA varlığı ve niteliği, inme başlangıcı sırasındaki aktivite, fokal semptom ve bulguların seyri, baş ağrısı ve kusma gibi eşlik eden semptomlar ve bilinç kaybı gibi klinik bilgilerin anamnez içinde değerlendirilmesi gerekir[1]. İnme tanısı, sıklıkla nörolojik bulgulardan elde edilen bilgi ve nörolojik görüntülemeden sağlanan bulguların bir araya getirilmesiyle konur[1]. Fizik muayene, inme mekanizmasının belirlenmesi için ek veri sağlar. Artmış kan basıncı, kardiyomegali veya üfürüm gibi bulgular bu aşamada yardımcı olabilir[1].

Hastaların fizik muayenesinin önemli bileşeni bilinç düzeyidir. Bilinç düzeyi tayininde ise GKS tüm dünyada yaygın olarak kullanılan skorlama sistemidir (Tablo 7). Bu ölçek beyin işlevlerinin ve koma şiddetinin belirlenmesinde 1974'den beri kullanılan puanlama sistemidir[100].

Tablo 7. Glaskow koma skalası

Göz açma		Motor yanıt		Sözel yanıt	
Spontan açık	4	Emirlere uyar	6	Anlamlı sözler	5
Söz ile açar	3	Ağrıyı lokalise eder	5	Konfü anlamlı	4
Ağrı ile açar	2	Ağrı ile çeker	4	Anlamsız söz	3
Kapalı	1	Dekortike	3	Anlamsız ses	2
		Deserebre	2	Ses yok	1
		Yanıtsız	1		

Klinik bulguları değerlendirmek için ise genellikle Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün tanımlamış olduğu inme skalası olan NIHSS(The National Institutes of Health StrokeScale) kullanılmaktadır. NIHSS iskemik inmeli hastalarda nörolojik fonksiyonları inceleyen ve uzun dönem prognoz hakkında fikir veren bir skaladır. Bilinç düzeyi, motor, işlev, duyu işlevi, konuşma ve dil işlevleri konusunda bilgi veren 11 kategorili nörolojik değerlendirme ölçeğidir. NIHSS doktorlar tarafından 10 dakikadan kısa sürede uygulanabilir(Tablo 8).

Tablo 8. NIHSS skorlama skalası[107]

Maddeler	NIHSS İnme Skalası
1a. BİLİNÇ DÜZEYİ	0= Uyanık 1= Hafif uyarıya hemen cevap veriyor 2= Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor 3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var
1b. BİLİNÇ DÜZEYİ SORGUSU: Hastaya hangi ayda olduğumuz ve yaşı sorulur	0= İki soruya doğru cevap 1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri, dilimizi bilmiyor) 2= İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma
1c. BİLİNÇ DÜZEYİ KOMUTLARI: Hastadan gözleri ve eli kapaması istenir	0= İkisini de yapıyor 1= Birisini yapıyor 2= Hiçbirisini yapamıyor
2. EN İYİ SABİT BAKIŞ: Ekstraoküler göz hareketleri	0 = Normal 1 = Parsiyel bakış paralizisi, bir veya iki gözde bakış parezisi 2 = Zorlu deviasyon, total bakış paralizisi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)
3. EN İYİ GÖRME: Eş zamanlı parmak hareketi ile her iki alanda görmeyi test edin	0= Görme alan kaybı yok 1= Parsiyel hemianopsi 2= Komplet hemianopsi 3= Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)
4. FASİYAL PARALİZİ (Bilinç kapalı ise ağrılı uyarana mimik yanıt)	0= Yok 1= Hafif paralizi, NLS silik, asimetrik gülümseme 2= Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın) 3= Yüzün üst ve altında tek tam paralizi veya çift taraşı veya koma
5.a ve 5.b EN İYİ MOTOR KOL: Hasta kolunu dışa doğru 90 derece gerginlikte tutar	0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok

6.a ve 6.b EN İYİ MOTOR BACAK: Hasta bacağını 30 derecede 5 saniye kaldırır	0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
7. EKSTREMİTE ATAKSİSİ: Parmak-burun ve topuk-incik kemiği testi	0= Yok (afazik veya hemiplejik hasta da dahil) 1= Tek ekstremitede var 2= Üst ve alt ekstremitede var X= Değerlendirilemiyor
8. DUYSAL	0= Normal 1= Hafif-orta şiddette tek taraşı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu 2= Tek tarafı tam kayıp (hasta dokunuşu bile al-gılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik
9. EN İYİ DİL: Standart resimleri adlandırır	0= Normal 1= Hafif –orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var) 2= Ağır afazi (hiç bilgi alış verişi yok) 3= Sözel ifade ve anlama yok veya komada
10. DİZARTRİ:	0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor 2= Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm
11. ALDIRMAZLIK – SÖNDÜRME (İHMAL)	0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) 1= Tek modalitede söndürme 2= Birden fazla modalitede ihmal

0-6 puan arası alan hastalar iyi prognoz gösterir, 7-15 puan alanlar orta derece prognoz, 16-42 puan alan hastalar kötü prognoz göstergesidir. Trombolitik tedavi, kararı öncesinde hastanın klinik durumunun ağırlığı tespit edilmelidir. Bu skalaya göre mevcut bulgular puanlandırılır ve tedavi öncesi NIHSS puanı hesaplanır.

2.7.2 Laboratuvar tetkikleri

İskemik inme şüphesi olan hastalarda, bazı testler hızlı bir şekilde rutin olarak gerçekleştirilmelidir (Tablo 9). Bunun temel amacı, önemli olabilecek alternatif

tanıları dışlamak, eşlik eden ciddi durumları tespit etmek, tedavi seçimini desteklemek ve inmenin akut tıbbi ve nörolojik komplikasyonlarını belirlemektir[6, 104].

Tüm akut inme hastaları, bir inme ünitesi içerisinde uzmanlar tarafından verilen multidisipliner bakıma ihtiyaç duyar; bazı hastalara ise ek ileri teknolojik girişimler gereklidir. Güncel literatürde, bu amaç doğrultusunda primer inme merkezi ve kapsamlı inme merkezi tanımları yapılmaktadır[101].

Tablo 9: Akutiskemik inme şüphesi olan hastalarda tanı yöntemleri[6]

Tüm hastalar	**Gerekli olduğu durumlarda**
Kontrastsız beyin BT veya MRG	Direk varsa trombin Xa inhibitörü kullanımı varsa trombin zamanı veya pıhtılaşma zamanı
Kan glukozu	Karaciğer fonksiyon testleri
Oksijen saturasyonu	Toksikoloji taraması
Serum elektrolitleri/böbrek fonsiyon testleri	Kan alkol düzeyi
Tam kan sayımı trombosit dahil	Gebelik testi
Kardiyak iskemi belirteçleri	Arteryel kan gazı(hipoksi şüphesi varsa)
Protrombin zamanı/INR	Akciğer grafisi(akciğer hastalığı şüphesi varsa)
aPTT	Lomber ponksiyon(subaraknoid kanama şüphesi var ve BT'de kan görülmüyorsa)
EKG	EEG(nöbet şüphesi varsa)

Primer inme merkezleri (PİM), inme hastalarının çoğuna müdahale etmeye uygun düzeyde personel, altyapı, deneyim ve süreçlere sahip merkezler olarak tanımlanmıştır. Özel inme bakımı sağlayamayan devlet hastaneleriyle PİM'lerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, iskemik inmeli hastalarda daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği ve IV rtPA oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür[6].

Kapsamlı inme merkezleri (KİM) ise hem inme hastaları için uygun tanı ve tedavi imkanı, hem de ileri teknoloji tıbbi ve cerrahi tedavi seçenekleri sunar (yeni tanı ve rehabilitasyon yöntemleri, özelleşmiş testler, birden fazla fizyolojik parametrenin otomatik monitorizasyonu, girişimsel radyoloji, vasküler cerrahi, nöroşirurji)[101].

2.7.3 Radyolojik Görüntüleme

Akut inme bakımı için 112 Acil, acil servis görevlileri ve inme bakım uzmanları bir araya gelmelidir. 112 Acil, acil servis görevlileri, radyologlar, laboratuvarlar ve nörologlar, hızlı tedavinin sağlanabilmesi açısından önemlidir[101].Zamanın önemli olması nedeniyle, inme hastalarının görüntüleme için diğer hastalara göre önceliği olmalıdır[101]. Tablo 10'da hastanın kapı girişinden itibaren işlemesi gereken basamakların zamanlamaları tanımlanmıştır.

İnfarktın boyutu, yeri ve vasküler dağılımı, kanama varlığı, iskemik inmenin şiddeti ve/veya büyük damar oklüzyonu varlığı gibi kraniyal görüntüleme bulguları, anlık ve uzun dönem tedavi seçeneklerini etkiler. Modern görüntüleme teknikleri ile iskemik hasarın olası geri dönebilirliği, intrakraniyal vasküler durum (oklüzyonun boyutu ve yeri dahil) ve serebral hemodinami hakkında bilgi edinilebilir[6].

Tablo 10. Acil serviste inmeye yaklaşımda zamanlama[6]

Aşama	Süre
Kapı-hekim	≤10 dk
Kapı-inme takımı	≤15 dk
Kapı-BT çekilmesi	≤25 dk
Kapı-BT yorumlanması	≤45 dk
Kapı-ilaç(> %80 uyum)	≤60 dk
Kapı-inme ünitesine yatış	≤3 saat

2.7.3.1 Bilgisayarlı Tomografi(BT)

Hastanın acil servise getirilmesinden sonraki 25 dakika içerisinde kontrastsız beyin BT çekilmelidir[6]. Kontrastsız BT, parankimal hemorajinin kesin olarak dışlanmasını sağlar ve IV rtPA için diğer kontrendikasyonları belirtir. Yaygınlığı, göreceli olarak kolay yorumlanması ve sonuçlanma hızı nedeniyle, akut iskemik inme görüntülemesinde en sık kullanılan yöntemdir[101].

Semptomların başlangıcından sonraki ilk birkaç saatte, kontrastsız BT'de serebral iskeminin belirtilerinden birisi gri-beyaz cevher ayrımının azalmasıdır. Bu,

bazal ganglia çekirdeklerinde belirginliğin azalması veya insulanın altında ve konveksitelerin üzerinde yer alan beyaz cevher ile korteksteki yoğunluklarının birbirine karışması olarak kendini gösterir[6]. Normalde gri cevher yapıları beyaz cevhere göre daha dens izlenir. İnfarktın erken evresinde sitotoksik ödem geliştiğinde, su içeriğindeki artışa bağlı gri cevher dansitesi azalarak beyaz cevher dansitesine yaklaşır. Böylece gri cevher atenüasyonundaki hafif azalmaya bağlı gri-beyaz cevher ayrımı kaybolur. Orta serebral arter infarktlarında lentiform nukleus ve insular korteks sınırlarının silinmesi infarktın tanınmasını kolaylaştırır (insular şerit bulgusu, lentiform nukleusun silinmesi)[102].

Serebral iskeminin bir diğer bulgusu, sulkal silinmedir. Bu bulgular ne kadar hızlı belirginleşirse, iskeminin derecesi de o kadar şiddetlidir. Ancak, gözlemcilerin bu erken bulguları tespit etme yeteneği değişkendir ve infarktın boyutu, iskeminin şiddeti ve belirtilerin ortaya çıkışıyla görüntüleme arasında geçen süreye bağlıdır[6].

BT'de görülebilecek bir başka bulgu da oklüzyon olan arterdeki dansite artışıdır ve hiperdens MCA 'nokta'işareti olarak isimlendirilir[6]. Majör arterlerde asimetrik hiperdansite BT'deki en erken bulgulardan biridir ve arterin emboli veya trombüsle tıkanması sonucu oluşur. Bu bulgu subaraknoid mesafede daha uzun bir seyir gösteren orta serebral arter (MCA) ve baziler arter için tanımlanmıştır[103]. MCA nokta işareti, MCA'nın bir dalındaki bir pıhtıyı gösterir ve genellikle MCA'daki trombüs hacminden küçüktür, bu nedenle de IV rtPA için daha iyi bir hedeftir. Hiperdens baziler arter işareti de hiperdens MCA işaretine benzer özellikler taşır[6].Sıklıkla hiperdens serebral arter görünümü pıhtının lizisi ve damarın rekanalizasyonu sonucu 1 hafta içinde kaybolur. Hiperdens orta serebral arter işareti MCA infarktlarının % 33- 50'sinde saptanabilmektedir. Bu bulgunun görüldüğü hastalarda, klinik seyirin daha kötü olması nedeniyle erken dönemde parankimal iskemik değişiklikler belirmediği dönemde görülürse intraarteriyel trombolitik tedavi gibi daha agresif bir tedavi önerilmektedir[103].

Subakut dönemde (3-10 gün) maksimum ödem ve kitle etkisi görülür. Bu dönemde çoğu büyük damar infarktı korteks ve beyaz cevheri kama şeklinde tutan

düşük dansiteli alan olarak izlenir. Kitle etkisi başlangıçta artarken 7-10 günden sonra azalmaya başlar; maksimum 4 haftada kaybolur. Subakut dönemde kan beyin bariyerinin azalmasına bağlı peteşiyal kanamalar ve parenkimal yamalı kontrastlanma ortaya çıkar[102]. Kronik dönem ve sonrasında bulgular geriler gliozis ve doku kaybına bağlı ensafalomalazik alanlar görülür.

2.7.3.2 BT Anjiyografi

Helikal BT anjiyografi (BTA) akut, subakut ve kronik inme durumunda intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapının hızlı ve non-invazif bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve vasküler oklüzyon ve stenozlar hakkında önemli bilgi sağlar[6].

İntrakraniyal büyük damar oklüzyonu ve stenozu için tanıma oranı çok yüksektir ve genel doğruluk oranı dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) kadar yüksek veya daha iyidir. BTA'nın intrakraniyal oklüzyonları tespit etmede sensitivite ve spesifitesi, sırasıyla %92-100 ve %82-100 arasında değişmektedir ve pozitif prediktif değeri %91- 100 arasındadır[6].

BTA'nın vasküler anatomi hakkında statik görüntüler sunması nedeniyle, akım hızları ve yönü açısından DSA daha üstündür. BTA kaynak görselleriyle MRG/difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) karşılaştırmaları, iskemik bölgelerin tespiti açısından iki tekniğin de benzer sensitiviteye sahip olduğunu, ancak DAG'nin daha küçük anomalileri veya beyin sapı ve posterior fossa'daki sorunları tespit etmede daha iyi olduğu görülmüştür[6].

