T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİRMİŞ HASTALARDA GELİŞ MODİFİYE RANKİN SKALA SKORU VE HEMOGLOBİN A1c, LAKTAT, PROKALSİTONİN SEVİYELERİNİN ÜÇÜNCÜ GÜN MODİFİYE RANKİN SKALA SKORU VE MORTALİTE İLE KORELASYONU VE PREDİKTİF DEĞERLİLİKLERİ

Dr. ZUHAL KALYON KARAMAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİRMİŞ HASTALARDA GELİŞ MODİFİYE RANKİN SKALA SKORU VE HEMOGLOBİN A1c, LAKTAT, PROKALSİTONİN SEVİYELERİNİN ÜÇÜNCÜ GÜN MODİFİYE RANKİN SKALA SKORU VE MORTALİTE İLE KORELASYONU VE PREDİKTİF DEĞERLİLİKLERİ

Dr. ZUHAL KALYON KARAMAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. ARZU DENİZBAŞI ALTINOK

İSTANBUL 2017

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Acil Tıp eğitimi aldığım süre içerisinde deneyimleri ve bilgileri ile bana yol gösteren, sahip çıkan, tezimin seçimi, tasarımı ve uygulanması sırasında yardımlarını ve yol göstericiliklerini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım da olan Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Arzu Denizbaşı Altınok'a ve asistanlığımın tüm aşamalarında özverili yardımını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Özge Ecmel Onur'a, bilimselliği aşılayan Sayın Doç. Dr Haldun Akoğlu'na, tezime yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Özpolat'a

Tercih aşamasından bitimine kadar yanımda olan Uzm. Dr. Serhad Ömercikoğlu'na ve Uzm. Dr. Musa Adanç'a, enerjisi hiç bitmeyen Uzm. Dr. Melis Efeoğlu Saçak'a, güleryüzünü esirgemeyen Uzm. Dr. Erkman Sanrı' ya, eğitimime katkısı büyük olan Uzm. Dr. Kerem Ali Kabaroğlu'na, sabırla tecrübelerini aşılayan Uzm. Dr. Sinan Karacabey'e

Asistanlık hayatının bana kattığı başta Dr. Nilüfer Aydın Özdemir ve Dr. Ezgi Ceylan olmak üzere, nöbeti ve hayatı paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, tüm acil personeli ve çalışanlarına

Her anımda olduğu gibi asistanlık hayatım boyunca ve tez aşamasında da hep yanımda olan sevgisini, desteğini, özverisini yürekten hissettiren hayat arkadaşım Abdullah Giray Karaman'a, karnımda tekmeleriyle bana destek olduğunu anlatmaya çalışan daha doğmamış oğlum Umut'a,

Bana ben olmayı ve ben kalmayı öğreten canım babama, emeğini ödeyemeyeceğim sabrı tükenmeyen canım anneme ve desteklerini hiç esirgemeyen canım ablalarıma, hayatın bana sonradan kazandırdığı tüm geniş aileme, çocukluğumdan bugüne kadar hayatın bana hediye ettiği adlarını tek tek sayamadığım bana aile olan dostlarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında görünür neden olmaksızın fokal (ya da global) serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ve bu bulguların 24 saatten uzun sürmesi ya da ölümle sonlanması ile karakterize bir sendromdur. İnme, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 3. sırada ölüm nedenidir. Ciddi ve uzun süreli sakatlığın önemli nedenleri arasındadır. İnme yönetiminde prognostik parametrelerin ortaya konması acil servis hekimleri için mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir. İnmede prognoz ve mortalite üzerine çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda, iskemik inmeli hastalarda geliş Hemoglobin A1c (HgA1c), prokalsitonin ve laktat değerinin 3. gün modifiye rankin skalası (mRs) ve mortalite ile korelasyonu ve prediktif değerliklerinin belirlenmesini amaçladık. Çalışmamıza Haziran 2016 - Ekim 2017 tarihleri arasında dışlama kriterleri ile çelişmeyen 108 hastanın 90'ını dahil ettik. Çalışmamızda HgA1c değeri ile 3. gün mRs skoru ve mortalite arasında korelasyon saptanırken, başvuru anındaki prokalsitonin (PCT) ve laktat değerleri, 2. saat PCT ve laktat klerensi ile 3. gün mRs skoru ve mortalite arasında korelasyon saptanmamıştır.

ANAHTAR KELİMELER

İskemik inme

Hemoglobin A1c

Prokalsitonin

Laktat

ABSTRACT

According to WHO definition; stroke is a syndrome mainly caused by vascular causes without any other causes consisting of focal (or of global) cerebral function loss; and without any improvement in symptoms. Duration of this clinical symptoms lasts more than 24 hours or leads to death. Stroke is 3rd cause of death in USA. It is among to one of most important cause for serious long-term disability.

Examining prognostic parameters is important for emergency physicians to reduce mortality and morbidity in stroke management. There are many studies on the prognosis and mortality for stroke. In our study, we aimed to determine the correlations and predictive values of HgA1c, procalcitonin and lactate values with day 3 mRs and mortality in ischemic stroke. We included 90 of 108 patients in our research between June 2016 and October 2017. In our study, HgA1c value at the time of admission was correlated with 3rd day mRs score and mortality while there was no correlation between procalcitonin, lactate values at the time of admission and PCT lactate clearance at 2nd hour with 3rd day mRs score and mortality.

KEYWORDS

Ischemic stroke

Hemoglobin A1c

Procalcitonin

Lactate

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.sererbralis posterior
AkomA:	Anterior Kommunikan Arter
VA:	Vertebral Arter
PİCA:	Posterior İnferior Serebellar Arter
BA:	Baziller Arter
AİCA:	Anterior İnferior Serebellar Arter
PkomA:	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 Treefosfat
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

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
ÖZET iii
ANAHTAR KELİMELER iii
ABSTRACT iv
KEYWORDS iv
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLOLAR DİZİNİ ix
ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
1.1. Giriş 1
1.2. Amaç 1
1.3. Kapsam 1
2. GENEL BİLGİLER 1
2.1. İnme Tanımı 1
2.1.1. Serebrovaskuler hastalıkların epidemiyolojisi 2
2.2. İnme Anatomisi 3
2.2.1. İnternal karotid arter(ICA) 3
2.2.2. Vertebrobasiler sistem 5
2.2.3. Willis poligonu 7
2.3. İnme Sınıflandırılması 8
2.4. İskemik İnme 8
2.4.1. İskemik inme patofizyolojisi 11
2.5. İskemik İnmede Tanı Yöntemleri 15
2.5.1. Anamnez ve fizik muayene 15
2.5.2. İnmede nöroradyolojik görüntüleme 16
2.5.3. Kardiyovasküler değerlendirme 19
2.5.4. Hematolojik inceleme 19
2.6. İskemik İnme Tedavisi 20
2.6.1. Solunum 20
2.6.2. Kan basıncı 21
2.6.3. Kan şekeri 21
2.6.4. Sıvı replasman tedavisi 22
2.6.5. Vücut ısısı 22

2.6.6. İntravenöz trombolitik tedavi 22
2.6.7. İntraarteriyel trombolitik tedavi 25
2.6.8. Akut intrakraniyal anjiyoplasti ve stent takılması 25
2.6.9. Oral antiagregan ilaçlar 25
2.6.10. Antikoagülan ilaçlar 25
2.7. İnmede Prognoz 26
2.7.1. Nörolojik muayeneye yönelik ölçekler 26
2.7.2. Fonksiyonel iyileşme ölçekleri: 31
2.7.3. İnmede prognostik belirteçler 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1. Araştırmanın Tipi 36
3.2. Araştırma Popülasyonu 36
3.3. Araştırmanın Yeri 36
3.4. Araştırmanın Zamanı 36
3.5. Araştırmanın Örneklemi 36
3.6. Çalışmaya Alınma Kriterleri 37
3.7. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri 37
3.8. Verilerin Toplanması 37
3.9. Takip 38
3.10. İstatistiksel Analiz 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 45
6. KISITLILIKLAR 50
7. KAYNAKLAR 52
8. EKLER 57
8.1. Ek-1 Çalışma Formu 57
8.2. Ek-2 Etik Kurul Onay Formu 58

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 Kardiyoembolik inme riski taşıyan kalp hastalıkları …….10

Tablo 2. Akut iskemik inme şüphesi olan hastalarda tanı yöntemleri …….. 16

Tablo 3. Glasgow koma skorlaması ……..... 27

Tablo 4. İnmede incelenen kan biyobelirteçlerine örnekler …….. 32

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri …… 39

Tablo 6. GKS dağılımı …….. 40

Tablo 7. mRs skor dağılımı ……40

Tablo 8. Laboratuvar Değerleri ……..41

Tablo 9. Kan değerlerinin prognoz üzerine etkisi …… 42

ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. İskemik inmenin majör hücresel patofizyolojik mekanizmaları ……... 12

Grafik 1. HgA1c ROC eğrisi …… 43

Grafik 2. Kötü sonlanımda HgA1c düzeyinin eşik değer analizi ……... 43

Grafik 3. Mortalite-ay grafiği …….. 44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran iskemik inme tanısı alan hastalarda HgA1c, prokalsitonin ve laktat değerlerinin 3. gün mortalite ve mRs skoruyla ilişkisi değerlendirilmiştir.

1.2. Amaç

Acil servis hekimleri için iskemik inme sık karşılaşılan bir hastalıktır. İnme mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Ciddi ve uzun süreli sakatlığın önemli nedenlerinden biridir. İnme yönetiminde mortalite ve morbiditeyi azaltmak önemlidir. Bu nedenle inme yönetiminde prognostik parametrelerin ortaya konması acil servis hekimleri için değerlidir. Bizim birincil amacımız iskemik inmeli hastalarda geliş HgA1c, prokalsitonin ve laktat değerinin 3. gün mRs ve mortalite ile korelasyonu ve prediktif değerliliklerinin belirlenmesidir. İkincil amacımız iskemik inmeli hastalarda prokalsitonin ve laktat 2. saat klerensinin 3. gün mRs ve mortalite ile korelasyonu ve prediktif değerliliklerinin belirlenmesidir.

1.3. Kapsam

Araştırma, Marmara Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'e herhangi bir nedenle başvurup iskemik inme tanısı alan hastaları kapsamaktadır. Haziran 2016 ile Ekim 2017 arasında iskemik inme tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilirken dışlama kriterleri bulunan hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında görünür neden olmaksızın fokal (ya da global) serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ve bu bulguların 24 saatten uzun sürmesi ya da ölümle

sonlanması ile karakterize bir sendromdur [1]. İnme, serebral infarkt, primer intraserebral kanama (PİK) ve subaraknoid kanamayı içermektedir.

2.1.1. Serebrovaskuler hastalıkların epidemiyolojisi

İnme, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) koroner arter hastalığı ve kanserden sonra 3. sırada ölüm nedenidir. Ciddi ve uzun süreli sakatlığın önemli nedenleri arasındadır [2].

Son yıllarda ABD'de inme nedeniyle hastaneye yatış oranlarında artış saptanırken, inme nedeniyle yatış yapılmış hastaların ölüm oranlarının %12,7'den %7,6'ya gerilediği saptanmıştır [3].

İnme mortalitesindeki azalmanın nedeni, korumanın artmasından değil, tedavisindeki gelişmelerdendir. İnme insidansında artış olurken mortalitede azalma olması, sakat kişi sayısında artışa ve toplum ve sağlık sistemi üzerinde yük artışına neden olmuştur [4].

Irk-etnik kökenin inme epidemiyolojisinde rolü olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir. Nedenleri net olmamakla birlikte, olası açıklamalar çevresel ve genetik faktörleri göstermektedir [4].

İnsidans, inme epidemiyolojisinin incelenmesinde en önemli verilerden biri olup, bir toplumda yıl içinde ortaya çıkan yeni inme olgu sayısını ifade etmektedir. Türkiye'de bu oran net değildir. Akhan ve arkadaşları [5] tarafından Isparta ve çevresinde yapılan çalışmaya göre bu oran 176/100000'dır. Batı toplumlarındaki verilere göre, her yıl toplam nüfusun %0,2'sinin inme geçirdiği tespit edilmiştir [6]. ABD' de her yıl yeni görülen inme vaka sayısı yaklaşık 500.000'dir [7]. Çin'de her yıl 2,5 milyon yeni inme vakası görülmektedir [8]. 55-65 yaş arasında erkeklerde inme sıklığı kadınlardan 2-3 kat fazladır [9].

Prevalans, bir toplumda bir yılda bulunan toplam inmeli hasta sayısıdır. Yaş artıkça prevalans artmaktadır. Asya'da inme prevalansı 900/100000, batı toplumlarında ise 500-600/100000 olarak bildirilmiştir[10].

2.2. İnme Anatomisi

Beyin dolaşımı, arcus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler ile sağlanır. Serebral hemisferlerin oksipital lob dışında kalan bölümlerinin kan akımı karotis interna dalları aracılığıyla, beyin sapı, serebellum, oksipital lop ve talamusun kan akımı vertebral arter ve dalları ile sağlanır [11].

2.2.1. İnternal karotid arter(ICA)

Supratentoriyel bölgeyi besleyen ICA, kommun karotid arterin (CCA) dalıdır. CCA, dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar dal vermeden yükselir, tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır, ICA bu dallardan biridir. ICA, servikal bölgede dal vermeden yükselir ve karotis kanalına girer. Karotis kanalından çıkar, orta kafa çukurunda dura materi delerek kavernöz sinüsün içine girer. Daha sonra kavernöz sinüsü oluşturan diğer dura yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. Uç dallarına subaraknoid aralıkta ayrılır [12].

İnternal karotid arterin (ICA) dalları:

1) *Servikal segment:* CCA bifurkasyonu ve karotid foramen arasındaki kısımdır.

2) *Petrozal segment:* Temporal kemiğin petroz kısmı içindedir.

i. *Karotikotimpanik Arter:* Timpanik kavitenin dolaşımını sağlar
ii. *Pterigoid Arter:* Pterigoid kanalının dolaşımından sorumludur.

3) *Kavernöz segment:* Kavernöz sinüs içerisindeki segment olup, üç dala ayrılır.

i. *Hipofizeal arter:* Nörohipofizi besler.
ii. *Anterior meningeal arter:* Anterior fossa tabanının dolaşımını sağlar.
iii. *Oftalmik arter:* İCA' nın subaraknoid mesafedeki en uzun intrakranial birinci dalıdır. Optik sinir, retina, frontal ve etmoidal sinüslerin kanlanmasından sorumludur. Eksternal karotid arterin dalları ile anastomoz yapar.

4) *Supraklinoid segment:* Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazma lateralinde a.serebralis anterior (ACA) ve a.serebralis media (OSA) dallarına ayrıldığı bifürkasyona kadar olan bölümdür. Üç dalı vardır:

i. *Süperior hipofizeal arter:* Optik kiazma ve hipofizin anterior lobunu sular.
ii. *Posterior kommunikan arter:* Beslediği bölgeler, kapsüla internanın genu ve posterior bacağı ile talamusun anterioru, hipotalamus ve subtalamustur. Okülomotor sinirin hemen üzerinden ve arkasından geçip a. serebralis posterior (PCA) ile anastomoz yapar.
iii. *Anterior koroidal arter:* Optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedinküller, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal girus, lateral ventrikül temporal boynuzu ve koroid pleksus kanlanmasından sorumlu olduğu bölgelerdir [12-15].

Anterior Serebral Arter(ACA)

ACA, İKA'nın iki terminal dalından daha ince olan dalıdır. Sylivian fisürün medialinden ve sonundan çıkar. İnterhemisferik fissüre, optik sinir veya kiazmanın üzerinde ve medial olfaktör striatın altında anteromediale doğru ilerleyerek girer. Anterior Komunikan Arter(AkomA) aracılığıyla karşı ACA birleşir [14].

Perikallosal sistern içinde korpus kallosum üzerinde geriye doğru uzanır, kortikal dallarını verdikten sonra korpus kallosum üzerinden geriye doğru seyreder. ACA'nın sonlanma noktası üçüncü ventrikülün tavanında koroid pleksustur [14, 16].

