

T. C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA SERUM NEUROGRANİN DÜZEYİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. MİKAİL KUŞDOĞAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Ü. Sevilay VURAL

YOZGAT - 2022

T. C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA SERUM NEUROGRANİN DÜZEYİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. MİKAİL KUŞDOĞAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Ü. Sevilay VURAL

YOZGAT – 2022

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU–2021–866 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince tüm bilgi birikimini bizimle paylaşan, tezimin planlanması ve hazırlanmasında yoğun emeği geçen ve bana vizyon kazandıran değerli hocam Dr. Öğr. Ü. Sevilay VURAL'a,

Eğitimime kattığı bilgi ve deneyimler yanında hayat tecrübeleriyle de bana yol gösteren Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Dr. Öğr. Ü. Levent ALBAYRAK'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman yanımda hissettiğim ve uzun zamandır tanıdığım değerli hocalarım, Doç. Dr. Emre GÖKÇEN, Doç. Dr. İbrahim ÇALTEKİN'e,

Meslek hayatımda tanıdığım ilk Acil Tıp uzmanı olmasının yanında benim için herzaman bir abla, arkadaş olan pratik yaklaşımlarıyla beni bilgilendiren değerli hocam Dr. Öğr. Ü. Dilek ATİK'e,

Bu yola birlikte başladığım sazı ve sözüyle bizi her daim mutlu eden değerli eşkıdem arkadaşım Dr. Hasan Burak KAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım hepsi birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm acil servis yardımcı sağlık personeline,

Çalışmamda kullandığım test kitlerinin temininde destek olan Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine (BAP),

Temin edilen kitlerin analizi konusunda destek olan Yozgat Bozok Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezine (BİLTEM),

Verilerin analizinde ve tezin düzenlenmesi sırasında teknik desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Ü. Aytül UZUN AKGEYİK, Doç. Dr. Oğuz EROĞLU, Dr. Öğr. Ü. Gülden SAYILAN ve Dr. Öğr. Ü. Beril TÜRKOĞLU DEMİREL'e,

Yetişmemde ve mesleğimde desteklerini sevgilerini herzaman hissettiren babam Vahap KUŞDOĞAN, annem Hanım KUŞDOĞAN'a,

Meslek hayatım ve asistanlığım boyunca birlikte yürüdüğüm, bana ışık tutan, olaylara farklı pencerelerden bakmamı sağlayan, en büyük destekçim ve hayattaki tek şansım olan eşim Bukle KUŞDOĞAN'a,

Hayatıma yeni bir soluk ve heves katan canım oğlum Tuğrul Vahap KUŞDOĞAN'a

Sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Mikail KUŞDOĞAN

YOZGAT - 202

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ 1
2. Genel Bilgiler 2
2.1. Serebral kan akımının anatomi ve fizyolojisi 2
2.1.1. Serebral kan akımının anatomisi *2*
2.1.2. Serebral kan akımının fizyolojisi *4*
2.1.3. Serebral iskemi patofizyolojisi *6*
2.2. İskemik inme 6
2.2.1. Geniş arter aterosklerozu *8*
2.2.2. Kardiyoembolizm *8*
2.2.3. Küçük damar tıkanması (laküner enfarkt) *8*
2.2.4. Diğer nedenler *9*
2.2.5. Kriptojenik inme *9*
2.3. İskemik inme risk faktörleri 9
2.4. İskemik inmede tanı 10
2.4.1. Klinik değerlendirme *10*
2.4.2. İskemik inmede laboratuvar incelemesi *16*
2.4.3. Elektrokardiyografi (EKG) *16*
2.4.4. İskemik inme tanısında görüntüleme *16*
2.4.5. İskemik alan hacmi hesaplaması *18*
2.5. İskemik inmede tedavi 19
2.5.1. Trombolitik tedavi *20*
2.5.2. Antikoagülan tedavi *21*
2.5.3. Antiplatelet tedavi *21*
2.5.4. Trombektomi *21*
2.6. İskemik inme komplikasyonları 22
2.7. Neurogranin 23
3. MATERYAL VE METOD 25
3.1. Çalışma Dizaynı 25
3.2. Vaka seçimi 25
3.3. Veri toplanması 26
3.4. Sonuç ölçümü 27

3.5. İstatiksel analiz 27
3.6. Enfarkt hacminin hesaplanması 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 36
5.1 Kısıtlılıklar 41
6.SONUÇ ve ÖNERİLER 43
ÖZET 44
7. KAYNAKÇA 48

TABLO DİZİNİ

Tablo I. Oxfordshire Toplum İnme Projesine göre inme sınıflaması 7
Tablo II. İskemik inmede TOAST sınıflaması 7
Tablo III. Kardiyoembolizm için risk düzeyi sınıflaması 8
Tablo IV. İnme risk faktörleri 9
Tablo V. Glaskow Koma Skalası 14
Tablo VI. Modifiye Rankin Skalası 14
Tablo VII. NIH inme ölçeği 15
Tablo VIII. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulama kontrendikasyonları 21
Tablo IX. Trombektomi endikasyonları 22
Tablo X. İnme hastalarında akut ve kronik dönemde gelişebilecek komplikasyonlar. 22
Tablo XI. Hasta ve kontrol grubu genel özellikleri. 30
Tablo XII. İlk 24 saatte başvuran akut iskemik inme hastalarına ait değişkenler arasındaki klinik ilişki. 33
Tablo XIII. İlk 6 saatte başvuran akut iskemik inme hastalarına ait değişkenler arasındaki klinik ilişki. 34
Tablo XIV. Hasta grubunun acil servie başvurusunu takiben sonlanım durumları. 35

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Serebral arteryel sistem anatomi 2
Şekil 2. ASPECT 17
Şekil 3. Çalışma kapsamındaki hasta sayıları 29
Şekil 4. Akut iskemik inme hastalarının enfarkt alanı dağılım lokalizasyonu. 31
Şekil 5. İlk 24 saatte başvuran akut iskemik inme hastalarının tanısında serum neurogranin düzeyinin ROC analizi. 32
Şekil 6. İlk 6 (sol) ve 4.5 saatde (sağ) başvuran akut iskemik inme hastalarının tanısında serum neurogranin düzeyinin ROC analizi. 33

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ng: Neurogranin

ICA: A. carotis interna

CCA: A. carotis communis

ECA: A. carotis externa

PCoA: A. communicans posterior

AChA: A. choroidea anterior

ACA: A. cerebri anterior

MCA: A. cerebri media

LSA: Lateral lentikulostriat arterler

VA: A. vertebralis

BA: A. Basilaris

PICA: A. cerebellaris posterior inferior

AICA: A. cerebellaris anterior inferior

SCA: A. cerebellaris superior

PCA: A. cerebri posterior

CBF: Beyin kan akımı

CPP: Serebral perfüzyon basıncı

CVR: Serebrovasküler direnç

MAP: Ortalama arteryel kan basıncı

ICP: Venöz basınç

DWI: Diffüzyon ağırlıklı yöntem

PWI: Perfüzyon ağırlıklı yöntem

ATP: Adenozintrifosfat

K^+: Potasyum

Na^+: Sodyum

AMP: Adenozinmonofosfat

Ca^{+2}: Kalsiyum

NMDA: N-metil-D-aspartat

İSK: İntraserebral kanama

Aİİ: Akut iskemik inme

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes mellitus

AF: Atrial fibrilasyon

SAK: Subaraknoid kanama

LACI: Laküner infarkt

TACI: Total anteriyor sirkülasyon infarktı

PACI: Parsiyel anteriyor sirkülasyon infarktı

POCI: Posteriyor sirkülasyon infarktı

TOAST: Trial of Organization. 10172 in Acute Stroke Treatment

COVID – 19: Corona VI - Virus D - Disease 19

EKG: Elektrokardiyografi

GKS: Glaskow Koma Skalası

NIHSS: National Instututes of Health Stroke Scale

mRS: Modifiye Rankin Skalası

INR: International Normalized Ratio

IAT: İntra-arteryal trombektomi

ASPECT: Alberta Stroke Programme Early CT

MIP: Maksimum yoğunluklu projeksiyon

IV- tPA: İntravenöz doku plazminojen aktivatörü

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı

CaM: Calmodulin

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BAP: Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

BİLTEM: Yozgat Bozok Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

ELISA: Enzim- ilişkili immunosorbent assay

MMP-9: matris metalloproteinaz 9

1.GİRİŞ

Beynin bir kısmına giden kan akışı azaldığında veya kesintiye uğradığında, beyin dokusunun oksijen ve beslenmesinde bozulma meydana gelir ve beyin hücreleri dakikalar içerisinde ölmeye başlar. Bu durum inme olarak tanımlanır (1). İnmenin oluştuğu bölgedeki fonksiyonlarda geçici ya da kalıcı kayıplar oluşabilir. İnme acil servislerde sıklıkla karşılaşılan, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir durumdur. Dünyada ölüm nedenleri arasında üçüncü, morbidite nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (1). Bu yüzden hızlı bir şekilde tanı alması ve tedavisinin başlanması gereken önemli bir halk sağlığı sorunudur.

İki spesifik inme türü mevcuttur. Hemorajik inme, beyin içindeki bir kan damarının yırtılmasından kaynaklanırken; iskemik inme, beyindeki bir arterin tıkanmasından kaynaklanır. Her iki durum da beyin dokusuna zarar veren lokal hipoksiye neden olur. Her ikisi de ciddi ve yaygın olmasına rağmen, iskemik inmeler hemorajik inmelere göre oransal olarak daha sık görülür (%80-85) (2). Hastalarda nörolojik muayene sonrası tanıyı desteklemek, tedavi ve takibi düzenlemek amacı ile temel olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntülemedir (MR). Tanıda kullanılmak üzere yaygın kabul görmüş bir biyokimyasal belirteç ise henüz saptanmamıştır.

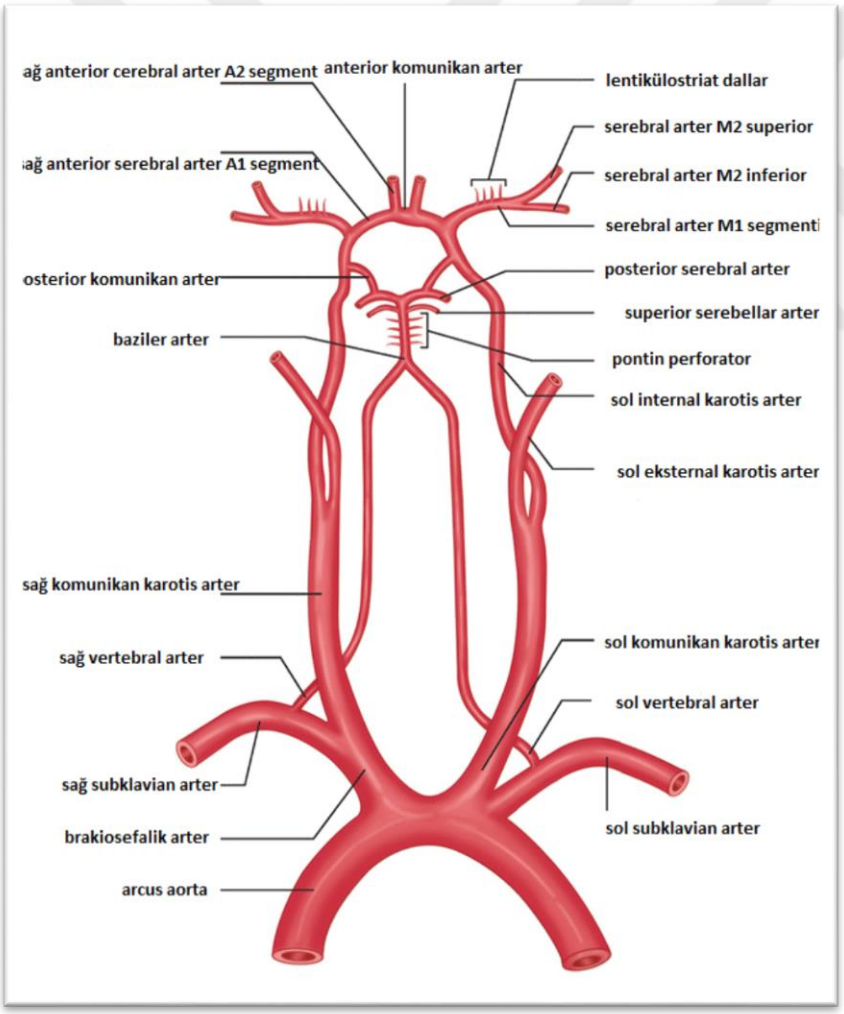
Neurogranin (Ng) öncelikle beyinde, özellikle dendritlerdeki dikensi çıkıntılarda eksprese edilen ve protein kinaz C sinyal yoluna katılan bir kalmodulin bağlayıcı proteindir. Kalmodulin mevcudiyetini düzenleyen ve kalsiyum yokluğunda ona bağlanan ana postsinaptik bir protein olarak işlev gösterir (3). Bu yüzden de beyin dokusunun hasarı ile giden durumlarda serum düzeylerinin değişmesine dair hipotezler geliştirilmiştir. Nörodejeneratif çeşitli hastalıklarda yüksek Ng düzeyleri saptanmıştır. Akut iskemik inme (Aİİ) vakalarında Ng düzeyleri konusunda az sayıda çalışma olması ve mevcut çalışmalardaki düşük vaka sayıları, Aİİ'deki kullanımı açısından kesin bir yargı için yeterli değildir. Bu bağlamda, bu çalışmanın amacı, Aİİ hastalarında saptanacak serum Ng değerlerindeki değişimin, hastalığın tanısını koymada ve prognostik değerlendirmede kullanılabilirliğini test etmektir.

2. Genel Bilgiler

2.1. Serebral kan akımının anatomi ve fizyolojisi

2.1.1. Serebral kan akımının anatomisi

Beyin karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını karotis interna dalları sağlarken; beyin sapı, serebellum ve oksipital lob ile talamusun kan akımı vertebral arter ve dalları tarafından sağlanır. Beynin dolaşımını sağlayan arterler arasında çok sayıda anastomoz mevcuttur. İntrakraniyal bölgede her iki karotis sistemi ve vertebrobaziler sistem ile karotis sistemi arasındaki kollateral dolaşımı Willis poligonu sağlar (4) (Şekil 1).



Şekil 1. Serebral arteryel sistem anatomi (5)

Supratentoryel bölgeyi besleyen a.carotis interna (ICA), a.carotis communis'ten (CCA) köken alır. A.carotis communis tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın kısımda iki dala ayrılır. A.carotis externa (ECA) ve dalları tiroid bezi, yüz, saçlı deri ve dura mater gibi yapıların kanlanmasını sağlar. ICA intrakavernöz bölge çıkışında üç temel dalını; oftalmik arter, daha sonra sırasıyla a. communicans posterior (PCoA) ve a. choroidea anterior'u (AChA) verir. ICA frontobazal bölgede a.cerebri anterior (ACA) ve a.cerebri media (MCA) olarak iki uç dala ayrılır. MCA'nın ilk parçası M1 segmenti olarak adlandırılır. MCA ana kısmından 6-12 arasında değişen lateral lentikulostriat arterler (LSA) çıkar. Arterin birinci parçası genellikle iki, bazen de üç uç dala ayrılarak sonlanır. Üst dal orbitofrontal, prefrontal, preRolandic (presentral), Rolandic (sentral), anterior ve posterior parietal bölgelere dal verir. Alt dal; anguler, temporo-oksipital, arka, orta, ön temporal ve temporopolar dalları ile bu bölgelerin kanlanmasını sağlar. Kortikal dallar, serebral hemisferlerin iç yüzü, frontal pol ve üst konveksitenin arka bölümleri dışındaki tüm korteks bölgelerinin kanlanmasını sağlar.

ACA beyin dokusunda medyal orbitofrontal, frontopolar, perikallosal ve kallosomarginal dallarını verir. Perikallosal arter dalları parietal lobun iç yüzü ile prekuneus bölgesinin kanlanmasını sağlar. Kallosomarginal arterdan ayrılan asendan frontal dallar frontal lobun iç yüzü ile parasentral lobül ve singulat girusun bir kısmını besler.