2.7.3.3 Perfüzyon BT

Perfüzyon görüntüleme, parankimal görüntüleme ile birlikte iskemik penumbranın hatlarının belirlenmesini sağlar. İskemik ve potansiyel olarak kurtarılabilir penumbra dokusu, reperfüzyon ve nöroprotektif girişimler için ideal bir hedeftir ancak doğru hasta seçimi gerektirir[6].

Multimodal BT'nin MRG'ye göre üstünlükleri, acil görüntüleme açısından daha yaygın oluşu, daha hızlı görüntüleme sağlaması ve daha az kontrendikasyonu oluşudur. Serebral kan hacmi, akımı ve ortalama transit süresi gibi perfüzyon BT parametreleri, perfüzyon ağırlıklı MRG eşdeğerlerine göre daha kolay hesaplanabilir[6]. MRG'ye kıyasla dezavantajları ise iyonize radyasyon ve nefrotoksisite olasılığı taşıyan iyotlu kontrast kullanımıdır. Bir diğer olumsuz yan ise sınırlı kapsamıdır, tipik olarak bir kontrast bolusu 4 cm kalınlığında bir kesit alınmasını sağlar[6].

2.7.3.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

MRG, farklı belirtileri, inme tipi ve etyolojisi olan veya inme benzeri bir durumdan şüphelenilen akut inme hastalarında, BT'den sonuç alınamazsa özellikle önemlidir[101].

T1, T2, FLAIR gibi standart MRG sekansları, akut iskemide görülen değişikliklere karşı göreceli olarak daha az hassastır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), akut infarkt için en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır; kontrastsız BT veya diğer MRG sekanslarından çok daha iyidir. DAG çok erken zamanlarda bile infarkt bölgelerini tespit etmede yüksek sensitivite (%88-100) ve spesifiteye (%95-100) sahiptir[6].DAG lezyon boyutunun, yerinin ve yaşının tespit edilmesini sağlar. Standart MRG sekansları ve kontrastsız BT ile kolayca tespit edilemeyen küçük kortikal lezyonların, küçük derin veya subkortikal lezyonların, beyin sapı ve serebellumdaki küçük lezyonların tanınmasını sağlar. Ayrıca inme mekanizması hakkında bilgi veren subklinik satellit iskemik lezyonların da tanınmasını sağlar. MRG'de hemorajinin görünümü, kanamanın yaşına ve kullanılan sekansa bağlıdır. Akut inme hastalarının değerlendirilmesinde, fibrinolitik tedavi için adayların belirlenmesi dahil, MRG tek görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir[6].

BT'ye kıyasla MRG'nin üstünlükleri; akut, küçük kortikal, küçük derin ve posterior fossa infarktlarının tanınması, akut-kronik iskemi ayrımının yapılması, iskemi mekanizmasına dair bilgi veren subklinik satellit iskemik lezyonların tespit edilmesi, iyonizan radyasyona maruz kalınmaması ve daha üstün alansal çözünürlük

sunmasıdır. Olumsuz yanları ise fiyatı, sınırlı yaygınlığı, testin uzun süresi, hareket artefaktlarına yatkınlık ve klostrofobi, konfüzyon, kalp pili ve metal implant varlığı gibi kontrendikasyonlardır[6].

2.7.3.5 MR Anjiografi

İntrakraniyal MR anjiyografi (MRA), akut inme hastalarında tedavi sürecinin belirlenmesi amacıyla beyin MRG'si ile birlikte yapılır. İntrakraniyal vasküler yapının görüntülenmesi için birkaç teknik vardır: 2-boyutlu TOF (time-of-flight), 3-boyutlu TOF, MOTSA (multiple overlapping thin-slab acquisition) ve kontrastlı MRA. Kontrastsız TOF tekniklerinin, BTA veya DSA'ya kıyasla spesifitesi stenozlar için %60-85, oklüzyonlar için ise %80-90'dır. TOF MRA, akut proksimal büyük damar oklüzyonlarını tespit etmede faydalıdır, ancak distal veya dal oklüzyonlarını güvenilir bir şekilde tanımlayamaz[6].

Ekstrakraniyal karotis problemlerin tespitinde ise 2-boyutlu ve 3-boyutlu TOF MRA kullanılabilir. Kontrastlı MRA tekniklerinin doğruluk oranı, kontrastsız tekniklere göre daha yüksektir ve DSA'ya kıyasla spesifite ve sensitivitesi sırasıyla %86-97 ve %62-91'dir. Karotis ve vertebral arterlerin kraniyoservikal disseksiyonları, sıklıkla MRA ile tespit edilebilir. MRA aynı zamanda, arteriyel disseksiyon, fibromusküler displazi, venöz tromboz ve vaskülit gibi iskemik inme ve GİA'nın daha nadir görülen sebeplerinin tanınmasında yardımcıdır[6].

2.7.3.6 Perfüzyon MRG

Perfüzyon MRG, perfüzyon BT'de olduğu gibi parankimal görüntüleme ile birlikte iskemik penumbranın hatlarının belirlenmesini sağlar[6].Perfüzyon MRG'de, kritik hipoperfüzyon olan (reperfüzyon sonrası iyileşebilen) beyin dokusu hacmi ile infarktlı doku hacmi (reperfüzyon sonrası iyileşmeyen) arasındaki uyumsuzluk, orta derecede güvenilirlik ile tespit edilebilir[101].

Perfüzyon MRG'nin perfüzyon BT'ye karşı avantajları, parankimin birçok özelliğinin değerlendirilmesini sağlayan görüntüleme sekans paketleri ve iyonizan radyasyondan kaçınılmasıdır. Dezavantajları ise acil durumlarda sınırlı yaygınlığı, testin süresi ve hasta kontrendikasyonlarıdır[6].

2.7.3.7 Doppler USG

Transkraniyal doppler (TKD) USG, oklüzyon ve stenoz gibi intrakraniyal vasküler sorunların tespit edilmesinde kullanılmaktadır. TKD ile kardiyak veya ekstrakraniyal kaynaklı embolilerde görülen mikroembolik sinyaller tespit edilebilir. TKD'nin stenooklüziv hastalıklar için sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %55-90 ve %90-95 arasındadır[6]. Karotis USG'si, karotis bifurkasyonunu görüntülemek ve kan akımını ölçmek için de güvenli ve ucuz bir yöntemdir[6].

Diğer görüntüleme yöntemlerinin aksine USG hızlı ve non-invazivdir ve taşınabilir cihazlarla uygulanabilir. Bu nedenle, MRA veya BTA yapılamayan hastalarda kullanılabilir. USG ile MRA'nın birlikte kullanımı ise, dijital substraksiyon anjiyografiye (DSA) eşdeğer sonuçlar sağlar. Hasta başında ölçüm sağlasa da, doppler çalışmaları sınırlı bilgi verir, operatöre bağımlıdır ve bu nedenle tecrübeli operatörlere ihtiyaç duyar[101].

2.7.3.8 Konvansiyonel Anjiyografi

Konvansiyonel Anjiyografi (DSA) birçok serebrovasküler lezyon ve hastalığın tanımlanmasında altın standarttır[6]. Diğer testlerden sonuç elde edilemediği durumlarda DSA gerekli olabilir[101]. Arteriyel stenozlar dahil her türlü serebrovasküler hastalıkta, DSA'nın çözünürlüğü, sensitivitesi ve spesifitesi, non-invazif tekniklere eşdeğer veya onlardan daha iyidir[6].Özellikle invazif tedavilere karar verme sürecinde servikal karotis ve vertebral arterlerin görüntülemesinde DSA en fazla bilgi veren yöntemdir. DSA vasküler lezyon hakkında bilgi vermenin yanında kollateral akım, perfüzyon durumu ve hastanın tedavisini etkileyebilecek diğer gizli lezyonlar hakkında bilgi sağlar[6]. Ancak DSA, uzun süren uygulama nedeniyle ilk

görüntüleme seçeneği olmamalıdır; inme hastasının ilk değerlendirmesinden sonraki 2-4 dakika içerisinde gerçekleştirilen bir BTA veya MRA, kateter anjiyografi gerekliliğini ortadan kaldırabilir[6].

2.8 Akut İskemik İnme Tedavisi

2.8.1 Acil Destek Tedavileri

Her acil hastasında gerekli olduğu gibi havayolu, solunum ve dolaşım sistemlerinin stabilizasyonu önceliklidir. Bu sebeple acil servisteki alınan vital parametrelerin değerlendirilmesi çok önemlidir.

İnme hastalarının çoğunda özgeçmişte hipertansiyon bulunmaktadır. Hastaların tansiyon müdehalelerine trombolitik tedavi alıp almayacaklarına göre karar verilmektedir. Trombolitik tedavi alacak hastalarda sistolik basınç ≤185 mmHg, diastolik basınç ≤110mmHg şeklinde olmalı ve 24 saat takibi boyunca 180/105 mmHg veya altında tutulmalıdır[6]. Trombolitik almayacak hastalarda sistolik basınç >220mmHg, diastolik basınç >120mmHg olmadıkça müdahale yapılması önerilmemektedir[6]. Eğer tansiyon tedavisi endikasyonu var ise o zaman ilk 24 saatte %15 düşürülmesi önerilir[6, 104]. Tedavide intravenöz ajanların kullanılması önerilir. Eğer kontraendikasyon yok ise hasta nörolojik olarak stabil ve hipertansif seyrediyorsa bir antihipertansif bir ajan başlanmalıdır[6]. Hastada sistemik hipotansiyon gelişmesi durumunda ise vasopresör ajanların yakın nörolojik ve kardiyak takip ile uygulanabileceği kılavuzda belirtilmiştir[6].

American Stroke Association (ASA) kılavuzunda kan şekerinin 140-180 mg/dL arasında tutulması önerilmektedir[6]. Akut iskemik inme hastalarında hipertermi prognozun kötüleşmesine neden olabileceğinden kaçınılmalıdır[6,113]. Hipoterminin inmede henüz koruyuculuğu net kanıtlanmamıştır. Eğer sıvı ihtiyacı gerek görülürse izotonik salin ilk tercih olmalıdır[105]. Beslenmede hasta tolere

edebiliyorsa oral, edemiyorsa nazogastrik tüple beslenmeli, gerekirse perkütan gastrostomi (PEG) uygulanmalıdır[114, 117].

2.8.2Rekanalizasyon Tedavileri

Tıkanmış olan damarı açmaya yönelik girişimleri kapsar. Bunlar arteryel veya venöz trombolitik ajan uygulaması,intraarteryel mekanik tromboliz,sonotrombolizve akut intrakraniyal anjiyoplasti ve stent takılmasıuygulamalarıdır.

2.8.2.1 İntravenöz Trombolitik

Akut iskemik inme tedavisindeki birinci hedef perfüzyonun tekrar sağlanması; böylece nörolojik bozulmanın, uzun süreli işgörmezliğin ve inmeye bağlı mortalitenin azaltılmasıdır[118].

İskemik inme hastalarının tedavisinde intravenöz trombolizin yararı kanıtlanmıştır. Alteplaz (rtPA) inme tedavisinde 1990'lı yıllardan beri kullanılmaktadır[6,108]. Tenekteplaz, reteplaz, dezmoteplaz, ürokinaz ve diğer trombolitik ilaçlarla defibrinojen ilaçların inme tedavisinde kullanımının yararlılığı kesinleşmemiştir[6].

İnmeden sonra rtPA uygulama zamanı kısaldıkça sonuç iyileşmektedir; 3 saatlik aralıkta bile tedavinin inmeden sonraki 0-90 dakika içerisinde uygulanması, daha geç uygulamalardan anlamlı derecede iyi sonuç sağlamaktadır[6,118]. İnmeden 3-4,5 saat geçtikten sonra rtPA uygulanan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilse de 12 çalışmanın metaanalizi trombolizin 3 saat içinde yapılmasını destekleyen sonuçlar sağlamıştır; bu analizde trombolizin tüm yaştaki hastalarda yararlı olduğu da görülmüştür[6,108]. Yapılan metaanalizler sonucunda trombolizin ilk 4,5 saat içinde yapılmasının yararlı olduğu görülmüştür[119]. Ancak 3-4,5 saat arasındaki tromboliz ilk 3 saatteki uygulama kadar iyi sonuç vermemektedir[118]. 4,5 saatten sonraki uygulamalarla iyi sonuç sağlama oranının düşük, mortalitenin ise yüksek olduğu görülmüştür[118]. İntravenöz rtPA hastanede tercihen inme

ünitesinde eğitimli ekip tarafından, nöroradyolojik görüntüleme ile takip yapılabilecek koşullarda uygulanmalıdır[117].