Serebral hemisferin medial yüzünde parieto-oksipital fissüre kadar olan bölümü ACA sular. ACA beş bölümde incelenir [17].

i. *Medial striat arter (Heubneri'in rekürren arteri):* Heubner tarafından 1874 yılında tanımlanmıştır [18]. Beslediği bölgeler, kaudat nükleusun ön kısmı, putamenin 1/3 ön kısmı, globus pallidusun dış bölümünün az bir kısmı, internal kapsülün ön bacağının ön kısmı, unsinat fasikulusu ve ön hipotalamusun az bir kısmıdır [18].

ii. *Medial orbitofrontal arter:* Distal ACA'nın ilk kortikal dalıdır. Gyrus rektus, olfaktör bulb ve tract, frontal lobun orbital yüzeyinin medial kısmını sular [14].

iii. *Frontopolar arter:* Hemisferin medial yüzeyinde ilerleyerek frontol pole doğru devam eder. Frontal lobun lateral ve medial yüzeyleri bu arter tarafından beslenir [14].

iv. *Kallosomarginal arter:* ACA' nın majör dalıdır. Süperior frontal girusun posterior kısmını ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar olan bölümü sular [13].

v. *Perikallozal arter:* AKomA'dan çıkıp, lamina terminalisin önünden sisternin içine doğru yükselerek ilerler. Hemisferler arasındaki fissurden geçtikten sonra kallozal sisternaya girer. Korpus kallozum genusu etrafında seyreder ve geriye doğru kallosum üstünde medial frontal, parietal, oksipital loblarla ve korpus kallozuma dağılarak herbir damar kendi tarafındaki hemisferi sular [14, 18]. ACA'nın terminal dalıdır [13].

Orta serebral arter (OSA)

İCA'nın en geniş terminal dalıdır. Silvian fissürde dallara ayrılır [14].

1) *Lentikülostriat arterler:* Putamen, nükleus lentiformisi, nükleus kaudatusun dış bölümünü, kapsula internanın ön bacağı ile dorsal parçaları ve globus pallidus'un bir kısmını besler [19].
2) *Kortikal dallar:* Kortikal dalların beslediği alanlar, serebral hemisferlerin iç yüzü frontal pol ve üst konveksitenin arka bölümleri dışında kalan tüm kortekstir [20].

2.2.2. Vertebrobasiler sistem

Vertebral Arter (VA): Atlasın foremeninden geçer, atlanto-oksipital membran boyunca ilerler. Foramen magnumdan posterior fossaya girer. Lateral serebellomeduller sistern boyunca seyreder, hipoglossal rootletler boyunca anteromediale doğru ilerledikten sonra pontomedulller sulkusa ulaşır. Pontomeduller sulkusta karşı taraftan gelen vertebral arterle birleşerek baziller arteri oluşturur [14, 21].

1) *Posterior spinal arter:* Spinal kordun posterioru ile medullayı besler.
2) *Anterior spinal arter:* Spinal kordun 2/3 anterioru ve medullanın piramislerini sular. Piramidal deküssasiyon hizasında karşıdan gelen damarla birleşir[14].
3) *Posterior inferior serebellar arter (PİCA):* Medullanın dorsolateral yüzünün, serebellumun inferior yüzünün, 4. ventrikül koroid pleksusunun ve serebellar nükleusların kanlanmasını sağlar.

Baziller arter (BA): Pontoserebellar sulkustan başlar, prepontin sistern içerisinde yukarıya doğru ilerler. İnterpendikuler sisternde dorsum sella düzeyinde iki posterior serebral arteri verir. [22]

1) *Anterior inferior serebellar arter (AİCA):* Ponsu, abdusens, fasial ve vestibulokoklear sinirle birlikte çevreler. Akustik kanala giren sinirlere dal verir, serebellopontin fissürü ve petrosal yüzeyleri besler [14]. Kanlanmasından sorumlu olduğu diğer alanlar, serebellumun antero-inferior yüzü, brakium pontis, ponsun tegmentumu ve üst medulladır [13].

2) *Pontin arterler:* Anterolateral ve posterolateral ponsu besler.

3) *Süperior Serebellar arter:* Basiller apekse yakın yerden çıkar. Pontomesensefalik kavşakta beyin sapını çevreler, troklear sinirin altından, trigeminal sinirin üstünden geçer [23]. Beslediği alanlar, serebellumun superior yüzü, brakium pontis, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikuluslardır [13].

4) *Posterior serebral arter:* Baziller bifurkasyondan çıkar, interpedinküler sisternin lateralinde posterior komunikan arter (PkomA) ile birleştikten sonra, krural ve ambient sisternler yoluyla beyin sapının çevresini dolaşır ve hemisferlerin arkasında dağılır [14]. Oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal süperior parietal lobun dolaşımını kortikal dalları ile sağlar. Talamogenikulat

arter ve posterior koroidal arterler, iki perforan dalı olup serebral pedinkül, mamiller cisimler ve mesensefalonu besler [13].

2.2.3. Willis poligonu

İnternal karotid arter ile vertebrobaziller sistem arasındaki bağlantıdır. Sağ ve sol karotid sistemlerin birbirleriyle ve vertebrobaziller sistemle beyin kaidesinde anastomoz yapması sonucu oluşmuştur. Bu poligon, optik sinirler ve optik traktlara komşu, birbirleriyle bağlantılı arterlerden oluşur [14].

Willis poligonu şu damarlardan oluşur:

- Bilateral İKA
- Bilateral ACA'nın horizontal segmentleri
- AKomA
- Bilateral PKomA
- Bilateral PCA'nın horizontal segmentleri
- Basilar arter bifurkasyonu

Beyin tabanında, AkomA her iki ACA'yı birbirine, PkomA ise her iki PCA'yı birbirine bağlar [14]. Willis poligonunun arterlerinin küçük dalları beyin parankimine penetre olurlar, bunlara perforan arterler denir. Optik kiazma ve traktları, infundibulum, hipotalamus ve kafa tabanındaki diğer önemli yapılar bu poligondan çıkan küçük arterler tarafından beslenir [14].

Medial lentikulostrial arter: ACA'nın horizontal segmentinden çıkan daldır.

Talamoperforan arter: PkomA, basilar tip ve proksimal PCA'lardan çıkar.

Perforan dallar: Anterior ve posterior perforan arter olarak adlandırılırlar. Anterior perforan arterler bazal ganglia, optik kiazma, kapsüla interna ve hipotalamusu besler. Posterior perforan arterler ise mezensefalon ventrali, talamus, subtalamus ve hipotalamusu besler [14].

2.3. İnme Sınıflandırılması

İnme, iskemik inme ve hemorajik inme olmak üzere iki genel alt tipte sınıflandırılır.

İnme hastaların yaklaşık %20'si hemorajik, %80'i iskemik inmedir [24].

Beynin belirli bir bölümünü besleyen kan akımının glikoz ve oksijen sunumunu etkileyecek şekilde bozulmasına iskemi denir. İskemi sonucunda infarkt ya da ölü doku alanı oluşur. İnfarkt, pıhtı oluşumu ile seyreden tromboz sonrası veya kan dolaşımının bir emboliyle tıkanması sonucu oluşabilir. İnme hastalarının %50 'si serebral tromboza, %30'u serebral emboliye bağlıdır [25].

Hemorajik inme nedenleri intraserebral kanama ya da subaraknoid kanama olabilir. İntraserebral kanamada arter beyin içinde rüptüre olur, akan kan çevreleyen beyin dokusunu doldurur. Subaraknoid kanamada (SAK), beyin dokusunu besleyen kan damarları rüptüre olur ve meninklere doğru kanama ortaya çıkar. SAK genellikle bir anevrizma ya da arteriyovenöz malformasyon rüptürü sonucu oluşur [24, 25].

2.4. İskemik İnme

Fokal serebral, spinal veya retinal infarkt sonucu gelişen nörolojik disfonksiyona iskemik inme denir [26]. İnme ayırıcı tanısında belirtilerin beyin tümörü, metabolik bozukluk, enfeksiyon, demiyelinasyon, intoksikasyon veya travmatik hasar gibi vasküler olmayan bir nedene bağlı olmadığının saptanması gerekmektedir [26].

İnme alt tipinin belirlenmesi, klinik zemine, nörolojik bulgulara ve eşlik eden risk faktörlerine bağlıdır [27]. İnme alt tipinin tespiti, inme tedavisinin erken belirlenmesi ve beyin dokusunun korunması açısından çok önemlidir [28].

Bamfort ve arkadaşları tarafından 1991 yılında yapılan sınıflandırma ile iskemik inme 4 subtipe ayrılmıştır [29].

1) *Total anterior dolaşım infarktları:* OSA proksimal okluzyonu ve ICA okluzyonu sonrasında oluşur.

2) *Parsiyel anterior dolaşım infaktları:* OSA dallarından biri veya nadiren ACA'nın tıkanmasına bağlı gelişir.
3) *Posterior dolaşım infarktları:* Vertebrobaziller sistemi oluşturan arterlerin proksimal ya da distal okluzyonu, oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum infarktları sonucunda gerçekleşir.
4) *Laküner infarktlar:* Laküner infarktlar, oldukça küçük ek damar tutulumuna bağlı iskemik alan oluşturan, normal anjiografik bulguları olan infarktlardır [27]. Genellikle derin penetran arter tıkanmasına bağlı küçük lezyonlara ait klinik tutulumdur. Kollateral dolaşımları iyi olmayan bu arterlerden birinin oklüzyonu, o arterin sınırlı sulama alanında infarkta yol açar. Zamanla oluşan normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı dolu kavite lakün görünümündedir. Laküner infarkt, klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı, BT veya MR ile 15 mm'den küçük, derin infarkt görülmesi ve diğer iskemik inme nedenlerinin dışlanmış olması olarak tanımlanır [30].

İnme alt tiplendirilmesinde potansiyel etiyolojik faktörler hakkında bilgi toplanması gerekmektedir. TOAST sınıflaması, nedene yönelik en yaygın kullanılan sistemdir. TOAST sınıflaması, Akut İnme Tedavisinde Org 10172 çalışması (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) için geliştirilen ve etiyolojiyi esas alan bir iskemik inme alt tip kategorizasyon sistemidir [31].

TOAST Sınıflaması

1) Büyük arter aterosklerozu
2) Kardiyoemboli
3) Küçük damar oklüzyonu
4) Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme
5) Sebebi bilinmeyen inme

Serebral infarktların %20'sinden kardiyak emboli, %50'sinden büyük damar hastalığı, %25'inden küçük damar hastalığı sorumludur [32].

Büyük arter aterosklerozu: Büyük damar aterosklerozuna bağlı gelişen inmede bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonansta (MR) bir damar sulama alanında 1,5 cm'den büyük infarkt olması, bu damarda, doppler ultrasonografi (USG) ve anjiografi ile %50'den fazla darlığın tespit edilmesi gereklidir. Olası kardiyak emboli sebepleri dışlanmalıdır. Klinik bulgular arasında serebral kortikal işlev kaybı, beyin sapı veya serebellar disfonksiyon bulunur [31].

Kardiyak emboli: Arteryel tıkanıklığın nedeni kardiyak embolidir. Olası bir tanı için en az bir tane kardiyak emboli kaynağı tespit edilmiş olmalıdır. BT veya MR'de, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda önemlidir. Tromboz ve embolinin olası büyük arter sklerozuna bağlı olabilecek nedenleri dışlanmalıdır. Emboliye neden olan kalp hastalıkları yüksek ve orta riskli olarak gruplandırılmıştır [13, 31].

Tablo 1. Kardiyoembolik inme riski taşıyan kalp hastalıkları

Yüksek Riskli Kardiyoemboli Kaynağı	**Orta Riskli Kardiyoemboli Kaynağı**
Mekanik protez kapakçık	Mitral kapak prolapsusu
Mitral stenoz ve atriyal fibrilasyon	Mitral anulus kalsifikasyonu
Atriyal fibrilasyon (AF)-"lone"AF hariç	AF olmaksızın mitral stenoz
Sol atrium/atrium apendiksinde trombüs	Sol atriyal türbülans (smoke)
Yeni miyokard infarktüsü (<4 hafta)	Atriyal septal anevrizma
Sol venriküler trombüs	Patent foramen ovale
Dilate kardiyomiyopati	Atriyal flutter
Akinetik sol ventrikül segmenti	"Lone"AF
Atriyal miksoma	Bioprostetik kalp kapakçığı
İnfektif endokardit	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
	Miyokard infarktüsü (>4 hafta, <6 ay)
	Konjestif kalp yetmezliği
	Non-bakteriyel trombotik endokardit

Küçük damar oklüzyonu: Diğer sınıflandırmalarda laküner infarkt olarak adlandırılan gurubu içerir. Hastalarda kortikal disfonksiyon olmaksızın laküner sendrom klinik bulgularından birisi olmalıdır. Hastada normal bir BT veya MR görüntülemesi ile çapı 1,5 cm'den küçük beyin sapı veya subkortikal hemisferik lezyon bulunmalıdır. Kardiyak emboli ya da büyük arter aterosklerozu dışlanmalıdır [31].

Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme: İnmeye sebep olan hastalıklar çok çeşitlidir. Bu gruptaki hastalıklar; santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, serebral amiloid anjiyopati, CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati), konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma, diseksiyon, hematolojik hastalıklardır [33].

Sebebi bilinmeyen inme: Bazı durumlarda geniş çaplı incelemeye rağmen etiyoloji saptanamayıp, inmenin sebebi güvenilir bir şekilde bulunamaz. Birden fazla potansiyel sebebin olduğu, hekimin tanıyı koyamadığı durumlar da bu sınıftadır [31].

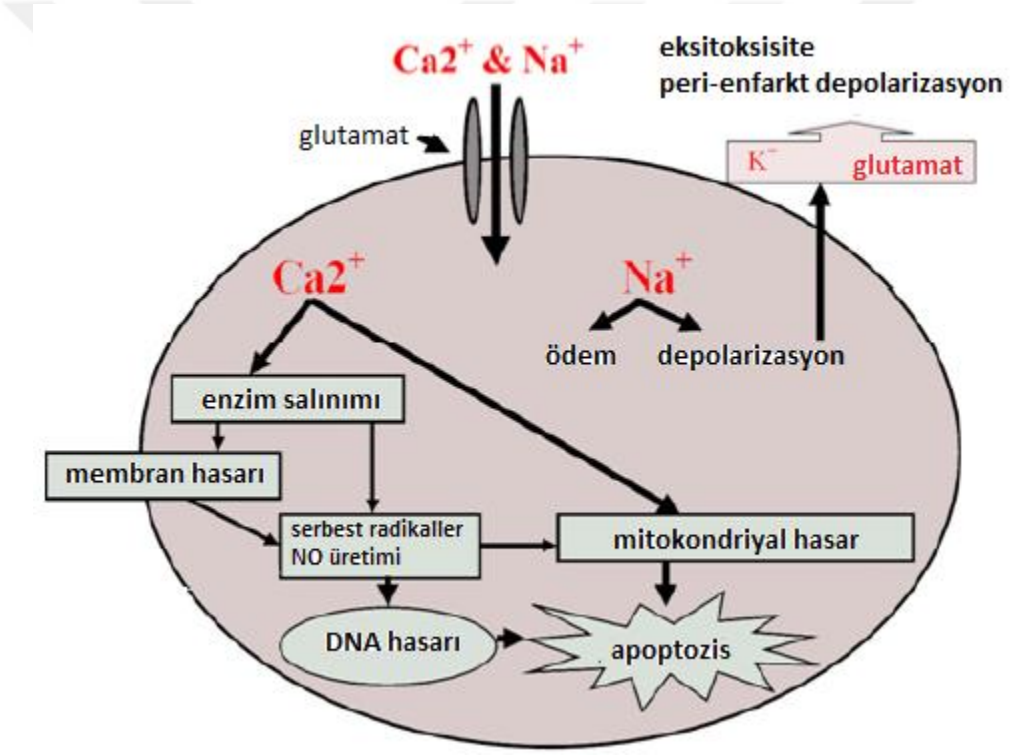
2.4.1. İskemik inme patofizyolojisi

Yaklaşık 1350 gram ağırlığıyla vücut ağırlığının %2'lik kısmını oluşturan erişkin beyni, kardiyak atımın %15'ini almaktadır. Beyin oksijen metabolizma hızı normal şartlarda 1,3-1,8 μmol/gr/dk'dır [34, 35] . Serebral kan akımı (SKA) ve serebral metabolizma hızı (SMH), gri cevherde beyaz cevherin dört katıdır. Normal koşullarda SKA 45-60 mL/100gr/dk'dır [36] .