Vertebrobaziler sistem dolaşımını a.vertebralis'ler (VA) sağlar. VA, a.subclavia'dan ayrıldıktan sonra subaraknoid aralığa girince öne yukarı yönelerek bulbus ön yüzünde karşı taraftan gelen VA ile birleşerek a. basilaris'i (baziler arter; BA) oluşturur. VA'nın intradural segmentinden a.cerebellaris posterior inferior (PICA) çıkar. PICA serebellumun alt bölümünün kanlanmasını sağlar. Bulbus lateral bölümü PICA distalinden çıkan perforan dallarla sulanır. BA'dan ayrılan dallar, a.cerebellaris anterior inferior (AICA) ve a.cerebellaris superior (SCA) adını alır. AICA bulbus üst bölümü, basis pontis, serebellumun ön alt bölümü ve brachium pontisi sular. SCA süperior serebellar pedinkül, mezensefalonun dorsolateral bölgesi ve serebellar hemisferlerin üst yarısının kanlanmasını sağlar. Baziler arter genellikle a.cerebri posterior'leri (PCA) vererek sonlanır. PCA ve PCoA 'dan ayrılan perforan arterler mezensefalon ve talamusun beslenmesini sağlar.

2.1.2. Serebral kan akımının fizyolojisi

Beyin, enerji ihtiyacı yüksek bir organdır. Beyin metabolik ihtiyacını karşılayacak olan enerjiyi sadece glukozdan elde edebilir. Glukoz kullanımı 100 gram beyin için dakikada 4,5 ile 7 miligram arasında değişir. Beynin günlük glukoz ihtiyacı 125 gramdır. Glukoz beyinde anaerobik ve aerobik yolla metabolize olur. Beynin kendi oksijen ve glukoz rezervi düşük olduğu için bütünlüğünü sürdürebilmesi yeterli oksijen ve glukoz içeren kesintisiz kan akımına bağlıdır. Bir beyin kan damarının akut tıkanması veya kan akımının yavaşlaması sonucunda o damar tarafından beslenen beyin bölgesinde ortaya çıkan fokal serebral iskemi, hücre ölümü ile sonuçlanan bir süreci başlatır.

Beyin için gerekli oksijen ve glukoz, kardiyak debinin %15'ini oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımıyla sağlanır. Normal şartlarda beyindeki kan akımını (CBF), kafa tabanındaki serebral perfüzyon basıncı (CPP) ile serebrovasküler direnç (CVR)'in oranı belirler. CVR ise kan viskozitesi ve damar çapından etkilenir.

$$CBF = CPP/CVR$$

Ortalama serebral perfüzyon basıncı (CPP), serebral dolaşımdaki ortalama arteryel kan basıncı (MAP) ile venöz basınç (ICP) arasındaki farka eşittir. Bu değer normalde 90 mmHg civarındadır.

$$CPP = MAP - ICP$$

MAP, diyastolik kan basıncına nabız basıncının üçte biri eklenerek hesaplanır.

$$MAP = \text{diyastolik KB} + \text{nabız basıncı}/3$$

Serebral perfüzyon basıncı istirahat durumundaki beyinde dokunun metabolik ihtiyacını karşılayacak düzeydedir. Normal şartlarda, beyin kan akımını sabit tutan mekanizmalar vardır. İstemli hareket ile motor korteks aktive düzeyine göre metabolik ihtiyaç değişir. Ortalama arteryel basınç azaldığında veya kafa içi basıncı arttığında serebral perfüzyon basıncı düşer. Bununla birlikte prekapiler damarlarda genişleme ile serebrovasküler direnç düşer ve beyin kan akımı sabit kalır. Serebral perfüzyon basıncı arttığında damar çapında daralma meydana gelir, direnç artar ve beyin kan akımı sabit kalır. Sistemik ortalama arteryel basınç 60 ile 160 mmHg arasında kaldığı sürece beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan bu mekanizmaya otoregülasyon denir. Ortalama arteryel kan basıncı 60 mmHg'dan

daha düşük olduğunda prekapiler damarların genişleme kapasitesi aşılmış olur. Damarlar daha fazla genişleyemezse CPP ve buna bağlı CBF da azalır. Ortalama arteryel kan basıncı 160 mmHg'dan yüksek olduğundaysa damarlardaki daralma en üst seviyeye ulaşır. Damar çapı daha fazla daralamaz ve hiperemi ile vazojenik ödem meydana gelir. İntrakraniyal basınç artışı ile hipertansif ensefalopati bulguları ortaya çıkar. Her iki durumda da beynin otoregülasyonu bozulur ve CBF kan basıncına bağımlı hale gelir. İskemik inme, subaraknoid kanama, kafa travması gibi otoregülasyonun bozulduğu durumlarda da beyin kan akımı, perfüzyon basıncındaki değişikliklere bağımlı hale gelir.

Beyin kan akımı azaldığında dokunun kandan aldığı oksijen ve glukoz miktarı artarak normal metabolizmayı ve beyin fonksiyonlarını korumaya çalışır. Bu dönemde klinik semptom görülmez. Beyin kan akımı 100 gram beyin için 20-25 ml/dk altına düştüğünde elektrofizyolojik sessizlik hali gelişir. Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt seviyede olduğundan bir süre için de olsa hücre bütünlüğü korunmuş olur. Fakat iskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar. Bu sırada dokunun kandan aldığı oksijen miktarı daha fazla artamadığı için dokunun oksijen kullanma kapasitesi düşüşe geçer. Beyin kan akımı 100 gram beyin için 15ml/dk olduğunda elektroensefalografide aktivite ve uyarılmış potansiyeller gözlenmez. Beyin kan akımı 100 gram beyin için 10ml/dk olduğunda ise hücre harabiyeti başlar. Elektrolit düzeyinde ise kalsiyum ve sodyum iyonu, su ile birlikte hücre içerisine girip sitotoksik ödem ve giderek geri dönüşümsüz hücre ölümü sürecini başlatmış olur. Akut iskemik olaylarda etkilenen alan iki farklı hasar bölgesi oluşur. Birincisi merkezde iskemiden en çok etkilenen ve geri dönüşümsüz süreçlerin yaşandığı çekirdek bölge, ikincisi ise çekirdek bölgeyi çevreleyen, enerji metabolizması bozulan, elektriksel aktivitesini sürdüremeyen fakat hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesini koruyabilen penumbra bölgesidir (6). Bu bölge gösterdiği özellikler ile geri dönüşümsüz hasarın henüz oluşmadığı alandır. Penumbra alanı elektriksel olarak sessiz ama yaşamını sürdüren hücrelerden oluşur. Kurtarılabilir bir doku olan iskemik penumbra bölgesi, Aİİ'de erken tedavinin temelini oluşturur. Akut iskemik inmede magnetik rezonans görüntülemede (MR) diffüzyon ağırlıklı yöntem (DWI) ve perfüzyon ağırlıklı yöntem (PWI) birlikte kullanıldığında PWI'da saptanan perfüzyonun kısıtlaması olan alan, DWI ile saptanan difüzyon defekti alanından daha geniş (diffüzyon/perfüzyon uyumsuzluğu) ise bu iki alan arasında kalan beyin dokusunun bir bakıma iskemik penumbra bölgesini yansıttığı kabul görmektedir.

2.1.3. Serebral iskemi patofizyolojisi

Serebral iskemi; beyin kan akımının zayıflaması veya tamamen kesilmesi sonucu beyin dokusunun başta oksijen olmak üzere hayati önemdeki moleküllere erişiminin engellenmesine bağlı gelişen doku hasarıdır (7).

Enfarktüs çekirdeğindeki nöronları kurtarmak imkansızdır. Bununla birlikte, yaralanma komşu dokulara yayılır ve hücrelerin birkaç saat boyunca daha yavaş hasar gördüğü geçiş bölgesini (iskemik penumbra) oluşturur. Penumbra hücrelerinin korunması ve enfarktüs hacminin kısıtlanması nörologların temel hedefleridir (8). Penumbra alanı saatler içerisinde korunamazsa kalıcı iskemik hasar gelişir.

Beyindeki adenozintrifosfat (ATP) ve fosfokreatininden oluşan yüksek enerjili fosfat depoları boşaldığı zaman, nöronlar, hücre içi potasyum (K^+)'u hücre dışına taşımak ve sodyumun (Na^+) içeri girişini önlemek için gerekli membran potansiyelini sürdüremez. Bu durum, iskemik beyin bölgesinde hücre içine Na^+ ve su girişine sebep olarak sitotoksik ödem oluşturur. Hücreler nekroza uğradığı zaman, proteazlar ve lipazlar, çevre beyin dokusuna çıkarak nöron yıkımına ve interstisyel vazojenik ödeme neden olur (9). Enerjinin tükenmesi, nöronlardan nörotransmitterlerin salınmasına da neden olur. Salınan nörotransmitterlerin ekstrasellüler mesafedeki yüksek konsantrasyonları nöronlar için toksik olabilir. Bir aminoasit olan glutamat, nöronları uyarır ve iskemi sırasında nöron ölümüne yol açan eksitotoksik hasara neden olur (10). Adenozinmonofosfat (AMP) reseptörlerinin uyarılması başlangıçta nöronların içine daha çok Na^+ girişine ve beraberinde hücresel ödeme neden olur. Bununla birlikte bu değişiklik geri dönüşümsüz nöron ölümü ile sonuçlanmaz (11). Geri dönüşümsüz nöron ölümü hücre içine kalsiyum (Ca^{+2}) girişine neden olan N-metil-D-aspartatın (NMDA) aşırı uyarılması sonucu ile ilişkili bir durumdur (12).

İnmenin etyolojik sınıflandırılması intraserebral kanama (İSK) (%20) ve iskemik inme (İİ) (%80) şeklindedir. İSK'lerin %25'ini ise subaraknoid kanamalar (SAK) oluşturur.

2.2. İskemik inme

İskemik inmelerle ilgili pratikte kullanım alanı bulan önemli bir sınıflama Oxfordshire Toplum İnme Projesinde önerilmiştir. Burada temel nörolojik bulgular esas alınmış, etyolojik özellikler hesaba katılmadan, basit ve kolay uygulanabilir bir sınıflama

amaçlanmıştır (Tablo I). Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmiştir. Bunlar laküner enfarktlar (LACI), total anteriyor sirkülasyon enfarktları (TACI), parsiyel anteriyor sirkülasyon enfarktları (PACI), posteriyor sirkülasyon enfarktları (POCI) şeklindedir. Bu sınıflama sistemi erken evrede prognozla ilgili belirli bir öngörü yapılmasına da olanak sağlamaktadır (13).

Tablo I. Oxfordshire Toplum İnme Projesine göre inme sınıflaması

LACI	Motor inme Duyusal inme Motor + duyusal inme (sensorimotor) Fasiyo-brakiyal ve brakiyo-krusiyal tutuluşu olan olgular Prognoz göreceli olarak iyi, sekel bulgular var
TACI	Yüsek serebral fonksiyon bozuklukları Homonim görme alanı bozuklukları Yüz, kol ve bacağın en az ikisinde motor ve/veya duysal bulgular Bilinç bozukluğu nedeniyle yüksek serebral fonksiyonlar ve görme alanı test edilemiyorsa tek bir defisit göz önüne alınır Prognoz genellikle iyi değil Çoğu immobilite komplikasyonlarına bağlı olarak mortalite yüksek
PACI	TACI sendromunun üç komponentinden ikisini gösteren olgular Tek başına yüksek serebral fonksiyon bozuklukları LACI' dekinden daha sınırlı motor/duysal defisit (bir kola veya yüz ve ele sınırlı) Erken dönem prognoz görece iyi, ancak rekürrens oranı yüksek
POCI	Beyin sapı ve/veya serebellum tutuluşu gösteren bulgular ve/veya homonim hemianopsi Prognoz iyi, ancak rekürrens oranı yüksek

İskemik inmeyi patolojik veya etiyolojik tipte sınıflamak için genellikle TOAST klinik çalışması (Trial of Organization. 10172 in Acute Stroke Treatment) kullanılır (Tablo II).

Tablo II. İskemik inmede TOAST sınıflaması

1. Geniş arter aterosklerozu (tromboz ve emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar tıkanması (laküner enfarkt)
4. Diğer nedenler
5. Kriptojenik inme

2.2.1. Geniş arter aterosklerozu

Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %50'si geniş arter sklerozuna bağlıdır. Genellikle ekstrakraniyal damarlarda aterom plak oluşum mekanizmalarıyla oluşan aterom plağın stabilizasyonunu kaybedip tromboza sebep olmasıyla oluşur. Bu nedene bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittan kladikasyo şikayeti bulunur. Muayenede, karotis üfürümü ve distal nabızların alınamaması ayırıcı tanı için önemlidir.

2.2.2. Kardiyoembolizm

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturur. Kalp kaynaklı emboli neticesinde beyin arteryel sisteminde tıkanıklık oluşur. Aşağıda kardiyoembolizm açısından risk düzeyleri ve bunlara ait risk faktörleri gösterilmiştir (Tablo III).

Tablo III. Kardiyoembolizm için risk düzeyi sınıflaması

Yüksek risk	Orta risk
Atriyal fibrilasyon Hasta sinüs sendromu Sol atriyal trombüs Sol atriyal miksoma Mitral darlık Protez kapak Endokardit Sol ventrikül trombüs Sol ventrikül miksoma Dilate kardiyomiyopati Yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü	Patent foramen ovale Atriyal septal anevrizma Atriyal septal defekt Atriyal flatter Mitral annulus kalsifikasyonu Mitral kapak prolapsusu Biyoprotez kapak Kalsifiye aort stenozu Subaortik hipertrofik kardiyomiyopati, Akinetik-diskinetik ventrikül duvar segmenti Konjestif kalp hastalığı

2.2.3. Küçük damar tıkanması (laküner enfarkt)

Genellikle hipertansiyon (HT) veya diabetus mellitusu (DM) olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Bu hastalık için karakteristik bulgular (saf motor, saf sensoriyel, sensorimotor inme, dizartri-beceriksiz el sendromu ve ataksik hemiparezi v.b.) ve nöroradyolojik olarak 1,5 cm'den küçük, derin enfarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bu vakalarda, potansiyel kardiyoembolizm veya aynı

taraf arterde %50'den fazla darlığa yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır (14). Tanıda DWI MR en iyi yöntemdir.

2.2.4. Diğer nedenler

Merkezi sinir sistemini ilgilendiren vaskülitler, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma, diseksiyon gibi nedenler bu kapsamda değerlendirilir.

2.2.5. Kriptojenik inme

Detaylı tetkiklere rağmen nedeni bulunamayan serebral infakrtlar ve birden fazla nedenin saptandığı ancak hangi nedenin ağırlıklı etmen olduğu tespit edilemeyen durumlar bu kapsamda değerlendirilir. İlk 2019'da tespit edilen ve 2020 yılının başlarında dünya genelinde bir pandemi olarak kabul edilen COVID-19 ile ilişkili inmeler TOAST sınıflanamasındaki kriptojenik inme alt sınıfında değerlendirilmektedir (15).

2.3. İskemik inme risk faktörleri

İskemik inme için bazı risk faktörleri değiştirilemeyen nedenler olmakla beraber inmeyle ilişkisi kesin olup değiştirilebilen risk faktörleri de mevcuttur. Bunun yanında inme ile ilişkisi veya değiştirilmesinin etkisi kesin olmayan risk faktörleri de bulunmaktadır (Tablo IV).

Tablo IV. İnme risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Yaş Cinsiyet Soygeçmişte inme veya geçici iskemik atak öyküsü Irk Düşük doğum ağırlığı
İnme ile ilişkisi kesin olan ve değiştirilebilen risk faktörleri	Hipertansiyon Kalp hastalıkları (atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği) Sigara Diyabet Hiperlipidemi Diyet, obezite, fiziksel inaktivite Menopoz sonrası hormon tedavisi Orak hücreli anemi Asemptomatik karotis stenozu
	Metabolik sendrom Hiperhomosistinemi Alkol kullanımı

İnme ile ilişkisi veya değiştirilmesinin etkisi kesin olmayan risk faktörleri	Madde kullanımı Oral kontraseptif kullanımı Hiperkoagülabilite Lipoprotein (a) yüksekliği İnflamatuvar süreçler (periodontal hastalık, Chlamydia pneumoniae infeksiyonu, Sitomegalovirus infeksiyonu, H. Pylori "cytotoxin-associated gene A" CagA seropozitifliği, akut infeksiyonlar, yüksek hs-CRP) Migren Uyku apnesi

Yaş, inmenin en güçlü belirleyicisidir ve inme riski 55 yaşın üzerinde her on yılda iki katına çıkar (16, 17). Yaş, inmenin diğer risk faktörlerine maruz kalma süresi için bir belirteç olarak kabul edilebilir (16, 17).