Semptom başlangıcından itibaren en fazla 3 saat geçmiş olan iskemik inme hastalarında;

rtPA uygulama kritlerleri[6]:

- Ölçülebilir nörolojik defisite neden olan iskemik inme tanısı
- Semptomların tedavi başlangıcından en fazla 3 saat önce başlamış olması
- Yaş >18

rtPA dışlama kriterleri[6]:

- Önceki 3 ay içinde önemli kafa travması veya inme geçirme
- Subaraknoid kanama semptomları
- Önceki 7 gün içinde arter ponksiyonu
- İntrakranial kanama öyküsü
- İntrakranial neoplazma,arteriovenöz malformasyon veya anevrizma
- Kısa süre önce geçirilmiş intrakranial veya intraspinal cerrahi
- Kan basıncı yükseliği (SKB>185mmHg, diastolik >110mmHg)
- Aktif iç kanama
- Akut kanama diyatezi (aşağıdakiler dahil)
    - Trombosit sayısı <100.000/mm3
    - Son 48 saat içerisinde anormal aPTT yükselmesiyle (üst sınırın üstünde) sonuçlanan heparin kullanımı
    - Antikoagülan kullanımı – INR >1,3 veya PT>15 sn
    - Laboratuvar testlerinde (aPTT, INR, trombosit sayısı, ECT; TT veya faktör Xa aktivite testleri gibi) yükselmeye neden olan direkt trombin inhbitörü veya direkt faktör Xa inhibitörü kullanımı
- Kan glukoz konsantrasyonu <50 mg/dL
- BT'de multilobar infarktüs varlığı (hipodansite >1/3 serebral hemisfer)

Göreceli uygulama kriterleri (risk - yarar oranı değerlendirilmeli)[6]:

- Minör veya hızla ilerleyen inme semptomları
- Gebelik
- Postiktal rezidüel nörolojik bozulmayla başlayan nöbet
- Önceki 14 gün içerisinde geçirimiş majör cerrahi girişim veya ciddi travma
- Önceki 21 gün içerisinde geçirilmiş gastrointestinal veya üriner sistem kanaması
- Önceki 3 ay içerisinde geçirilmiş akut miyokard infarktüsü

3 - 4.5 saat aralığında olan iskemik inme hastaları için ek göreceli uygulamama kriterleri

- Yaş>80
- Şiddetli inme (NIHSS >25)
- Oral antikoagülan kullanımı (INR dikkate alınmaksızın)
- Diyabet ve geçirilmiş iskemik inme öyküsü (birlikte)

İntravenöz rtPA uygulamasındaki en büyük risk semptomatik intrakraniyal kanamadır. NINDS rtPA İnme Çalışmasında, rtPA ve plasebo alan hastalarda intrakraniyal kanama oranları %6,4 ve %0,6 olarak bulunmakla birlikte 3. ay ve 1. yıldaki mortalite benzer bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda kanama riskinin tedavi protokolüne uyumsuzlukla arttığı saptanmıştır[6]. Nadir görülmekle birlikte işlem; sistemik kanama, birkaç gün öncesinde akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda miyokard rüptürü, anafilaksi ve anjiyoödem riski de taşımaktadır[6]. rtPA kullanımından sonra intraserebral kanama riskini artıran faktörler arasında yüksek kan glukozu, diyabet öyküsü, başlangıçtaki semptom şiddeti, ileri yaş, tedaviye kadar geçen sürenin uzunluğu, ASA (asetil salisilik asit) kullanımı, konjestif kalp yetersizliği öyküsü, düşük plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi de yer almaktadır. Ancak bunların hiçbiri rtPA uygulamasının etkisini ortadan kaldırmaz[108].

2.8.2.2 İntraarteryel Trombolitik

İntraarteriyel tromboliz, rekanalizasyon oranlarını güvenle artırmak amacıyla düşük dozda trombolitiğin trombüs içine veya yakınına lokal infüzyonu şeklinde uygulanır[106]. Henüz intraarteriyel uygulama için onaylanmış bir trombolitik bulunmamaktadır[6].İntraarteriyel tedavinin büyük trombüslerin rekanalizasyonunda daha etkili olabileceğinin düşünülmesine karşın, intraarteriyel uygulamaya başlayana kadar zaman kaybedilmesi ve perfüzyonun gecikmesi, sedasyon yapılmasının gerekmesi ve tedavi komplikasyonları tedavinin sorgulanmasıyla sonuçlanmaktadır[6, 106]. Henüz intraarteriyel tedavi ile intravenöz rtPA uygulamasını karşılaştıran yeterli veri bulunmamaktadır.

Tam doz rtPA ardından işgörmezliğe neden olan nörolojik defisiti devam eden hastalarda intraarteriyel tromboliz (reteplaz, alteplaz, ürokinaz) uygulamasıyla reperfüzyon oranı %72,5, iyi sonuçlar (taburculuk) %55 olarak bulunmuştur[6].

2.8.2.3 İntraarteryel Mekanik Tromboliz

Özellikle intravenöz tedaviye dirençli ve farmakolojiktromboliz için kontrendike vakalarda mekanik trombektomi stratejileri geliştirilmiştir. Buyöntemlerden ilki; pıhtının, mikrokatater, balon anjiyoplasti, lazer ve ya ultrasonografi dalgaları ile damar içinde fragmente edilmesi olan tromboreksis, ikincisi; tıkayıcı trombüsün cihazlar yardımı ile dışarı alınmasını hedefleyen endovasküler trombektomidir[107]. Son olarak, geri çekilebilen stent sistemlerinin kullanıldığı mekanik yaklaşımlarda %90'a yakın rekanalizasyon oranı elde edilmiştir[108]. Şu an için randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmedikleri için, seçilmiş vakalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaları gerekmektedir[107].

2.8.2.4 Sonotromboliz

Trombolizin ultrasoundla kolaylaştırılması akut serebral arter tıkanmalarında uygulanabilen bir yöntemdir fakat etkinliği kanıtlanmış değildir. Doppler veya B-

mod/renk dupleks akım probunun aktif şekilde tıkanıklığa yönlendirilmesiyle, düşük frekanslı ultrasound dalgalarının odaklanmaksızın uygulanmasıyla ve kateter aracılığıyla intraarteriyel veya pıhtı içi uygulama şekillerinde gerçekleştirilebilir.[109] CLOTBUST çalışmasında sonotrombolizle sadece trombolizden anlamlı derecede iyi sonuçlar ve benzer kanama oranları elde edilmesine karşın, tanı aralığından düşük frekansların kanama oranlarını artırdığı bilinmektedir[6].

2.8.2.5 Akut İntrakraniyal Anjiyoplasti ve Stent takılması

Acil anjiyoplasti ve stent, tromboliz ve mekanik trombektomiyle birlikte veya tek başına uygulanabilmektedir. Ekstrakraniyal anjiyoplasti ve stent uygulaması, genelde profilaktik olarak uygulanmakla birlikte inmenin ekstrakraniyal karotis veya vertebral arter tıkanmasına bağlı olduğu veya intrakraniyal tıkanıklığa ulaşmak için ekstrakraniyal darlığın aşılmasının gerektiği durumlarda acil tedavi olarak da yapılabilmektedir[6].

2.8.3 Sekonder Profilaktik Tedaviler

Amaç; emboli tekrarını engellemek, stabil olmayan intra-arteryel tromboza bağlıinmelerde pıhtı ilerlemesini sınırlandırmak ve kısmi tıkanıklıklarda lümen açıklığını devam ettirmektir. İV rt-PA sonrası ilk 24 saat kullanılmaları kontrendikedir[107].

2.8.3.1 Antikoagülan Tedavi

İntravenöz antikoagülanlar acil inme tedavisinde nörolojik bozulmanın durdurulması, erken reküren embolinin engellenmesi ve nörolojik sonuçların iyileştirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmışlardır[6]. Ancak sonuçların olumlu bulunmaması, komplikasyonların yararı gölgelemesi nedeniyle giderek daha az kullanılmaktadırlar[6, 101]. Antikoagülanlar günümüzde atriyal fibrilasyonu olan ve inme geçiren hastalarda da dahil olmak üzere erken reküren kardiyoembolik inmenin tekrarlamasını engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Embolik inme geçiren

ve tedavi edilmeyen hastalarda erken reküren emboli oranının %8 ile %12 olduğu saptanmıştır. İnmeden sonra antikoagülan uygulanan çalışmalarda bu oranların daha düşük olduğu görülmüştür (gün başına %0,3-0,5)[6].

2.8.3.2 Antiagregan Tedavi

En çok araştırılan antiagregan ilaç asetil-salisilik asittir (ASA). İki büyük çalışmanın birleştirilmiş sonuçları inmeden sonraki 48 saat içerisinde başlanan ASA tedavisinin ölüm ve işgörmezlikte anlamlı bir azalma sağladığını; kanamada hafif bir artış oluştuğunu göstermiştir[6, 101]. Etkinin reküren olayların engellenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir[6].Kanama komplikasyonlarının azaltılması için akut tedaviden sonraki ilk 1-2 hafta içerisinde doz düşürülebilir (ikincil koruma amaçlı kullanım)[106].The International Stroke Trial (IST) ve Chinese Acute Stroke Trial (CAST) çalışmalarının birleşik analizlerine göre, akut iskemik inmeli hastalarda, ilk 48 saat içerisinde 160-325 mg aspirin başlanması ile inme mortalite ve morbiditesinde hafif ama anlamlı bir azalma meydana gelmektedir[107].Diğer antitrombositer ilaçlarla ve antitrombositerlerin erken dönemde (ilk 24 saat) kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır[6].

2.9 İnme Komplikasyonları

İnme hastalarında çeşitli sistemlerde komplikasyonlar gelişebilir. SSS'de yaşanan patolojiye sekonder artmış kafa içi basıncı, tutulan sinirlere bağlı olarak disfaji ve buna sekonder malnutrisyon, aspirasyon pnömonisi görülebilir. Uzun süreli immobil kalınmasına bağlı olarak DVT, ciltte bası yaraları ve üriner sistem enfeksiyonları gelişebilir.

2.10 İnmede Prognoz

İnmenin prognozunda hastanın yaşı, inmenin şiddeti, infarktın yeri, eşlik eden komorbiditeler, komplikasyonlar, aldığı tedavi ve rehabilitasyon alması önemli bileşenlerdir.

İnmeli hastaların % 30'u bir yıl içinde ölmektedir. İlk 1 ay içinde ölüm oranı%10-20'dir. İnme geçiren ve hayatta kalan hastaların % 10'u hiçbir sekel olmadan işlerine dönebilirler. % 30'unda hafif disabilite, % 50'sinde ciddi disabilite gelişir ve %10'u devamlı kurumsal bakım gerektirir. Rekürrens serebral infarkt oranları yılda % 5-15 arasında değişir. Beş yıllık mortalite, erkekler için % 44, kadınlar için % 36'dır [110].

Hayatta kalan inmeli hastalarda nörolojik iyileşmenin büyük kısmı ilk 1-3 ay içinde olmaktadır; bazı çalışmalarda iyileşmenin daha yavaş olarak 6 aya kadar devam ettiği, %5 hastada ise 12. aya kadar ölçülebilir iyileşme olduğu bildirilmektedir[111].

İnme sonrası erken dönemde ölüm genellikle altta yatan patolojiye ve lezyonun şiddetine bağlıdır. İnfarktlı hastalarda ilk 30 gün içinde yaşam oranı %85 iken, kanamalarda bu oran %20-52 arasında değişiklik gösterir. Erken dönemde ölümler sıklıkla kanamalı hastalarda iken ileriki dönemde daha sık görülen iskemik olgulardadır[112].

Lezyonun hayati önem taşıyan yerlerde özellikle beyin sapı, supratentoriyel bölge ve insula bölgesinde olması daha yüksek mortalite ile ilişlkilidir[113]. Yaşam beklentisinde bir diğer önemli belirteç de lezyon şiddetidir. Küçük laküner lezyonlar genellikle iyi prognoz ile ilişkili iken intrakranial hacmin %10'dan büyük lezyonlar ise kötü prognozludur[111].

Yaşam tahmini için çalışmalarda değerlendirilen bir diğer faktör de yaştır. İleri yaşlar daha yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir[112]. İskemik inmeli gençlerde uzun süreli prognoz yaşlılara göre daha iyidir[114]. Yaş ile ilgili bir çok araştırma yapılmıştır örneğin ; Yang ki Ming ve ark., 80 yaş üzerinde akut SVH vakalarında prognozun yaş ilerledikçe olumsuz sonuçlanacağı, ancak 80 yaşın üzerindeki tüm vakaların mutlak kötü prognoza sahip olmayacağı sonucunu ifade etmişlerdir[115]. Hisayama ve ark., strok sonrası erken dönem mortalitede 65 yaş üzerinde kötü prognoz lehine olduğunu tespit etmişler[116]. Farklı çalışmalarda yaş ortalamaları değişse bile genel olarak incelenen popülasyonun yaş ortalaması arttıkça hastaların mortalite ve morbiditeleri artış gösterme eğilimindedir.

Bir başka söz edilen faktör de cinsiyet ve etnik özelliklerdir; kadın cinsiyetin olumsuz faktör olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Kadınların yaşam boyu inme geçirme sıklığı daha düşüktür; fakat genelde daha ileri yaşta inme geçirir ve inme öncesi fonksiyonel durumları daha kötü, hastanede kalma süresi daha uzundur. Kadın cinsiyet prognoz için olumsuz bir gösterge olarak bildirilmiştir[117, 118]. 2606 hastanın değerlendirildiği bir çalışma, kadınların daha ileri yaşta (ortalama kadınlarda 70 ve erkeklerde 65) ve daha ciddi klinikle SVH geçirdiğini göstermiştir[119].Cinsiyetin inmenin prognozunu kötüleştirmesinin sebebi net açıklanamamaktadır fakat genel kanı kadın cinsiyetin olumsuz faktör olduğu yöndedir.

Etnik gruplardan Afrika ve Latin kökenli Amerikan'larda yaşam beklentisi daha düşüktür [112, 120]. Ayrıca birçok çalışmada kötü sosyo-ekonomik durumun inme hastalarında mortaliteyi arttırdığı sonucuna varılmıştır[121]. Yaşam tahmininde etkili diğer faktörler eşlik eden hastalıklar, özellikle diyabet, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, eski inme ve inme öncesi özürlülük durumudur.

Özellikle atrial fibrilasyon iskemik inme sonrası kötü prognoz göstergesidir[122]. İnme sonrası 24 saatlik ritm takibinde AF tespit edilme oranı % 1.2, 72 saatlik ritm takibinde AF tespit edilme oranı % 6.2'dir. Tedavi yaklaşımı ve prognoz tahmini buna bağlı olarak değişim gösterir[123]. AF saptanan hastalarda inme sonrası başlanan antikoagülan tedavinin hayatta kalıma doğrudan katkısı gösterilmiştir. Ek tedavi almayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, inme sonrası mortalite % 45.2 iken, bu oran antikoagülan tedavi alanlarda % 18.9 olarak saptanmıştır[123, 124].

Bir diğer inme risk faktörleri içerisinde önemli yer tutan hastalık HT'dur ve prognoz için bir çok çalışma yapılmıştır. Genellikle inme sonrası hastalar hipertansif seyretmektedir. Tansiyon takibine verilecek tedaviye göre yön verilmektedir. En iyi prognoz, sistolik kan basıncı 140-180 mmHg arasındayken elde edilmektedir[125]. Hastaneye başvuru anında, sistolik kan basıncında 150 mmHg altındaki her 10

mmHg azalma için erken ölüm oranı % 17.9, ilk 6 ayda ölüm ya da bağımlı yaşam oranı % 3.6 artmaktadır. Kan basıncındaki 150 mmhg üzerine her 10 mmHg artış, erken ölüm oranını % 3.8 artırmaktadır [126].