Kortikal serebral kan akımı 20 mL/100gr/dk bilinç kaybı ve elektroensefalografide dalga frekansında azalmaya yol açar fakat hücre ölümüne neden olmadan bir süre tolere edilebilmektedir. Nöronlar kan akımı 18/mL/dk düzeyinin altına indiğinde anaerobik metabolizma ile canlılığının devamını sağlamaya çalışmaktadırlar [28]. Geri dönüşümsüz hücre hasarı SKA, 10 mL/100 gr/dk olduğunda gerçekleşmektedir [36].

2.4.1.1. İskemi patofizyolojisinde rol oynayan başlıca hücresel mekanizmalar

Yüksek enerjili fosfatların tükenip membran iyon pompasının iflas etmesi, potasyumun (K^+) hücre dışına, sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{++}), klor (Cl^-) ve suyun hücre içine girmesine yol açarak membran depolarizasyonuna neden olur. Anaerobik yol ile adenozin trifosfat (ATP) üretilmeye başlanılır. Bu süreç geri dönüşümlüdür, kalıcı hasar oluşmayabilmektedir [37]. Anaerobik yolağın kullanılmasıyla laktat ve hidrojen iyonları birikir. Bu iyonlar da serbest radikallerin oluşumunu başlatır. Anoksik depolarizasyona, eksitatör aminoasitlerin toksik düzeyde salınımı eşlik eder [38] .



Şekil 1. İskemik inmenin majör hücresel patofizyolojik mekanizmaları [39]

Glutamat eksitotoksisitesi: İskemi sırasında eksitatör aminoasit glutamatın nöronal sinapslarda serbest bırakılması artar [40]. Bu durum, glutamat reseptörlerinin aktivasyonuna, potasyum iyonlarının hücreden çıkmasına, iyon kanallarının açılmasına ve sodyum ile kalsiyum iyonlarının girmesine yol açar. NMDA reseptör aktivasyonunun diğer bir etkisi de, nitrik oksit salgılanmasıdır [41]. Aktivasyonun

daha uzun sürmesi halinde hücre içine giren Ca^{++}, gecikmiş hücre ölümüne, fosfolipaz A2 ve diğer Ca^{++}'a bağımlı enzimlerin aktivasyonuna ve serbest radikal oluşumuna neden olur [42].

Kalsiyum sitotoksisitesi: Kalsiyum konsantrasyonunun hücre içerisinde artışı normal fizyolojik süreçlerin aşırı stimulasyonu ile nöronal tahribat oluşur. İskemide kalsiyum miktarı hızla artar, bunun nedeni ATP kaybının olmasıdır. Bu birikim, kalsiyuma bağlı birçok enzimi (protein kinaz C, fosfolipaz A2, fosfolipaz C, siklooksijenaz, kalpain, çeşitli proteaz ve endonükleazlar) aktive eder. Nöronal hasar, bu aktivasyon sonucu serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve protein yıkımı nedeniyle oluşur [43, 44].

Serbest oksijen radikallerinin oluşumu: İskemi ve sonrasında reperfüzyon sonucu, araşidonik asidin prostanoidlere dönüşmesi ve hipoksantinin yıkılması ile serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar. İskemi nedeniyle oluşan inflamatuar yanıt da bu radikallerin oluşmasına sebep olur [45]. Proteinler, fosfolipidlerin çift bağları ve nükleer DNA (Deoksiribonükleik asit) bu radikaller tarafından geri dönüşümsüz olarak kalıcı hasara uğratılırlar. Radikaller aynı zamanda inflamasyonu arttırır ve apoptozu aktive ederler [46].

Nitrik Oksit salınımı: Nitrik oksit vücut içerisinde önemli bir sinyal molekülüdür ve normal fizyolojik seviyelerde yararlı olabilir. Endotel nitrik oksit sentaz (eNOS), vazodilatasyona neden olan ve kan akışını artıran düşük nitrik oksit seviyesine neden olur. [47] Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), beyin hasarına yol açabilecek miktarda nitrik oksit sentezine sebep olabilir. Nitrik oksit bir serbest radikaldir ve hücresel bileşenlerle doğrudan reaksiyona girerek onlara zarar verir. Nitrik oksit, yüksek ölçüde reaktif peroksinitrit üretmek için süperoksit gibi başka bir serbest radikal ile de tepkimeye girebilir. Peroksinitrit, DNA'da tek iplikli kırılmalara neden olur [48]. Bu, DNA tamir enzimlerinin aktivasyonuyla sonuçlanır. DNA hasarı ayrıca apoptozis sürecini aktive edebilir ve hücre ölümüne yol açabilir.

2.4.1.2. İskemi sonrasında beyin hasar mekanizmaları ve hücre ölümü

Kan beyin bariyerinin bozulması: Kan beyin bariyeri (KBB) merkezi sinir sisteminin normal fonksiyonlarını görebilmesi için özelleşmiş, kan ve beyin dokusu arasında yer alan yapıdır [49]. Pial ve kortikal arterler endotel tabakası, bazal lamina, düz kas hücreleri ve adventisyadan meydana gelir. Vaskuler yapı dallandıkça düz kas tabakası kaybolur, astrosit son ayakları bazal lamina ile bütünleşir ve KBB oluşur [50]. KBB' nin ana görevi beyne gerekli besinleri sağlamak ve artıkları uzaklaştırmaktır. Bunun dışında kan ve beyin arasında sıvı ve iyon hareketlerini kısıtlamak da KBB'nin görevleri arasındadır [51-53]. Serebral arterlerde kan akımı kesildiğinde mikro damarlarda etkilenme sonucunda KBB'de hasar oluşmaya başlar. İskemide; mikrodamarlarda geçirgenlik bariyeri bozulur. Mikroendotel adezyon moleküllerini ifade etmeye başlar. Bazal lamina ve hücre matriks elemanlarında zamanla kaybolma görülür. Hücre matrix adezyonu bozulur [54].

İnflamasyon: İskemik inmede hasarlanan beyin dokusunda, inflamasyon saatler içinde başlar ve sonraki günlerde de devam eder [55]. İnflamatuar süreçler, hem iskemik beyin hastalıklarının etyolojisinde hem de patofizyolojisinde temel rol oynamaktadır. İnflamatuar belirteçler, inme riski ve prognozunu öngördürürler [56]. İnflamasyon, oksijen serbest radikalleri ve NO oluşumuna sebep olarak, nöronlarda toksisiteye neden olabilir. Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonu ve mikrovasküler tıkanmalar sonucunda sekonder iskemik olaylar oluşabilir [57].

Hücre Ölümü: Beyin hücreleri, eksitoksik, oksidatif stres, serbest radikal hasarı, apopitotik yolların birlikteliği ile ölürler. İskemik hasarın süre ve şiddetine bağlı olarak, nekroz, apopitoz veya ikisi birlikte hücre ölümüne sebep olur [58].

Nekroz: Nekrozun en belirgin özelliği nöronal hücre gövdesi şişmesi ve dendritik şişmedir. Sodyum ve kalsiyum girişine eşlik eden su ve klorürün hücre içine akışı ile gerçekleşir [59]. Bu süreç iskemiden hemen sonra başlayıp 5 gün boyunca devam eder [60]. Hücrelerde mitokondriyel ve nüklear şişme, organellerde parçalanma, nukleus etrafında kromatin kondansasyonu olur. Sonrasında nüklear ve sitoplazmik membranların yırtılması ve DNA'nın rastgele enzimatik kesilmesi

gerçekleşir [61]. Nekrotik hücre ölüm mekanizması hızlı ilerler, tedavi edilmesi çok güçtür.

Apoptoz: Programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanır. Apoptoz aktif bir süreçtir, enerji ihtiyacı olmasından dolayı özellikle penumbra olarak adlandırılan çekirdeğin çevresindeki alanda gözlenir [58]. Apoptoz sinyali alan bir hücrenin kromatin, ve sitoplazması yoğunlaşır ve hücrenin boyutları küçülür. Sonrasında hücre daha küçük parçalar olan apopitotik cisimciklere bölünür. Apoptotik cisimciklerin yüzeylerinde yeni sinyal verici yapılar ortaya çıkar ve bu sinyalin uyarısı ile yakınlarındaki histiyosit, mikroglia gibi hücreler tarafından fagosite edilerek ortadan kaldırılır [62].

2.4.1.3. İskemik alan içindeki akım kuşakları

Kor bölgesi: En içteki bölgedir. Bu bölgede, serebral kan akımı 10 mL/100gr/dk'dır. Geri dönüşümsüz hücre hasarı oluşmaktadır [36].

Penumbra: Kor bölgesinin hemen çevresinde bulunan, kan akımı 10-20 mL/100gr/dk olduğu bölgedir. Reperfüzyonun sağlanması halinde kalıcı hücre hasarı gelişmeden kurtarılabilir [36].

Oligemi: Penumbra bölgesinin dışındaki alandır. Bu alanda kan akımı miktarı 20-50 mL/100 gr/dk 'dır [36].

2.5. İskemik İnmede Tanı Yöntemleri

İskemik inme şüphesi olan hastalarda alternatif tanıları dışlamak, eşlik eden ciddi durumları tespit etmek, tedavi seçimini ve inmenin akut tıbbi ve nörolojik komplikasyonlarını belirlemek için, bazı testler hızlı ve rutin olarak yapılmalıdır[63, 64].

2.5.1. Anamnez ve fizik muayene

Tanıda öykü çok önemlidir. Anamnez ve sistemik hastalıklar hakkında öğrenilen bilgiler patofizyoloji hakkında ipucu verir. İnme mekanizmasının belirlenmesi için,

hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi, geçirilmiş inme varlığı, inme başlangıç saati ve sırasındaki aktivite, fokal semptom ve bulguların seyri, baş ağrısı ve kusma gibi eşlik eden semptomlar ve bilinç kaybı gibi klinik bilgiler değerlendirilmelidir.

İnme şüpheli hastaların ayrıntılı nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Nörolojik muayenenin yanı sıra, her iki koldan kan basıncı, kalp hızı ve ritmi, kardiyak ve karotis üfürümleri, periferik nabızlar bakılmalı, diğer sistemik muayeneler de atlanmamalıdır. Detaylı nörolojik muayene yapılmazsa bazı nörolojik defisitler atlanabilir [65].

Tablo 2. Akut iskemik inme şüphesi olan hastalarda tanı yöntemleri [64]

Tüm hastalar	Gerekli olduğu durumlarda
Kontrastsız beyin BT veya MRG	Direkt trombin inhibitörü veya direkt faktör Xa inhibitörü kullanımı varsa trombin zamanı veya pıhtılaşma zamanı
Kan glukozu	Karaciğer fonksiyon testleri
Oksijen satürasyonu	Toksikoloji taraması
Serum elektrolitleri/böbrek fonksiyon testleri	Kan alkol düzeyi
Tam kan sayımı (trombosit dahil)	Gebelik testi
Kardiyak iskemi belirteçleri	Arteriyel kan gazları (hipoksi şüphesi varsa)
Protrombin zamanı/INR	Göğüs radyografisi (akciğer hastalığı şüphesi varsa)
aPTT	Lomber ponksiyon (subaraknoid kanama şüphesi var ve BT'de kan görülmüyorsa)
EKG	EEG (nöbet şüphesi varsa)

2.5.2. İnmede nöroradyolojik görüntüleme

İskemik inme hastalarında erken görüntüleme ve hızlı değerlendirme, tanı açısından çok önemlidir. Tedavi yaklaşımını; infarktın boyutu, yeri ve vasküler dağılımı, kanama varlığı, iskemik inmenin şiddeti gibi kraniyal görüntüleme bulguları etkiler. Modern görüntüleme teknikleri sayesinde iskemik hasarın olası geri döndürülebilirliği, intrakraniyal vaskuler durum ve serebral hemodinami hakkında bilgi sağlanabilinir [64].

2.5.2.1. Bilgisayarlı tomografi (BT):

Kontrastsız BT, en vazgeçilmez ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Hastaneye başvurudan ilk 25 dk içinde çekilmelidir. Parankimal kanamanın dışlanmasını sağlar [64].

BT'de erken dönem iskemik değişikler nadir görülür. 3 saatten sonra belirgin dansite azalmasına bağlı değişiklikler görülmeye başlanır ve 24-48 saatte lezyon alanı belirginleşir [66].

BT'de gri-beyaz cevher ayrımının azalması iskemi bulgularından biridir. Sulkal silinme diğer bir bulgudur. Oklüzyon olan arterde dansite artışı da BT'nin iskemi bulgusudur, Hiperdens orta serebral arter buna örnektir ve büyük damar tıkanıklığını gösterir. Hiperdens baziller arter de benzer özellikleri taşır [64].

2.5.2.2. BT anjiografi (BTA)

Helikal BT anjiyografi, inmenin akut, subakut ve kronik dönemlerinde intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapının hızlı ve invazif olmayan değerlendirme yöntemidir. Vaskuler oklüzyon ve stenozlar hakkında önemli bilgiler verir. BTA'nın intrakraniyal oklüzyonları tespit etmede sensitivitesi %92-100 ve spesifitesi %82-100 aralığındadır ve pozitif prediktif değeri %91-100 arasındadır [64].

2.5.2.3. Perfüzyon BT

Serebral kan akımı, hacmi ve ortalama transit süresi gibi bölgesel serebral hemodinami hakkında bilgi verir. İskemik ve kurtarılma potansiyeli olan penumbranın belirlenmesini sağlar. Hasta seçimi doğru yapılmalıdır [64].

2.5.2.4. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG, arteriyel patolojilerin değerlendirilmesinde, hemodinamik değişikliklerin tespit edilmesinde, hiperakut parankimal değişikliklerin belirlenmesinde, subakut ve kronik infarktın saptanmasında kullanılan multimodal görüntüleme yöntemidir. Difüzyon

ağırlıklı görüntüleme yöntemi (DAG) suyun serbest difüzyonunun ölçümü ile yapılır, erken iskemik değişiklikler saptanabilir [67].

İnmeden şüphelenilen hastalarda, BT'den sonuç alınmazsa MRG çok önemlidir [68]. DAG, en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemidir. Çok erken dönemelerde bile sensitivitesi %88-100 ve spesifitesi %95-100' dür [64].

MRG; akut, küçük kortikal, küçük derin ve posterior fossa infarktlarının tespitinde, akut-kronik iskemi ayrımının yapılmasında, iskemi mekanizmasına dair bilgi veren subklinik satellit iskemik lezyonların saptanmasında, iyonizan radyasyona maruz kalınmaması konusunda ve alansal çözünürlüğünün fazla olmasıyla BT'den avantajlıdır. Dezavantajları ise fiyatı, sınırlı yaygınlığı, testin uzun sürmesi, hareket artefarktlarına yatkın olması ve klostrofobi, kalp pili ve metal implant varlığında görüntüleme yapılamamasıdır [64].

2.5.2.5. MRG anjiografi (MRA):

MR anjiografi damarlar içerisinde hareket eden kan ve durağan beyin dokusu arasındaki sinyal farkına dayalı görüntülemedir. Klinik olarak, iki-boyutlu, üç-boyutlu time of flight MRA (TOF) ve faz-kontrast teknikleri bulunmaktadır. Ekstrakranial damarlardaki stenozu tespit etmede başarılı iken, intrakranial damar stenozlarını tespit edemez [69]. Kontrastlı MRA teknikleri, kontrastsız MRA tekniklerine göre daha yüksek doğruluk oranına sahiptir. Karotis ve vertebral arterlerin kraniyoservikal diseksiyonları, arteriyel diseksiyon, fibromuskuler displazi, venöz tromboz ve vaskülit gibi iskemik inme ve geçici iskemik atağın daha nadir görülen sebeplerinin tanınmasında MRA yardımcı olur [64].

2.5.2.6. Perfüzyon MRG:

Perfuzyon MRG, parenkimal görüntüleme ve iskemik penumbranın belirlenmesini sağlar [64]. Perfüzyon MRG'de, reperfüzyon sonrası iyileşebilen beyin dokusu hacmi ile reperfüzyon sonrası iyileşmeyen arasındaki uyumsuzluk, orta derecede güvenilirlik ile tespit edilebilir [68].

2.5.2.7. Doppler USG:

Transkraniyal doppler USG, oklüzyon ve stenoz gibi intrakraniyal vasküler patolojileri tespit edilmesinde faydalıdır, stenooklüziv hastalıklar için sensitivitesi %55-90 ve spesifitesi %90-95 arasındadır [64].