Hipertansiyon, yaştan sonra en güçlü risk faktörüdür ve HT'si olan kişilerin felç geçirme olasılığı yaklaşık 3 veya 4 kat daha fazladır (18). Hipertansiyon ve inme arasındaki güçlü ilişki, HT'nin serebral dolaşım üzerindeki belirgin etkilerine bağlanmıştır. Serebral kan damarlarında, HT'nin duvar hipertrofisi ürettiği ve damarların dış lümen çapında azalmaya neden olduğu bilinmekle beraber, HT endotel hücrelerini etkileyerek vazoaktif faktörleri salma yeteneğini değiştirir ve sistemik ve serebral arterlerin konstriktör tonusunu arttırır. Hipertansiyon, yüksek kolesterol, mevcut sigara, alkol tüketimi, DM, stres, obezite, kalp hastalığı, fiziksel aktivite eksikliği ve kötü beslenme dahil olmak üzere on inme risk faktörünün tüm olguların %90'ından sorumludur (19). İnmenin en sık, değiştirilebilir ve önlenebilir risk faktörlerini oluşturan bu faktörler iyi sağlık politikaları ile kontrol altına alınabilir ve azaltılabilir. Bu da bize inme konusunda iyi sağlık politikalarının önemini göstermektedir.

2.4. İskemik inmede tanı

Tanı detaylı bir anamnez, fizik muayene ve sonrasında yapılacak tetkikler ile gerçekleştirilir. Bunların mümkün olan en kısa sürede yapılması önem arz etmektedir.

2.4.1. Klinik değerlendirme

İnme hastalarının değerlendirilmesinde ilk basamak olayın öyküsünü almaktır. Hekim ilk semptomlar, başlangıç zamanı, süresi ve progresyonunu sorgulamalıdır. Hasta uyaranlara yanıtsızsa veya afazi nedeni ile konuşamıyorsa bir aile üyesi veya olayı gözleyen

bir kişiden öykü alınmalıdır. Olayın öyküsü alındıktan sonra, inmeyi başlatan faktörleri tanımlamak için tıbbi bir öykü alınmalıdır. Hipertansiyon, DM, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler, kardiyak kapak fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi ve koagülopati gibi risk faktörleri belirlenmelidir. Bu hastalıkların aile öyküsü, inme etyolojisinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Nörolojik muayeneden önce temel bir fiziksel bakı ile hastanın durumu değerlendirilir. Acil yaşam desteği gerekmediğinden emin olmak için bilinç düzeyi, kalp atımı ve hava yolu açıklığı değerlendirilir.

Vücut sıcaklığı, kan basıncı, nabız, kan şekeri düzeyi, elektrokardiyografi (EKG) parametreleri değerlendirilmeli, bu parametrelerde saptanabilecek anormalliklerin iskemik inme için risk faktörü olabileceği akla gelmelidir. Ateşin varlığının işaret edebileceği endokardit ilişkili bir emboli ya da Covid-19 enfeksiyonu inmeye neden olabilir. Embolik bir olaydan sorumlu olabilecek atrial fibrilasyon (AF) gibi olası bir kardiyak aritmiyi düşündürecek şekilde hızlı veya düzensiz olup olmadığını belirlemek için nabız hızı tespiti önem arz etmektedir. Nabız birçok farklı bölgeden alınmalıdır.

Sistemlerin incelenmesi ile göğüs ağrısı, nefes darlığı, gastrointestinal bozukluk veya inme ile birlikte görülen üriner inkontinans varlığı belirlenebilir. Böylece iskemik inmeye sebep olabilecek nedenler saptanabileceği gibi iskemik inmeyi taklit edebilecek durumlar da dışlanmış olur.

Öykü, temel fiziksel bakı ve sistem muayenelerinden sonra nörolojik bakıya geçilmelidir. Nörolojik bakı ayrıntı düzeyi muayeneyi yapan sağlık sağlayıcılarına göre değişebilir. Hastane öncesi 112 ekiplerince yapılan nörolojik muayene düzeyi ile acil serviste yapılan ve bir nörolog tarafından yapılan nörolojik muayene derinliği farklılıklar gösterebilir. Örneğin hastane öncesi sağlık hizmet sağlayıcıları olan 112 personeli muayenede yüzde kayma, alt ve üst ekstremite güç muayenesi ve bilinç düzeyini değerlendirirken, acil servis hekimlerince daha kapsamlı bir nörolojik muayene basamakları uygulanır. Acil hekimlerince yapılan nörolojik muayenede hastanın nörolojik defisitinin ciddiyeti ve trombolitik tedavi ihtiyacı gereksinimi nedeniyle Glaskow Koma Skalası (GKS) ve National Instututes of Health Stroke Scale (NIHSS) tercih edilmelidir.

Nörolojik bakıda ilk değerlendirilmesi gereken bilinç durumudur. Hastadan adını, bulunduğu yeri, zamanı ve güncel olayları tanımlaması istenir. Baskın olmayan hemisferde

inmesi olan bir hasta sorulara normal yanıtlar verebilir fakat inme oluştuğunu veya vücudunun karşı (genellikle sol) tarafındaki zayıflığın farkında olmayabilir. Konuşmanın akıcı olup olmadığının belirlenmesi için hasta konuşurken hasta dinlenerek konuşma değerlendirilmelidir. Normal kelimelerin kullanılıp kullanılmadığının veya kullanılmak istenene benzer fakat yanlış kullanılan (parafazi) uygunsuz kelimelerin olup olmadığının belirlenmesi için konuşma içeriği de incelenmelidir. Hastadan nesnelerin ve vücudunun parçalarının adlarını söylemesi, söylenilen cümleleri tekrarlaması, verilen emirlere uyması istenir. Bu bakı genellikle solda olan baskın hemisfer lezyonlarının göstergesi olan anlamlı afazi veya algı afazisinin bulunup bulunmadığını ortaya çıkarır. Yakın ve uzun dönemli hafıza güncel ve geçmiş olaylar sorularak test edilmelidir. Hafıza hastanın bir dizi kelimeyi veya deyimi aklında tutup 5 dakika sonra tekrarlaması istenerek test edilir. Bilişsel yetenek, hastadan 4 veya 5 harfli bir kelimeyi normal ve tersinden hecelemesi istenerek veya basit çıkarma ve toplama işlemleri yapması istenerek değerlendirilmelidir. Algı, hastanın nereye dokunduğunu bilip bilmediği veya vücudunun birden çok bölümünün uyarılmasını hissedip hissetmediği değerlendirilerek test edilebilir. Uzaysal görme ve yapılandırma yeteneği hastadan zamanı gösteren bir saat çizmesi veya diş fırçası gibi bir aletin kullanımını göstermesi istenerek değerlendirilir (1).

Daha sonra kraniyal sinirler, papilla refleksleri, ekstraoküler hareketler, görme alanları ve göz dibi bakısı yapılmalıdır. Göz hareketleri nistagmus açısından gözlenmelidir. Görme alanı bozukluklarının tanımlanması için sol ve sağ görme alanlarına eş zamanlı çift uyaranlar uygulanmalıdır. Yüz, dil, çene ve damak hareketleri gözlenmelidir. Hasta korneal refleks ve yüzdeki iğne batma duyusu yönünden test edilmelidir (1).

Motor bakıda her omuz, dirsek, el bileği, parmaklar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve ayak parmaklarındaki her eklemin hareketinden sorumlu kas gruplarının, fleksiyonda ve ekstansiyonda gücü ve hareketliliği değerlendirilir. Gevşeklik veya sertlik için kas tonusu test edilmelidir. İğne batması, sıcaklık, titreşim ve eklem pozisyonu duyusu değerlendirilmelidir. Derin tendon refleksleri refleks çekici ile uyarılarak incelenmelidir. Taban cilt refleksine özellikle bakılmalıdır (1).

Hasta yürüyebiliyorsa yürüyüş ve duruş şekli de değerlendirilmelidir. Geniş tabanlı yürüme spastik ve serebellar bozukluğu gösterebileceğinden serebellar testler (parmak-burun, topuk-diz, babinski, derin tendon refleksi) yapılmalıdır (1).

Nörolojik öykü ve bakı anatomik lokalizasyonun ortaya konması ve inmenin olası sebeplerinin belirlenmesi için sentezlenmelidir. Örneğin konuşmanın dışa vurumunda zorluk ve bir sağ hemiparezi genellikle frontal lob veya temporal lobları tutan bir sol serebral lezyon varlığını gösterir (1).

Göz hareketleri inmenin serebral hemisferi mi yoksa beyin kökünü mü tuttuğunun belirlenmesinde kritik önemdedir. Konjuge sabit bakışı etkileyen bir serebral lezyonda gözler karşı tarafa yönlendirilemez. Bu durum sol serebral bir lezyonda gözlerin sola kaymasına ve sağ hemipareziye neden olurken sağ serebral bir lezyonda gözlerin sağa kaymasına ve sol hemiparezi şeklinde kendini gösterir. Konjuge sabit bakışın olduğu bir beyin kökü lezyonunda gözler lezyon tarafına yönlendirilemez. Bu sol beyin kökü lezyonlarında gözlerin sağa kaymasına ve bir sağ hemipareziye neden olurken sağ beyin kökü lezyonlarında gözlerin sola kaymasına ve bir sol hemiparaziye sebebiyet verir. Bir inmenin damarsal alanı genellikle klinik bakı ile belirlenebilir. Bacaklardan daha çok yüzü ve kolu tutan bir paralizisi olan hastada genellikle orta serebral arter alanında bir lezyon vardır. Oysa koldan daha çok bacağı tutan zayıflığı olan bir hastada genellikle anteriyor serebral arter alanında, duyularda bozuklukla birlikte aynı taraf hemianopsisi olan bir hastada genellikle posteriyor serebral arter alanı ya da baziller alanda bir lezyon beklenir. Vertigo, nistagmus, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, aynı taraf horner sendromu, iğne batma duyusunun yüzün aynı tarafında ve vücudun ters tarafında azaldığı ve bazen aynı taraf ataksisi bulunan bir hastada genellikle o taraf vertebral arter veya posteriyor inferiyor serebellar arter alanında bir lezyon vardır (1).

İskemik inmenin etyoloji ve şiddetinin belirlenmesiyle buna göre uygun tedavinin verilmesi önemlidir. İskemik inmenin şiddetinin ve beyin hasarının derecesinin GKS (Tablo V) ve NIHSS kullanılarak değerlendirilmesi tedaviyi yönlendirme konusunda ve hastanın prognozu hakkında hekimlere öngörüler sağlamaktadır (20, 21). Yine inmeli hastaların takibinde, inme şiddetini belirlemede, bağımlılığı saptamada ve fonksiyonel iyileşmeleri değerlendirmek için modifiye Rankin Skalası (mRS) klinikte sıkça kullanılmaktadır (tablo VI) (22).

NIH inme ölçeği nörolojik fonksiyonların puanlanarak değerlendirildiği, maksimum 42 puandan oluşan bir ölçektir (Tablo VII). NIH inme ölçeğiyle hastanın trombolitik tedaviye uygun olup olmadığı belirlenmeye çalışılır. Ölçekten alınan puan arttıkça klinik tablo ağırlaşır. Alınan puan 5 ve altındaysa bu hastalarda trombolitik tedavinin faydasız

olduğunu gösterir. Puan 22 ve üstündeyse trombolitik tedavi sonrası semptomatik serebral kanama riski artar. Trombolitik tedavi için hedef kitle tedavinin yarar zarar oranının en uygun olduğu orta- ağır defisiti olan NIH inme ölçeği skoru 6-22 arası olan hastalardır.

Tablo V. Glaskow Koma Skalası (23)

Göz yanıtı	**Puan**	**Verbal yanıt**	**Puan**	**Motor yanıt**	**Puan**
Spontan	4	Oryante	5	Komutlara uyuyor	6
Sözel uyara cevap	3	Konfüze	4	Uyaranı lokalize ediyor	5
Ağrılı uyarana cevap	2	Kelimeler	3	Uyarandan kaçınma	4
Yok	1	Sesler	2	Global fleksör yanıt	3
		Yok	1	Global ekstensör yanıt	2
				Yok	1

Tablo VI. Modifiye Rankin Skalası (24)

0	**Hiç semptom yok**	**Bağımsız**
1	**Belirgin sakatlık yok** Semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor.	
2	**Hafif sakatlık** Hastalık öncesi yaptığı bütün görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kişisel işlerini yapabiliyor.	
3	**Orta derecede sakatlık** Kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor.	**Bağımlı**
4	**Ağır sakatlık** Yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor.	
5	**Çok ağır sakatlık** Yatağa bağımlı, inkontinans, devamlı bakıma ve dikkate muhtaç.	
6	**Ölüm**	

Tablo VII. NIH inme ölçeği (25)

1a- Bilinç Düzeyi 0= Uyanık 1= Hafif uyarıya hemen cevap veriyor 2= Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor 3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	**7- Ekstremitede Ataksi** 0= Yok (afazik veya hemiplejik hasta da dahil) 1= Tek ekstremitede var 2= Üst ve alt ekstremitede var X= Değerlendirilemiyor
1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın, hangi aydayız) 0= iki soruya doğru cevap 1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor) 2= iki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	**8- Duyu** 0= Normal 1= Hafif-orta fliddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu 2= Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa) 0= ikisini de yapıyor 1= Birisini yapıyor 2= Hiçbirisini yapamıyor	**9- Konuşma** 0= Normal 1= Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var) 2= Ağır afazi (hiç bilgi alış verişi yok) 3= Sözel ifade ve anlama yok veya komada
2- Bakış 0= Normal 1= Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi 2= Gözlerde forse deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)	**10- Dizartri** 0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor 2= Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm
3- Görme Alanı 0= Vizüel kayıp yok 1= Parsiyel hemianopsi 2= Komplet hemianopsi 3= Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)	**11- İhmal** 0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) 1= Tek modalitede söndürme 2= Birden fazla modalitede ihmal
4- Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağrılı uyarana mimik yanıt) 0= Yok 1= Hafif paralizi, NLS silik, asimetrik gülümseme 2= Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın) 3= Yüzün üst ve alt›nda tek tam paralizi veya çift taraflı veya koma	**Test kartı okutulur (9. madde için)** Nasıl olur bilirsin Gerçekçi bir insan Ben işten eve döndüm Yemek odasında masanın üstünde Dün gece onun radyoda konuştuğunu duymuşlar
5- Motor (Kollar) Oturarak 90˚, yatarak 45˚ (10 sn. havada tutulur) 0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok	**Tekrarlatılır (10. madde için)** BABA TIPATIP HAFTA HAFTA TARİFE KAHVERENGİ FUTBOL MERAKLISI
6- Motor (Bacaklar) Yatarak 30˚'de (5 sn) 0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok	Hastadan resimde gördüklerini anlatması istenir

2.4.2. İskemik inmede laboratuvar incelemesi

Hastadan tam kan sayımı, biyokimyasal analiz, koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır. Tam kan sayımı ile serebral doku hipoksisine katkıda bulunabilen anemi, polisitemi veya tüketim koagülopatisi gibi bir kan hastalığının olup olmadığı belirlenebileceği gibi trombosit düzeyleri saptanarak etyolojik nedenlerin saptanması ve dışlanmasında yardımcı olabilir. Enfeksiyöz nedenlerin ve hematolojik kanserlere bağlı gelişebilecek inmelerin dışlanması için beyaz küre sayısı önemlidir.

Hiperglisemi ve hipoglisemi gibi inmeyi klinik olarak taklit edebilecek ve inmenin şiddetine katkıda bulunabilecek metabolik sebeplerin saptanması için biyokimyasal kan analizleri yapılmalıdır. Hiponatremi serebral ödeme neden olabileceğinden iskemik inmenin prognozunu kötü etkileyebilir. Kalsiyum ve potasyum bozuklukları kalp ritim bozukluklarına neden olabilir. Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluklar inmeli bir hastanın bilinç durumu üzerinde olumsuz etkiler yapabilir. Bu nedenlerle biyokimyasal analiz yapılması gereken testlerden biri olmalıdır. Koagülasyon bozuklukları tespit edilmeli, International Normalized Ratio (INR) değeri hastaya verilmesi planlanan tedaviyi etkileyebileceği için bakılmalıdır.