Hastalarda eşlik eden diyabet veya inme anında saptanan hiperinsülineminin daha büyük lezyon ile birlikte olduğu, klinik iyileşmenin daha az görüldüğü ve erken dönem mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir[127, 128]. Sallah Eddine Megherbi'nin 2003 yılındaki çalışmasında, 4537 akut inmeli hastanın 937'si diyabetiktir. Mortalitede fark gözlenmese de, 3 ay sonraki engellilik (modifiye Rankin skalasına göre) ve özürlülük (Barthel indeksine göre) diyabetik hastalarda daha yüksek bulunmuştur[129]. Adria Arboix yaptığı çalışmada, iskemik inme sonrası mortalitenin diyabetik hastalarda % 24, diyabetik olmayanlarda % 17 olduğunu, diyabetin mortaliteyi 1.8 oranında artırdığını vurgulamıştır[130].

2.11 İnme ve Biyobelirteçler

İnme için kullanılan skorlamalar ve görüntülemeler prognoz hakkında fikir vermekte olsa da günümüzde erken dönemde mortaliteyi öngördürebilecek kan tetkikleri araştırılmakta ve bununla ilgili çeşitli çalışmalar yürütülmektedir.

Serebral hipoksi ve iskemiden sonra nöronlar, glialar, endotel, platelet ve lökositlerden salıverilen bazı protein ve maddelerin kan düzeylerinin ölçülmesi beyin hasarının saptanması için kullanılılabilir[131]. Sıklıkla kullanılan belirteçler arasında S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B), glial fibriler asidik protein (GFAP), beyin natriüretik peptid (BNP), matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve Troponin alt grupları bulunmaktadır; ancak bu testlerin hiçbirisi hastane laboratuvarları tarafından akut dönemde karar verilmesini sağlayacak bir hızda rutin olarak ölçülmemektedir.

2.11.1 Pro- BNP

Kalp yetersizliğinde çok sayıda nöro-hormonun dolaşımda anormal miktarlarda bulunduğu tespit edilmiştir[132, 133]. Kalp yetersizliği ve akut koroner olaylarda BNP ve NT-Pro- BNP düzeyinin yükseldiği ve bu artışın morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir [134, 135].

Peptit yapısındaki bu hormonlar ayrı ayrı genlerde kodlanırlar. Ayrıca her birinin dokuya özgül dağılımı, regülasyonu ve biyolojik aktivitesi bulunmaktadır. Sağ atriyal basıncı, sistemik vasküler direnci, aldesteron salgılanışını, sempatik sinirlerin uyarılışını, hücrelerin hipertrofisini azalttıkları ve sodyum atılımını arttırdıkları için kontregülatuar olarak kabul edilirler[132, 133]. İnsanda üç tip natriüretik peptid tespit edilmiştir. Bunlar atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve C- type natriüretik peptid (CNP)'dir [136].

Natriüretik peptidler içinde BNP kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergesi olarak kabul edilmektedir[137]. BNP'nin yüksek plazma konsantrasyonları sadece kronik kalp hastalığı veya akut miyokard infarktı geçiren hastalarda değil, aynı zamanda esansiyel hipertansiyonlu ve atriyal fibrilasyon gibi aritmili hastalarda da tespit edilir [138, 139].

BNP ventriküllerden salınan 32 aminoasitli bir polipeptiddir[140, 141].BNP basınç artması, volüm genişlemesine cevap olarak ventriküler miyositlerden pre-Pro- BNP olarak salınır ve N-terminal pro-BNP enzimatik olarak immünreaktif BNP ve NT parçası olarak ayrılır[133]. Yatakbaşı BNP ölçümünün mümkün olması sebebiyle acil serviste yatan hasta takibinde oldukça kolaylık sağlamaktadır[142].

BNP'nin yarılanma ömrünün yaklaşık olarak 20 dakika, NT-Pro- BNP 'nin ise 120 dakika olması nedeni ile plazmadaki yüksekliği yeni gelişen kardiyak stresigöstermektedir[143]. Mekanik gerilim, iskemi, endotelin-I, anjiotensin-II, interlökinler, adrenerjik agonistler gibi birçok proinflamatuar uyarı BNP gen transkripsiyonunu aktive eder[144].

Akut iskemik inmenin otonomik fonksiyonlarda değişimlere yol açtığı gösterilmiştir. Artmış sempatik aktivite sonrasında kalp iş yükü artar bu da miyokard iskemisine yol açar. Oluşan bu geçici miyokard iskemisi sonucunda hem kardiyak

aritmilerin artışıyla hem de sol ventrikül duvar gerilimi artışına bağlı BNP üretimi artar [145-147]. İnmede pro-BNP'i arttırabilecek durumları genel olarak özetlersek inme sırası ve hemen sonrasında gelişen sempatik deşarjla artan tansiyon ile miyokard iskemisi, hastada daha önceden bulunan veya yeni gelişen atriyal fibrilasyon veya kronik ya da akut gelişen konjestif kalp yetmezliği olabilir. Beyin her ne kadar BNP fraksiyonunun az bir kısmını üretiyor olsa da akut parankimal hasarda kanda ölçülebilir oranda BNP saptanması kabul edilebilirdir[148]. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda infarkt alanı büyüdükçe serum BNP seviyelerindeki artışın gösterilmesi, beyindeki infarkt alanının da BNP'nin potansiyel kaynağı olabileceğini düşündürmüştür[146].

Garcia-Berrocoso ve ark.'ları yaptıkları meta-analize, iskemik/hemorajik inme ve geçici iskemik atak hastalarında BNP ve NT-Pro- BNP ölçümlerinin yapıldığı yaklaşık 3500 hastaya ait 16 çalışmayı dahil etmişler ve ölen hastaların BNP/NT-Pro-BNP düzeylerinin hayatta kalan hastalara göre ortalama 256 pg/ml (95% CI 105,10-406,47, p=0.001) daha yüksek olduğunu saptamışlar[149]. Ayrıca her iki peptidin de kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve atrial fibrilasyonlu hastalarda daha yüksek olduğu ve başvuru sırasındaizlenen NIH skala skoru (NIHSS) ve yaşla pozitif yönde koreleolduğu dikkati çekmektedir. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre yaş, cinsiyet ve NIHSS düzeltildikten sonra inme sonrası mortaliteyi tahmin etme açısından BNP'nin odds oranı 2,3 (95% CI 1,75-3,94, p=0,001),NT-Pro- BNP'nin odds oranı ise 2,6 (95% CI 1,75-3,94, p=0,001) düzeyindedir. Ayrıca kan örneğinin alınma saatinin de belirgin bir öneminin olmadığı görülmüştür[143].

William Whiteley ve ark'larının çalışmalarında iskemik inmeli 270 hasta incelenmiş ve hastalardan biyomarkerlar gönderilmiş. Gönderilen biyomarkerlardan IL-6 ve pro-BNP düzeyi 3 aylık kötü sonlanımı tahmin etmede başarılı bulunmuş. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre yaş ve NIHS skoru düzeltildikten sonra kötü sonlanımı tahmin etme açısından pro-BNP odss oranı 1.26 (95% CI, 1.24 – 4.12) düzeyde bulunmuş[150].

2.11.2 Troponin I

Troponinler, troponinomiyozin ile birlikte iskelet ve kalp kası kasılmasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir[151]. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır[152]:

1. Troponin I: Aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder.
2. Troponin T: Troponin kompleksinde Troponinomiyozine bağlanır.
3. Troponin C: Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

Kalp kasına spesifik olan cTnI ise N-terminal uçta yer alan 31 amino asit ile diğer kaslarda bulunan izoformlardan ayrılmakta ve Troponin kompleksinde aktomiyozin ATPaz'ı inhibe eden, inhibitör alt ünite olarak işlev görmektedir[153]. Fizyolojik rolleri kalsiyum yokluğunda aktin-miyozin kompleksinin ATP'az aktivitesinin inhibisyonudur[154].

cTnI serbest olarak bulunabilir veya diğer Troponinlerle kompleks oluşturabilir. cTnI'nın da hızlı, yavaş ve kardiyak olmak üzere 3 formu vardır[155]. Fakat bu Troponinler ayrı genlerde kodlandıkları için kalp kasına spesifik olan iskelet kası uyarılarına yanıt vermez. Bu da günümüzde tanı koymada kullanıldığı üzere miyokard iskemisi için iyi bir tanı biyobelirteci olmasını sağlar. Literatür bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3-4 saat sonra plazmada Troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin, yaklaşık 12-16 saat sonra pik yaptığı ve AMI sonrası 4- 9 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir(65).

Troponin I'nın kan konsantrasyonunu sepsis, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, miyokardit, miyokardiyal kontuzyon ve böbrek yetmezliği gibi durumlar da yükseltebilir. İnme hastaları için yapılan çalışmalar daha çok hemorajik inmelere yoğunlaşmış olsa da mekanizma olarak otonomik sinir sisteminin aktivasyonunun sempatik uyarılar ile katekolamin salınmasına ve bunun da miyositler üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

İnmeli hastalarda kardiyak komorbidite de ölümlerin %20'sinden sorumlu bulunmuştur; bu nedenle akut iskemik inmede anamnez ve fizik muayenede kardiyak patoloji düşünülen hastalarda troponin düzeyi bakılması önerilmektedir[156].

Barber ve ark. 222 inmeli hastada ilk 24 saatte yükselmiş cTnI değerleri, katekolamin seviyeleri ve EKG değişimlerini araştırmışlardır. Bunun sonucunda %20 hastada Troponin I yüksekliği tesbit etmişlerdir(0. 2 ng/dl den yüksek)[157].

Troponin artışının mortaliteyi göstermede anlamlı olduğu birçok çalışma yapılmıştır. Sorgun M. ve ark'larının akut iskemik inmeli 100 hastada yaptıkları çalışmada artmış Troponin I seviyelerinin inme ciddiyeti, komplikasyonu ve 1 aylık mortalite ile ilişkili olduğu görülmüş[158].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma tek merkezli, prospektif gözlemsel birçalışmadır. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Çalışma Etik Kurulunun 09.2016.297 numaralı onayı sonrasında 06.05.2016 tarihinden itibaren 18 ay süre ile Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı acil servisinde yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı acil servisine başvurup iskemik inme tanısı alan ve hasta alım kriterlerine uyan hastalar araştırma popülasyonu olarak belirlenmiştir.

Çalışma tarihleri arasında acil servise nörolojik defisit ile başvuran hastalar acil tıp asistanları veya uzmanları tarafından karşılanmış, anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapılmıştır. Araştırmaya dahil etme kriterlerine uymayan veya çalışmaya katılmak istemeyen hastaların AHA kılavuzuna uygun şekilde tedavilerine devam edilmiştir. Çalışmaya alınan her hasta için ise hazırlanan formlar doldurulmuş ve kayıt altına alınmıştır.Hastalara "Bilgilendirilmiş Onam Formu" okunmuş, bir kopyası kendilerinde, bir kopyası çalışma ekibinde kalmak üzere onamları alınmıştır.Çalışma hastalarından alınan kan tetkikleri hastanemiz acil biyokimya laboratuarında değerlendirilmiştir.Hastaların çekilen MR ve BT görüntülemeleri acil tıp asistanı veya uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Başvurunun 14. gününe kadar gerçekleşen hastaların klinik sonlanımları hasta veya hasta yakınları ile telefon ile irtibat kurularak, ÖBS dijital kayıt sistemi üzerinden ve sevk edildikleri birimlerin epikriz raporları üzerinden tespit edilmiştir.

3.1 Dışlama ve Dahil Etme Kriteleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzerinde olmak
- Son 24 saat içinde gelişen nörolojik defisit ile acil servise başvurmak
- Onam formu imzalamış olmak

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı
- Daha önce inme sebebiyle sekeli olan
- Gebe hastalar
- Acil servise arrest gelen veya acil serviste arrest olup kardiyopulmoner resusitasyon uygulanan
- Kranial MR çekilmesine engel olacak durumu olan
- Kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzerinde olan
- Takibinde EKG değişimi görülen ve akut koroner sendrom tanısı alan
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen
- Eksik verileri olan hastalar

4. İstatiksel Analiz

Yaş, BNP, Troponin I gibi sürekli değişkenler normal dağılıyorsa ortalama +/- standart sapma ve %95 güven aralıklarıyla, normal dağılmıyorsa medyan ve IQR ile ifade edilecektir. BNP ve Troponin I'nın mortalite olan ve olmayan guplar arasında düzey ortalamalarının karşılaştırılması dağılım tipine göre t-testi ya da Mann-Whitney Utesti ile klarşılaştırılacaktır. Ardından mortalite ve bu belirteç düzeyleri arasındaki korelasyon pearson korelasyon katsayısı ile belirlenecektir. Her bir belirteç için ROC eğrileri çizilerek duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu tanı koydurucu ve ekarte ettirici eşik değerler tespit edilerek bu eşik değerlerdeki her iki belirtecin klinik değerlik ölçütleri hesaplanacaktır. Bu ölçütler birbiriyle karşılaştırılacak ve genel hasta, KKY olan ve olmayan, EKG değişikliği olan ve olmayan hasta grupları gibi alt gruplarda farklı değerliği olup olmadığı araştırılacaktır. Bu çalışmada tip 1 hasta %5 kabul edilmiştir.

5.BULGULAR

Çalışmaya 60'ı (%49.6) kadın , 61'i (%50.4) erkek toplam 121 hasta dahil edildi. (Tablo 11). Çalışmamızda ölüm durumu kötü sonlanım olarak tanımlanmıştı. 14.günde kötü sonlanım verileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki 121 hastanın 14'ünde(%11.5) kötü sonlanım görülmüştür.

Tablo 11:Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre demografik dağılımları

	İyi sonlanım n=107	**Kötü sonlanım n =14**	**Toplam n=121**
Erkek	54 (%50.5)	7 (%50)	61 (%50.4)
Kadın	53 (%49.5)	7 (%50)	60 (%49.6)

Hastaların yaş ortalaması 73 idi. İyi sonlanım gösteren 107 hastanın yaş ortalaması 72, kötü sonlanım izlenen 14 hastanın yaş ortalaması 74.5 yıl olarak görülmüştür ve bu iki grup arasında yaş için bakıldığında istatiksel fark bulunmamaktadır(p:0.4061). (Tablo 12)

Tablo 12: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları

	İyi sonlanım n = 107	**Kötü sonlanım n = 14**	**Toplam n = 121**	**p**
Yaş (yıl), ort (%95 GA)	72 (62-82.75)	74.5 (65-85)	73 (62-83)	0.4061

Çalışmamıza dahil edilen 121 hastanın , 64 tanesinin (%52.9) başvuru anındaki GKS'si 15 olup en fazla ve 1 tanesinin başvuru anındaki GKS'si 6 olup en az hasta sayısına sahip gruptur.