Karotis USG, karotis bifurkasyonunu görüntülemek ve kan akımını ölçmek için de güvenli ve ucuz bir yöntemdir.

2.5.2.8. Dijital substraksiyon anjiografi (DSA):

Birçok serebrovasküler lezyon ve hastalığın tanımlanmasında altın standarttır. DSA'nın sensitivitesi ve spesifitesi, arteriyel stenozlar dahil her türlü serebrovasküler hastalıkta non-invazif tekniklere eşdeğerdir. Kollateral akım, perfüzyon durumu ve diğer gizli lezyonlar hakkında da DSA bilgi verir. Uzun sürmesi nedeniyle ilk tercih olmamalıdır [64].

2.5.3. Kardiyovasküler değerlendirme

İnmenin nedenini belirlemek, tedavi planlanması için kardiyovasküler değerlendirme önemlidir.

Tüm inme hastalarına 12 kanallı EKG çekilmelidir [68]. EKG ve kardiyak enzim takibi ile sessiz iskemi veya paroksismal aritmi tanıları koyulabilir [64].

Ekokardiyografi inme nedenlerinin saptanmasında faydalıdır fakat inmede ekokardiyografinin endikasyonları tartışmalıdır. Anamnez, muayene veya EKG'de kardiyak hastalık bulgusu olan, kardiyak kaynaklı emboli şüphesi olan, aort hastalığı şüphesi olan, paradoksal emboli şüphesi olan, sebebi belirlenemeyen inme hastalarında ekokardiyografi gereklidir [68].

2.5.4. Hematolojik inceleme

Kan glukozu, böbrek fonksiyon testleriyle birlikte elektrolitler, tam kan sayımı, kardiyak belirteçler, protrombin zamanı, INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı

bütün hastalardan istenmelidir [64]. Glukoz düzeyi fibrinolitik tedavi öncesinde tüm hastalarda gerekli olan tek tetkiktir ve parmaktan kapiller glukoz ölçümü yeterlidir [64].

2.6. İskemik İnme Tedavisi

İnme geçiren hastalarda kan basıncı, kan glukozu, oksijen saturasyonu, vücut ısısı, EKG, solunum hızı, kalp atım hızı, nabız basıncı ve bilinç düzeyi yakın takip edilmelidir. İnme geçiren tüm hastalarda kardiyak monitorizasyon en az 24 saat yapılmalıdır [64].

2.6.1. Solunum

İnmede doku oksijenizasyonu ve enerji dağılımı bozulduğu için sistemik hipoksi, hipotansiyon ve hücre hasarının engellenmesine önem verilmelidir [64].

Akut inmede mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri arasında solunum sistemi komplikasyonları gelmektedir. Orofaringeal hipotoni üst hava yolu obstrüksiyonuna ve hipoksiye neden olabilir. Kusma sonrası aspirasyon görülebilir [70]. Solunum yetmezliğinin klinik bulguları; takipne, taşikardi, dispne, ortopne, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılmasıdır. Havayolunu koruyamayacağı öngörülen hastalar entübe edilmelidir. Mekanik ventilatör kaynaklı mortalite oranı inme hastalarında %50-90 aralığında değişmektedir [70].

İnmede hipoksi sık görülen bir sorundur, tüm inme hastaların %50-60'ında hipoksi bildirilmiştir. Hava yolu tıkanıklığı, aspirasyon, atelektazi ve pnömoni sık rastlanan inme komplikasyonlarıdır.

Hasta pozisyonu oksijen saturasyonunu etkilemektedir. Hastanın toleransına göre hekim uygun pozisyonu sağlamalıdır. Serebral perfüzyon açısından supin pozisyon faydalıdır; ancak hastanın durumuna göre başucu 15-30 derece yükseltilerek pozisyon verilmesi gerekebilir [64].

Oksijen desteğinin yararı tartışmalıdır. Kan oksijen saturasyon hedefi %94 üzeridir. Oksijen uygulanmasında en az invazif olan yöntem tercih edilmelidir [64, 71].

2.6.2. Kan basıncı

Akut inme hastalarında, erken dönemde geçici bir kan basıncı yükselmesi meydana gelmektedir [72]. Kan basıncında akut dönemde görülen bu yükselmenin, iskemi bölgesine giden kollateral damarlardaki kan akımını artırmak için gelişen bir patofizyolojik yanıt mı, yoksa inmenin şiddetini gösteren bulgu mu olduğu net değildir [73]. Akut iskemik inmede orta derece hipertansiyon, iskemik dokunun serebral perfüzyonuna katkıda bulanacağı icin yarar sağlayabilir, ancak ödem ve hemorajik transformasyona neden olarak zararlı da olabilir. Şiddetli hipotansiyon, özellikle iskemik bölgenin perfüzyonunda bozulmaya neden olarak hasarı artırabilir.

Fibrinolitik tedavi planlanan hastalarda kan basıncı yavaşça 185/110 mmHg'nin altına düşürülmelidir, 24 saat boyunca 180/105 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Fibrinolitik tedavi planlanmayan hastalarda sistolik basınç>220 mmHg, diyastolik basınç>120 mmHg, ortalama arter basıncı>130 mmHg olmadığı sürece antihipertansif tedavi başlanmamalıdır. Fibrinoliz yapılmayacak olan kan basıncı yüksek hastalarda ilk 24 saat içinde kan basıncının %15 oranında düşürülmesi hedeflenir. Genel olarak tedavi başlama sınırı 220/120 mmHg olarak kabul edilmektedir.

2.6.3. Kan şekeri

Akut dönemde 1/3 hastada stres sonrası katekolamin deşarjına bağlı hiperglisemi oluşur [74, 75].

İskemik alanda artan glukoz konsantrasyonu, laktat düzeyinde artışa, asidoza, serbest oksijen radikallerinin artmasına neden olur. Endotel hücrelerde fonksiyon bozukluğuna sebep olan hiperglisemi, kan beyin bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve beyin ödemi riskinde artışa neden olur [76]. Kan glukoz düzeyinin normal sınırlarda tutulmasının prognoz açısından çok önemli olduğu yapılan klinik ve deneysel

çalışmalarda gösterilmiştir. Kan glukoz düzeyi 140-180 mg/dl arasında tutulmalıdır [74, 77].

Hipoglisemi nadirdir. Uzun süren hipoglisemi beyin hasarına neden olabilir. Kan glukozu 60 mg/dl'nin altına düştüğünde hızla tedavi uygulanmalıdır. Tedavide 25 ml %50 dekstroz intravenöz yoldan yavaşça verilebilir [64].

2.6.4. Sıvı replasman tedavisi

İnmede hedef, hastaların övolomik durumda tutulmasıdır. Hastaların çoğu dehidratedir, dehidratasyon prognozu kötüleştirir. Intravenöz sıvı replasmanı önerilir, sıvı tipi konusunda tam görüş birliği olmasa da, serum fizyolojik genelde tercih edilir [71].

2.6.5. Vücut ısısı

Hipertermi, inme ile başvuran hastaların 1/3'ünde akut dönemde görülebilir [64]. Vücut ısısının 1 C° artışı, serebral metabolizma hızını %5-7, intrakraniyel basıncı 3-4 mmHg artırmaktadır [77]. Hiperterminin prognoza olumsuz etkisi vardır. Hipertermi etyolojisi araştırılmalıdır. Altta enfektif endokardit, pnömoni, sepsis gibi nedenlerin olup olmadığı araştırılmalı, varsa tedavi edilmelidir. Tedavide farmakolojik ve mekanik yöntemler kullanılabilir [64, 71].

Hipotermi, kardiyak arrest, hipoksi, iskemide beyni korur fakat inme hastalarına hipotermi uygulanması konusunda kanıt yoktur [64, 71].

2.6.6. İntravenöz trombolitik tedavi

İntravenoz trombolizin yararı, iskemik inme hastalarının tedavisinde kanıtlanmıştır [64]. Akut iskemik inme tedavisindeki birinci hedef perfüzyonun tekrar sağlanması; böylece nörolojik bozulmanın, uzun sureli işgörmezliğin ve inmeye bağlı mortalitenin azaltılmasıdır [78]. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) bu tedavide kullanılır, temel mekanizması plazminojeni plazmine çevirerek fibrini parçalamaktır. tPA tedavi algoritmasında toplam doz intravenöz 0.9 mg/kg'dır. En fazla 90 mg verilebilir.

%10'u ilk bolus, kalan %90'ını da bir saat içerisinde infüzyon şeklinde verilmektedir. İlk 4,5 saatte verilmesi prognoza olumlu etkilidir [79]. İnmeden sonra rtPA uygulama zamanı arasında geçen zaman ne kadar kısa ise sonuçlar o kadar başarılıdır. 3 saatlik aralıkta bile tedavinin inmeden sonraki 0-90 dakika içerisinde uygulanması, daha geç uygulamalardan anlamlı derecede iyi sonuçlanmaktadır [64, 78]. İntravenoz rtPA tedavisinin en büyük komplikasyonu semptomatik intrakraniyal kanamadır [64].

Semptom başlangıcından itibaren en fazla 3 saat geçmiş olan iskemik inme hastalarında rtPA uygulama kriterleri [64]

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

rtPA dışlama kriterleri [64]

- Önceki 3 ay içinde önemli kafa travması veya inme geçirme
- Subaraknoid kanama semptomları
- Önceki 7 gün içerisinde arter ponksiyonu
- İntrakraniyal kanama öyküsü
- İntrakraniyal neoplazma, arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma
- Kısa süre önce geçirilmiş intrakraniyal veya intraspinal cerrahi
- Kan basıncı yüksekliği (SKB >185 mmHg veya DKB >110 mmHg)
- 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
- Antikoagulan kullanımı - INR>1,3 veya PT>15 sn
- Laboratuar testlerinde (aPTT, INR, trombosit sayısı, ECT; TT veya faktor Xa aktivite testleri gibi) yükselmeye neden olan direkt trombin inhibitoru veya direkt faktor Xa inhibitörü kullanımı
- Kan glukoz konsantrasyonu <50 mg/dL
- BT'de multilobar infarktüs varlığı (hipodansite >1/3 serebral hemisfer)

Göreceli uygulamama kriterleri (risk-yarar oranı değerlendirilmeli) [64]

- Minör veya hızla ilerleyen inme semptomları
- Gebelik
- Postiktal rezidüel nörolojik bozulmayla başlayan nöbet
- Önceki 14 gün içerisinde geçirilmiş 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)

2.6.7. İntraarteriyel trombolitik tedavi

İntraarteriyel tromboliz, düşük dozda trombolitiğin trombüs içine veya yakınına lokal infüzyonu şeklinde uygulanmasıdır [78]. İntraarteriyel tedavi ile intravenöz rtPA uygulamasını karşılaştıran yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle sistemik kanama riski gibi nedenlerle intravenoz rtPA uygulanamayan hastalarda tercih edilmektedir. Tek başına intravenöz rtPA'nın başarısızlık riskinin yüksek olduğu distal karotis interna, MCA veya baziler arter gibi proksimal intrakraniyal arter tıkanmaları olan hastalar, bu yöntemin en yararlı olduğu hasta grubu olarak belirtilmiştir [64].

2.6.8. Akut intrakraniyal anjiyoplasti ve stent takılması

Acil anjiyoplasti ve stent, tromboliz ve mekanik trombektomiyle birlikte veya tek başına uygulanabilmektedir. Ekstrakraniyal anjiyoplasti ve stent uygulaması, genelde profilaktik tedavi olarak uygulanmaktadır. Acil tedavi olarak uygulandığı durum ise inmenin ekstrakraniyal karotis veya vertebral arter tıkanmasına bağlı olduğu veya intrakraniyal tıkanıklığa ulaşmak için ekstrakraniyal darlığın aşılmasının gerektiği hastalardır [64].

2.6.9. Oral antiagregan ilaçlar

ASA (asetil salisilik asit) en fazla araştırılmış oral antiagregandır. ASA tedavisinin iskemik inmeden sonraki 48 saat içerisinde başlanmasının ölüm ve işgörmezlikte anlamlı bir azalma sağladığı; kanamada hafif bir artış riski oluşturduğu gösterilmiştir [64, 68]. Optimum ASA başlangıç dozunun saptanması amacıyla yapılan çalışmalarda 160 ve 326 mg dozları araştırılmış ve iki doz arasında anlamlı fark bulunmamıştır [78]

Diğer antiagregan ilaçlarla ilgili deneyimler sınırlıdır [64].

2.6.10. Antikoagülan ilaçlar

Antikoagulan ilaçların kullanım amacı akut inme tedavisinde serebrovasküler olayların erken dönemli tekrarının engellenmesidir. Komplikasyonların yararı

gölgelemesi nedeniyle giderek daha az kullanılmaktadırlar [64, 68]. Atriyal fibrilasyonu olan ve kardiyoembolik inmenin tekrarlama riski olan hastalarda bu riski engellemek amacıyla kullanılmaktadır [64].

Parenteral antikoagülasyonla, ASA tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada ASA'nın daha iyi sonuç verdiği ve major ekstrakraniyal kanama ve mortalite riskinin daha az olduğu gösterilmiştir [78].

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) çalışmalarının çoğunda erken kanama riski artmıştır [64].

2.7. İnmede Prognoz

İnmede prognozu tahmin etmek için biyobelirteçlerden veya ölçeklerden yararlanılabilir.

2.7.1. Nörolojik muayeneye yönelik ölçekler

2.7.1.1 Glasgow koma skoru (GKS) :

1974'te Teasdale ve Jennett tarafından tasarlanmıştır. GKS bozulmuş bilinç durumu, komanın süre ve derinliğinin değerlendirilmesini sağlar, ilk travma skorlarından birisidir [80].

GKS; sesli uyarana karşı hastanın sesle ve gözle verdiği yanıtın yanı sıra sesli ya da ağrılı uyarana karşı ekstremite hareketleriyle verdiği yanıtın değerlendirilmesini olanaklı kılar. Göz yanıtlarına 1-4, sözel yanıtlara 1-5, hareketli yanıtlara 1-6 puan verilir. Toplamda en düşük puan 3, en yüksek puan 15'tir.

Tablo 3. Glasgow koma skorlaması

	Gözler	**Verbal**	**Motor**
1	Yanıtsız, açmıyor	Ses yok	Hareket yok
2	Ağrılı uyaran ile açabiliyor (ağrılı uyaran kesinlikle yüz bölgesine uygulanmamalı)	Tanımlanamayan kelime ve sesler çıkartıyor	Deserebre postür, ekstansor yanıt
3	Sözle açabiliyor	Uygun olmayan kelimeler kullanıyor fakat kelimeler tek tek seçilebiliyor	Dekortike postür, anormal fleksiyon
4	Spontan açık ve normal olarak hareketli	Sorulara konfüze bir biçimde yanıt verebiliyor	Ağrılı uyarandan uzvunu çekerek yanıt verir
5		Hasta oryante, yaşını ve ismini biliyor ve doğru söyleyebiliyor	Ağrılı uyaran veren ekstremiteyi hareket ettirerek ağrıyı lokalize eder
6			Komutlara uyarak ekstremitelerini hareket ettirir

2.7.1.2. NIHSS

İşgörmezlik derecesini belirttiği için önemlidir. NIHSS 11 maddelik bir testtir. Her bir madde normal durum 0 ile puanlandırılırken, puan yükseldikçe iş görmezlik derecesi artar.

Bilinç düzeyi: 0= Uyanık

1=Uykuya eğilimli, fakat minör uyaran ile uyandırılabilir

2=Stupor, tekrarlayıcı ya da ağrılı uyaran ile uyandırılabilir

3=Sadece refleksler, koma

Bilinç düzeyi-sorular: Hastaya içinde bulunan ay ve yaşı gibi sorular sorulur.

0=Her ikisine de doğru yanıt

1=Birine doğru yanıt

2=Yanlış

Bilinç düzeyi-emirler: Hastaya gözlerini ve elini açıp kapatması emri verilir.

0=Her ikisine de uyuyor

1=Bir emre uyuyor

2=Yanlış

Bakış: Yalnızca horizontal bakış değerlendirilir. İstemli ya da refleks (okülosefalik) göz hareketlerine puan verilir. Hastada bakış deviasyonu var ve istemli ya da refleks aktivite ile yenilebiliyorsa 1 puan verilir. İzole periferik III, IV ya da VI. sinir parezisi varsa 1 puan verilir.