2.4.3. Elektrokardiyografi (EKG)

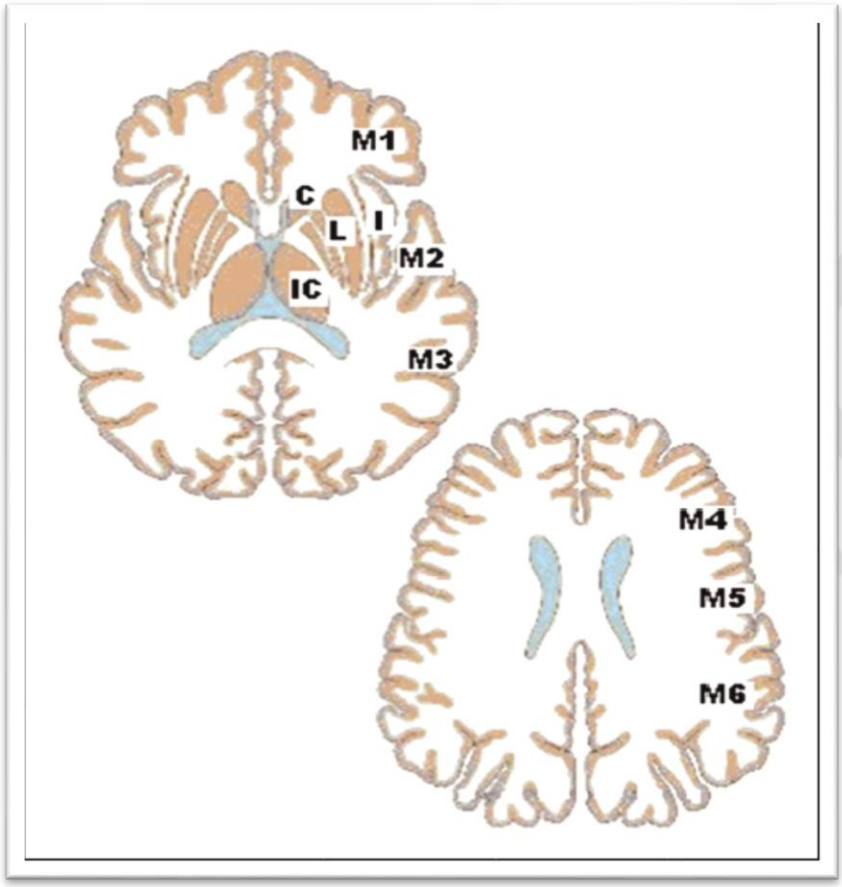
EKG inmeye neden olabilen kalp ritim bozukluklarının tespiti için önemlidir. Serebral iskeminin en önemli risk faktörlerinden biri olan atriyal fibrilasyonun tespiti EKG ile yapılmaktadır.

2.4.4. İskemik inme tanısında görüntüleme

İskemik inmede görüntüleme yöntemleri olarak kontrastsız beyin BT, beyin BT anjiografi, MR, MR anjiografi ve perfüzyon BT yöntemleri kullanılabilmektedir. Beyin BT ve MR en ulaşılabilir ve bu yüzden en sık kullanılan görüntüleme teknikleridir.

Görüntüleme yöntemi olarak ilk önce kontrastsız beyin BT kullanılır. İlk ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmasının yanında hastanın radyasyona maruz kalması dezavantaj olarak görülebilir. Hemorajik inme ekartasyonunu sağlarken tümör, apse gibi inme ile karışabilecek durumların dışlanmasına yardımcı olur. Kontrastsız BT, erken iskemik değişikliklerin saptanması için özgül ancak nispeten duyarsız bir yöntemdir. Bununla birlikte,

trombolitik tedavi veya intra-arteryal trombektomi (IAT) tedavisi için mutlak kontrendikasyon olan akut intrakraniyal kanamanın dışlanması için önemli bir role sahiptir. İskemik inme ilk 6 saatte genellikle kontrastsız BT'de bulgu vermez ama kontrastsız beyin BT'de gri-beyaz cevher sınırlarının bulanıklaşması ve ödem erken iskemik inme bulgusu olarak kabul edilebilir. Kontrastsız BT'de erken iskemik değişiklikleri değerlendirmek için Alberta Stroke Programme Early CT (ASPECT) kullanılır (26) (şekil 2).



Şekil 2. ASPECT (27)

Bu tomografi skorlama sistemi özellikle MCA enfarktları için önemlidir. Ancak posterior dolaşım değerlendirmesi için de adapte edilmiştir. Skorlamada en düşük puan bir, en yüksek puan 10'dur. ASPECT skoru bize trombektomi kararı sırasında yön gösterici parametrelerden birisidir.

Beyin BT anjiografide hastaya intravenöz yoldan kontrast madde verilerek beyin damarlarının bir haritası oluşturulur. IAT gerektirebilecek proksimal büyük damar tıkanıklığı olup olmadığını saptamada hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Bu sayede elde edilen maksimum

yoğunluklu projeksiyon (MIP) görüntüleri, daha distal vasküler stenoz veya tıkanıklıkların hızlı tanımlanmasının yanı sıra pıhtı yükünün (yani pıhtı uzunluğu) değerlendirilmesi için yararlıdır. Pıhtı yükü, intravenöz doku plazminojen aktivatörü (IV-tPA)'ne yanıtı öngören önemli bir belirteçtir. Büyük damar tıkanıklığı olan ve pıhtı uzunluğu 8 mm'den fazla olan hastaların tek başına IV-tPA ile başarılı bir rekanalizasyon olasılığı düşüktür ve bu nedenle IAT tedavisi için iyi adaylar olabilir (28). Hastanın hem radyasyon hem de kontrast maddeye maruz bırakılması dezavantajlarıdır.

Bilgisayarlı tomografi perfüzyon sık kullanılan bir yöntem olmamakla beraber MR görüntülemenin mevcut olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda potansiyel vadeden bir yöntem olarak kullanılmaktadır (29). Hastanın yüksek radyasyona maruz kalması ve kolay ulaşılır olmaması dezavantajıdır.

Standart MR görüntüleme dizileri (T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve FLAIR), ilk birkaç saatte iskemi/enfarktüs tespiti için nispeten duyarsız olabilirken, MR görüntülemenin en büyük değeri, DWI kullanılarak enfarkt çekirdeğinin erken saptanması ve tanımlanmasında yatmaktadır. DWI enfarktüs olması muhtemel iskemik beyin dokusunu saptamak ve tanımlamak için oldukça hassas (%88-100), spesifik (%95-100) ve kesindir (%95) (22). DWI sıklıkla iskemiyi başlangıçtan birkaç dakika sonra bile saptayabilir; iskemi, beyin dokusunda sınırlı serbest su difüzyonuna neden olur, bu da DWI sekanslarında belirgin bir hiperintens (parlak) sinyal ile sonuçlanır.

Manyetik rezonans anjiyografi BT anjiyografi yapılamayan (alerji veya akut böbrek yetmezliği nedeniyle iyotlu IV kontrast madde alamayan) hastalarda proksimal büyük damar tıkanıklığını saptamak için yararlı bir tarama testidir. İşlem sırasında kontrast madde kullanılmaz. Tıkanıklıkları saptarken darlığın derecesini olduğundan fazla tespit edebilmesi yaygın kullanımını sınırlamaktadır (30).

2.4.5. İskemik alan hacmi hesaplaması

Enfarkt alanının hesaplanmasında bilgisayarlı teknik (özel yazılımlar), lineer planimetri ve ABC/2 yöntemi sık kullanılan yöntemlerdir. Bilgisayarlı teknik en iyi yöntem olarak ön plana çıkmakla beraber lineer planimetri ve ABC/2 formülü de güvenilir kabul edilmektedir (31). ABC/2 yöntemi güvenilir, kolay ve düşük maliyetli olması nedeniyle sık kullanılır. DWI incelemesinde lezyonun en büyük göründüğü kesitte anteroposterior (A) ve

transvers (B) uzunluklar ölçülür. Difüzyon lezyonun görüldüğü kesit sayısı ile kesit kalınlığına göre superoinferior yüksekliği (C) de saptanır ve bu üç değerin çarpımı ikiye bölünerek enfarkt alanı hesaplanmış olur.

2.5. İskemik inmede tedavi

İnmeli hastalarda acil tedavi uygulamaları ilk görüldükleri andan itibaren başlamalıdır. Hastane öncesi ve hastaneye nakil esnasında uygulanacak en önemli girişim vital parametrelerin güvence altına alınmasıdır. Hava yolu açıklığı sağlanmalı, hipoventilasyonu olan hastalarda gerekirse mekanik solunum desteği verilmeli ve ampirik olarak 2-3 lt/dakika O_2 tedavisi SO_2 %92 üstünde olacak şekilde başlanmalıdır. Hava yolu açıklığının sağlanması ve bunun korunması özellikle aspirasyon riski yüksek olan, uyanıklığı bozuk veya kusan hastalarda önem arz eder.

Dehidratasyon önlenmeli, şayet varsa tedavi edilmelidir. Bu yüzden damar yolu açılmalı ve izotonik sodyum klorür veya ringer laktat solüsyonu ile parenteral sıvı tedavisine başlanmalıdır. Akut dönemde hipoglisemi saptanmadıkça dekstrozlu sıvı verilmemelidir. İdeal kan şekeri düzeyi 140-180 mg/dl'dir. Kan şekeri yüksek bulunan hastalarda genellikle 200 mg/dl'nin üstünde insülin tedavisine başlanır. Hasta diyabetik ve oral antidiyabetik ilaçlar alıyorsa bunlar durdurulur.

Birçok inmeli hastada akut dönemde saptanan yüksek kan basıncı akut miyokard enfarktüsü, akciğer ödemi, akut böbrek yetmezliği ve aort disseksiyonu şüphesi gibi bir HT acili ile karşı karşıya değilsek rutin olarak tedavi edilmemelidir. İntravenöz trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda sistolik kan basıncı (SKB)>185 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB)>110 mmHg ise kısa orta etkili ajanlarla (örn. esmolol, labetalol, topikal nitrogliserin, nikardipin) kan basıncını düşürülmelidir. Kan basıncına rutin müdahale serebral perfüzyon basıncının düşmesine, dolayısıyla da enfarkt dokusu ve çevresindeki bölgesel kan akımının azalmasına yol açabilir (32). Hemodinamiyi bozan aritmiler mevcut ise tedavi edilmelidir. Ateşi olan hastalarda ise soğuk uygulama ve antipiretiklerle ateş düşürülmeye çalışılmalıdır. Konvülsiyon geçiren hastanın nöbeti durdurulmalıdır.

Üstte belirtilen ilk değerlendirme ve stabilizasyon basamakları sonrası inmeye yönelik spesifik tedavilerin mümkün olan en kısa zamanda başlanması hastalığın progresyonunda ana belirleyicidir. Spesifik tedavide amaç, beyin kan akımının yeniden sağlanması ve iskemik hasarın azaltılmasıdır.

2.5.1. Trombolitik tedavi

Tedavide amaç pıhtının trombolitik ajan ile eritilmesidir. Serebrovasküler pıhtılar ve emboliler, fibrin, eritrosit, trombosit, kolesterol kristalleri ve kalsifiye partiküller gibi çok çeşitli partiküller içerir. Pıhtıdaki fibrin ne kadar fazla ise diğer maddeler ne kadar az ise trombolitik ajan ile o kadar kolay eritilir. İnsan ve hayvanlarda trombolitik tedavi amacıyla kullanılan ajanlar çeşitli olup en sık denenmiş olanlar recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) (doku plazminojen aktivatörü), streptokinaz, ürokinazdır. Günümüzde trombolitik tedavide rtPA kullanılır. rtPA'nın fibrine bağlı durumdaki plazminojene karşı aktivitesi serbest plazminojenden 400 kat daha fazladır ve fibrin spesifik plazminojen aktivatörü olarak isimlendirilir. rtPA 0,9 mg/kg olacak şekilde doz hesaplandıktan sonra %10'u IV bolus olarak, geri kalanı 1saatte infüzyon olarak hastaya verilir.

Fibrin spesifik olmayan plazminojen aktivatörleri fibrine yüksek afinite gösterdiği halde sensitivitesi düşük olduğundan bir taraftan fibrini yıkarken aynı zamanda albümin, faktör V, VIII, IX, X ve a2-antiplazmin gibi maddeleri de yıkar. Bu nedenle sistemik koagülolitik bir durum oluşturur ve kanamaya meyil artar. Fibrine özgün olmayan ajanlar sistemik viskozitede azalmaya neden olarak mikrosirkülasyon üzerine olumlu etkiler yaratır (33).

İntravenöz yolla rtPA ile yapılan trombolitik tedavi iskemik inmenin ilk 4.5 saatinde uygulanırsa hastaların prognozlarında iyileşmeye yol açar. Bu tedavinin uygulandığı hastalarda 3. ayda sakatlık oranı azalır. Ancak bu tedavi erken dönemde beyin kanaması riskini ve buna bağlı ölüm riskini arttırmaktadır. Bu nedenle yalnızca inme konusunda uzman ve iyi organize edilmiş kurumlarda endikasyon ve kontrendikasyonları ayrıntılı bir şekilde gözden geçirildikten sonra uygulanmalıdır (Tablo VIII). Endikasyonlar genellikle kontrendikasyonların dışlanmasıyla meydana gelir. Tedavi endikasyonunun inmenin ilk 4,5 saati içerisinde olması, erken dönemde inme ön tanısı olan hastaların hastaneye hızlıca

ulaştırılmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (34). Tedavi etkinliği %95 olarak saptanmış olup, zamanında uygulanan tedavi sağkalımı arttırmaktadır (35).

2.5.2. Antikoagülan tedavi

İskemik inmeli hastada inmenin akut döneminde rutin ve etkin dozda heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinlerle antikoagülan tedavinin yararı olmadığı gösterilmiştir. Bunun nedeni antikoagülan tedavilerin serebral ve sistemik kanama riskini arttırması ve prognozu kötüleştirmesidir (36).

Tablo VIII. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulama kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	BT'de akut intrakranial kanama BT'de geniş hipodensite Koagülopati (trombosit<100000/mm^3, INR>1,7, aPTT>40 sn) Kan basıncı >185/110 mmHg Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise
Göreceli kontrendikasyonlar	Son 3 ay içinde intrakranial kanama Son 3 ay içinde iskemik inme İntrakranial, intraspinal malign tümör İntrakranial arteryel diseksiyon Sistemik malignite Antikoagülan tedavi; [NOAK= non-vitamin K antagonisti antikoagülan (son 48 saat içinde), heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin]

2.5.3. Antiplatelet tedavi

Akut iskemik inmede aspirin tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Genellikle trombolitik tedavi ihtiyacı olmayan veya trombolitik tedavi verilemeyen hastalarda seçenek olarak kullanılır. Herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça, inmenin ilk 48 saatinde BT'de hemorajik inme olasılığı dışlandıktan sonra 160-300 mg dozunda uygulandığında az da olsa anlamlı bir yarar sağlamaktadır. Tedavi edilen hastalarda ilk haftalarda ölüm veya ölümcül olmayan inme sıklığı azalmaktadır. Birkaç hafta veya birkaç aylık bir izleme dönemi sonunda bu tedavi ile ölüm veya sakatlık riski azalmaktadır (37).

2.5.4. Trombektomi

Endovasküler mekanik trombektomi ya da IAT trombüsün bir kateter vasıtasıyla çıkarılmasıdır. İnme başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde tablodaki kriterleri taşıyan hastalarda trombektomi düşünülür (tablo IX). Trombektomi kateteriyle ICA, Willis poligonu, anterior, orta ve posterior serebral arterlerin dallarındaki trombüse ulaşılabilmekteyken diğer

dallar ve damarlar çok kıvrımlı ve küçük olduğundan trombektomiye uygun değillerdir. İşlem sırasında ve sonucunda intrakranial hemoraji, damar rüptürü ve diseksiyonu, reoklüzyon, embolizasyon komplikasyonları görülebilir. Bu nedenle işlemin konusunda uzmanlaşmış ve tecrübeli hekimlerce yapılması önemlidir.