Özgeçmişlerine bakıldığında hastaların %33.1'ünde DM, %64.5'inde HT, %28.9'unda KAH tanısı ve %33'nde sigara kullanımı vardı. Hastane başvurusunda hastaların 31'inde (%25.6) çekilen EKG'lerinde AF ritminde izlenmiştir. 14. günde mortalite görülen ve görülmeyen gruplar DM, HT, KAH hikayeleri ve sigara kullanım hikayeleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.(Tablo 13) Bu iki grup arasında sadece EKG'de AF ritmi görülmesi açısından istatiksel olarak fark saptandı (p:0,0269) (Tablo 13)

Tablo 13: Çalışmaya alınan hastaların özgeçmişlerine göre dağılımları

Özgeçmiş n(%)	**İyi sonlanım (n=107)**	**Kötü sonlanım (n=14)**	**Toplam (n=121)**	**P***
DM	33(%30.3)	7(%50)	40(%33.1)	0.1536
HT	66 (%61.7)	12 (%85.7)	78 (%64.5)	0.0785
KAH	31(%29)	4(%28.6)	35(%28.9)	0.9753
Sigara	28(%26.2)	5 (%35.7)	33(%27.3)	0.4526
AF	24 (%22.4))	7(%50))	31(%25.6)	**0.0269**

P* <0.05 istatiksel olarak anlamlı, n:hasta sayısı, DM: diyatus mellitus, HT:hipertansiyon, KAH:koroner arter hastalığı, AF: atriyal fibrilasyon

Çalışmaya alınan hastaların başvuru süreleri ve geliş vital parametreleri tablo 14'de gösterilmiş olup bu parametrelerde kısa dönem mortalite görülen ve görülmeyen gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan 121 hastanın gelişinde alınan medyan Pro-BNP değeri 798,8 pg/ml İKA (220.0-2818.250) olarak tespit edildi. İyi sonlanımlı gruptaki 107 hastanın medyan Pro- BNP değeri 690 pg/ml (151.5-2697.25), kötü sonlanımlı gruptaki 14 hastanın medyan Pro-BNP değeri 1865.5 pg/ml(744.80-6566.0) olarak saptandı. Pro-BNP değerlerinde iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0.0299) (Tablo 16).

Tablo 14: Hastaların başvuru süreleri ve başvuru anındaki vital parametrelerinin dağılımları

Median (İKA)	İyi sonlanım n=107	Kötü sonlanım n=14	Toplam n=121	P*
SKB(mmHg)	157(130-180	147.5(123-177)	157(129.7-180)	0.5678
DKB(mmHg)	93 (80.25-105.75)	87(73-95)	91 (80-104.250)	0.0688
MAP(mmHg)	137(113.250-153.83)	124.5(112-147.66)	136.66(112.91-153.5)	0.3859
Nabız(/dk)	86(77-98)	99(84-106)	87(77-100)	0.0752
Olay saati(s)	4(1-10)	3(1.5-6)	4(1-10)	0.8480

P* <0.05 istatiksel olarak anlamlı, n: hasta sayısı, İKA: interkuartil aralık, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, MAP: ortalama arter basıncı

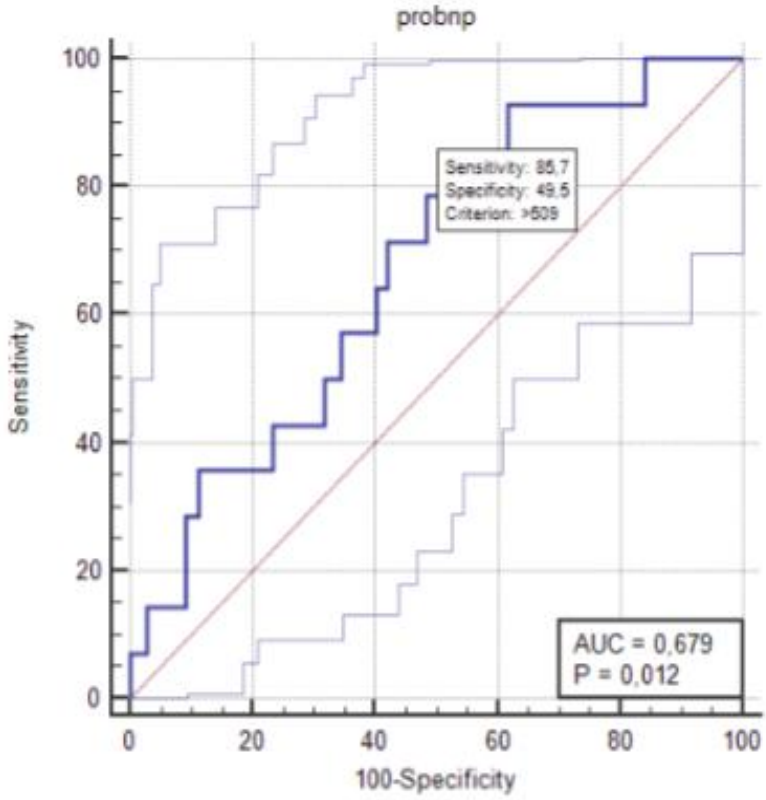
Çalışmaya alınan 121 hastanın gelişinde alınan medyan Troponin I değeri 0.0140 ng/ml (0.0100- 0.0343) olarak tespit edilmiştir. İyi sonlanımlı gruptaki 107 hastanın medyan Troponin I değeri 0.0110 ng/ml (0.0100-0.0368) olarak tespit edilirken, kötü sonlanımlı gruptaki 14 hastanın medyan Troponin I değeri 0.0275 ng/ml (0.0140-0.0310) olarak saptandı. Troponin I değerlerinde iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p:0.1022). (Tablo 16)

Tablo 15: Mortalite gruplarında pro-BNP ve troponın I parametrelerinin değerleri ve karşılaştırmaları

Median (İKA)	İyi sonlanım n= 107	Kötü sonlanım n=14	Toplam n=121	P*
Pro-BNP(pg/ml)	690(151.5-2697.25)	1865.5(744.80-6566.0)	798.88(220-2812.250	**0.0299**
Troponin I (ng/ml)	0.0110(0.0100-0.0368)	0.0275(0.0140-0.0310)	0.0140(0.0100-0.03343)	0.1022

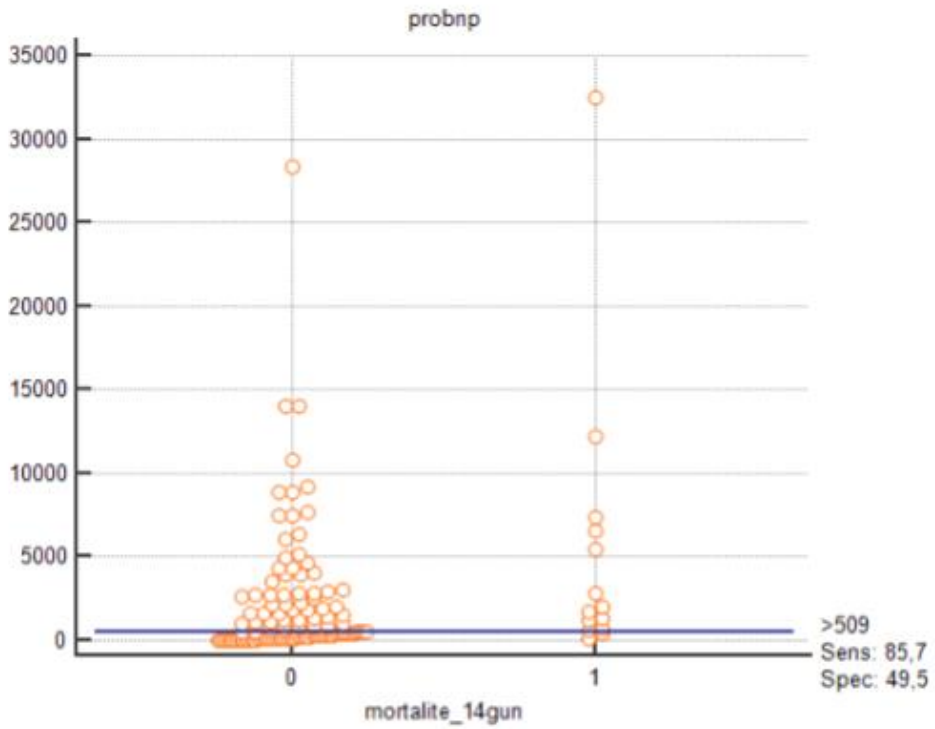
İKA: Interkuartil aralık, P* <0.05 istatiksel olarak anlamlı, n:hasta sayısı

Pro- BNP 14.günlük mortalite açısından tanısal değerliliği ROC eğrisi ile değerlendirilmiş olup eğri altında kalan alan (EAA) 0.68 (%95 GA 0.59-0.769) olarak bulunmuştur(p:0.0122). (Şekil 1)



Şekil 2: Pro- BNP değerleri ile kısa dönem mortalite sonuçlarının ROC eğrisi.
EAA:0.68 (%95 GA 0.59-0.769) (p:0.0122).

Youden J index testi ile duyarlıklık ve özgüllüğün en yüksek olduğu Pro- BNP kesit değeri 509 pg/ml olarak belirlenmiştir. Bu değerdeki Pro- BNP'nin duyarlılığı 85.7 (%95 GA: %57.2 - 98.2) ,özgüllüğü 49.5 (%95 GA 39.7-59.4) olarak saptanmıştır (Şekil 2). Yine bu eşik değerde + LR: 1.7 (%95 GA 1.3-2.3) , - LR: 0.29 (%95 GA 0.08-1.10) olarak saptanmıştır.



Şekil 3: Kötü sonlanımda Pro- BNP eşik değer analizi

6.TARTIŞMA

Çalışmamızdaki amaç Troponin ve Pro- BNP seviyelerinin kısa dönem (14.gün) mortalite öngördürücü değerliliklerinin görülmesidir. Çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında başvuru anında bakılan Pro-BNP seviyelerinin 14.gün mortalite öngördürme üzerinde anlamlı olduğu görüldü. Ancak troponin I düzeyi ile benzer bir ilişki saptanamadı

İskemik inmede ileri yaş mortalite ve morbidite üzerinde negatif bir etken olarak görülmektedir. Tüm inme hastalarının %75 'i 64 yaşın üzerinde olup kötü sonlanım izlenen hastalarda yaş ortalaması 73 saptamış, yaşın mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş(p:0.005)[159]. J.K.Jensen ve ark.larının çalışmasında ise hastaların yaş ortalaması 69 saptanmış, kötü sonlanım izlenen 23 hastanın 19'unun 65 yaş üzeri olduğu görülmüş ve iyi sonlanımla arasında anlamlı fark saptanmıştır($p<0.05$)[160]. Mojdeh Ghabaee ve ark.larının çalışmasında hastaların yaş ortalaması 65 olup, yaşın 1 haftalık mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır[161]. E Di Angelantonio ve ark.larının çalışmasında da ortalama yaş 69 saptanmış ve yaşın 6 haftalık mortalite üzerine etkisi gösterilememiş[162]. Yakup türkel ve ak.larının 6 aylık mortalite üzerinde etkili olabilecek faktörleri belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada kötü sonlanım izlenen hastaların yaş ortalamasının 69 olduğunu ve mortalite izlenmeyen hastaların yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş(p:<0.01)[163].

Bizim çalışmamızda ise 121 hastanın ortalama yaşı 73 (62-83) idi. 14. günde mortalite gözlenen 14 hastanın yaş ortalaması 74.5 (65-85) iken, mortalite gözlenmeyen 107 hastanın yaş ortalaması 72 (62-82.75) saptandı fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.4061). İki grup arasında fark saptamamamızın sebebi, hasta popülasyonumuzun yaş ortalamasının yüksek olaması olabilir.

Kadınların yaşam boyu inme geçirme sıklığı daha düşük olmakla birlikte kadın cinsiyet prognoz için olumsuz bir gösterge olarak bildirilmiştir (140-141). Natalia

S.Rost ve arkadaşlarının iskemik inmeli hastalarda Pro-BNP düzeyi ve 6 haftalık mortalite üzerine yaptıkları çalışmada 261'i (%46) kadın bulunmuştur[164]. W.-J. Tu*1 ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların 72‘si (%38.09) kadın olarak saptanmıştır. Yıldızhan Şengül ve ark.larının iskemik inme hastaları ile yaptığı çalışmada hastaların 34'ünün (%37.7) kadın olduğu saptanmış[165]. Mine Hayriye Sorgun ve ark.larının çalışmasında ise 43'ünün (%43) kadın olduğu tespit edilmiş[166].Yakup Türkel ve ak.larının 6 aylık mortalite üzerinde etkili olabilecek faktörleri belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada hastaların 85'inin (%42.6), mortalite izlenen hastaların ise 32'sinin (%43.84) kadın olduğu tespit edilmiş[163]. Bizim çalışamamızda ise inme geçiren 121 hastanın 60’ı (%49.6), kötü sonlanımlı 14 hastanın 7’i(%50) kadındır. Çalışmamızda cinsiyetin mortalite ile ilişkisi incelenmemiştir.

Risk faktörleri ve mortalite arasındaki ilişkiyi incelersek; hipertansiyon, hem serebral infarktüs hem de intrakraniyal kanama için majör bir risk faktörüdür[53]. Diyabetin ise iskemik inme riskini 1,8 ila 6 kat oranında bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir[56]. Çalışmamızda 121 hastanın 78’i (%64.5) HT, 40’ı (%33.1) DM özgeçmişine sahip olup başvuru sırasında ortalama MAP değerleri 136.66 mmHg (112.91-153.5) olarak tespit edilmiştir. Fakat 14. günde mortalite izlenen ve izlenmeyen hasta grupları arasında hipertansiyon hikayesi, DM özgeçmişi veya geliş MAP değerleri açısından istatiksel olarak fark saptanmadı (p: 0.0785, p:0.1536, p:0.3859).