0=Normal

1=Kısmi bakış parezisi, zorlu deviasyon yok

2=Zorlu deviasyon/total bakış parezisi

Görme: Görme alanları karşılaştırma yöntemi ile test edilir.

0=Görme kaybı yok

1=Parsiyel hemianopi

2=Tam hemianopi

Fasial parezi: 0=Normal

1=Minör

2=Parsiyel

3=Tam

Motor-kol: Kollar uzatılır, eller aşağıya dönük, 90° (oturur) ya da 45° (yatar) derecede tutulur; bacak 30° derecede (hep yatarak test edilir) tutulur. Drift, kollar 10 saniye, bacak 5 saniye tutulamama halidir.

0=10 sn.de düşme yok

1=Kısa süre tuttuktan sonra düşürür

2=Yer çekimine direnemez, hemen düşürür, ancak çaba var

3=Yer çekimine karşı çaba yok

Motor-bacak: Yatarken bacaklar 30 derecede 5 saniye tutulur.

0=5 sn.de düşme yok

1=5 sn içinde düşürür

2=Yer çekimine direnemez, hemen düşürür, ancak çaba var

3=Yer çekimine karşı çaba yok

Ekstremite ataksisi: Gözler açık test edilir. Görme alanı kaybı varsa korunmuş alanda test edilmeye dikkat edilir. Her iki tarafta parmak-burun ve diz-topuk testi yaptırılır ve ancak kas gücüne orantısız ise ataksi olarak kayıt edilir. Anlamayan ya da paretik hastada ataksi yoktur.

0=Yok

1=Kol ya da bacakta var

2=Kol ve bacakta var

Duyusal: İğne ile test edilir; sadece hemisensoriyel kayıp skorlanır, çok belirgin defisit varsa skorlanır. Afazik ya da bilinç değişikliği olan hastaya 1 veya 0 verilir. Beyin sapı lezyonu olan ve iki taraflı duyu kaybı olan hastaya 2 puan verilir. Hasta yanıt vermiyor ve kuadriplejik ise 2 puan verilir. Komadaki hastaya doğrudan 2 puan verilir.

0=Normal

1=Parsiyel kayıp

2=Ağır kayıp

Neglekt: 0=Yok

1=Parsiyel neglekt görsel, duyusal ya da işitsel

2=Tam neglekt

Dizartri: 0=Normal

1=Hafif orta dizartri

2=Ağır dizartri

Dil: 0=Afazi yok

1=Hafif-orta afazi, isimlendirme yanlışları, parafaziler

2=Ağır afazi

3=Mute

2.7.2. Fonksiyonel iyileşme ölçekleri:

2.7.2.1. Modifiye rankin skalası (mRS):

İnme veya başka bir nörolojik işgörmezlik gelişen hastalarda işgörmezlik ve bağlılık derecesinin ölçümü amacıyla kullanılan 0-6 puan arasında değerlendirme yapılan bir testtir.

0. Semptom yok
1. Semptom varlığına rağmen, anlamlı işgörmezlik yok (Günlük yaşamın tüm olağan işlerini yapabiliyor)
2. Ilımlı işgörmezlik (Eskiden yaptığı bazı aktiviteleri yapamıyor fakat kendi işlerini yardımsız yürütebiliyor)
3. Orta derecede işgörmezlik (Bazı yardımlara ihtiyaç duysa da yardımsız yürüyebiliyor)
4. Orta-şiddetli işgörmezlik (Yardımsız yürüyemiyor, kendi bedensel gereksinimlerini yardımsız yapamıyor)
5. Şiddetli işgörmezlik (Yatağa bağımlı, inkontinansı var, sürekli bakıma gereksinimi var)
6. Ölüm

2.7.3. İnmede prognostik belirteçler

Prognostik belirteçler genel anlamda ideal olarak; hızlı ölçülebilir ve güvenilir olmalıdır. Tanıya, alt tiplerinin belirlenmesine, mekanizmaya, sonuç ya da tedaviye yanıtın öngörülmesine yardımcı olmalıdır [77].

Birçok belirtecin inme prognozu ile ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmaktadır[81].

Tablo 4. İnmede incelenen kan biyobelirteçlerine örnekler [82]

Kardiyak fonksiyon belirteçleri
Beyin natriüretik peptit
Troponin
Koagülasyon fonksiyon belirteçleri
Aktif protein C direnci
Alfa-2 anti-plazma
Anti trombin III
Beta-tromboglobulin
D-dimer
Fibrinojen
Fibrinopeptit A
Plazmonijen aktivitörü
Trombin - Antitrombin kompleksleri
Trombomodülin
Von Willebrand faktör
Endotelyel fonksiyon / aterosklerotik plak belirteçleri
Endotelin 1
Homosistin
Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2
Gebelik ilişkili plazma protein A
Fizyolojik stres belirteçleri
Kopeptin
Kortizol

İnflamasyon belirteçleri
Adiponektin
Hücresel fibronektin
C-reaktif protein
Ferritin
İnterlökin
Matriks metaloproteinaz
Monosit kemoatraktant protein
Prokalsitonin
İleri glikasyon son ürünü (RAGE) için reseptör
Serum amiloid A
TNF-alfa
Vasküler hücre adezyon molekülü
Nöronal / glial hasar belirteçleri
B-tip nörotropik büyüme faktörü
Glial fibrilari asidik protein
Miyelin basic protein (MBP)
Nöron spesifik enolaz
N-metil D-aspartat reseptör subunit
PARK7
S100 kalsiyum bağlayıcı protein B
Tau
Visinin-like protein 1

2.7.3.1. İnme ve hemoglobin A1c

HgA1c değeri diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirilmesinde altın standarttır. Ortalama 120 gün boyunca kan glukoz düzeyini yansıtır. Glisemik kontrol, kan glukoz düzeyi ve glikozillenmiş proteinlerin ölçülmesi ile sağlanır. HgA1C anormal bir hemoglobin değil, hemoglobin elektroforezi ile ölçülen diyabetik hasta kanlarında daha yüksek oranda bulunan hemoglobin A1 fraksiyonudur.

Eritrositler glukoza serbest geçirgendir, bu sebeple HgA1c oluşma hızı, eritrositlerin dolaşımda bulunduğu sürece ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlıdır [83]. Eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık 2-3 aydır, HbA1c 2-3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösterir [84].

Diyabet ateroskleroza yatkınlığı artırır [85]. İskemik inme riskini diyabetin bağımsız 1,8 ila 6 kat oranında artırdığı gösterilmiştir [86]. Diyabetik hastalarda iskemik inme yaşının daha genç yaşlar olduğu tespit edilmiştir [87]. HbA1c düzeyinin mikroanjiyopatik komplikasyonları önlemek için %7 'nin altında tutulması Amerikan Diyabet Birliği tarafından önerilmektedir [88].

Diyabetik hastalardaki mortalite ve morbiditenin nedenlerinin büyük kısmı uzun dönem içerisinde gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonlardır. Glisemik kontrol, bu komplikasyonların gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesi ile direkt ilişkilidir [83].

Japonya'da yapılan bir çalışmaya göre HbA1c, kısa dönem nörolojik ve fonksiyonel sonuçlar için iyi bir bağımsız risk faktörüdür [89].

2.7.3.2. İnme ve prokalsitonin

PCT, moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir [90]. Bu hormon, tiroid bezinde üretilir, 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörüdür. Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığıyla prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi

preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1-25.aminoasidler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir [90]. Proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına sinyal dizisi aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein, kalsitoninin 60-91 pozisyonlarındaki aminoasid dizisini içeren PCT'dir. Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur, PCT ve fragmanları (katakalsin ve NProCT) dolaşıma salınır [91]. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir [90]. Tiroid bezinin medüller C hücreli karsinomasında kalsitonin ve kalsitonin prekürsör peptid düzeylerinin yüksek bulunmasına karşın PCT gibi kalsitonin prekürsör peptidleri özellikle septik hastalarda plazma kalsitonin düzeylerinde artış olmaksızın yüksek bulunmaktadır. Tiroidektomili hastalarda kalsitonin üretimi olmamasına karşın bu hastaların kalsitonin benzeri immün reaktivite göstermeleri kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini akla getirmektedir [81, 91]. Sepsiste PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT'nin olası üretim yerleridir [91, 92]. Oberhoffer ve arkadaşları [93] intraselüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir.

PCT özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayrımı göstermede ve ciddi bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada önem kazanmaktadır. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda PCT seviyesi üzerine belirgin bir etki yoktur, hafif artış olabilir. Nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir [94].

Mimoz ve arkadaşlarının 1998'de yaptıkları çalışmada travmada prokalsitonin değeri ile doku hasarı ve hipovolemi arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışma PCT'nin enfeksiyondan bağımsız inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermiştir [95]. Schiopu ve

arkadaşları 2012'de plazma prokalsitonin değeri ile kardiyovaskuler risk arasında pozitif ilişki tespit etmişlerdir [96].

İskemik inmede hasarlanan beyin dokusunda, inflamasyon saatler içinde başlar ve sonraki günlerde de devam eder [55]. İnflamatuar süreçler, hem iskemik beyin hastalıklarının etyolojisinde hem de patofizyolojisinde temel rol oynamaktadır. İnflamatuar belirteçler, inme riski ve prognozunu öngördürürler [56]. Katan ve arkadaşlarının 2014 yılında Urban'da yaptığı çalışmada yüksek PCT seviyelerinin inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir, fakat prognostik değeri belirsizdir [97]. Wen-Jing Deng ve arkadaşları PCT seviyelerinin iskemik inme hastalarında kısa dönem fonksiyonel sonuçlarını, 90. gün mRs skorlaması ile değerlendirmiş, PCT' nin bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu göstermişlerdir [56].

2.7.3.3. İnme ve laktat

Laktat anaerobik glikoliz ürünüdür.

Normal istirahat durumunda, beyin, kalp kası, iskelet kası , eritrositler ve deride glikoliz oranı en yüksektir. Periferik dokularda glukoz, piruvattan öteye geçemez, laktata yıkılır ve dolaşıma verilir. Eritrositler ve renal medullada mitokondriler olmadığı için piruvat okside edilemez, laktata dönüşür. Kas ve diğer dokularda açlık durumunda piruvatı Asetil CoA'ya dönüştüren piruvat dehidrogenaz aktivitesi azaldığı için pirüvat, yine laktata çevrilip dolaşıma salınır. Oluşan laktat; kas, karaciğer ve böbreğe gelir. Kas TCA siklusu ile CO_2 ve H_20 'ya, karaciğer ve böbrekte ise cori siklusu ile glukoza dönüştürülür. Normal koşullarda karaciğer 15-20 mmol kadar laktik asiti metabolize ederek plazma düzeyinin 1 mmol'ün altında kalmasını sağlar [98].

Beyin laktat metabolizması

Yeterli oksijen sunumunda beyindeki tüm glukoz karbondioksit ve suya okside olur. Ancak perfüzyon yetersizliğine bağlı yetersiz oksijen kullanımı durumu anaerobik glikoliz ve laktat üretimi ile sonuçlanır [99]. Üretilen laktat astrositlerden nöronlara

iletilerek etkin bir enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır [100]. Farklı çalışmalarda akut inme hastalarında manyetik rezonans spektroskopi ve mikrodiyaliz yöntemleri ile iskemik lezyonda laktat birikimi gözlenmiştir [101, 102]. Bir başka çalışmada serebrospinal sıvıda tespit edilen laktatın iskemik inme ve geçici iskemik atağa bağlı metabolik krizin güvenilir bir belirteci olduğu gösterilmiştir [103]. Sion Jo ve arkadaşları hiperlaktateminin 3. ay kötü sonlanım için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve 3. ay mortaliteye eğilim yarattığını saptamışlardır [104].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız kohort yöntemli prospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırma Popülasyonu

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine Haziran 2016- Ekim 2017 tarihleri arasında, son 24 saat içinde nörolojik defisit ile başvuran, beyin BT ile intrakranial kanamanın ekarte edildiği, hasta alım ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya alınması uygun olan ardışık tüm hastalar, çalışma popülasyonu olarak kabul edildi.

3.3. Araştırmanın Yeri

Çalışma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisinde gerçekleştirilmiştir.

3.4. Araştırmanın Zamanı

Çalışma Haziran 2016 - Ekim 2017 tarihleri arasında 16 aylık sürede yapılmıştır.

3.5. Araştırmanın Örneklemi

108 iskemik inme tanısı alan hastanın 18 tanesinin verilerine ulaşılamadığı için çalışmaya 90 hasta dahil edilmiştir.

3.6. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 24 saat içinde gelişen nörolojik defisit şikayeti ile acil servise başvuran hastalar
- Beyin BT ile intrakranial kanamanın dışlandığı hastalar
- Nöroloji uzmanı tarafından iskemik SVO tanısı konan hastalar
- 18 yaş üzeri tüm hastalar
- Çalışmaya katılmak için onam veren hastalar (hastanın bilinci kapalı ise onam, hasta yakınlarından alınmıştır)

3.7. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar.
- Daha önce inme sebebiyle sekeli olan hastalar
- Gebe hastalar
- Acil servise arrest gelen veya acil serviste arrest olup kardiyopulmoner resusitasyon uygulanan hastalar
- Beyin BT' sinde intrakranial kanaması olan hastalar
- Nörolojik defisiti ya da kliniği itibariyle iskemik SVO dışında tanısı olan hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.8. Verilerin Toplanması

Acil servisine ilk 24 saat içinde nörolojik defisit şikayeti ile başvuran tüm hastaların ayrıntılı öyküsü alınıp, fizik muayeneleri acil tıp hekimi tarafından yapılmıştır. Ön tanıda iskemik SVO düşünülen hastalara beyin BT çekilmiştir. Kullanılan tomografi cihazının markası Siemens Somatom Definition AS olup, 128 dedektörlü ve 5 mm'de 30 kesit alabilmektedir. Beyin BT'sinde intrakranial kanamanın dışlandığı hastalar, nöroloji hekimine konsulte edilmiştir. Nöroloji bölümüne konsulte edilip iskemik SVO tanısı konan, çalışma alım kriterlerine uygun olan tüm hastalar çalışmaya dahil

edilmiştir. İnme kılavuzuna göre kan tetkikleri, venöz kan gazı, HgA1c, PCT istenmiştir. Hastaların takip ve tedavisi AHA klavuzuna uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamızda HgA1c kiti olarak Bio-Rad marka kit kullanılmıştır. Prokalsitonin kiti Roche marka Elcsys Brahms'dır. Kan gazı ölçümü için Radiometer ABL 735 Kan Gazları Analizörü kullanılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş gibi demografik bilgileri , GKS, ateş, nabız, SO_2, kan basıncı, telefon numaraları ve HgA1c, PCT, laktat değerleri çalışma formuna (Ek-1) kaydedilmiştir. Takiplerinde, hastaların 2. saat prokalsitonin ve laktat klerensi değerlendirilmiştir. Laktat klerensi, 2. saat laktat düzeyinden, geliş laktat düzeyi çıkarılarak hesaplanmıştır. PCT klerensi, 2. Saat PCT düzeyinden, geliş PCT düzeyi çıkarılarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan hastalara veya bilinci kapalı hastaların yakınlarına 'Hasta Bilgilendirme' ve 'Hasta Onam Formu' okutulmuş, imzalı onamları alınmıştır

3.9. Takip

Hastaların 3. gün mRs skoru hesaplandı (Tablo 6). Yatışı yapılan hastaların 3. gün sonlanımları yatışı yapılan nöroloji servisindeki veya yoğun bakımdaki kayıtlarından öğrenildi. Taburcu olan hastaların durumu 3. günde telefonla aranarak tespit edildi. mRs skorlamasında 0-2 puan alan hastalar iyi sonlanımlı, 3-6 puan alan hastalar kötü sonlanımlı kabul edildi. Mortalite, ÖBS dijital kayıt sistemi üzerinden takip edilip 3. gün mortaliteleri kaydedildi.