Tablo IX. Trombektomi endikasyonları

Trombektomi endikasyonları
• mRS 0-1 olması • Tıkanıklığın ICA veya MCA segment 1(M1)'de olması • Yaş ≥ 18 • NIHSS ≥ 6 • ASPECTS ≥ 6

2.6. İskemik inme komplikasyonları

İnme sonrası komplikasyon gelişimi, farklı çalışmalarda %40-96 arasında değişen oranlarda belirtilmiştir. Komplikasyonlar hem inmenin mortalitesini arttırır hem de rehabilitasyonun gecikmesine ve hastalarda daha çok sakatlık gelişmesine sebep olabilir. İnme sonrası ilk günlerde görülen ölümler genellikle beyin hasarı sonucu gelişirken, olayı takip eden haftalarda olan ölümler genellikle inme komplikasyonları sonucu meydana gelir. Bu yüzden inme sonrası gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi ve mümkünse önlenmesi, gelişen komplikasyonların erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi için önemlidir (Tablo 10). Silver ve arkadaşları yapmış oldukları 1000 vakalık bir iskemik inme serisinde ilk haftada ölen hastaların çoğunun beyin ödemi sonucu öldüğünü, 2. ve 3. haftalarda ise tıbbi komplikasyonlar sonucu öldüğünü saptamışlardır (38).

Tablo X. İnme hastalarında akut ve kronik dönemde gelişebilecek komplikasyonlar.

İnme hastalarında akut ve kronik dönemde gelişebilecek komplikasyonlar	
Nörolojik ve psikiyatrik komplikasyonlar	Beyin ödemi ve transtentoriyal herniasyon Tekrarlayan inme Epileptik nöbet Hidrosefali Uygunsuz ADH salınımı Konfüzyon Depresyon

	Anksiyete bozukluğu Baş ağrısı
Medikal komplikasyonlar	Kardiyo-vasküler komplikasyonlar Pulmoner komplikasyonlar Metabolik komplikayonlar Yüksek ateş Enfeksiyonlar Gastrointestinal kanama Venöz tromboembolizm Bası yaraları Düşmeler Malnütrisyon Ağrı İdrar inkontinansı Fekal inkontinans ve konstipasyon Bulantı-kusma Spastisite ve kontraktürler

2.7. Neurogranin

Neurogranin (Ng, ayrıca RC3, p17 ve BICKS olarak da adlandırılır), 7.5 kD moleküler ağırlığa sahip ve 78 amino asitten oluşan bir proteindir . Neurogranin akciğer, dalak, kemik iliği gibi dokularda da düşük oranda eksprese edilmesine karşın nöron spesifik bir protein olarak kabul edilir. Bununla birlikte glial hücrelerde bulunmaz (39). Özellikle beyinde dentritsel uzantılarda salgılanan ve protein kinaz C sinyalizasyonuna katılan calmodulin (CaM) bağlı bir protein yapısındadır. Neurogranin calmodulinin kullanılabilirliğini düzenleyen ana postsinaptik proteindir ve kalsiyum olmadığı durumlarda calmoduline bağlanır. Calmodulin, kalsiyum iyonlarına bağlanma kabiliyeti ile hücre büyümesi, gen ekspresyonu, hücresel motilite, protein fosforilasyon-defosforilasyon kaskatları, iyon transportu, kalsiyum transportu, hücre iskeleti fonksiyonu, nörotransmitter ve hormon etkilerini düzenler (40, 41).

Çeşitli sinaptik plastisite formlarındaki sinyal yolakları genellikle hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonlarının genliği ve sıklığındaki lokal değişiklikler ile başlatılır ve her yerde bol miktarda bulunan kalsiyum-bağlayıcı protein CaM tarafından iletilir. Sinyalleme merkezi olarak görev yapan CaM, Ca^{+2} sinyallerini, protein kinazlar ve fosfatazlar, adenilat siklazlar (AC) veya nitrik oksit (NO) sentaz olarak, çeşitli efektörlere dağıtır. Ca^{+2}/CaM'den üretilen sinyalleme yapısını ve karmaşıklığını etkileyen birkaç faktör vardır, bunlardan en önemlileri Ca^{+2} kaynağının kesin lokalizasyonu ile CaM ve efektörlerinin lokal olarak ulaşılabilirliğidir. İlgili diğer faktörler arasında, Ca^{+2}/CaM için efektörlerin göreceli afinitesi, sitoplazmada Ca^{+2} temizleme mekanizmalarının etkinliği ve

sinyal olaylarını uzay ve zamanla sınırlayan Parvalbumin gibi Ca^{+2} sekestrasyon proteinleri vardır. Her ne kadar CaM'ın Ca^{+2} sinyalizasyonuna aracılık etmek için yeterli miktarlarda olduğuna inanılsa da çok sayıda efektörün toplam CaM yakalama kapasitesi tipik olarak hücre içi konsantrasyonunu ikiye katlar, böylece CaM mevcudiyetinin hücre içi kalsiyum sinyalizasyonu için sınırlayıcı bir faktör oluşturma olasılığını arttırır (42,43). CaM'ı Ca^{+2} içermeyen (apo-CaM) veya Ca^{+2}'a bağlı (Ca^{+2}/CaM) formlarında tutan proteinlerin varlığı da gösterilmiştir (30). Bu proteinler, CaM efektörleri olarak bilinen bir aktiviteye sahip değildir ve bunların rolü, serbest CaM'nin mevcudiyetini kontrol etmek ve muhtemelen aşırı hücre içi Ca^{+2} durumlarında hücresel hasarı sınırlamaktır. Beyinde yüksek oranda eksprese edilen bu tarz iki protein vardır, bunlar, somatodendritik bölmede bulunan ve dendritik uzantılarda yoğunlaşan Ng ve aksonlar ile büyüme konilerinde lokalize olan GAP-43'tür (B50, nöromodulin). Tanımlanmalarından bu yana bu proteinlerin her ikisinin de sinaptik plastisite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (44, 45).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, Yozgat Bozok Üniversitesi Acil Tıp Kliniği'nde 01/06/2021 – 01/12/2021 tarihleri arasında iskemik inme tanısı alan ve çalışma için kendisi veya yakınından gönüllü onamı alınan hastaları inceledi. Acil servise başvuran ancak akut patoloji tariflemeyen ve tespit edilemeyen hastalar arasında çalışma hakkında bilgilendirilen ve imzalı gönüllü onam formu alınan 55 kişi ile kontrol grubu oluşturuldu. İskemik inme tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum Ng düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışmamız Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 28.04.2021 tarihli toplantısında alınan 2017-KAEK-189_2021.04.28_05 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Ayrıca proje Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından TTU-2021-866 no ile desteklenmiştir.

Çalışmada kullanılan biyokimyasal test kitlerinin temininde Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP)' nden destek alındı. Kit temininden analize kadar geçen sürede +4°C'ta muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin kullanıldığı ELİSA analizi Yozgat Bozok Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİLTEM) tarafından yapıldı. Analizde görev alan BİLTEM çalışanları araştırma bilgilerine ve gruplara kör şekilde analizleri gerçekleştirdi.

3.2. Vaka seçimi

Çalışmada gönüllü onayı veren 18 yaş üstündeki hastalar incelendi. Kontrol grubu olarak acil servise başvuran ancak akut patoloji tariflemeyen ve tespit edilemeyen, acil servisteki işlemleri sırasında herhangi bir sebepten dolayı kan tetkiki istenen ve çalışma için gönüllü onayı veren 50 yaş üstündeki bireyler alındı.

<u>Hasta dahil edilme kriterleri:</u>

1- Akut iskemik inme tanısı alan hastalar
2- Hastanın 18 yaş ve üstü olması
3- Çalışmaya katılım konusunda hastanın kendisinden ya da yakınından yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar

Hasta dahil edilmeme kriterleri:

1- Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar
2- 18 yaş altı hastalar
3- Hemorajik inmesi olan hastalar
4- Başvuru öncesinde akut travma öyküsü olan hastalar
5- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
6- Meningeal irritasyon bulguları olan hastalar
7- Nörodejeneratif hastalığı olan hastalar
8- Beyin tümörü olan hastalar
9- Gebelik durumu ve/veya emzirme durumu olan hastalar
10- Metabolik nedenlere bağlı koma (elektrolit bozuklukları, üremik ensefelopati, vb.)
11- Daha önce iskemik inme geçirme öyküsü

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

1- 50 yaş ve üstü olması
2- Herhangi bir akut sağlık sorunu olmaması
3- Çalışmaya katılım konusunda yazılı ve sözlü onamı alınan bireyler

Kontrol grubu dahil edilmeme kriterleri:

1- 50 yaş altında olması
2- Herhangi bir akut sağlık sorunu olması
3- Gebelik
4- Kronik ilaç/madde kullanımı öyküsü olması
5- Daha önce iskemik inme geçirme öyküsü

3.3. Veri toplanması

Hastaların dosya numarası, tarih, şikâyetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları, tansiyon, nabız, parmak ucu oksijen satürasyonu,

ateş, parmak ucu kan şekeri değeri, bilinç durumları, glasgow koması skalası (GKS) değeri, NIH inme ölçeği değeri, mRS değeri, çekilen beyin BT bulguları ve DWI-MR bulguları kayıt altına alındı.

Kontrol grubundaki katılımcıların ise tamamının GKS si 15 idi. Tüm vital ölçümleri yeşil alanda yapıldı. Ayrıca katılımcıların, dosya numarası, tarih, hastaneye başvuru şikayetlerinin ne olduğu, yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Hastalar ve kontrol grubundaki vakaların sedye üzerinde yatar pozisyonda iken, tetkik amaçlı aldığımız kan örneğinden, laboratuar ve mikrobiyolojik analizleri sonucu arta kalan serum toplandı. Serum temini için kan örnekleri 3000/dak. devirde 15 dakika santrifüj edildi ve steril enjektör ile eppendorf tüplere nakledildi. Bu şekilde oluşabilecek olan hemolizden kaçınıldı. Ardından bu tüpler dakikalar içerisinde Merkez Biyokimya Laboratuarında bulunan -80 C derecelik buzdolabına taşındı ve muhafaza edildi. Çalışma süresi dolduktan sonra; saklanan kan örnekleri, güvenli bir şekilde Yozgat Bozok Üniversitesi Merkez Laboratuvarına taşınmıştır. Oda ısısında örnekler çözünürken tüm tüpler numaralandırılmıştır. Laboratuvar çalışanları hastalar hakkında bilgilendirilmemiştir. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından yapılmıştır. ELISA (Enzim- ilişkili immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak örnekler çalışılmıştır.

3.4. Sonuç ölçümü

Toplanan örnekler soğuk taşıma çantasında, örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuara nakledildi. Burada numuneler oda ısısına getirildi. Biochrom® Anthos Fluido 2 (Cambridge, Birleşik Krallık) ve CLARIOstar® Plus Multi-mode Microplate Reader (Ortenberg, ALMANYA) cihazları ile ELISA (Enzim- ilişkili immunosorbent assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory (Shanghai, ÇİN) firmasına ait 96 kuyulu "İnsan Neurogranin ELISA Kiti" kullanılarak serum numunelerinden Ng seviyesi çalışıldı. Hastaların sonuçları veri toplama formuna kaydedildi. Akut iskemik inmesi olan hastaların serum Ng seviyeleri (ilk 24 saat içesinde ve ilk 6 saat içerisinde başvuran hastalar) kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu sayede serum Ng düzeyinin ölçümünün Aİİ tanısı olan hastaların tanısında yararlı olup olmayacağı değerlendirildi.

3.5. İstatiksel analiz

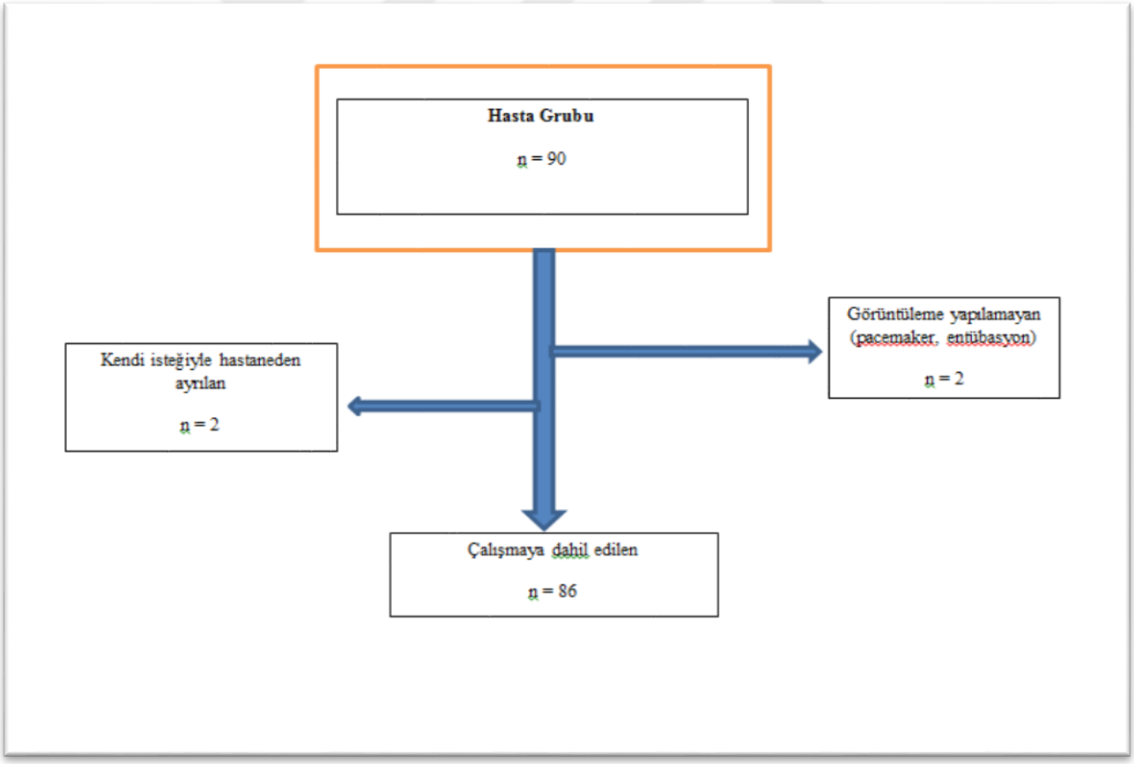
Bütün veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 (SPSS, IBM Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma şeklinde verildi. Kullanılan verilerin normallik varsayımına uygunluğunu test etmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılıkta cut-off noktası *p* değeri için 0,05 olarak kabul edildi. ROC analizlerinde ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) sonuçları, 0,9-1 arasındaki AUC değerleri için mükemmel, 0,8-0,9 arasındaki AUC değerleri için iyi, 0,7-0,8 arasındaki AUC değerleri için orta, 0,6-0,7 arasındaki AUC değerleri için kötü ve 0,5-0,6 arasında AUC değerleri için başarısız olarak kabul edildi. ROC analizlerinin performans karşılaştırmaları için Medcalc istatistik programı (Medcalc Software Ltd, Acacialaan 22, 8400, Ostend, Belgium) kullanıldı.