J.K.Jensen ve ark.larının çalışmasında özgeçmişlerinde hastaların 28 'inde (%11.2) DM,137'inde (%55) ‘nde HT tespit edilmiş[160]. Fonseca AC. ve ark.larının çalışmasında özgeçmişlerinde 71'inde (%70.3) HT, 25'inde (%24.8)DM'nin eşlik ettiği görülmüş[167]. Fakat bu 2 çalışmada hipertansiyonun ve diyabetin mortalite ilişkisi incelenmemiştir. Hastaların DM sıklığının çalışmamızdan az bulunmasının sebebi yaş ortalamasının çalışmamızdan düşük olması, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı ve genetik faktörler olabilir. Yıldızhan Şengül ve ark.larının çalışmasında özgeçmişlerinde 51'inde (%56) HT, 29'unda (%32.2) DM

görülmüş[168]. DM ve HT sıklığının çalışmamızdan az bulunmuş olması hasta sayısının az olması ve yaş ortalamasının düşük olması olabilir. Mojdeh Ghabaee ve ark.larının çalışmasında hastaların özgeçmişlerinde 54'ünde (%54) HT ve 30'unda (%30) DM saptanmış. HT ve DM'nin 1 hafta mortalite ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı farklılık tespit edilememiş(p:0.24)(p:>0.99)[161].

Literatüre göre atriyal fibrilasyon (AF), kardiyak valvüler hastalık yokluğunda bile iskemik inme riskini 4-5 kat artırmaktadır[62] . AF'ye bağlı inmenin mortalitesi ve morbiditesi de daha yüksektir[70]. Çalışmamızdaki 121 hastanın 31'i (%25.6) başvurusunda çekilen EKG de AF ritminde görülmüştür. Mortalite gruplarında AF görülme oranları karşılaştırıldığında iki grubun istatiksel anlamlı farklı olduğu görülmüştür(p:0.0269). Literatürde benzer çalışmalar mevcuttur. W.-J. Tu*1 ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamıza benzer olarak kötü sonlanım izlenen 25 hastanın 14 'ünde (%56) AF ritmi izlenmiş ve EKG'de AF olması mortalite grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmış (p:0.001)[165]. Mine Hayriye Sorgun ve ark.larının yaptıkları çalışmada 26 (%25) hastada başvuruda AF ritmi izlenmiş. Çalışmaya dahil edilmiş hastaların hastane içi mortaliteleri ile AF ritmi açısından değerlendirildiğinde AF olan grupta mortalite anlamlı yüksek bulunmuş.(p:<0.0001)[166].Yakup türkel ve ark.larının iskemik inmeli hastalarda 6 aylık mortalite üzerinde etkili olabilecek etyolojik faktörlerin araştırıldığı çalışmada ise AF rtiminin mortalite üzerinde etkisi istatiksel olarak anlamlı tespit edilmiş.(p<0.05)[163].

Akut iskemik inmenin otonomik fonksiyonlarda değişimlere yol açtığı gösterilmiştir. Artmış sempatik aktivite sonrasında kalp iş yükü artar bu da miyokard iskemisine yol açar. Oluşan bu geçici miyokard iskemisi sonucunda hem kardiyak aritmilerin artışıyla hem de sol ventrikül duvar gerilimi artışına bağlı BNP üretimi artar [145-147].

Natalia S.Rost ve arkadaşlarının 2002-2005 yılları arasında acil serviste yaptığı çalışmada 569 iskemik inmeli hastanın BNP düzeylerinin 6 haftalık sürede kötü sonlanımı öngördürücülüğü incelenmiş[164]. SerumPro-BNP düzeyi median

değeri en yüksek kardiyoembolik inmelerde 273 pg/ml olarak tespit edilmiş ve mortalite için bağımsız bir öngördürücü olabileceği (OR 3.05, 95%CI 1.1 – 8.2) (P:<0.03), fakat kardiyoembolik tip hariç inmelerde anlamlı olmadığı saptanmış(OR 1.03, 95%CI 0.9–1.1). Bizim çalışmamızda tüm inme gruplarında pro- BNP düzeyi bakıldı. İnme tipleri ayrımları yapılmadığından etiyolojik gruplara göre risk belirlenmedi. Pro-BNP median değerimizi 798.88 pg/ml olarak bulmuştuk. Bu değer Natalia S.Rost ve ark.larının çalımasından belirgin yüksektir. Duyarlık ve özgüllüğün en yüksek olduğu kesit değeri 509 pg/ml olarak belirlendiğinde ise 0R 1.7 (%95 GA 1.3-2.3) olarak saptanmıştı. Çalışmamıza ilk 24 saatinde olan hastalar dahil edilirken, Natalia S.Rost ve ark.larının ve çalışmasında ilk 48 içindeki hastalar dahil edilmiş. Buna rağmen beklenmeyen şekilde Pro-BNP median değeri çalışmamızdan daha düşük gelmiş olabilir.

W.-J. Tu*1 ve arkadaşlarının 2010-2012 yılları arasında Çin'de 2 hastanede yürüttükleri, 189 iskemik inme hastasının dahil edildiği çalışmada, hastaların 3 aylık mortaliteleri ve serum biyomarkerları arasındaki ilişki değerlendirilmiş[165]. 25 (%13.2) hastada kötü sonlanım izlenmiş. Pro-BNP median değeri kötü sonlanım grubunda 2680 pg/ml , iyi sonlanım grubunda ise 1262 pg/ml olarak tespit edilmiş ve her iki grubun Pro- BNP seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmiş (OR 1.75 %95 GA 0.75-4.11) (p:0.000) olup çalışmamız ile uyumludur. Pro-BNP seviyesi 75 yaş altı için 300 pg/ml ve > 75 yaş için 450 pg/ml olarak kabul edilip sınıflandırıldığında 23/25 (%92) hastanın Pro-BNP seviyleri bu değerler üzerinde gelmiş fakat mortalite izlenmeyen grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış(p:0.163). Pro-BNP seviyesindeki artış ile yaş arasında da anlamlı farklılık görülmüş(p<0.001). İyi ve kötü sonlanım gruplarında Pro-BNP median değerlerinin çalışmamızdan yüksek saptanmış olmasının sebebi, bizim çalışmamızda hastaların kan tetkikleri başvuru sırasında alınırken, W.-J. Tu*1 ve arkadaşlarının çalışmasında hastane başvurudan 24 saat sonra alınmış olması olabilir. Böylece Pro-BNP 'nin maksimum konsantrasyona daha yakın değerlere ulaşmış olabilirler. Mortalite oranlarının çalışmamızdan fazla çıkmış olmasının

sebebi hasta sayısının fazla olması ve mortalite için takip edilen sürenin çalışmamızdan uzun olması olabilir.

J.K.Jensen ve ark.larının 2003-2004 yılları arasında Danimarkada yaptıkları, 250 iskemik inme hastasının dahil edildiği çalışmada Pro- BNP'nin kısa dönem (6 hafta) mortalite üzerindeki etkisi araştırılmış[160]. 6 hafta içerisindeki mortalite oranı % 10 (25/250) olarak saptanmış. Hastaların kan örnekleri başvurusundan itibaren 6 gün boyunca her gün alınarak Pro- BNP seviyeleri karşılaştırılmış ve en yüksek seviyenin 1. günde olduğu tespit edilmiş. Mortaliteyi öngürdürmede ise 2. gün pro-BNP değerlerinin diğer günlerden daha yüksek olduğu EAA: 0.77 (%95 GA 0.67-0.87) saptanmış ($p<0.05$). Duyarlılık (%74) ve özgüllüğünün (%75) en yüksek olduğu değer olarak ise 615 pg/ml bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise kan örnekleri yalnız başvuruda alınmış olup ortalama başvuru süresi 4 saat idi. Başvuru sırasında bakılan pro-BNP değerlerinin mortaliteyi öngördürmede değerliliği incelendiğinde EAA 0.68 (%95 GA 0.59-0.769) olarak bulunmuştur(p:0.0122). Çalışmamızda duyarlık ve özgüllüğün en yüksek olduğu kesit değeri 509 pg/ml olarak belirlendiğinde ise 0R 1.7 (%95 GA 1.3-2.3) olarak saptanmıştı. Pro-BNP kesit değerinin çalışmamızdan fazla çıkmış olmasının sebebi daha uzun sürede alınan örneklerin incelenmiş olması olabilir.

Fonseca AC. ve ark.larının 2009-2010 yılları arasında Portekizde yaptıkları çalışmada iskemik inme geçiren hastalarda Pro- BNP düzeylerini etiyolojik nedenlere göre karşılaştırmış[167]. İlk 24 saat içinde başvuran hastalar çalışmaya alınmış ve hastalardan başvuru anında, 2. ve 3.gün olmak üzere 3 kez kan örneği alınmış. Bu çalışmada ilk başvuruda alınan Pro- BNP düzeyleri(median 392pg/ml) 48. ve 72.saatte alınanlardan daha yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise kan örnekleri hastaların başvuru anında alınmıştı. Başvuru süresi ortalama 4 saat (1-10) olduğu düşünülürse median değerimiz 798.88 pg/ml olarak Fonseca AC. ve ark.larının çalışmasından belirgin yüksektir. Çalışmamızda Pro- BNP'nin 14.gün mortalite üzerinde öngördürücülüğü anlamlı gelmiş olsa da hastaların kan örneklemleri bu çalışmadakine benzer 24.saatte alınsaydı tespit edilen fark daha anlamlı gelebilirdi.

Mojdeh Ghabaee ve ark.larının 2009-2010 yılları arasında Tahran'da, 100 iskemik inme hastası ile acil serviste yaptıkları çalışmada, 1 haftalık mortalite üzerinde Pro- BNP değeri öngörüdürücülüğü araştırılmış[161]. 1 haftalık mortalite oranı %7 olarak saptanmış. Tüm hastaların ortalama Pro- BNP değeri 1973pg/ml tespit edilmiş. Kötü sonlanımlı hastalar ile iyi sonlanımlı hastalar karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmış(p:0.03). Mortalite öngörmede optimal Pro-BNP düzeyi 1330pg/ml olarak tespit edilmiş (EAA: 0.83 (%95 GA 0.74-0.93)). Karşılaştırdığımızda kötü sonlanım izlenen hasta yüzdesi (%11.5) çalışmamızda daha fazla olup sebebi mortalite için araştırdığımız gün sayısının 1 hafta daha fazla olması olabilir. Pro-BNP eşik değeri olarak onlar 1330pg/ml bulurken bizim çalışmamızda eşik değer 509 pg/ml olarak daha düşük bulunmuştur. Pro-BNP'nin mortalite öngördürmede değerliliğini yüksek bulmuş olmaları (EAA: 0.83 (%95 GA 0.74-0.93) vs EAA: 0.68 (%95 GA 0.59-0.769)) eşik değerinin daha yüksek saptanması olabilir.

Troponin I'nın kan konsantrasyonunu sepsis, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, miyokardit, miyokardiyal kontuzyon ve böbrek yetmezliği gibi durumlar da yükseltebilir. İnme hastaları için yapılan çalışmalar daha çok hemorajik inmelere yoğunlaşmış olsa da mekanizma olarak otonomik sinir sisteminin aktivasyonunun sempatik uyarılar ile katekolamin salınmasına ve bunun da miyositler üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

E Di Angelantonio ve ark.larının şubat 2001 ve ocak 2002 tarihleri arasında Roma'da akut inmeli 330 hastada yaptıkları çalışmada, Troponin I değerlerinin 6 haftalık mortalite üzerine etkisi araştırılmış[162]. Ortalama başvuru süreleri 6 saat olarak saptanmış. Troponin I pozitifliği > 0.04 ng/ml olarak kabul edilmiş ve hastaların 18'inde (%5.5) Troponin I pozitifliği, 65'inde(%19.7) kötü sonlanım görülmüş tespit edilmiş . Troponin I median değeri 0.65 ng/ml olarak saptanmış. Mortalite yüzdesi çalışmamızda %11.5 olup E Di Angelantonio ve ark.larının çalışmasından daha düşüktür. Bunun sebebi bu çalışmada daha uzun zaman aralığında mortalite bakılmış olması veya hasta sayısının fazla olması olabilir. 6 haftalık mortalite grupları arasında ortalama Troponin I değeri açısından istatiksel

olarak anlamlı fark saptanmış (p:0.0001). Bizim çalışmamızda 14.gün mortaliteda Troponin I değeri arasında fark saptanmadı, sebebi hasta sayısının veya incelenen gün sayısnın az olması olabilir.

Mine Hayriye Sorgun ve ark.larının ocak 2010-2012 tarihleri arasında Ankara üniversitesi acil servisine başvuran iskemik inme tanısı alan 100 hastadaki çalışmasında EKG değişiklikleri ve troponin I seviyeleri incelenmiş[166].Troponin I seviyesine göre hastalar 3 gruba ayrılmış(<0.06 ng/ml - 0.06-0.5 ng/ml - >0.5 ng/ml). Tropoin I yüksekliği >0.06 ng/ml olan hastalar ile <0.06 olan hastalar 1 .hafta ve 1.ayda kötü sonlanım açısından karşılaltırıldığında anlamlı farklılık izlenmiş(p<0.05). Troponin I>0.5 ng/ml olan grupta hastane içi mortalite 3/5(%60) olarak saptanmış troponin I seviyeleri ve hastane içi mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş(p:0.005). Bizim çalışmamızda troponin I seviyesi farklı seviyelere ayrılarak mortalite ilişkisi incelenmedi ve mortalite ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p:0.1022).

Sonuç olarak çalışmamızda Troponin I ve Pro-BNP düzeylerini kısa dönem (14.gün) mortalite öngördürmede değerliliğini araştırdık ve Pro-BNP'nin duyarlıklık ve özgüllüğün en yüksek olduğu Pro- BNP kesit değeri 509 pg/ml olarak belirledik ve kısa dönem (14.gün) mortalite öngördürmede anlamlı olabileceğini saptadık. Troponin I için ise kısa dönem (14.gün) mortalite öngördürmede anlamlı olmadığını bulduk. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında Troponin I seviyelerinin anlamsız gelmiş olması hasta sayısı azlığına veya kan alınma zamanına bağlı olabilir. İskemik inmede biyobelirteçlerin yeri halen net değildir bu nedenle farklı şekillerde yeni çalışmalar düzenlenerek bu biyobelirteçlerin yorumlamanın doğru yapılabilmesi sağlanabilir.