3.10. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile, kategorik değişkenler ise frekans ve interkuartil aralık ile tanımlandı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım olan gruplar t-testi, olmayanlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İndeks test olan HgA1c'nin mRs skoruna göre 4 gözlü tabloda karşılaştırılması yapıldı. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olabilirlik olasılıkları ve doğruluğu %95 güven aralıklarıyla bildirildi. Tüm analizler MedCalc İstatistik Paket programı yardımıyla

yapılmıştır. Çalışmamızda tüm karşılaştırmalar için tip 1 hata %5 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 90 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 72 (62-79) olup, %55.6 sı erkektir. Başvurularındaki vital parametrelerinin medyanları Tablo 5'de gösterilmektedir. Hastaların %40'ında DM, % 62.2'sinde HT, %21.1'inde KAH vardır.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Demografik	Toplam
Yaş (Yıl), Medyan (İKA)	72 (62 - 79)
Erkek, n(%)	50 (55.6)
Vital Parametreler, median (İKA)	
SBP (mmHg)	152 (130 - 175)
DBP (mmHg)	89.5 (80.0- 99.0)
Nabız (/dk)	88 (76 – 101)
Vücut Sıcaklık (C°)	36.5 (36.1 - 36.6)
Solunum Sayısı (/dk)	16 (14 - 18)
pSO_2 (%)	96.5 (96.0 – 97.0)
Özgeçmiş, n (%)	
DM	36 (40)
HT	56 (62.2)
KAH	19 (21.1)

Çalışmamıza dahil edilen 90 hastanın, 40 tanesinin (%44,4) GKS'si 15'tir. 16 hastanın (%17,8) GKS'si 14 olarak hesaplanmıştır. GKS=13 olan hasta sayısı 7'dir (%7,8). GKS'si 11 ve 12 olan 8'er (%8,9) hasta bulunmaktadır. 9 hastanın GKS'si 10'dur (%10). GKS'si 7 ve 9 olan 1'er hasta (%1,1) bulunmaktayken hiçbir hastanın GKS'si 8 ve 7'nin altı olarak değerlendirilmemiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. GKS dağılımı

GKS	Sayı	%
7	1	1,10%
9	1	1,10%
10	9	10,00%
11	8	8,90%
12	8	8,90%
13	7	7,80%
14	16	17,80%
15	40	44,40%
Toplam	90	100.0%

Çalışmaya alınan hastaların 18 (%20)'inin mRs skorları 0-2 arasında olup iyi sonlanım grubunda yer alırken, 72 (% 80) hastanın mRs skorları 3-6 arasında olup kötü sonlanım grubundadır. (Tablo 7)

Tablo 7. mRs skor dağılımı

mRs	**n (%)**		**n (%)**
0	2 (2.2)	iyi sonlanım	18 (20)
1	5 (5.6)		
2	11 (12.2)		
3	23 (25.6)	kötü sonlanım	72 (80)
4	20 (22.2)		
5	28 (31.1)		
6	1 (1.1)		

Çalışmamızda 3. gün mRs hesaplanmıştır.

Çalışmaya alınan 90 hastanın gelişinde alınan medyan laktat değeri 1,9 mmol/L (İKA: 1,6-2,4) olarak tespit edilmiştir. Aynı hastaların 2. saatinde alınan kan gazlarında medyan laktat değeri 1,76 (İKA: 1,4 / 2,4) olarak saptanmıştır. Bu hastaların laktat klerensi -0,2 olarak hesaplanmıştır(İKA: -0,4 / 0,2). (Tablo 9)

Çalışmamızdaki 90 hastanın gelişinde alınan tetkiklerinde PCT medyan değeri 0,05 ng/mL (İKA: 0,03 / 0,08) olarak tespit edilmiştir. Aynı hastaların 2. saat tetkiklerinde prokalsitonin medyan değeri 0,05ng/mL (İKA: 0,03 / 0,08) olarak saptanmıştır. Bu hastaların PCT klerensi 0.00 (İKA: -0,01 / 0,01) olarak hesaplanmıştır.(Tablo 8)

Çalışmamızda 77 hastanın HgA1c değerine ulaşılabilmiştir. 77 hastanın HgA1c medyan değeri 5,8 (İKA: 5,3-6,7) olarak tespit edilmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değerleri	**Toplam**
1. Laktat (0,5-1,6 mmol/L), medyan (İKA)	1.90 (1.60, 2.40)
2. Laktat (0,5-1,6 mmol/L), medyan (İKA)	1.75 (1.40, 2.40)
Δ Laktat (0,5-1,6 mmol/L), medyan (İKA)	-0.20 (-0.40, 0.20)
1.PCT (0-0,5 ng/ml)	0.05 (0.03, 0.08)
2.PCT (0-0,5 ng/ml)	0.05 (0.03, 0.08)
Δ PCT (0-0,5 ng/ml)	0.00 (-0.01, 0.01)
HgA1c (n:77) (%4,5-5,7)	5.80 (5.30, 6.73)

İyi sonlanımlı gruptaki 18 hastanın medyan laktat değeri 2,0 mmol/L olarak tespit edilirken, kötü sonlanımlı gruptaki 72 hastanın medyan laktat değeri 1,9 mmol/L olarak tespit edilmiştir. Laktat değerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,8955) (Tablo 9).

İyi sonlanımlı gruptaki hastaların medyan laktat klerensi -0,30 mmol/L olarak hesaplanmıştır. Kötü sonlanımlı grupta ise medyan laktat klerensi değeri -0,20 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında laktat klerensi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,2221) (Tablo 9).

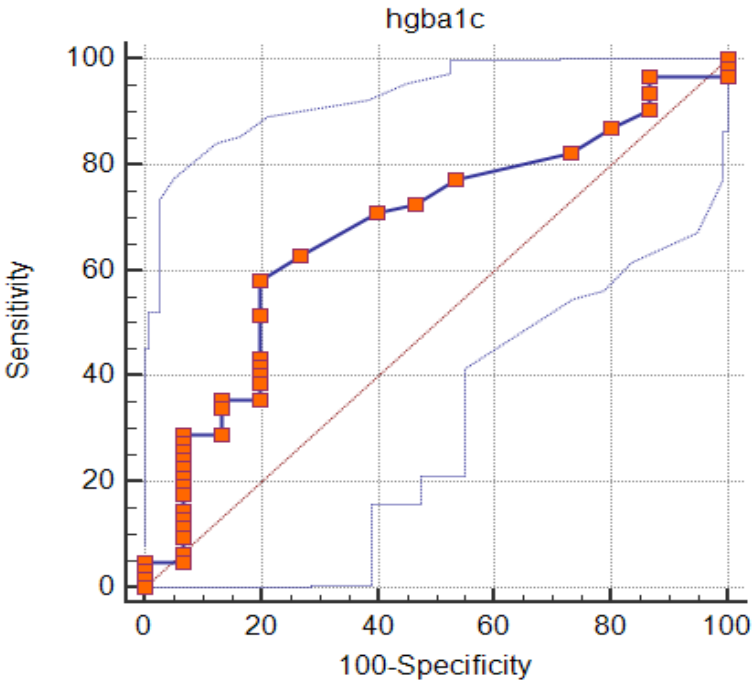
İyi sonlanımlı grupta yer alan 18 hastanın medyan PCT değeri 0,04 iken, kötü sonlanımlı gruptaki 72 hastanın medyan PCT değeri 0,055 olarak bulunmuştur. İki grup arasında PCT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,2905) (Tablo 9).

İyi ve kötü sonlanımlı gruplardaki hastaların medyan PCT klerensi 0,00 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında PCT klerensi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,6002) (Tablo 9).

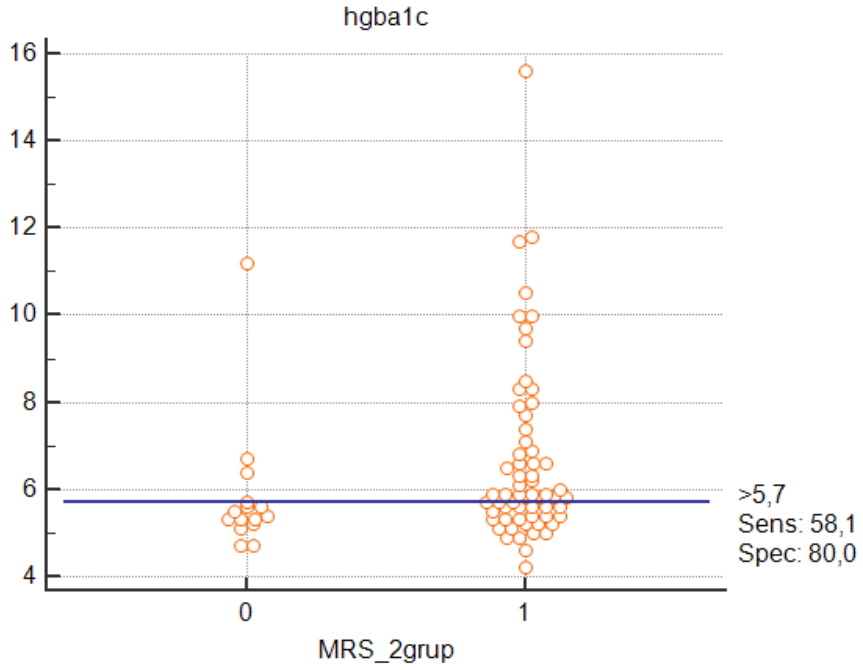
İyi sonlanımlı gruptaki 3 hastanın HgA1c değerine ulaşılamamıştır, 15 hastanın medyan HgA1c değeri 5,4 olarak saptanmıştır. Kötü sonlanımlı grupta yer alan 62 hastanın medyan HgA1c değeri 5,9 olarak tespit edilirken 13 hastanın HgA1c değerine ulaşılamamıştır. İki grup arasında HgA1c değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p:0.033) (Tablo 9).

Tablo 9. Kan değerlerinin prognoz üzerine etkisi

Laboratuvar Değerleri	İyi sonlanım			Kötü Sonlanım			
	N	medyan	Ortalama Değer	n	medyan	Ortalama Değer	P
Laktat (0,5-1,6 mmol/L)	18	2.00	44,78	72	1,900	45,68	0,8955
PCT (0-0,5 ng/ml)	18	0.04	39,72	72	0,055	46,94	0,2905
Δ Laktat (mmol/L)	18	-0.30	38,78	72	-0,200	47,18	0,2221
Δ PCT (ng/ml)	18	0.00	42,64	72	0,000	46,22	0,6002
HgA1c (n:77) (%4,5-5,7)	15	5,40	27.97	62	5,900	41,67	**0,0332**



Grafik 1. HgA1c değerleri ile mRs skoruna göre nörolojik sonlanım sonuçlarının ROC eğrisi

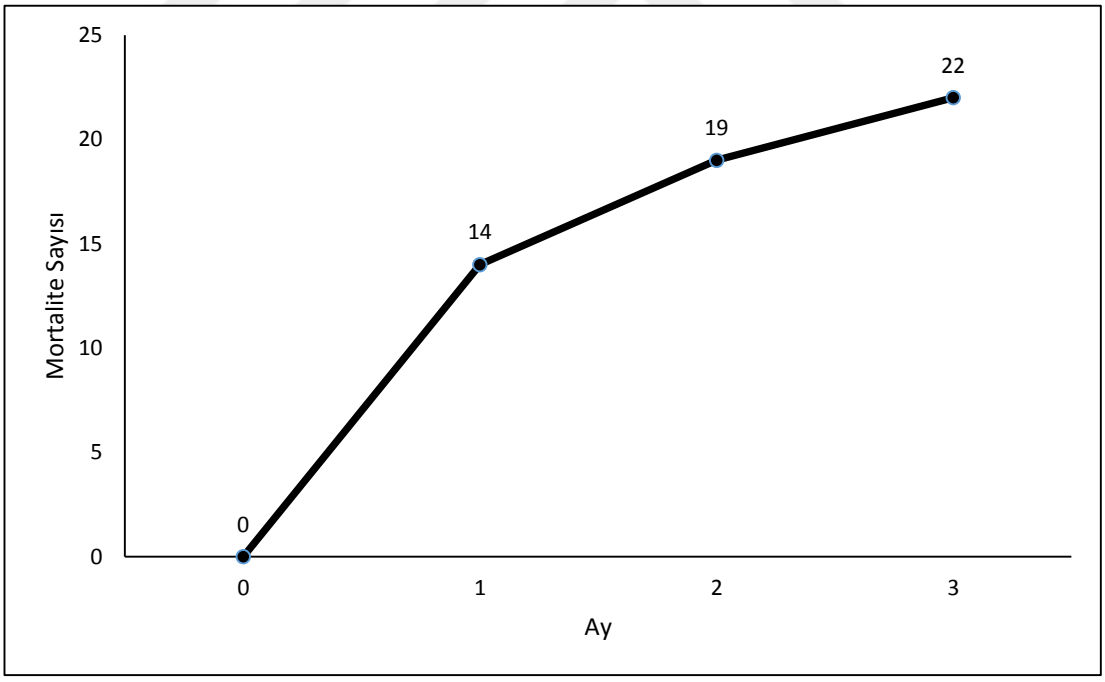


Grafik 2. Kötü sonlanımda HgA1c düzeyinin eşik değer analizi

Tanısal değerliliğini incelediğimizde ROC analizine göre HgA1c' nin mRs kötü sonlanımını tespit etmede doğruluğu %67 olup (EAA: 0,678) anlamlıdır (p: 0,0206).

Ardından kötü sonlanımı tespit etmede eşik değer analizi yapıldığında youden-I indeksine göre eşik değer %5,7 olarak belirlenmiştir (Grafik 2). Dört gözlü tabloya göre duyarlılığı 58,065% (44,847% - 70,485%), özgüllüğü 80,000% (51,911% - 95,699%)'dir. Eşik altında kalan alan 0,690(0,575 - 0,791)'dır. Hastalık prevalansı 80,519% (69,913% - 88,667%)'dır. Pozitif prediktif değeri 92,308% (81,014% - 97,122%) negatif prediktif değeri 31,579% (23,862% - 40,465 %)'dir.

Çalışmamızda ilk üç gün içerisinde 1 kişide mortalite tespit edilmesine rağmen, birinci ayda 14, ilk iki ayda toplam 19, ilk üç ayda toplam 22 kişide mortalite tespit edilmiştir (Grafik 3). Çalışmamızda ilk üç gün mortalite değerlerinin istatistikleri kullanılmıştır.



Grafik 3. Ay-mortalite grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki amaç, iskemik inmeli hastalarda HgA1c, prokalsitonin ve laktat değerlerinin, mortalite ve mRs skoru ile korelasyonu ve öngördürücülüğünü belirlemekti. Çalışmamızda laktat ve prokalsitonin değerlerinin, ve 2. saat seri ölçümlerde laktat ve prokalsitonin klerensinin 3. gün mortalite ve mRS skoruna etkisinin anlamlı olmadığı; fakat geliş HgA1c düzeyinin 3. gün mortalite ve mRs skoruna etkisinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

55-65 yaş arasında erkeklerde inme sıklığı kadınlardan 2-3 kat fazladır [9]. Tüm inme hastalarının %75'i 64 yaşın üzerindedir [105]. Bizim çalışmamızda 90 hastanın medyan yaşı 72'idi (İKA: 62-79) ve çalışmamızda hastaların %55,6 'sı erkek hastaydı (n: 50).

Hem iskemik hem de hemorajik inme için hipertansiyon, majör risk faktörüdür [106]. Çalışmamızdaki 90 hastadan 56'sı (%62.2) özgeçmişinde HT tanısı almıştır. Çalışmamızdaki hastaların medyan sistolik kan basıncı 152 mmHg, medyan diyastolik kan basıncı 89,5 mmHg olarak saptanmıştır.

Kardiyak hastalıklar, serebrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur [107]. Çalışmaya dahil edilen 90 hasta arasından 19'unun(%21.1) özgeçmişinde KAH mevcuttur. Çalışmamızın demografik sonuçlarının literatür ile benzer olduğu görülmüştür.

İskemik inme sık karşılaşılan bir hastalıktır. Mortalite ve morbiditesi düşünüldüğünde, acil servis hekimi için inme yönetimi önemlidir. Acil servis hekimleri açısından prognostik parametrelerin ortaya konması, inme yönetiminde çabuk ve doğru karar verebilmek için son derece değerlidir.

İskemik inme riskini, diyabetin bağımsız olarak 1,8 ila 6 kat oranında artırdığı gösterilmiştir [86]. Çalışmamıza alınan 90 hastanın 36'sının (%40) özgeçmişinde diyabet tanısı bulunmaktadır.