3.6. Enfarkt hacminin hesaplanması

Difüzyon ağırlıklı MR incelemesinde lezyonun en büyük göründüğü kesitte anteroposterior (A) ve transvers (B) uzunluklar milimetre (mm) cinsinden ölçüldü. Difüzyon lezyonun görüldüğü kesit sayısı ile kesit kalınlığına göre superoinferior yüksekliği (C) de saptandı. Kesit kalınlığı her kesit için 1 mm olarak tespit edildi. Bu üç değerin çarpımı ikiye bölünerek enfarkt hacmi mm^3 olarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya hastanemiz acil servisine 01/06/2021 - 01/12/2021 tarihleri arasında başvuran ve iskemik inme tanısı alan 90 hasta (hasta grubu) ile çalışma için gönüllü olan 55 kişi (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm katılımcılardan imzalı onam formu alındı. Dışlanma kriterleri doğrultusunda 4 hasta çalışma analizlerine dâhil edilmediğinden hasta grubu analizleri 86 katılımcı üzerinden yapıldı. Çalışmada dışlanan hastalar şu şekilde idi; Aİİ grubundaki 2 hastaya nöroloji bölümü tarafından iskemik inme tanısıyla yatış önerildi. Ancak hasta ve hasta yakınları tarafından yatış kabul edilmeyerek hastaneden kendi istekleri ile ayrıldılar. Bir hastanın kalp pili (pacemaker) olduğu için, başka bir hastanın ise başvuru esnasında hızlıca entübe edilip yoğun bakıma yatırılmasından dolayı MR görüntülemeleri gerçekleştirilemediğinden iskemik enfarkt hacmi hesaplanamadı (**Şekil 3**). Alt grup analizlerinde hasta grubu ilk 6 saatte başvuran hastalar ve 6-24 saatlerinde başvuran Aİİ hastaları olarak iki grupta incelendi.



Şekil 3. Çalışma kapsamındaki hasta sayıları

Hasta grubunun ortalama yaşı 69,15 ± 11,86 iken, kontrol grubunda 67,24 ± 9,87 tespit edildi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel fark saptanmadı (p = 0,321).

Hasta grubunda bulunan hastaların %48,8'si (*n* = 42) erkek, %51,2'si (*n* = 44) kadın olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki kişilerin ise %41,8'i (*n* = 23) erkek iken, %58,2'si (*n* = 32) kadın idi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından farklılaşma yoktu (*p* = 0,415). Çalışma kapsamındaki hasta grubunda kronik hastalıkların dağılımı incelendiğinde; hastaların %73,2'si (*n* = 63) HT, %22'si (*n* = 19) DM, %54,6'sı (*n* = 47) dislipidemi, %47,6'sı (*n* = 41) AF olarak bulundu. Kontrol grubu değerlendirildiğinde ise %32,7 (n = 18) HT, %16,3 (*n* = 9) DM, %14,5 (*n* = 8) hiperlipidemi, %18,2 (*n* = 10) AF tespit edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların serum Ng düzeyi ortalama 155,38 ± 51,47 ng/mL iken, kontrol grubunun serum Ng düzeyi 104,45 ± 56,47 ng/mL olarak saptandı. Serum Ng düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu (*p* < 0,001). İskemik inme başlangıcından itibaren ilk 6 saatinde olduğu tespit edilen 25 hastanın serum Ng düzeyi 183,35 ± 36,15 ng/mL olarak ölçülürken 6-24 saat arasında başvuran hasta sayısı 61, serum Ng düzeyi ise 143,92 ± 52,64 ng/mL olarak tespit edildi (**Tablo XI**). Toplam 86 hasta içerisinde 19 hasta ilk 4,5 saat içerisinde başvurmasına rağmen sadece 10 hasta trombolitik tedavi için uygun görüldü, bu hastaların serum Ng düzeyi 186,78 ± 38,00 ng/mL olarak tespit edildi.

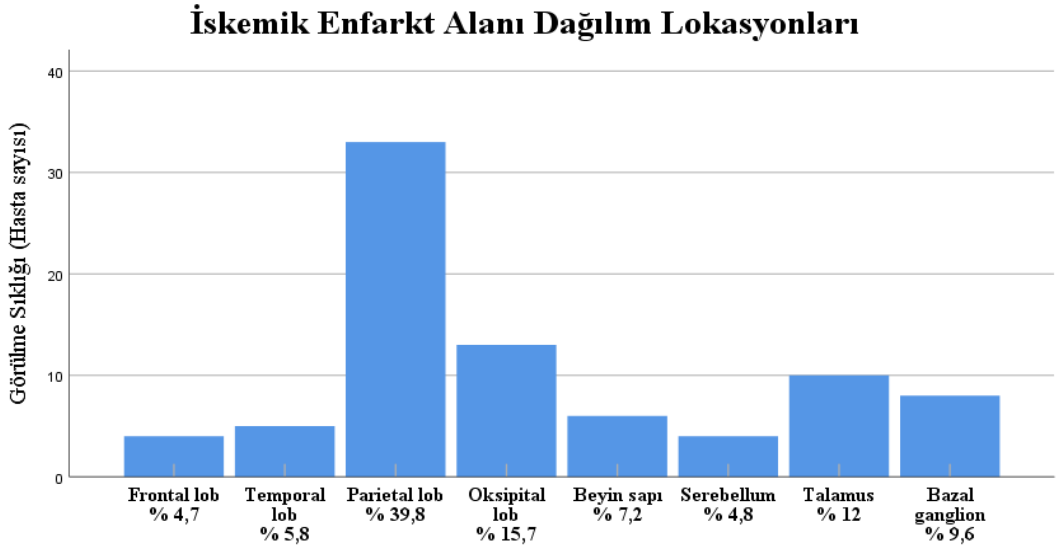
Tablo XI. Hasta ve kontrol grubu genel özellikleri.

	Hasta grubu (n = 86)	**Kontrol grubu (n = 55)**	***p***
Yaş, (Ortalama ± SD)	69,15 ± 11,86	61,24 ± 9,87	0,321
Cinsiyet			
• Erkek, % (*n*)	48,8 (42)	41,8 (23)	0,415
• Kadın , % (*n*)	51,2 (44)	58,2 (32)	
HT, % (*n*)	73,2 (63)	32,7 (18)	0,092
DM, % (*n*)	22 (19)	16,3 (9)	0,186
Lipidemi			
• Dislipidemi, % (*n*)	54,6 (47)	7,2 (4)	0,145
• Hiperlipidemi, % (*n*)	18,6 (16)	14,5 (8)	0,268
AF, % (*n*)	47,6 (41)	18,2 (10)	
Serum Ng düzeyi (İlk 24 saat) (ng/mL)	155,38 ± 51,47	104,45 ± 56,47	**< 0,001**

• İlk 4,5 saat	186,78 ± 38,00	**< 0,001**
• İlk 6 saat	183,35 ± 36,15	**< 0,001**
• 6-24 saatleri arasında	143,92 ± 52,64	**< 0,001**
Trombolitik tedavi		
• Uygulandı, % (*n*)	11,6 (10)	
• Uygulanmadı, % (*n*)	88,4 (76)	

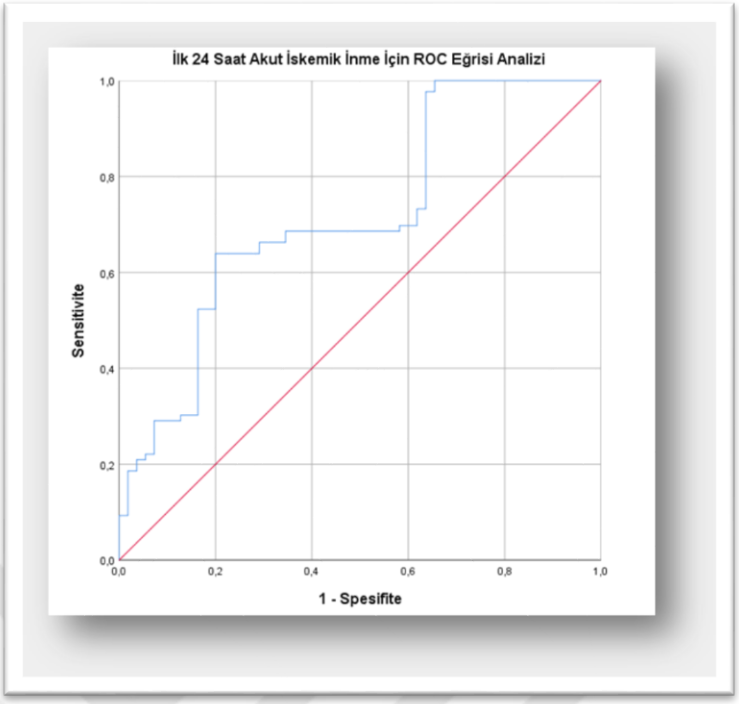
HT; Hipertansiyon, DM; Diabetes Mellitus, AF; Atrial Fibrillasyon, Ng; Neurogranin.

İskemik enfarkt alanı dağılımının lokasyonları incelendiğinde ağırlıklı olarak parietal lob karşımıza çıkmaktadır (*n* = 33). Parietal lobu sırasıyla oksipital lob (*n* = 13), talamus (*n* = 10) ve bazal ganglion (*n* = 8) takip etmektedir. Hastaların daha azında ise beyin sapı (*n* = 6), temporal lob (*n* = 5), frontal lob (*n* = 4) ve serebellum (*n* = 4) lezyonlarına rastlanmıştır (**Şekil 4**).



Şekil 4. Akut iskemik inme hastalarının enfarkt alanı dağılım lokalizasyonu.

Akut iskemik inme tanısı için ideal serum Ng cut-off değeri ROC analizi ile 122,92 ng/mL olarak tespit edildi. ROC eğrisinin altında kalan alan değeri (AUC) 0,717 idi. Bu alana ait güven aralığı 0,63 ve 0,804 olarak tespit edildi. Bu nokta en uygun kesim noktası olarak alındığında elde edilen sensitivite 0,663 ve spesifite 0,655 idi. Elde edilen alan istatiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$) (**Şekil 5**).



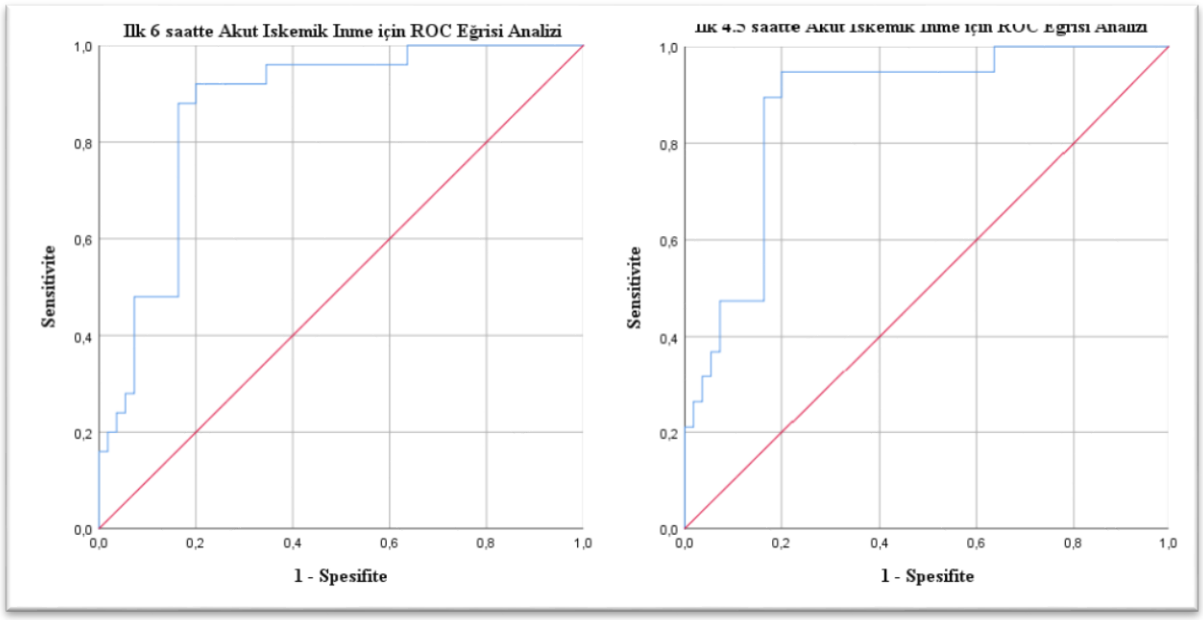
Şekil 5. İlk 24 saatte başvuran akut iskemik inme hastalarının tanısında serum neurogranin düzeyinin ROC analizi.

Hasta grubunun Ng düzeyleri ile NIH inme skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p = 0,369). Yine aynı şekilde hasta grubu Ng düzeyleri ile başvuru esnasındaki ve 6-aylık mRS değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (sırasıyla, p = 0,470 ve p = 0,533). Benzer şekilde ilk 24 saatteki Aİİ hastaların Ng düzeyi ile enfarkt hacmi ve mortalite arasında korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla, p = 0,110 ve p = 0,585) (**Tablo XII**). Prognostik ilişkiler ilk 6 saatlik hiperakut dönemde başvuran hastalar için değerlendirildiği korelasyon analizinde serum Ng düzeyinin sadece 6-aylık mRS ile anlamlı ilişki gösterdiği görüldü (**Tablo XIII**).

Tablo XII. İlk 24 saatte başvuran akut iskemik inme hastalarına ait değişkenler arasındaki klinik ilişki.

	Neurogranin	NIH İnme Skalası	Başvurudaki mRS	İskemik enfarkt hacmi	6-aylık mRS	6-aylık mortalite
Neurogranin	-	,098	,079	-,1,176	0,068	0,060
		p = 0,369	*p* = 0,470	*p* = 0,110	*p* = 0,533	*p* = 0,585
NIH İnme Skalası		-	,882	,409	,744	-0,321
			***p* < 0,001**	***p* < 0,001**	***p* < 0,001**	***p* = 0,003**
Başvurudaki mRS			-	,393	,764	-0,261
				***p* < 0,001**	***p* < 0,001**	***p* = 0,015**
İskemik enfarkt hacmi				-	,482	-0,327
					***p* < 0,001**	***p* = 0,002**
6-aylık mRS					-	-0,657
						***p* < 0,001**
6-aylık mortalite						-

NIH; National Instutie Health, mRS; modifiye Rankin Skalası.



Şekil 6. İlk 6 (sol) ve 4.5 saatde (sağ) başvuran akut iskemik inme hastalarının tanısında serum neurogranin düzeyinin ROC analizi.

İskemik inme başlangıcından itibaren ilk 6 saatin içerisinde olan bu 25 hastada Ng ölçümleri için sensitivite ve spesifite toplamının en yüksek olduğu kesim noktası (cut-off) 160,13 ng/mL bulundu. Bu nokta en uygun kesim noktası olarak alındığında elde edilen sensitivite %84,0 ve spesifite %83,6'dır. Bu 25 hasta için ROC eğrisinin altında kalan alan değeri (AUC) 0,868'dir. Bu alana ait güven aralığı 0,788 ve 0,949 olarak tespit edildi. Elde edilen alan istatiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$) (**Şekil 6**). Akut iskemik inme hastaları arasında trombolitik tedavi adayları için serum Ng düzeyinin performansı ilk 4.5 saatlerinde başvuran 19 hasta üzerinden değerlendirildi. Analiz sonucuna göre 160,13 ng/mL düzeyi için eğri altındaki alan 0,874 (%95 GA: 0.787-0.96), sentivitite %84,2 ve spesifite %83,6 olarak hesaplandı. Serum Ng düzeylerinin ilk 4.5 ve 6 saat içinde başvuran hastalar arasında performansının benzer düzeyde yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p > 0,05$).

Tablo XIII. İlk 6 saatte başvuran akut iskemik inme hastalarına ait değişkenler arasındaki klinik ilişki.

	Neurogranin	**NIH İnme Skalası**	**Başvurudaki mRS**	**İskemik enfarkt hacmi**	**6-aylık mRS**	**6-aylık mortalite**
Neurogranin	-	,223	,271	-,143	,416	-,167
		$p = 0,284$	$p = 0,189$	$p = 0,506$	$\mathbf{p = 0,039}$	$p = 0,426$
NIH İnme Skalası		-	,837	,548	,793	-.297
			$\mathbf{p < 0,001}$	$\mathbf{p < 0,01}$	$\mathbf{p < 0,001}$	$p = 0,149$
Başvurudaki mRS			-	,426	,783	-,195
				$\mathbf{p = 0,038}$	$\mathbf{p < 0,001}$	$p = 0,351$
İskemik enfarkt hacmi				-	,378	-,073
					$p = 0,069$	$p = 0,735$
6-aylık mRS					-	-,651
						$\mathbf{p < 0,001}$
6-aylık mortalite						-

NIH; National Instutie Health, mRS; modifiye Rankin Skalası.