7.KISITLIKLIKLAR

Çalışmamız tek merkezde yapılmıştır. Acil servisteki yoğunluk sebebi ile bazı hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmaya alınan bazı hastaların Troponin I ve Pro-BNP düzeyleri için alınan kan numuneleri eksik veya pıhıtlı geldiği için hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. İnmenin başlangıç zamanı ile başvuru arasında geçen süre hasta veya hasta yakınlarından alınan anamnezden öğrenildiği için görece güvenli olup çalışmamızın kısıtları arasındadır. Çalışmamızda mortalite değerlendirmesi için 14. gündeki kötü sonlanım kullanılmıştır. Daha uzun sürede mortalite değerlendirmesi yapılması daha anlamlı sonuçların çıkmasını sağlayabilirdi. Çalışmamızda mortalite ÖBS (Ölüm Bildirim Sistemi) üzerinden kontrol edilmiştir. ÖBS üzerinden hastanın ölüm tarihine net bir şekilde ulaşılabilinirken ölüm sebebi hakkında net bilgi sahibi olunamamaktadır. Bu sebeple çalışmaya aldığımız hastaların ölüm sebebinin inme olup olmadığını bilememekteyiz. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığından bir diğeri de hasta sayısının azlığıdır. Çalışmamız için belirlenen süre içerisinde hastanemizde çalışılan Troponin I kitinin değişmesi hasta alımının durmasına sebep olmuştur.

8. KAYNAKLAR

1. Sacco RL, K.S., Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, et al, An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2013 Jul.
2. VL, F., Stroke epidemiology in the developing world. Lancet, 2005.
3. World.Health.Organization,*cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf* 10.12.2013.
4. *Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification.* WHO Ofset Publ.No:43 Ceneva, 1978.
5. Krishnamurthi RV, F.V., Forouzanfar MH, et al, *Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010.* Lancet Glob Health, 2013.
6. Jauch EC, S.J., Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al, *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke.* American Heart Association/American Stroke Association, 2013.
7. Pleis JR, L.-C.M., *Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2005.* Vital Health Stat 10, 2006.
8. World.Health.Organization[online], *WHO.http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf* 10.12.2013.
9. Prevention, C.f.D.C.a., *Prevalence of stroke: United States,2005.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007.
10. Writing Group Members, M.D., Benjamin EJ, et al, *Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association.* Circulation, 2016.
11. al, A.A.e., *Monitoring and surveillance of chronic noncommunicable diseases: Progress and capacity innhigh-burden countries.* The Lancet, 2010.
12. Hallström B, J.A.-C., Nerbrand C, Norrving B, Lindgren A, *Stroke incidence and survival in the beginning of the 21st century in southern Sweden comparisons with the late 20th century and projections into the future.* Stroke, 2008.
13. Truelsen T, P.-J.B., Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G., *Stroke incidence and prevalence in Europe: A review of available data.* Eur J Neurol, 2006. **13**: p. 581–598.
14. Enstitüsü, D.İ., Turkey in Statistics. 132, 2001.
15. *Ölüm İstatistikleri İl ve İlçe Merkezleri 2008.* TÜİK, 2009.
16. WHO, *Global status report on noncommunicable diseases 2010.* Geneva, World Health Organization., 2011.
17. WHO, *Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report.* Geneva, World Health Organization., 2005.
18. WHO, *Neurological disorders; a public health approach. In Neurological disorders A Public Health Challenge.* WHO Press Switzerland, chap, 2006.

19. Sevin, B., *''Serebrovasküler anatomi''Serebrovasküler Hastalıklar.* Günes Kitabevi, 2002: p. 1-15.
20. UF., S., *Sobotta , Atlas of Human Anatomy.* 2006(14th ed): p. 318.
21. Raymond D. Adams, M.V., Allan H. Ropper, *Principles of Neurology, 6th edition.* p. 777-810.

22. M.S.G.E.K.K.İ., İ., *inme.* Nobel tıp kitabevleri, İzmir, 2004: p. p. 95-143.
23. Ropper AH, B.R., *Adams and Victor's Principles of Neurology.* Günes Kitabevi, 2006. **8. baskı**: p. 660-746.
24. MP, M., *Cerebral ischemia and infarction. In: Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine.* Atlas SW: p. 919-979.

25. Garcia JH, Y.Y., Chen H, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chen S, Chop M. and A.J. Pathol., *Progression from ischaemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. .* 1993 February;. **142(2):**: p. 623–635.

26. E, H.W., *xperimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery.* Stroke., 1992 Nov;. **23(11):**: p. 1668-72.
27. Ay H, D.T.E. and B. S., *İskemik penumbra ve terapötik zaman aralığını etkileyen faktörler.* Serebrovasküler Hastalıklar. Günes Kitabevi., 2009:: p. 29-34.
28. Kumral K, K.E., *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları.* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1993. **No: 72**: p. 4-446.

29. Flynn CJ, F.A., Horrocks LA. In Siegel G, Agranoff B, and e.a. Albers RW, *Ischemia and hypoxi.* Basic Neurochemistry, 1989. **4.Th ed.Raven Press New-York**: p. 783-795.
30. Elster AD, M.D., *Early cerebral infarction: gadopentetate dimeglumine enhancement.* Radiol, 1990. **177**: p. 627-632.

31. Bamford J, S.P., Dennis M, et al., *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction.* Lancet, 1991. **;337**: p.:1521-6.

32. Bamford J, S.P., Jones L, et al, *The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project.* Stroke., 1987. **;18**: p.:545-51.

33. Adams Jr HP, B.B., Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, *Classification of subtypes of acute ischemic stroke.* Stroke, 1993. **24**: p. 35-41.
34. (Ed.)., A.M.E.M., *İnme Sınıflandırması.* Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı.Güneş Tıp Kitabevleri. , 2013: p.;ss:692-695.

35. Goldstein LB, A.R., Alberts MJ, Appel Lj, Brass LM, Bushnell CD, *Primary Prevention of İschemic Stroke.* Stroke, 2006. **37**: p. 1583-1633.

36. Utku U, Ç.Y., *İnmede etyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri.* Güneş Tıp Kitapevleri, 2009: p. 51-62.
37. Broderick J, B.T., Kothari R,et al., *The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks.* Stroke. , 1998; . **29:** : p. 415–421.

38. Sheinart KF, T.S., Horowitz DR, et al. s. , *Stroke recurrence is more frequent in Blacks and Hispanic.* Neuroepidemiology., 1998; . **17:** : p. 188–198.

39. Rosamond WD, F.A., Chambless LE, et al., *Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. .* Stroke., 1999;. **30(4):** : p. 736-743.

40. He J, K.M., Wu Z, Whelton PK. and *Stroke in the People's Republic of China: I. Geographic variations in incidence and risk factors.* Stroke., 1995; . **26:**: p. 2222–2227.

41. Giray Kabakcı1, A.A., Fatih Sinan Ertaş3, Filiz Özerkan4, Çetin Erol3, Ali Oto1, *Türkiye'de hipertansif hastalarda inme riski ve inme riski açısından bölgesel farklılıkların belirlenmesi: Hastane tabanlı, kesitsel, epidemiyolojik anket (THİNK)* çalışması.* Türk Kardioloji Derneği Arşivi, 2006. **34(7)**: p. 395-505.

42. Kiely DK, W.P., Cupples LA, et al. , *Familial aggregation of stroke: the Framingham Study.* Stroke., 1993;. **24:**: p. 1366–1371.

43. Liao D, M.R., Hunt S, et al., *Familial history of stroke and stroke risk: the Family Heart Study. .* Stroke., 1997;. **28:** : p. 1908–1912.

44. Brass LM, I.J., Merikangas KR, Robinette CD. , *A study of twins and stroke. .* Stroke., 1992;. **23:**: p. 221–223.

45. Goldstein LB, A.R., Alberts MJ, et al. , *Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline.* Stroke, 2006;. **37:**: p. 1583-1633.

46. Kalimo H, V.M., Amberla K, et al. , *CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia.* Neuropathol Appl Neurobiol. , 1999; . **25:**: p. 257–265.

47. Chobanian AV, B.G., Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, et al. National and L. Heart, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, , *Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.* JAMA, . 2003. **289:** : p. .;2560–2572.

48. Lewington S, C.R., Qizilbash N, Peto R, Collins R. , *Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.* Lancet., 2002. **; 360:**: p. 1903–1913.

49. Meschia JF, B.C., Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. , *Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2014: p.; DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.

50. Banerjee C, M.Y., Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. , *Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study.* Stroke. , 2012; . **43:**: p. 1212–1217.

51. Kissela BM, K.J., Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. , *Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. .* Diabetes Care., 2005;. **28**: p.: 355–359.

52. Di Pasquale G, U.S., Pinelli G. In: Ginsberg M, Bogousslavsky and e. J, *Cardiac investigation in patients with cerebrovascular disease.* Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Malden, Mass: Blackwell Science; , 1998.

53. Chimowitz MI, M.G., *Asymptomatic coronary artery disease in patients with stroke. Prevalence, prognosis, diagnosis, and treatment. .* Stroke., 1992; . **23:**: p. 433–436.

54. Sen S, O.S.C., *Cardiac disorders and stroke. .* Opin Neurol., 1998. **; 11**: p.: 51–56.

55. *Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia.* Circulation., 1994; . **89:**: p. 1545–1556.

56. Loh E, S.M., Wun CC, et al. , *Ventricular dysfunction an the risk of stroke after myocardial infarction.* N Engl J Med., 1997;. **336:**: p. 251–257.

57. Bonita R, D.J., Truelsen T, et al. , *Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. .* Tob Control., 1999. **; 8**: p.: 156–160.

58. DM., B., *Epidemiology of smoking-induced cardiovascular. disease.* Prog Cardiovasc Dis. , 2003. **; 46**: p.: 11–29.

59. Robbins AS, M.J., Lee IM, et al. , *Cigarette smoking and stroke in a cohort of US male physicians.* Ann Intern Med., 1994;. **120**: p.: 458–462.

60. Mackey AE, A.M., Langlois Y, et al. , *Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group.* Neurology., 1997;. **48:**: p. 896–903.

61. Meissner I, W.D., Whisnant JP, O'Fallon WM. , *The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions.* JAMA., 1987 **; 258:**: p. 2704–2707.

62. Kannel WB, B.E., *Status of the epidemiology of atrial fibrillation. .* Med Clin North Am., 2008;. **92:** : p. 17–40.

63. Group., S.R.i.A.F.W., *Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. .* Stroke. , 2008; . **39:**: p. 1901–1910.

64. Benjamin EJ, W.P., D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. , *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.* Circulation. , 1998; . **98:**: p. 946–952.

65. Marini C, D.S.F., Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. , *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study.* Stroke., 2005;. **36:**: p. 1115–1119.

66. Hart RG, P.L., Aguilar MI. , *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.* Ann Intern Med., 2007; . **146:**: p. 857–867.

67. Ohene-Frempong K, W.S., Sleeper LA, et al. and *Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors.* Blood., 1998;. **91:**: p. 288–294.

68. Armstrong FD, T.R.J., Wang W, et al. , *Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease.* Pediatrics., 1996;. **97(6pt 1):** : p. 864–870.

69. Adams RJ, M.V., Carl EM, et al., *Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler.* Ann Neurol. , 1997;. **42**: p.: 699–704.

70. Clinical guidelines on the identification, e., and treatment of overweight and obesity in and a.t.e.r.N.I.o. Health, Obes Res 1998; . **6.(suppl 2):**: p. 51S–209S.

71. Suk SH, S.R., Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC; , *Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study.* Stroke, 2003; . **34:** : p. 1586–1592.

72. *2008 Physical activity guidelines for Americans.* Accessed January 7, 2015.

73. Hurn PD, B.L. and *Estrogen and stroke: a balanced analysis.* Stroke., 2003;. **34:**: p. 338-341.

74. Viscoli CM, B.L., Kernan WN, et al. , *A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke.* N Engl J Med., 2001; . **345:** : p. 1243–1249.

75. Cholesterol, E.S.o.t.T.R.o.t.N. and E.P. (NCEP), *Expert Panel on Detection,Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). .* JAMA., 2001; . **285:** : p. 2486 –2497.

76. Ford ES, G.W., Dietz WH., *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.* JAMA. , 2002;. **287:** : p. 356 –359.

77. Elkind MS, S.R., Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL., *Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study.* Stroke., 2006; . **37:** : p. 13–19.

78. Torres Duarte AP, D.Q., Young J, et al. , *Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. .* Thromb Res., 1995; . **78:**: p. 107–115.

79. MR., M., *Homocyst(e)ine, vitamins and genetic interactions in vascular disease.* Can J Cardiol. , 1999;. **15(suppl B):**: p. 31B-34B.

80. Collaboration., H.S., *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. .* JAMA., 2002;. **288:** : p. 2015–2022.

81. JCM., B., *Neurological Aspects of Substance Abuse.* 2nd ed. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann; , 2004.

82. Neiman J, H.H., Hillbom M. , *Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms.* Eur J Neurol., 2000;. **7:** : p. 595–606.

83. Hankey GJ, E.J., van Bockxmeer FM, et al., *Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes.* Stroke. , 2001;. **32:** : p. 1793–1799.

84. Hannaford PC, C.P., Kay CR., *Oral contraception and stroke: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. .* Stroke. , 1994;. **25:**: p. 935–942.

85. O., L., *Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study.* BMJ. , 1993; . **306:**: p. 956–963.

86. Schwartz SM, S.D., Longstreth WT Jr, et al. , *Use of lowdose oral contraceptives and stroke in young women.* Ann Intern Med., 1997;. **127(8 pt 1):**: p. 596–603.

87. Chan WS, R.J., Wai EK, et al. and *Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence [published correction appears in Arch Intern Med.2005;165:2040].* Arch Intern Med., 2004;. **164:** : p. 741–747.

88. R., R., *Atherosclerosis—an inflammatory disease. .* N Engl J Med., 1999;. **340:**: p. 115–126.

89. Ridker PM, R.N., Rose L, et al. , *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.* N Engl J Med., 2002;. **347:**: p. 1557–1565.

90. Bova IY, B.N., Korczyn AD. , *Acute infection as a risk factor for ischemic stroke.* Stroke., 1996;. **27:**: p. 2204–2206.

91. Tzourio C, I.S., Hubert JB, et al. , *Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study.* BMJ., 1993;. **307:**: p. 289–292.

92. CD., B., *Migraine and risk of ischemic stroke: an evidence- based medicine review. .* J Clin Outcomes Manage., 2001; . **8:**: p. 33–39.

93. Kruit MC, v.B.M., Hofman PA, et al. , *Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions.* JAMA., 2004; . **291:**: p. 427–434.

94. Curr, M.J., *The role of lipoprotein[a] in atherosclerosis.* Atheroscler Rep. , 2000;. **2:** : p. 243–250.

95. Milionis HJ, W.A., Mikhailidis DP., *Lipoprotein(a) and stroke.* J Clin Pathol. , 2000;. **53:** : p. 487–496.

96. Koenig W, K.N., Lowel H, et al. , *Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year followup of a large cohort from southern Germany. .* Circulation., 2004;. **110:** : p. 1903–1908.