DM iskemik inme için kabul edilmiş bir risk faktörüdür. HbA1c değeri diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirilmesinde altın standarttır. Ortalama 120 gün boyunca kan glukoz düzeyini yansıtır. Akut ve kronik hipergliseminin inme prognozu arasında ilişkisini gösteren çalışmalar vardır.

Chunyan Lei ve arkadaşlarının [108] 2009-2012 yılları arasında Japonya'da yaptığı çalışmada, artmış HgA1c değerinin iskemik inmede kötü sonlanım ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 1877 iskemik inmeli hasta analiz edilmiştir. Hastalar artan HgA1c değerine göre üç gruba ayrılmıştır. Üçüncü grupta (HgA1c: 8,3-17,6 mmol/L) istatistiksel olarak anlamlı mortalite daha fazla, 3. ay sonunda hesaplanan mRs skoru daha yüksek, kötü sonlanım daha fazla bulunmuştur. Birinci grup (HgA1c: 4,7-6,7 mmol/L) ve ikinci grup (HgA1c: 6,8-8,2) arasında, mortalite ve 3. ay mRs açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızın sonucunda da HgA1c'nin yüksekliğinin, 3. gün kötü nörolojik sonlanım için prediktif değerliliği anlamlı bulunmuştur. Tanısal değerliliğini incelediğimizde ROC analizine göre HgA1c'nin mRs kötü sonlanımını tespit etmedeki doğruluğu %67 olup anlamlıdır (p: 0,0206). Kötü sonlanımı tespit etmedeki eşik değer analizi yapıldığında youden-I indeksine göre eşik değer %5,7 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda kötü sonlanım tanımı mRs skoru 3-6 olan hastalardır. HgA1c değeri %5,7 üstünde olması kötü sonlanım için risk faktörü olarak bulunmuştur.

Chunyan Lei [108] ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kötü sonlanımlı grup, mRs skoru 0-2 olan; iyi sonlanımlı grup ise mRs skoru 3-6 olan hastaları kapsamaktadır. Diyabet tanılı hastalarda ilk 3 aylık takipte, iyi sonlanım için HgA1c eşik değeri 7,91 ± 1,98; kötü sonlanım için 8,76 ± 2,02 olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda 1 yıllık takipte iyi sonlanım için ortalama HgA1c değeri 7,90 ± 1,87; kötü sonlanım için 8,79 ± 2,14 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada diyabet tanılı olmayan hastalarda 3 aylık iyi sonlanım için ortalama değer 5,33 ± 0,66; kötü sonlanım için eşik değer 5,78 ± 0,66 olarak tespit edilmiştir. Diyabet tanılı olmayan hastalarda 1 yıllık takipte ortalama HgA1c değeri iyi sonlanım için 5,41 ± 0,61; kötü sonlanım için 5,80 ± 0,85 olarak bulunmuştur.

Magdy A. Mostafa ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmaya 56 hasta alınmış, glisemik kontrolü saptamak için HgA1c değerine bakılmış, enfarkt alanı bilgisayarlı tomografiden hesaplanmıştır. Sonlanımı değerlendirmek için 72 saatte NIHSS ve 2. ayda fiziksel disabiliteyi ölçen Modifiye Barthel indeksi hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, artan HgA1c ile enfarkt alanı ve NIHSS skoru arasında doğru orantı tespit edilirken; modifiye Barthel indeksi ile ters orantı saptanmıştır [109]. Bizim çalışmamız gibi bu çalışmada da yüksek HgA1c değerleri, daha kötü nörolojik sonlanım ile ilişkilendirilmiştir.

Tekeşin ve arkadaşları tarafından 2009-2010 tarihlerinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde Tip 2 diyabetli hastalarda serebrovaskuler hastalıklar ile HgA1c seviyeleri arasında korelasyon incelenmiştir. Çalışmaya 60 diyabetik hasta alınmıştır. 60 hastanın 34'ünde HgA1c değeri %4,2-8, 21'inde %8-12, 5'inde %12 ve üstünde saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda glisemi kontrolü ve serebrovasküler hastalık gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [110]. Tekeşin ve arkadaşlarının yaptığı 60 hastalık çalışmanın kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır.

Sunaga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 32.726 hasta 6 yıl boyunca takip edilmiştir. İskemik ya da hemorojik SVO geçirilmesi sonlanım noktası olarak alınmıştır. Takiplerinde 240 hasta iskemik, 139 hasta hemorojik SVO geçirmiştir. Bu hastalar HgA1c değerine göre 6 gruba ayrılmıştır. İskemik SVO insidansı ile artan HgA1c değeri arasında anlamlı ilişki tespit edilmişken, hemorojik SVO ile artan HgA1c değeri arasında anlamlılık bulunamamıştır. Bu çalışmada HgA1c değerinin >7 olması iskemik inme insidansındaki artışla ilişkili bulunmuştur[111].

Bizim çalışmamızda iskemik inme geçiren ve çalışmaya dahil edilen 90 hastanın 36'sının (%40) özgeçmişinde diyabet tanısı vardır. Bizim çalışmamız hasta sayısının kısıtlılığına rağmen kötü glisemik kontrolün iskemik inmede kötü nörolojik sonlanım için bir öngördürücülüğü olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda inme insidansı riskini artıran HgA1c değeri araştırılmazken, inmede kötü prognoz riskini artıran eşik değer %5,7 olarak bulunmuştur.

Shibab Masrur ve arkadaşları tPA tedavisi alan hastalarının sonlanımı ile akut kronik hiperglisemi ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmada akut hiperglisemi plazma glukoz düzeyi >140 mg/dl ve kronik hiperglisemi HgA1c >6,5 olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada akut ve kronik hipergliseminin, tedavi sonrası semptomatik ve hayatı tehdit edici intrakranial kanamayla, mortaliteyle, hastanede daha uzun kalışlarla ve kötü sonlanım ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur [112]. Biz de tedaviden bağımsız olarak yüksek HgbA1c'nin kötü sonlanım için prediktif değerliliği olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda tedavi ilişkisine bakılmamıştır. Bizim araştırmamızda tPA verilen hasta olmadığı için bu ilişki değerlendirilmemiştir.

You-Mei Li ve arkadaşları serum prokalsitonin ve hs-CRP düzeylerinin, akut iskemik inmede uzun dönem mortalite üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. 2010-2013 yılları arasında Çin'de yapılan çalışmaya 374 hasta dahil edilmiştir. Sonlanım noktası olarak 1 yıllık mortalite alınmıştır. Hem PCT hem de hs-CRP'nin bağımsız mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PCT ve enfarkt alan büyüklüğü arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya koyulmuştur. [113]

Bizim çalışmamızda, prokalsitoninin mortalite üzerine prediktif değerliliği anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca prokalsitonin 2. saat klerensi de hesaplanmışsa da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığı ve mortaliteye 3. gün bakılmış olmasıdır. Çalışmamızın hasta sayısı daha fazla olsaydı ve daha uzun dönem mortalite bakılsaydı, çalışmamızdan da anlamlı sonuçlar beklenebilirdi. Çalışmamızda PCT enfarkt alan büyüklüğü ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Wen-Jin Deng ve arkadaşları Çin'de inmeli hastalarda prokalsitonin seviyeleri ve fonksiyonel sonlanım arasındaki ilişkiyi araştıran 378 hastalık bir çalışma yapmışlardır. Hastalar gelişlerinde NIHSS ile değerlendirilmiştir, fonksiyonel sonlanım değerlendirmede 90. gün mRs kullanılmıştır. PCT değerinin kötü sonlanımlı grupta (mRs: 3-6) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre PCT kısa dönem fonksiyonel sonlanımı değerlendirmede bağımsız bir belirteçtir. Bu çalışmada ayrıca PCT değeri ve NIHSS skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PCT ve iskemik alan büyüklüğü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmada PCT ve Hs-

CRP arasında korelasyon tespit edilmiştir. PCT ile yaş arasındaki korelasyon saptanırken, PCT ile cinsiyet arasındaki korelasyon saptanamamıştır. [56]

Bizim çalışmamızda PCT ve kötü sonlanım ilişkisi 3. günde değerlendirilmiştir, Wen-Jin Deng ve arkadaşlarının çalışmasında ise 90. gün değerlendirilmesi yapılmıştır. mRs değerlendirmesi için seçtiğimiz sürenin kısa olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Çalışmamızda Hs-CRP seviyelerine bakılmamıştır. Wen-Jin Deng ve arkadaşlarının çalışmasının kısıtlılığı ise ardışık PCT ölçümleri yapılmaması ve PCT klerensine bakılmamış olmasıdır.

Chao Wang ve arkadaşları [114] inmede PCT ve hs-CRP'nin uzun dönem (1 yıl) fonksiyonel sonlanım ve mortalite ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmaya göre hem PCT hem de hs-CRP, uzun dönem kötü sonlanım ve mortalitenin bağımsız belirleyicisidir. Fakat PCT'nin prediktif değeri daha güçlüdür. Çalışmada PCT değeri, inmeli hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca PCT değeri 1 yıllık kötü sonlanımlı hastalarda, iyi sonlanımlı hastalara göre daha yüksektir. Bu çalışmada da Wen-Jin Deng ve arkadaşlarının [56] çalışmasıyla benzer şekilde PCT değeri ve enfarkt alanı arasında, NIHHS arasında ve hs-CRP seviyesi arasında korelasyon saptanırken; Wen-Jin Deng ve arkadaşlarının çalışmasının aksine PCT ve yaş arasında korelasyon saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda mortalite ilk 3 gün içerisinde değerlendirilmiş, 90 hastadan ilk 3 gün içerisinde sadece 1'inin sonlanımı mortalite olarak saptanmıştır. Çalışmamızda mortalite için PCT düzeyinin öngördürücülüğü anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni, hasta grubumuzda moratilite takibinin uzun dönemde yapılmaması olabilir. Çalışmamızda 3 aylık mortalite incelendiğinde 22 hastada ölüm ile sonlanım tespit edilmiştir, istatistikler 3 aylık mortaliteye göre yapılmış olsaydı sonuçlar daha farklı çıkabilirdi.

Da Tian ve arkadaşları 2012-2013 yılları arasında Çin'de yaptıkları çalışmada PCT ve akut iskemik inme arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya 442 akut iskemik inmeli hastayla beraber, 100 kişilik bir kontrol grubu da dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki kişilerin yaş ve cinsiyet dağılımı, inmeli gruptakilerle uyumluluk

göstermekteymiş. Kontol grubundakilerin hiçbir hastalığı bulunmamakla beraber ilaç kullanım öyküleri de yokmuş. PCT değerleri inmeli grupta, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,0001$). Ayrıca inmeli grupta, PCT seviyesindeki artış ve inme ciddiyetindeki artışlarda korelasyon saptanmış [115].

Bizim çalışmamıza sadece iskemik inme tanılı hastalar dahil edilmiş olup, sağlıklı kişiler ile iskemik inmeli hastalar arasındaki PCT değerleri farkı incelenmemiştir.

Sion Jo ve arkadaşları 2010-2011 yılları arasında 292 iskemik inmeli hastanın değerlendirildiği, geliş laktat düzeyi ve inme sonlanımlarının incelendiği, retrospektif gözlemsel bir çalışma yapmışlardır. Laktat değerinin 2 mmol/L'den yüksek olması hiperlaktatemi, mRs puanının 2 ve üzerinde olması kötü sonlanım olarak tanımlanmıştır. İnme sonrası 3. ayda 183 hasta kötü sonlanım göstermiş, 16 hasta ölmüştür. 70 hastada hiperlaktatemi tespit edilmiştir. Hiperlaktateminin 3. ay kötü sonlanım için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve 3. ay mortaliteye eğilim yarattığı tespit edilmiştir [104].

Bizim çalışmamızda, inmede kötü sonlanım ve mortalite üzerine laktat düzeyleri incelendiğinde anlamlı fark saptanamamasının nedeni, hasta sayısının azlığı ve sonlanım için 3. gün değerlendirme yapılmış olması olabilir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışma tek merkezde yapılmıştır. Acil servis yoğunluğundan dolayı bazı hastalar çalışmaya alınamamıştır. Çalışmaya alınan bazı hastaların, çalışma için gerekli HgA1c, laktat ve prokalsitonin düzeylerinden eksik gönderilen kan parametreleri olmuş; bazı hastaların ise kan gazı sonuçları pıhtılı geldiği için çalışmadan çıkarılmak zorunda kalınmıştır. HgA1c, hastanemizde sadece hafta içi gündüz saatlerinde çalışıldığı için, hafta sonu veya akşam saatlerinde gelen hastaların HgA1c değerlendirmelerinde eksiklikler oluşmuştur. Çalışmamızda 2. saat prokalsitonin klerensi hesaplanmışsa da PCT yarıömrü 24 saattir. Çalışmamızda hastanın başvuru esnasındaki laktat ve PCT düzeyi ile 2 saat sonrasındaki laktat ve PCT klerensine

bakılmıştır. İnmenin başlama zamanı ile hasta başvurusu arasında geçen süre tam olarak bilinemediği için laktat ve prokalsitonin düzeylerinin olay başladıktan sonra kaçıncı saatte alındığının net bir biçimde bilinmemesi de çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Çalışmamızda mortalite ve mRs skorunu değerlendirmek için 3. gün sonlanım tercih edilmiştir, fakat 3 ay gibi daha uzun bir süreç tercih edilseydi, değerlendirmenin değişmesine neden olabilirdi. Çalışmamızda mortalite, ÖBS (Ölüm Bildirim Sistemi) dijital sistemden hatasız kontrol edilirken, mRS skoru genellikle telefon üzerinden bilgi alınarak puanlanmıştır. Bu bilgi alım yöntemi, hatalı sonuçlara neden olmuş olabilir. Hastanemizde tPa tedavisi verilemediği için, HgA1c, laktat ve PCT değerlerinin, tPa tedavisi alan hastalardaki mortalite ve mRs skoru arasındaki ilişkisi değerlendirilememiştir. Çalışmamızda hasta takibi 3. günde sonlandırılmıştır ve sürenin kısıtlılığı nedeniyle çalışmaya alınan hastaların ilerleyen süreçlerde yeni inme atakları geçirip geçirmedikleri değerlendirilememiştir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının azlığıdır. Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle ileri korelasyon analizi yapılamamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Aho, K., et al., *Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study.* Bulletin of the World Health Organization, 1980. **58**(1): p. 113.
2. Rosamond, W., *American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee.* Circulation, 2007. **115**: p. e69-e171.
3. Fang J, A.M., *Trend of stroke hospitalization , United States,1998-1997.* Stroke 2001, 2001: p. 32:2221-2226.
4. Kayım Ö, K.E., *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları.* 2011: p. 3-15.
5. Akhan G, K.G., Çırak Ş, Şahin B, *The epidemiologyof stroke in Isparta, 1990-93.* 1995.
6. Bonita R, B.R., Asplund K., *Epidemiology of stroke.* Lancet, 1992: p. 339-344.
7. Go, A.S., et al., *American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee.* Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2013. **127**(1): p. e6-e245.
8. Zhang ZG, W.j., Zhang Z, Yang YL, GaoL, Zhang XY, Chang T et all, *Prognostic value of mannose-binding lectin: 90-day outcome in patients with acute ischemic stroke.* Mol Neurobiol, 2014.
9. Zuber M, M.J.L., *Epidemiologic des accidents vasculaires cerebraux.* Rev Neurol, 1992: p. 148: 245-255.
10. Kurtzke, J., *Neuroepidemiology*, in *Neurology in Clinical Practice*, D.R.F.G.M. CD., Editor. 1991, Butterworth-Heinemann: Boston. p. 545-560.
11. Bahar SZ, G.B., *Beyin Kan Dolaşımının Anatomisi ve Fizyolojisi.* itf nöroloji, 2009.
12. Schuenke M, S.E., Schumacher U, *Blood Vessels Of The Head And Neck.* Ross L(ed) Head And Neuroanatomy (Thieme Atlas Of Anatomy, 2010: p. 3: 60-61.
13. Balkan, S., *Serebral Vasküler Anatomi*, in *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2005. p. 1-14.
14. Ökten Aİ, G.A., *Beynin Arteryel Anatomisi.* Türk Nöroşirürji Dergisi, 2012. **3**: p. 171-188.
15. Dere, F., Nöroanatomi ve Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı, 2000: p. 431-450.
16. Rhoton, A.J., *Cranial Anatomy and Surgical Approaches.* Philadelphia Lippincolt: Williams&Wilkins, 2003: p. 110-133.
17. Brust J, S.T., Kazui S, *Anterior Cerebral Artery.* Stroke Syndromes, 2001. **32**: p. 439-450.
18. Yaşargil, M., *Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain, Diagnostic Studies, General Operative Techniques* Microneurosurgery, 1984. **1**: p. 92-128.
19. Pullicino, P., *Lenticulostriate Arteries.* Stroke Syndromes-2ed, Cambridge University, 2001. **31**: p. 428-438.
20. Neau JP, B.J., *Superficial Middle Cerebral Artery.* Stroke Syndromes-2ed, Cambridge University, 2001. **30**: p. 405-427.
21. Miyazaki S, K.K., Yamaura A, *Multiple aneurysms of the vertebrobasilar system associated with fenestration of the vertebral artery.* Surg Neurol, 1981. **15**: p. 192-195.
22. Hardy DG, P.D., Rhoton AL Jr, *Microsurgical anatomy ofthe superior cerebellar artery.* Neurosurgery, 1980. **6**: p. 10-28.
23. Hardy DW, R.A., *Microsurgical relationships of the superior cerbellar artery and the trigeminal nevre.* j Neurosurg, 1978. **49**: p. 669-678.
24. Barker-Collo S, F.V., *The impact of neuropschological deficitis on fumctional stroke outcomes.* Neuropschol Rev 2006. **16 (2)**: p. 53-64.
25. Özge A, K.E., *İnme Tiplerinde prognostik Dağılım.* Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, 2011: p. 21-41.
26. 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. **44 (7)**: p. 2064-2089.
27. Güllüoğlu H, K.E., *2011.* Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları: p. 285-308.
28. Pulsinelli, W., *Pathopysiology of acute ischaemic stroke.* Lancet, 1992. **339**: p. 533-536.