Çalışmaya dâhil edilen 86 hastanın acil serviste sonlanım durumları incelendiğinde, hastaların hepsinin nöroloji bölüme ile birlikte değerlendirildiği ve değerlendirme sonucunda hastaların çok büyük bir çoğunluğunun [*n* = 79 (%91,9)] nöroloji bölümü adına yatırıldığı görüldü. Yoğun bakım ve servis yatışları arasında birbirlerine çok yakın seviyelerde idi [Servis yatışı için *n* = 41 (%47,7) ve yoğun bakım yatışı için *n* = 38 (%44,2)] (**Tablo XIV)**. Hasta grubunun %2,3'ü (*n* = 2) sevk olurken, %4,7'si (*n* = 4) ise acil servisten taburcu edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 1'i (%1,2) acil serviste takipleri esnasında, 13'ünün ise 6 aylık takip döneminde öldüğü belirlendi. Çalışmamızda 6-aylık mortalite oranı %16,27 olarak tespit edildi. Hasta grubununun serum Ng düzeyi ile 6-aylık mortalite arasında korelasyon tespit edilmedi (*p* = 0,585). Toplamda 86 hasta arasında trombolitik tedavi uygulaması yapılan 10 hasta içerisinde sadece 1 hasta öldü. Trombolitik uygulanan Aİİ hastalarındaki 6-aylık mortalite oranı %10 iken trombolitik uygulanmayan Aİİ alt grubundaki 6-aylık mortalite %17,1 olarak tespit edildi.

Tablo XIV. Hasta grubunun acil servise başvurusunu takiben sonlanım durumları.

Hastaların acil servisten sonlanım durumları	***n* (%)**
Yatış	
• **Servis**	41 (47,7)
• **Yoğun bakım**	38 (44,2)
Sevk	2 (2,3)
Taburcu	4 (4,7)
Ölüm	1 (1,2)

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada iskemik inme hastalarının serum Ng düzeyi ilk 24 saatteki akut dönemde incelendi. Ayrıca ilk 6 saat olan hiperakut ve trombolitik pencere dönemi olan ilk 4,5 saat grupları ile alt grup analizleri gerçekleştirildi. İskemik inmenin akut döneminde yani ilk 24 saatte acile başvuran hastalarda kontrol grubuna göre artmış serum Ng düzeyi tespit edildi. Dahası, başvuru süresi ilk 4,5 saat ve 6 saat olan (hiperakut dönem) hasta grubunda daha da yüksek serum Ng düzeyi görüldü. Analizlerimizde gerek ilk 24 saatlik gerekse ilk 4,5 ve 6 saatlik dönemdeki Aİİ tanısı için serum Ng düzeyinin oldukça başarılı bir biyobelirteç olduğu tespit edildi. Serum Ng düzeyinin tanısal etkinliği ciddi potansiyel barındırmasına rağmen, Aİİ hastalarının klinik skorlaması için kullanılan başvuru NIH inme skalası ve başvuru mRS ile korele olmadığı gibi iskemik enfarkt hacmi, 6-aylık mRS ve 6-aylık mortalite ile de doğrusal ilişki barındırmadığı saptandı.

İskemik inme her yaşta görülebilen bir hastalık olmasına rağmen genel anlamda bir yaşlanma hastalığıdır ve çoğunlukla 65 yaş ve üzerinde görülür (46, 47). İnme için ortalama başlangıç yaşı yapılan kapsamlı çalışmalarda erkek hastalarda 69,8, kadın hastalarda 74,8 yaş olarak tespit edilmiştir (46-48). Buna rağmen literatürde 18 yaşından itibaren yaşla beraber vaka sayısının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (49-51). Çocuklukta ve genç yetişkinlikte, erkeklerde iskemik inme insidansı daha yüksek olup kadınlara göre daha kötü fonksiyonel sonuçlara neden olur (52, 53). Orta yaşla birlikte kadınlarda inme insidansında artış başlar ve yaş arttıkça yaşlı kadınlarda özellikle 85 yaşının üstünde, yaşlı erkeklere kıyasla inme insidansının arttığı tespit edilmiştir (52, 53). On üç farklı ülke vatandaşını kapsayan üç milyondan daha geniş bir popülasyonu yansıtan bir çalışmada yaşa özgü inme insidansının her on yılda aşamalı olarak arttığı, 45 yaşından küçük hastalar için toplam inme insidansının 1000 kişi/yıl başına 0,1 ile 0,3, 75-84 yaş aralığındakiler için 1000 kişi/yıl başına 12,0-20,0 olduğu bulunmuştur (54). İskemik inme vakalarında mortalite yüksek olmakla beraber yapılan çalışmalarda 30 günlük süreçte vaka ölüm oranları %16-32 arasında değişmektedir (54, 55). Dünya Sağlık Örgütü'nün Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) isimli inme projesinde 35-64 yaş arası kişilerde inme kaynaklı ölüm ve insidans için genel bir düşüş eğilimi olduğundan bahsedilmiş ve hem ölüm oranlarında hem de insidansta büyük coğrafi farklılıklar olduğunu bildirmiştir (56). Buna rağmen son yapılan kapsamlı çalışmalarda vaka ölümlerinde coğrafi farklılıkların belirleyici olmadığı tespit edilmiştir (54). İnme için iyi tanımlanmış risk faktörleri arasında başlıca HT,

DM ve AF sayılabilir. Çalışmada karşılaştırma için oluşturulan kontrol grubunun da hasta grubuna benzemesi daha sağlıklı ve yansız sonuçlara ulaşılması için önemli noktalardan biridir. Bizim çalışmamızda da hem yaş, hem cinsiyet hem de kronik hastalıklar açısından hasta grubu ile farklılık göstermeyen bir kontrol grubu oluşturarak analizlerin benzer gruplar arasından olmasını hedefledik. Yaptığımız literatür çalışmalarında AF'nin iskemik inme vakalarında en yaygın kardiyak tromboembolizm kaynağı (%9) olduğu, HT'nin özellikle kan basıncının 160/90 mmHg olduğu durumlarda inme için en güçlü risk faktörü olduğu tespit edildi (19, 57). Yine diabetes mellitusun özellikle HbA1C değerinin ≥ %6,5 olduğu durumlarda iskemik inme riskinde artışa sebep olduğunu gösteren çok sayıda çalışma olmakla birlikte, bu şekilde iskemik inme riskinde artış olmadığını söyleyen nadir çalışmalar da mevcuttur (19, 58, 59). Çalışmamızdaki hasta grubu demografik özellikleri bu bilgiler dikkate alındığında beklenen yaş, cinsiyet ve eşlik eden kronik hastalık zemini için benzer oranlarda literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Akut iskemik inme hastalarında tanıyı kolaylaştıracak, tedaviyi yönlendirecek ya da prognostik sonuçlar hakkında hekimi yönlendirebilecek bir biyobelirteç bulma çalışmaları halen devam etmektedir. Sık karşılaşılan ve kritik hastalıklarda istenilen ideal biyobelirtecin yüksek duyarlılık ve özgünlük değerlerinin yanında hızlı, objektif, ulaşılabilir ve maliyet-etkin olması beklenmektedir (60, 61). Akut iskemik inmede bu kriterleri uyan bir biyobelirtece henüz ulaşılamamıştır. Klinik ve görüntülemeye dayalı tanı ve tedavi süreci bu nedenle optimum düzeyde gerçekleştirilememektedir. Son 20 yıllık dönemde etkin tedavi seçenekleri ise sadece seçili hastalar için uygulanabilir durumdadır. Bu görece yeni tedavi uygulamaları morbidite ve mortalite düzeylerini ciddi anlamda iyileştirmiş olmasına rağmen bazı hastalar sadece tanıları geç gerçekleştiği için bu tedavilerden yoksun kalmaktadır.

İskemik inme gibi sık karşılaşılan bir hastalık için dünyanın her yerinde ideal bir biyobelirteç arama çabaları her geçen gün artan düzeyde devam etmektedir. Şu ana kadar çalışılan biyobelirteçler çeşitli alt gruplar içerisinde de incelenebilir. Bu altgruplar şu şekilde sıralanabilir; glial hücrelerle ilişkili proteinler (s100β, glial fibriller asidik protein), nöronal hücrelerle ilişkili proteinler (nöron spesific enolaz, heart fatty acid binding protein, myelin basic protein), hemostatic biobelirteçler (von Wiilebrand faktör, D-dimer, fibrinojen, fibronektin), inflammatuvar biyobelirteçler (CRP, adezyon molekülleri, matrix metalloproteinleri, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2, sitokinler), oksidatif stres belirteçleri,

apoptotic pathway belirteçleri ve neroendokrin belirteçler (caspaz-3) (61-65). Bu örneklerin iskemik inme ile ilişkileri farklı açılardan çalışılmıştır. Sadece adı geçen biyobelirteçler dışında çeşitli mikroRNA molekülleri de araştırma konusu olmuştur (66, 67). Biyobelirteçler sadece kanda çalışılan moleküller ile de sınırlı değildir. BOS ve saliva örneklerinden çalışılan moleküller de bulunmaktadır (68, 69). Ancak tüm bu küresel çabaya rağmen evrensel ve klinik pratiğe geçebilen bir biyobelirtece henüz ulaşılamamıştır. Günümüze kadar ulaşılamamış olması eş zamanlı süregelen ve gelecekte yapılacak çalışmalar için bir umutsuzluk yerine bilimsel tartışmalar için oluşturacağı zemin sebebiyle kıymetini korumaktadır.

Neurogranin neokorteks, amygdala, caudat çekirdeği, putamen ve hipokampüste eksprese olan postsinaptik bir proteindir (70). İnsan beyninde kortikal alanlarda ve serebral korteksin II-IV. katmanlarında bulunmaktadır (71). Bu yüzden de Ng'yi beyin dokusuna özgü bir molekül olarak tanımlamak yanlış olmayacaktır. Neurogranin calmodulinin kullanılabilirliğini düzenleyen ana postsinaptik proteindir ve kalsiyum olmadığı durumlarda calmoduline bağlanır. Calmodulin, kalsiyum iyonlarına bağlanma kabiliyeti ile hücre büyümesi, gen ekspresyonu, hücresel motilite, protein fosforilasyon-defosforilasyon kaskatları, iyon transportu, kalsiyum transportu, hücre iskeleti fonksiyonu, nörotransmitter ve hormon etkilerini düzenler (40, 41). Neurogranin küçük ve düşük ağırlığa bir protein (7.5kD) olduğundan hasar görmüş kan beyin bariyerinden kolaylıkla geçebilmektedir (72, 73). Bu nedenle santral sinir sistemini (SSS) ilgilendiren hastalıklarda BOS sıvısında ve venöz kan örneklemlerinde tespit edilebileceği hipotezlerine dayanan çalışmalar literatürdeki başlıca örnekleri oluşturur. Yapılan bir hayvan çalışmasında Ng'nin endotelyal nitrik oksit (eNOS) ve endotel aktivasyonu üzerine etkileri gösterilmiştir (74). Daha önce belirtildiği gibi Ng'nin SSS postsinaptik bir protein olmasından dolayı şu ana kadar sinir sistemi dışındaki sistemlerde ekstra-serebral bir orijini işaret eden herhangi bir rapora yaptığımız literatür taramasında rastlanmamıştır.

Post-sinaptik bir protein olan nörogranin, uzun süreli güçlenme ve öğrenmede rolü olması nedeniyle literatürte biomarker olarak en sık Alzheimer hastalığında düzeyleri ölçülmüştür. Alzheimer hastalığına yönelik yapılan bu çalışmalarda serum düzeyinden ziyade BOS'ta bulunan C-terminal (trunc P75) kısmına yöneliktir. Bu çalışmaların çoğu BOS Ng düzeyinin Alzheimer hastalarında arttığını gösterse de Alzheimer hastalığında kullanılan

biyobelirteçlerden bağımsız olarak bellek performansı ile önemli ilişkisini saptayan çalışmalar da vardır (75, 76). Yine BOS Ng düzeyinin Alzheimer hastalarında artmadığını gösteren örnekler de göze çarpmaktadır (77, 78). Parkinson hastalığının motor semptomları dışında kalan depresyon, bilişsel bozukluk, psikoz ve uyku bozukluğu gibi semptomlarını da içeren nörodejeneratif bir hastalık olması nedeniyle yapılan araştırmalarda BOS Ng düzeylerinde artış tespit edilmişse de bir biyobelirteç olmaktan ziyade bilişsel bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (79). Bununla beraber yapılan bazı çalışmalarda BOS'ta düşük Ng seviyeleri tespit edilmiş ve Ng ile hastalığın klinik ilerlemesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır (80, 81). Nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki bu mekanizmalar nedeniyle Huntington hastalığında BOS Ng düzeyleri ölçülmüş fakat hastalık ile BOS Ng düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (82). Beynin bir başka nörodejeneratif hastalığı olan Creutzfeldt-Jakob hastalığında BOS Ng düzeylerini ölçen çok az sayıda çalışma olmakla beraber bu çalışmalarda hastalık ile BOS Ng düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (83, 84). Majör depresyon tedavisinde kullanılan Elektrokonvülsif tedavinin (ECT) nörojenezi ve nöral plastisiteyi kolaylaştırmasındaki etkisinden dolayı Ng plastisite üzerindeki etkileri göz önüne alınarak ECT uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası BOS Ng konsatrasyonlarını değerlendiren bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrasında BOS Ng konsantrasyonlarında bir farklılık saptanmamıştır (85). Buna karşın Alzheimer hastalığı ve bu hastalığa bağlı gelişen depresyon tanısı almış hastalarda BOS Ng düzeyinde azalma saptanmıştır (86). Bilişsel bozukluklar üzerine etkisi kısıtlı çalışmalarda psikoz ve şizofreni hastaları üzerinde de çalışılsa da BOS Ng düzeyleri ve psikoz arasında herhangi bir ilişkiyi tespit eden çalışma literatür taramamızda mevcut değildir (87, 88).

Yaptığımız bu çalışmada serum Ng düzeyleri ile enfarkt hacmi, morbidite ve mortalite arasında bir ilişki saptamadık. Bunun sebebi çalışma grubumuzun temsil ettiği örneklemin küçük olması veya Ng molekülünün kendi özelliklerinden kaynaklanabilir. Bu konuda yapılmış mevcut çalışmaların kısıtlı olması daha fazla araştırmayı gerektirmekte olup yaptığımız literatür taramalarında Aİİ ile ilgili diğer biyobelirteçlerde bu ilişkiyi araştırdık. İnme başlangıcından 48-72 saat sonra C-reaktif protein (CRP) ve matris metalloproteinaz 9 (MMP-9) ölçümünün, taburculuktaki NIH inme skalasına göre iskemik inmenin şiddeti ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (89). Bununla beraber inme şiddeti ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme lezyon hacmi arasındaki klinik difüzyon uyumsuzluğu görülen vakalarda yapılan bir çalışmada interlökin-10, tümör nekroz faktörü-a ve glutamat seviyelerinde yükseklik ve

nörona özgü enolaz, interlökin-6 ve aktif matris MMP-9 düzeylerinde düşüklük saptanmıştır (90).