97. Oei HH, v.d.M.I., Hofman A, et al. , *Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: THA Rotterdam Study.* Circulation., 2005; . **111:** : p. 570–575.

98. Palomaki H, P.M., Erkinjuntti T, Kaste M., *Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. .* Neurology. , 1992; . **42(7 suppl 6):**: p. 75–81; discussion 82.

99. MONTGOMERY BM, P.C., *TRANSIENT HYPOGLYCEMIC HEMIPLEGIA.* Arch Intern Med 1964;. **114**: p.:680.
100. Bombacı E, B.A., Çizen A, Çevik Z ve ark, *Bilinci kapalı yoğun bakım hastalarında bispektral indeks moniterizasyonu ile modifiye Glaskow koma ve Ramsey sedasyon skala puanları arasındaki ilişki.* Bakırköy Tıp Dergisi, 2005. **c1**: p. s-3.

101. Committee., T.E.S.O.E.E.C.a.t.E.W., *Cerebrovasc Dis.Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008. .* 2008;. **25:**: p. 457-507.

102. *Kraniospinal Manyetik Rezonans.* Manyetik Rezonans Derneği Sempozyum Kitabı., 2003: p. :65-76.

103. *İnmede Görüntüleme Yöntemleri.* Güneş Kitabevi., 2005: : p. 217-243.
104. http://www.nice.org.uk/CG068, N.I.f.H.a.C.E., *Stroke: The diagnosis and acute management of stroke and transient ischaemic attacks. .* Royal College of Physicians, London 2008. , (Accessed on February 01, 2011).
105. Burns JD, G.D., Metivier K, DeFusco C. , *Intensive care management of acute ischemic stroke.* Emerg Med Clin North Am, 2012;. **30:**: p. 713.
106. Lansberg MG, O.D.M., Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. , *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed:American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. .* Chest, 2012; . **141(2)(Suppl):** : p. e601S–e636S.

107. Arsava EM, T.M., Dalkara T. Emre M (Ed.). *Akut iskemik inme tedavisi. .* Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. , 2013: p.;ss:740-747.
108. Furlan A, H.R., Wechsler, et al., *ntra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. .* IJAMA 1999;. **282:**: p. 2003-11.

109. *inme tanı ve tedavi kılavuzu.* Türk beyin damar hastalıkları derneği, 2016: p. 68.
110. Yaltkaya K, B.S., OğuzY. , *Serebrovasküler Hastalıklar. İç: Nöroloji Ders Kitabı.* Palme yayıncılık., 2000: . **13;**: p. 183-219.
111. Brandstater ME. Stroke rehabilitation. In: DeLisa JA, G.B. and e. Walsh NE, *Physical medicine and rehabilitation principles and practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; , 2005. **4th ed.**: p. p. 1655-76.

112. Rundek T, S.R., *Outcome following stroke. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta Jc, Weir B, Wolf PA, editors. Stroke pathophysiology, diagnosis and management. .* 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;, 2004. : p. p. 35-57.

113. Christensen H, B.G., Christensen AF, Johanneswen HH., *Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;. **76:**: p. 269-71.

114. Varona JF, B.F., Guerra JM, Molino JA. , *Long term prognosis of ischemic stroke in young adults. Study of 272 cases. .* J Neurol, 2004;. **251:**: p. 1507-14.

115. Yonsei., Y.-K.M., *Long-term Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Patients Aged 80 Years and Older.* Med J, 2008. **Vol. 49, No. 3,**.

116. Yutaka Kiyohara, M., PhD; Michiaki Kubo, MD, PhD; Isao and M.Y.T. Kato, *Ten-Year Prognosis of Stroke and Risk Factors for Death in a Japanese Community, The Hisayama Study.* (Stroke. , 2003;. **34:**: p. 2343- 2348).

117. Di Carlo A, L.M., Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe and e.a.E.B.s.o.S.C.G. CD, *Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry.* Stroke, 2003;. **34:**: p. 1114-9.

118. Niewada M, K.A., Sandercock PA, Kaminski B, Czlonkowska and A.I.S.T.C. Group., *Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the International Stroke Trial. .* Neuroepidemiology., 2005;. **24:**: p. 123-8.

119. Jasmin Arrich, M.M., *Influence of Socioeconomic Status and Gender on Stroke Treatment and Diagnostics.* Stroke., 2008;. **39;**: p. 2066-2072; .

120. Stineman MG, R.R., Mailsin G, Fiedler RC, Granger CV. , *Risks of acute hospital transfer and mortality during stroke rehabilitation.* Arch Phys Med Rehabil, 2003. **;84:**: p. 712-8.

121. Arrich J, L.W., Mullner M. , *Influence of socioecenomic status on mortality after stroke: retrospective cohort study.* Stroke, 2005;. **36:**: p. 310-4.

122. Rosa María Vivanco Hidalgo, A.R.C. and 2009, *Cardiac Monitoring in Stroke Units: Importance of Diagnosing Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke.* Rev. Esp. Cardiol.**;62(5):**: p. 564-7.

123. Hart, R.G., *What's new in stroke?* The top 10 studies of 2006-2008.

124. Klaus Kaae Andersen, T.S.O., *Reduced Poststroke Mortality in Patients With Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulants Results From a Danish Quality-Control Registry of 22 179 Patients With Ischemic Stroke.* Stroke., 2007;. **38:**: p. 259-263.

125. Valeria Tikhonoff , H.Z., T. Richard, J. Staessen. , *Akut inme sonrası bir prognostik etmen olarak kan basıncı.* Lancet Neurol 2009; . **8:**: p. 938-48.

126. Jo Leonardi-Bee, P.M.W., *Blood Pressure and Clinical Outcomes in the International Stroke Trial. .* Bath Stroke, 2002. **;33**: p.;1315-1320.

127. Kyadav K, C.H., Gupta RC, Jain R, Yadav SR, Sharma S, et and al., *Clinical profile and outcome of stroke in relation to glycaemic status of patients.* J Indian Med Assoc 2004;. **102:**: p. 138-9.

128. Stollberger C, E.I., Finsterer J, Slany J, Steger C., *Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose.* Ann Med, 2005;. **37**: p. :357-64.

129. Megherbi., S.-E. and 2003;, *Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke, Data From the European BIOMED Stroke Project.* Stroke. **34:**: p. 688-694.

130. *Stroke prognosis in diabetes mellitus: new insights but questions remain.* Cardiovasc. Ther . (2009). **7(10),**: p. 1181–1185.

131. Hankey GJ, S.C., Dunbabin DW. , *Thienopyridine derivates (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2000;. **2:**: p. 1246-50.

132. Mair J, F.W., Thomas S, ĞPuschendorf B., *Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dusfunction.* Scand J Clin Lab Invest Suppl., 1999;. **230:**: p. 132-42.
133. McCullough PA, S.K., *Sorting out the evidence on natriuretic pept,des.* Rev Cardiovasc Med., 2003;. **4 Suppl**: p. S13-9.
134. Tsutamoto T, W.A., Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al., *Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction.* Circulation, 1997;. **96:**: p. 509-16.

135. de Lemos JA, M.D., Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, and e. al., *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med., 2001;. **345:**: p. 1014-21.

136. Suga S, N.K., Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al., *Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C -type natriuretic peptide. .* Endocrinology, 1992;. **130:**: p. 229.

137. Mark DB, F.G., *B-Type natriuretic peptide –a biomarker for all seasons.* N Engl J Med 2004;. **350:**: p. 718-20.
138. RO:, B., *New insight in to the cardiac natriuretic peptides. .* Circulation, 1996;. **93:**: p. 1946-1950.
139. Rossi A, E.-S.M., Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB:, *Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. A prospective hormonal and doppler-echocardiographic study.* J Am Coll Cardiol 2000;. **35:**: p. 1256-1262.

140. Muller C, K.G., Butter HJ,Buser P., *B-type natriuretic peptide-current use in the diagnosis and management of heart failure.* Herz, 2003. **28(5):**: p. 3774-9.
141. Pediatria., S.A.A.N.M.C.O.S.I.d.C.P.S.I.d.N.P.S.I.d.I.A.S.I.d., *Clinical applications of brain natriuretic peptide testing.* Ital Heart J Suppl., 2004. **May;(5):**: p. 343-56.
142. Safley Dm, M.P., *The emerging role of brain natriuretic peptide in the management of acute and chronic heart failure in outpatients.* Heart Fail Monit., 2003;. **4(1):**: p. 13-20.
143. Kürtüncü., M., *Nörolojide Öne Çıkanlar.* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, 2013: p. 30-31.
144. Martinez-Rumayor A, R.A., Burnett JC, Januzzi JL, Jr. , *Biology of the natriuretic peptides.* Am J Cardiol., 2008;. **101:**: p. 3-8.

145. Myers MG, N.J., Hachinski VC, Weingert ME, Sole MJ: , *Cardiac sequalae of acute stroke.* Stroke 1982;. **13:**: p. 838-842.

146. Oppenheimer SM, L.J., *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Neurology and the heart., 1998;. **64:**: p. 289-297.
147. Kikuta K, Y.H., Yoshimura M, et al., *Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina.* Am Heart J 1996;. **131:**: p. 101 -7.

148. Sudoh T, K.K., Minamino N, Matsuo H. , *A new natriuretic peptide in porcine brain.* Nature 1988;. **332:**: p. 78-81.

149. García-Berrocoso T, G.D., Bustamante A, Etgen T, Jensen JK, Sharma JC,, S.A. Shibazaki K, Chen X, Whiteley WN, Montaner J., and *B-type natriuretic peptides and mortality after stroke: a systematic review and meta-analysis.* Neurology., 2013 Dec 3;. **81(23):**: p. 1976-85.

150. William Whiteley, P., MRCP; Joanna Wardlaw, FRCP; Martin Dennis, FRCP; Gordon Lowe, FRCP;, P.N.S. Ann Rumley, FRCP; Paul Welsh, PhD; Alison Green, PhD;, and B.P.S. Mary Andrews, FRCP, *The Use of Blood Biomarkers to Predict Poor Outcome After Acute Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke.* Stroke., 2012;. **43:**: p. 86-91.

151. HABİF, S., *Kardiak Troponinler.* T. Klin. Tıp. Bilimleri, 2003,. **23:** : p. 74-80.
152. Adams JE 3rd, A.D., Jaffe AS. , *Biochemical markers of myocardial injuryIs MB creatine kinase the choice for the 1990.* Circulation, 1993;. **88:** : p. 750-763. .
153. Onat A. KeleĢ I, Ç.A., ve ark. , *10yıllık TEKHARF çalıĢması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı.* Türk Kardioloji Derneği Araştırması, 2001; . **29:**: p. 8-19. .
154. SV., P., *The regulation of contractile activity in muscle.* Biochem Soc.Trans. , 1979;. **7:** : p. 346-357. .
155. Cummins P, P.V., *Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. .* Biochem. J. , 1978;. **171:** : p. 251-259. .

156. Di Angelantonio E, F.M., Socchetti Ml, Lorenzano S, Falcou A, and C. MV., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;. **76:**: p. 76-81.
157. al., B.M.e., *Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke.* Cerebrovasc Dis., 2007;. **23:**: p. 260– 266. .

158. Mine Hayriye SORGUN, A.Ç.S., Canan Togay IŞIKAY,Sevil HUSEYINOVA, Cansın Tulunay KAYA, *Electrocardiographic and Troponin Changes in Acute Ischemic Stroke* J.Neurol.Sci(TURK), 2015 **46;** : p. 649-660,.
159. Goldstein LB, A.R., Alberts MJ, Appel Lj, Brass LM, Bushnell CD, *Guidelines for the primary prevention of stroke a healthcare professionals from the AHA.* stroke, 2011. **42(2)**: p. 517-584.
160. J.K. Jensen, H.M., S. Bak, L. Korsholm, S.R. Kristensen, *Serial Measurements of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide after Acute Ischemic Stroke.* Cerebrovasc Dis, 2006;. **22:**: p. 439–444.
161. Mojdeh Ghabaee, M., Maryam Pourashraf, MD,Reza Shahsiah,, *N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Short-Term Mortality After Ischemic Stroke.* Lab Medicine, Summer 2013 | **Volume 44, Number 3**.
162. E Di Angelantonio, M.F., D Toni, M L Sacchetti, S Lorenzano, A Falcou, M V Ciarla, M Suppa, L Bonanni, G Bertazzoni, F Aguglia, C Argentino, *Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005;. **76:**: p. 76–81.
163. Yakup Türkel, L.G., Musa Kazım Onar, *İskemik Beyin Damar Hastalıklığında Altı Aylık Mortalite, Rekürrens ve Fonksiyonel İyileşme Üzerine Etkili Faktörler.* Tutk Norol Derg 2010. **;16 :177-186**.
164. Natalia S. Rost, M., MPH; Alessandro Biffi, MD; Lisa Cloonan, BS; John Chorba, MD; Peter Kelly, MD, MS; David Greer, MD, MA; Patrick Ellinor, MD; Karen L. Furie, MD,

MPH, *Brain Natriuretic Peptide Predicts Functional Outcome in Ischemic Stroke.* Stroke 2012;43:441-445.

165. W.-J. Tu, X.D., S.-J. Zhao, D.-G. Yang and H. Chen, *Prognostic Value of Plasma Neuroendocrine Biomarkers in Patients with Acute Ischaemic Stroke.* Journal of Neuroendocrinology,, 2013, 25, 771–778.
166. Mine Hayriye SORGUN, A.Ç.S., Canan Togay IŞIKAY, Sevil HUSEYINOVA, Cansın Tulunay KAYA, *Electrocardiographic and Troponin Changes in Acute Ischemic Stroke.* Journal of Neurological Sciences, 2015. **46; 649-660,**.
167. Fonseca AC, M.J., e Melo TP, Pires C., Geraldes R, Canh~ao P, Brito D, Ferro JM, *Time course of NT-proBNP levels after acute ischemic stroke.* Acta Neurol Scand 2013: 128: 235–240.
168. Yıldızhan Şengül, D.N.Ö., Selma Yücel, Sevda Yücekaya, Hulki Forta, *Serebellar İnfarktlarda Damar Alanlarının Dağılımı, Klinik Özellikleri ve Etiyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi.* Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, , 2015. **Cilt: 49, Sayı: 2,** .