29. Bamford J, S.P., Dernis M, et al, *Classification and Natural History of Clinical Subtypes of Cerebral Infarection.* Lancet, 1991. **337**: p. 1521-1526.
30. Fisher, C.M., *Lacunar Strokes and Infarkts.* Neurology, 1982. **32**: p. 871-876.
31. Adams HP Jr, B.B., Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.* Stroke, 1993. **24 (1)**: p. 35-41.
32. Ihle-Hansen H, T.B., Wyller TB, Engedal K, Fure B., *Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke.* Funct Neurol., 2012. **27(1)**: p. 35-40.
33. Goldstein LB, B.C., Adams RJ, et al, *Guidelines for the Primary Prevention of Stroke.* Stroke, 2011. **42**: p. 517-584.
34. Astrup, J., *Energy-requiring cell functions in the ischemic brain.Their critical supply and possible inhibition in protective therapy.* J Neurosurg, 1982. **56**: p. 482-497.
35. Siesjo, B.K., *Mechanisms of Ishemic Brain Damage* Crit Care Med 1988. **16**: p. 954-963.
36. Kaya D, Ö.G., Kumral E, *Serebral Kan Akımı ve Metabolizması.* Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, 2011. **11**: p. 191-201.
37. Kristian T, S.B., *Calcium in ischemic cell death.* Stroke, 1998. **29**: p. 705-718.
38. Fieschi C, P.V., Lenzi GL, at al, *Pathophysiology of Ischemic Brain Disease.* Stroke, 1990. **21**: p. 19-21.
39. Woodruff, T.M., et al., *Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke.* Molecular neurodegeneration, 2011. **6**(1): p. 11.
40. Caplan, L.R., *Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach.* Saunders Elsevier, 2009: p. 22.
41. Nandagopal K, D.T., Dawson VLCritical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance, *Critical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance.* J Pharmacol Exp Ther, 2001. **297**: p. 474.
42. Wahlestedt C, G.E., Yamamoto S et al, *Antisense oligodeoxynucleotides to NMDA-R1 receptor channel protect cortical neurons from excitotoxicity and reduce focal ischemic infarctions.* Nature, 2003. **363**: p. 260-263.
43. Fisher M, S.W., *An overview of acute stroke therapy: past, present, and future.* Arch Intern Med, 2000(160): p. 3196-3206.
44. Mcilvoy, L.H., *The effect of hypothermia and hyperthermia on acute brain injury* AACN Clin Issues, 2005. **16**: p. 488-500.
45. Lo EH, D.T., Moskowitz MA, *Mechanisms, challenges and opportunities in stroke.* Nat Rev Neurosci, 2003. **4**: p. 399-415.
46. Dirnagl U, I.C., Moskowitz MA, *Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view.* Trends in Neurosciences, 1999: p. 391-397.
47. Bolanos JP, A.A., *Roles of nitric oxide in brain hypoxia-ischemia.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, 1999. **1411**(2-3): p. 415-436.
48. Love, S., *Oxidative stress in brain ischemia.* Brain Pathol, 1999. **9**: p. 119-131.
49. Yemişçi M, Ö.G., *Serebral Mikrovaskuler Yapı ve Kan Beyin Bariyeri Hasarları*. 2 ed. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Vol. 12. 2011. 203-213.
50. Del Zoppo GJ, M.T., *Cerebral microvessel responses to focal ischemia.* J Cereb Blood Flow Metab, 2003. **23 (8)**: p. 879-894.
51. Abbot, N.J., *Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation and modulation.* Cell. Mol. Neurobiol 25, 2005: p. 5-23.
52. Abbot NJ, R.I., *Transporting therapeutic accross the blood brain barrier.* Mol Med Today 2, 1996: p. 106-113.
53. Begley DJ, B.M., *Structural and functional aspects of the blood- brain barrier.* Prog. Drug. Res. 61, 2003: p. 39-78.
54. G J DelZoppo, R.V., G F Hamann, *Ischeamic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 65, 1998: p. 1-9.
55. Emerich DF, D.R., Bartus RT, *The role of leukocytes following cerebral ischemia: pathogenic variable or bystander reaction to emerging infarct?* Exp Neurol, 2002. **173**: p. 168-181.

56. Deng, W.J., et al., *Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients.* Cell Mol Neurobiol, 2015. **35**(3): p. 355-361.
57. Matsuo Y, O.H., Shiga Y et al, *Correlation between myeloperoxidase-guantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat. Effect of neutrophil depletion. .* Stroke 1994. **25**: p. 1469-1475.
58. Çevik IÜ, Ö.M., *İskeminin Histopatolojisi*, in *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*, K. E, Editor. 2011. p. 209-2012.
59. Lee JM, G.M., Zipfel GJ, Choi DW, *Brain tissue responses to ischemia* J. Clin. Invest 2000. **106**: p. 723-731.
60. Yamashima T, T.A., Tsukada T, Saido TC, Imajoh-Ohmi S, Momoi T, Kominami E, *Sustained calpain aktivation associated with lysosomal rupture executes necrosis of postischemic CA1neurons in primates.* Hippocampus, 2003. **13**: p. 791-800.
61. Martin, L.J., *Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury.* Int J Mol Med, 2001. **7**: p. 455-478.
62. Alnemri ES, L.D., Nicholson DW, Salvesen G, Thornberry NA, Wong WW, et al, *Human ICE/CED-3 protease nomenclature.* Cell, 1996: p. 171.
63. Committee, T.E.S.O.E.C.a.t.E.W., *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack*, in *Cerebrovascular Diseases*. 2008. p. 457-507.
64. Jauch EC, S.J., Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al, *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2013. **44 (3)**: p. 870-947.
65. Warlow C, D.M., van Gijn J, Hankey G, Sandercock P, Bamford J, et al, *Practical Guide to Management. 2. Edition. Blackwell Scientific Publications;.* Stroke, 2001.
66. E, K., *Serebrovasküler Hastalıkların Değerlendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi*, in *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*, K. E, Editor. 2011. p. 51-66.
67. E, K., *Serebrovasküler Hastalıkların Değerlendirilmesinde MRG*, in *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*, K. E, Editor. 2011. p. 67-85.
68. *The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack* Cerebrovasc Dis, 2008. **25**: p. 457-507.
69. Borisch I, H.M., Butz B, Zorger N, Draganski B, Hoelscher T, et al, *Preoperative Evaluation of Carotid Artery Stenosis: Comparison of Contrast-Enhanced MR Angiography and Duplex Sonography with Digital Subtraction Angiography.* 2003. **24 (6)**: p. 1117-1122.
70. ŞA, K., *Akut İnmeli Hastalarda Yoğun Bakım İlkeleri*, in *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*, K. E, Editor. 2011. p. 911-924.
71. Network, S.-S.I.G., *Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention.* A national clinical guideline, 2008.
72. Morfis L, S.R., Poulos R, Howers LG, *Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage.* Stroke 1997. **28**: p. 1401-1405.
73. Önalan O, K.G., *İnmede Hipertansiyon Sağaltımı*, in *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*, K. E, Editor. 2011. p. 939-976.
74. Williams LS, R.J., R Qi, Fine berg N et al, *Prevelance of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke.* Neurology 2002. **59**: p. 67-71.
75. Scott JF, R.G., French JM et al, *Prevalance of admission hyperglycemia across clinical subtypes of acute stroke.* Lancet, 1999. **353**: p. 376-377.
76. Lindsberg PJ, R.R., *Hyperglycemia in acute stroke.* Stroke, 2004. **35**: p. 363-364.
77. Adams HP, d.Z.G., Alberts MJ, Bhatt DL et all, *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke* A Guideline from the American Heart Association/ American Stroke Council, Clinica Cardiology Council; Cardiovasculer Radiology and invention council and the atherosclerotic peripheral vascular disease and Quality of care outcomes in Research Interdisiplinary Working Group Stroke, 2007. **38**: p. 1655-1711.

78. 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)**: p. 601-636.
79. Lansberg MG, B.E., Thijs VN, *Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis.* Stroke, 2009. **40**: p. 2438-2441.
80. al, B.S.P.e., *The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care.* Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 1974. **14 (3)**: p. 187-196.
81. S, B., *Procalcitonin: new insights on regulation and origin.* Crit Care Med, 2000. **28**: p. 586-588.
82. Koto Ishida, B.L.C. *Blood biomarkers for stroke*. 2017 [cited 2017.
83. Krishnamurti U, S.M.G., *A primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus.* Clin Chem, 2001. **47**: p. 1157-1165.
84. Saudek CD, R.R., Derr RL, *Assesment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c.* J Assoc Physicians India, 2005. **53**: p. 299-304.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Grant RW, C.N., Desouza CV, Funnell MM, Goldfine AB, Laffel L, et al, *Standards of Medical Care in Diabetes.* Diabetes Care, 2014.
89. Sunaga K, M.K., Naruse Y, et al, *Glycated hemoglobin and risk of stroke, ischemic and hemorrhagic, in Japanese men and women.* Cerebrovasc Dis, 2008. **26**: p. 310-316.
90. M, M., *Procalcitonin: a new innovative infection parameter. In: Meisner M, ed.* Biochemistry. Stuttgart: Brahms Diagnostica, 2000: p. 15.
91. Oczenski W, F.R., Schwarz S, *Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period.* Eur J Anaesthesiol, 1998. **15**: p. 202-209.
92. Steinwald PM, W.K., Becker KL, Snider RH, Nylen ES, White JC, *Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis.* Crit Care (Lond), 1999. **3**: p. 11-16.
93. Oberhoffer M, V.H., Russwurm S, Hartung T, Reinhart, *Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis.* Clin Chem Lab Med, 1999. **37**: p. 363-368.
94. Procalcitonin, M.M., *A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). Biochemical and clinical aspects. 23 tables, 3rd rev and expanded edition.* Thieme: p. 2000.
95. Mimoz O, E.A., Samii K et all, *Procalcitonin and Creactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome.* Intensive Care Med, 1998. **24 (2)**: p. 185-188.
96. Schiopu A, H.B., et al, *Plasma procalcitonin and the risk of cardiovascular events and death: a prospective population-based study.* J Intern Med, 2012. **272**: p. 484-491.
97. Katan M, M.Y., DeRosa J et al, *Procalcitonin, copeptin and midregional pro-atrial natriuretic peptide as markers of ischemic stroke risk: the northern Manhattan study.* Stroke, 2014: p. 54.
98. Buchalter, S.E., M.R. Crain, and R. Kreisberg, *Regulation of lactate metabolism in vivo.* Diabetes/metabolism reviews, 1989. **5(4)**: p. 379-391.
99. Bruhn, H., et al, *Cerebral metabolism in man after acute stroke: new observations using localized proton NMR spectroscopy.* Magnetic resonance in medicine, 1989. **9 (1)**: p. 126-131.
100. Pellerin, L.a.P.J.M., *Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1994. **91(2)**: p. 10625-10629.
101. al, N.F.e., *Metabolic Counterpart of Decreased Apparent Diffusion Coefficient During Hyperacute Ischemic Stroke A Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study.* Stroke, 2003. **34(7)**: p. 82-87.

102. al, S.S.e., *Predictive value of neurochemical monitoring in large middle cerebral artery infarction.* Stroke, 2001. **32 (8)**: p. 1863-1867.
103. Brouns R, e.a., *Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA.* Clinica chimica acta, 2008. **397 (1)**: p. 27-31.
104. Jo, S., et al., *Initial hyperlactatemia in the ED is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke.* The American journal of emergency medicine, 2012. **30**(3): p. 449-455.
105. Goldstein L.B., e.a., *Guidelines for the primary prevention of stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2011. **42(2)**: p. 517-584.
106. Chobanian AV, B.G., Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, et al, *National Heart, Lung, 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.
107. Sen, S.a.S.O., *Cardiac disorders and stroke.* Current opinion in neurology, 1998. **11(1)**: p. 51-56.
108. Lei, C., et al., *Association between hemoglobin A(1)C levels and clinical outcome in ischemic stroke patients with or without diabetes.* J Clin Neurosci, 2015. **22**(3): p. 498-503.
109. Magdy A. Mostafa, N.A.M., *Effect of glycemic control on the severity and outcome of stroke in Saudi Arabia.* The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2015. **52 (4)**: p. 228-231.
110. Tekeşin A, D.B., Yağız O, Polat H, *Tip 2 Diyabetli Hastalrda Serebrovasküler Hastalık ile HBA1C Seviyeleri Arasında Korelasyon.* İstanbul Med J, 2014. **15**: p. 40-42.
111. Sunaga K, M.K., Naruse Y, et al, *Glycated hemoglobin and risk of stroke, ischemic and hemorrhagic, in Japanese men and women.* Cerebrovasc Dis, 2008. **26**: p. 310-316.
112. Masrur, S., et al., *Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke.* J Am Heart Assoc, 2015. **4**(10): p. e002193.
113. Li, Y.M. and X.Y. Liu, *Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke.* J Neurol Sci, 2015. **352**(1-2): p. 68-73.
114. Wang, C., et al., *Procalcitonin Is a Stronger Predictor of Long-Term Functional Outcome and Mortality than High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Ischemic Stroke.* Mol Neurobiol, 2016. **53**(3): p. 1509-1517.
115. Tian, D., et al., *Serum procalcitonin as a diagnostic marker in acute ischemic stroke.* Neuroreport, 2015. **26**(1): p. 33-7.

8. EKLER

8.1. Ek-1 Çalışma Formu

Hasta Bilgileri					Barkod
Adı ve Soyadı	:				
Yaşı ve Cinsiyeti	:				
Özgeçmiş	:	DM	HT	KAH	diğer:.....
Telefon No	:				

Geliş

GKS: TA: Ateş: Nabız: SO_2:

Prokalsitonin: Laktat: HgA1c:

3. gün MRS:

0 Hiç semptom yok

1 Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor.

2 Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor

3 Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor

4 Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor

5 Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinan ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç

6 Ölüm

Sevk Edildiği Kurum

8.2. Ek-2 Etik Kurul Onay Formu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**09.2016.365**
	PROJE ADI	İskemik Serebro Vasküler Olay (SVO) hastalarında geliş HgbA1c, laktat ve prokalsitonin seviyelerinin 3. gün Modifiye Rankin Skoru (mRS) ve mortalite ile korelasyonu ve öngördürücü değerliliklerinin belirlenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Arzu Denizbaşı ALTINOK

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 03.06.2016 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tülay GÜRAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	