Neurograninin acil tıp literatüründeki yeri göz önüne alındığında çok irdelenmiş ya da tanınmış bir molekül olmadığı görülmektedir. Olan birkaç çalışma ise son on yıllık zaman diliminde gerçekleşmiştir. Mevcut bu örnekler incelendiğinde travmatik beyin hasarı, karbonmonoksit zehirlenmesi ve Aİİ durumlarının ele alındığı görülmektedir. NG'nin SSS'ye özgü bir molekül olduğu düşünüldüğünde test edilmiş hipotezler için uygun çalışma popülasyonu olduğu aşikardır. Ancak bu çalışmalar bu konularda neredeyse tek örneklerdir. Bulunan sonuçları tekrar sınayacak ve karşılaştırma yapmaya izin veren başka benzer örnekleri yoktur. Bu dğrultuda çalışmamıza en benzerlik gösteren örnek De Vos ve ark. (91) tarafından 2017 yılında gerçekleştirilmiştir. Yazarlar Aİİ hastalarının hem BOS hem de plazmalarındaki Ng düzeylerini incelemiş ancak bir kontrol grubu ile karşılaştırmamışlardır. Bu yüzden de çalışmamız Aİİ grubunda gerçekleşen ilk vaka-kontrol desenli Ng analizini sunmaktadır. De Vos ve ark. çalışmalarında plazma Ng düzeyinin inme şiddeti ve uzun dönem sonlanımı ile korelasyon göstermediğini raporlamışlardır. Anlamlı korelasyon sadece inme vakalarındaki iskemik enfarkt hacminde gözlemlenmiştir. Benzer şekilde BOS Ng düzeyi de enfarkt hacmi büyük olan hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu yüzden de Ng kadar serebral iskemi hacmi ile ilintili de olsa potansiyel bir biyobelirteç olmaktan uzak olduğu kanısına varmışlardır. Ancak tanısal potansiyelini değerlendiren bir çalışma deseni olmadığından ve kontrol grubu ile karşılaştırma sunamaması ciddi kısıtlılıklar yaratmaktadır. Beyin hasarına neden olabilen akut hadiselerde Ng düzeylerini inceleyen başka bir çalışmada ise Yang ve ark. (92) travmatik beyin hasarı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek serum Ng düzeyleri tespit etmiştir. Bu sonuca varırken kendilerinin geliştirdikleri özel bir sandviç ELISA yöntemi ile serum Ng düzeyini kantitatif olarak ölçmeyi başarmış, ELISA yöntem validasyonu sonrasında travmatik beyin hasarlı hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Bu sırada De Vos ve ark.'nın aksine katılımcıların serum numunelerini kullanmışlardır (91, 92). Ancak travmatik-kontrol grubu arasındaki istatistiksel farklılaşmaya intrakraniyal hemorajisi olan travmatik beyin hasarlı alt grupta ulaşamamışlardır. Ülkemizde yapılan ve 2021 yılında gerçekleşen bir çalışmada ise karbonmonoksit zehirlenmesi vakalarında serum Ng düzeyinin erken beyin hasarınını göstermedeki potansiyeli değerlendirilmiştir (93). Bu amaçla akut karbonmonoksit maruziyeti geçiren ve hafif nörolojik semptomları olan hasta grubu sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmış ve sonucunda hasta

grubunda yüksek Ng düzeyleri tespit edilmiştir. Belirttiğimiz bu kısıtlı literatür örnekleri dışında ülkemizde yakın zamanda gerçekleştirilmiş iki acil tıp uzmanlık tezinde de Ng molekülü çalışılmıştır. Bu tezlerin birincisinde akut spontan intrakranial hemoraji hastalarında serum Ng düzeyleri değerlendirilmiş olup, serum Ng düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiş ve intrakranial hemoraji tanısında kullanılabilir bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir (94). Bir diğer çalışmada SSS enfeksiyonu olan hastalarda serum Ng düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandığı ve SSS enfeksiyonlarını öngörmede faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (95).

Çalışmamızda akut dönem olarak atfedilen ilk 24 saatte başvuran Aİİ hastalarının tanısında serum Ng düzeyinin başarılı bir performansa sahip olduğunu görürken, Aİİ'nin hiperakut dönemi olan ilk 6 saatinde ilk 24 saate göre daha da yüksek olduğunu gördük. Aİİ tanı koyulma sürecindeki gecikmelerin morbidite ve mortalite ile direk ilişkili olduğunu ve bu erken döende Aİİ'ye özgü tedavi seçeneklerine ulaşımı kolaylaştırabileceği göz önüne alındığında serum Ng düzeyi tespitinin önemi çok daha önemli bir noktaya gelmektedir. Akut iskemik inme hastalarında trombolitik tedavinin uygulanabildiği ilk 4.5 saat içerisindeki hasta grubunda serum Ng düzeyinin tanısal performansının ise 6. saat performansına benzer şekilde başarılı olması ileri doğrulama çalışmaları için ümit vaad etmektedir.

5.1 Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri hasta ve kontrol grubunun az olmasıdır. Daha fazla hasta ve kontrol grubu katılımcısı ile yapılacak çalışmaların acil servise nörolojik şikayetlerle başvurup iskemik inme ayrımı yapılması gereken hastalarda tanı oranını arttırabileceği görüşümüzü destekleyeceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız tek merkezde yürütüldüğü için sonuçların toplum genelini kapsayıp kapsamadığı bilinmemektedir. Gene tek merkezli ve Türkiye kökenli bir çalışma olmasından dolayı ırksal ve coğrafi farklılaşmalar konusunda herhangi bir yargıya varmak mümkün değildir. Neurogranin molekülü için net bir ideal örneklem şekli ortaya konmamıştır. Çalışmamamızda antekübital alandan alınan venöz kan numuneleri serum içeriği kullanılmış, dahil edilen hastalardan BOS Ng düzeyi bakılamaması nedeniyle serum Ng düzeyleriyle kıyaslama yapılamamıştır. Bu hasta grubunda

yapılan karşılaştırmalı ilk çalışma olması nedeniyle de literatür ile uyumluluğu hakkında yorum yapmak mümkün değildir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

İskemik inme tanı süreci ile klinisyenler için zamana karşı yarışma zorunda oldukları zorlu bir mücadele olmaya devam etmektedir. Hasta ve hekim boyutunun dışında, hastaların tanı amaçlı görüntüleme maliyetleri, orta-uzun vadede sebebiyet vereceği morbidite ve mortaliteden dolayı iş gücü kaybı ve rehabilitasyon harcamaları hem bireysel hem de ülke boyutunda ekonomik kayıplar olarak kendisini göstermektedir. Çalışmamızda Aİİ tanılı hastalarda serum Ng düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında serum Ng iskemik inme tanısında ilk 24 saatte yararlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Özellikle ilk 6 saat içerisindeki Aİİ tanısı için çok daha iyi bir performans sergilemektedir. Ancak prognostik olarak serebral iskemi hacmi, morbidite ya da mortalite ile korelasyon göstermemektedir. Güncel literatür taramaları sonucunda, Aİİ hasta grubunda gerçekleşen çalışmamızın serum Ng düzeyinin kontrol grubu ile kıyaslamalı olarak değerlendirmesi bakımından öncül bir örnek olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle BT ve MR tetkiklerinin yapılamayacağı hastalar için alternatif bir tanı yöntemi olabileceği gibi, biyobelirteç olarak validasyonunun yapılıp yaygınlaştırılması halinde görüntüleme bağımlı tanı şeklini bile değiştirebilecek potansiyel barındırmaktadır. Hasta ve klinisyen için sağlayabileceği avantajların yanında sağlık harcamalarının azaltılması ile ülke ekonomisine yansıyabilecek iyileştirmeler ile ilişkilendirilebilir. Bu konuda yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalar gerçek potansiyelini daha net ortaya koyacaktır.

ÖZET

AMAÇ VE HİPOTEZ: Modern tıbtaki tüm gelişmelere rağmen inme tüm dünyada ciddi bir sakatlık ve ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. İskemik inme sık görülen tipidir. Neurogranin (Ng) beyinde, özellikle dendritlerdeki dikensi çıkıntılarda eksprese edilen postsinaptik bir proteindir. Kısıtlı literatür örnekleri akut santral sinir sistemi hasarı durumlarında istatistiksel olarak Ng düzeyinin değiştiğini göstermektedir. İlişkili çalışmalarda ise Aİİ yeterince incelenmemiştir. Bu çalışma ile Aİİ hastalarında serum Ng düzeyinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olarak klinik kullanımını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran ve Aİİ tanısı alan 86 hasta ve 55 kontrol katılımcısından oluşmaktadır. Serum Ng düzeyleri ELISA tekniği kullanılarak hesaplandı ve gruplar arası veriler karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri < 0.05 kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 86 Aİİ hastası ve 55 kontrol olmak üzere toplamda 141 katılımcı dâhil edildi. Çalışma grubunda bulunan hastaların %48,8'si (n = 42) erkek, % 51,2'si (n = 44) kadın olup kontrol grubunun %41,8'i (n = 23) erkek iken, %58,2'si (n = 32) kadındı. Hasta grubunda yaş ortalaması 69,15 ± 11,86, kontrol grubunda 61,24 ± 9,87 idi. Hasta grubu ve kontrol grubu cinsiyet, yaş ve eşlik eden kronik hastalıklar bakımından istatistiksel olarak benzerdi. Hasta grubunun serum Ng düzeyi ortalama 155,38 ± 51,47 ng/mL iken, kontrol grubunun serum Ng düzeyi 104,45 ± 56,47 ng/mL olarak saptanmış olup, istatiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p < 0.001). Aİİ'nin ilk 24 saatlik akut dönem tanısı için ideal serum Ng cut-off değeri ROC analizi ile 122,92 ng/mL (AUC:0.717, Sen:%66,3, Spe:%65,5) olarak tespit edildi. Aİİ'nin hiperakut dönemi ilk 6 saat içinde olduğu tespit edilen 25 hastanın serum Ng düzeyi 183,35 ± 36,15 ng/mL olarak ölçülürken, 6-24 saat arasında başvuran hasta sayısı 61, serum Ng düzeyi ise 143,92 ± 52,64 ng/mL olarak tespit edildi. İskemik inme başlangıcından itibaren ilk 6 saatin içerisinde başvuran 25 hasta için serum Ng cut-off değeri ROC analizi ile 160,13 ng/mL (AUC:0.868, Sen:%84,0, Spe:%83,6) olarak tespit edildi. Trombolitik tedavi adayları için uygun pencere olan ilk 4.5 saatte başvuran 19 hastanın ise serum Ng düzeyi 186,78 ± 38,00 ng/mL bulunurken, Ng düzeyinin tanısal performansının ilk 6 saat için olan performansı ile benzer olduğu görüldü (AUC:0.874). Ancak serum neurogranin düzeylerinin akut iskemik inmede iskemik enfarkt hacmi, 6-aylık modifiye

Rankin Skalası skoru ve 6-aylık mortalite ile korele olmadığı görüldü (sırasıyla p = 0.218, 0.893 ve 0.585).

SONUÇ: Bu çalışma akut iskemik inme hastalarının serum Ng düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırarak tanısal ve prognostik klinik kullanımını değerlendiren ilk çalışmadır. Akut iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre serum Ng düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Serum Ng düzeyi akut iskemik inme tanısını öngörmede oldukça başarılıdır. Ancak iskemik enfarkt hacmi ile uzun dönem morbidite ve mortalite açısından yararı gösterilemedi.

Anahtar Kelimeler: Akut İskemik İnme, Neurogranin, Biyobelirteç

ABSTRACT

OBJECTIVE AND HYPOTHESIS: Despite all the developments in modern medicine, stroke continues to be a serious cause of disability and death all over the world. Ischemic stroke is the most common type. Neurogranin (Ng) is a postsynaptic protein expressed in the brain, particularly in spinous ridges in dendrites. Limited literature reports show that Ng level changes statistically in cases of acute central nervous system injury. Acute ischemic stroke (AIS) has not been adequately studied among the regarding studies. In this study, we aimed to evaluate the clinical use of Ng as a diagnostic and prognostic biomarker by comparing serum Ng levels in AIS patients with healthy individuals.

METHODS: The study consisted of 86 patients who admitted to Yozgat Bozok University Emergency Department and were diagnosed with AIS, and 55 control participants. Serum Ng levels were measured with ELISA technique and data between groups were compared. A p value < 0.05 was considered for statistical significance.

RESULTS: A total of 141 participants, 86 of whom were AIS patients and 55 controls, were included in the study. While 48.8% (n = 42) of the patients in the study group were male, 51.2% (n = 44) were female, 41.8% (n = 23) of the control group was male, while 58.2% of which (n = 32) were women. The mean age was 69.15 ± 11.86 in the patient group and 61.24 ± 9.87 in the control group. The patient group and control group were statistically similar in terms of gender, age and comorbid chronic diseases. While the mean serum Ng level of the patient group was 155.38 ± 51.47 ng/mL, the serum Ng level of the control group was 104.45 ± 56.47 ng/mL, with a statistically significant difference (p < 0.001). The ideal serum Ng cut-off value for the first 24-hour acute period diagnosis of AIS was determined as 122.92 ng/mL (AUC: 0.717, Sen: 66.3%, Spe: 65.5%) by ROC analysis. The serum Ng level of 25 patients who were in hyperacute phase of AIS within the first 6 hours was measured as 183.35 ± 36.15 ng/mL, while the number of patients admitted between 6-24 hours was 61, and the serum Ng level was 143.92 ± 52 ng/mL. The serum Ng cut-off value for 25 patients admitted within the first 6 hours from the onset of ischemic stroke was determined as 160.13 ng/mL (AUC:0.868, Sen:84.0%, Spe:83.6%) by ROC analysis. While the serum Ng level of 19 patients who admitted during the first 4.5 hours, which is the appropriate window for thrombolytic therapy candidates, was found to be 186.78 ± 38.00 ng/mL, The diagnostic performance of the Ng level was found to be similar to the performance for the first 6 hours (AUC: 0.874). However,

serum neurogranin levels were not found to be correlated with ischemic infarct volume, 6-month modified Rankin Scale score, and 6-month mortality in acute ischemic stroke (p = 0.218, 0.893, and 0.585, respectively).

CONCLUSION: This is the first study to evaluate the diagnostic and prognostic clinical use of acute ischemic stroke patients by comparing serum Ng levels with the control group. Serum Ng level was found to be significantly higher in acute ischemic stroke patients compared to the controls. Serum Ng level is quite successful in predicting the diagnosis of acute ischemic stroke. However, its benefit in terms of ischemic infarct volume and long-term morbidity and mortality could not be demonstrated.

Keywords: Acute Ischemic Stroke, Neurogranin, Biomarker

7. KAYNAKÇA

1. Weinberger J. Stroke. 2nd, Pennsylvania; Handbooks in Health Care Co., 2002.
2. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Epidemiyoloji. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:1-4
3. de Arrieta, C. M., Morte, B., Coloma, A., & Bernal, J. (1999). The human RC3 gene homolog, NRGN contains a thyroid hormone-responsive element located in the first intron. Endocrinology, 140(1), 335-343
4. Karatas A, et al. Assessment of the circle of Willis with cranial tomography angiography. Med Sci Monitor. 2015;21:2647–2652. doi: 10.12659/MSM.894322.
5. Operative Neurosurgery [Internet]. Circle of Willis (COW); c2022 [cited 2022 Jan 25]. Erişim adresi: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html#electronic.
6. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Patogenez. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:19-35
7. Lee R.H.C., Lee M.H.H., Wu C.Y.C., Couto E.S.A., Possoit H.E., Hsieh T.H., Minagar A., Lin H.W. Cerebral ischemia and neuroregeneration. Neural. Regen. Res. 2018;13:373–385. doi: 10.4103/1673-5374.228711.
8. Puyal J, Ginet V, Clarke PG. Multiple interacting cell death mechanisms in the mediation of excitotoxicity and ischemic brain damage: a challenge for neuroprotection. Prog Neurobiol. 2013;105:24–48.
9. Fishman RA. Brain edema. N Engl J Med. 1975 Oct 2;293(14):706-11
10. Rothman S. Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. J Neurosci, 1984; 4: 1884.
11. Muir KW, Less KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. Stroke, 1995; 26: 503.
12. Siejko BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II, Mechanisms of damage and treatment. J Neurosurg, 1992; 77:337.
13. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Klinik yaklaşım ve sınıflama. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:61-73.
14. Utku U, Çelik Y. Strokta Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Serebrovasküler Hastalıklar, Edt. Balkan S. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005. 57-71.
15. Mathew, Thomas et al. “COVID-19-related strokes are associated with increased mortality and morbidity: A multicenter comparative study from Bengaluru, South India.” International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society vol. 16,4 (2021): 429-436. doi:10.1177/1747493020968236
16. Caplan L. R. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. 3rd. Woburn, England: 2000.
17. Johnston S. C., Mendis S., Mathers C. D. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. The Lancet Neurology. 2009;8(4):345–354.
18. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood

pressure: the JNC 7 report. The Journal of the American Medical Association. 2003;289(19):2560–2572.
19. O'Donnell M. J., Denis X., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. The Lancet. 2010;376(9735):112–123.
20. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995 Dec 14;333(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
21. Mendes PD, Maciel MS, Brandão MV, Rozental-Fernandes PC, Esperidião-Antonio V, Kodaira SK, et al. Distúrbios da consciência humana – Parte 2 de 3: a abordagem dos enfermos em coma. Rev Neurocienc. 2012;20(4):576–583.
22. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. Scottish Medical Journal. 1957;2(5):200-215. doi:10.1177/003693305700200504
23. Foo CC, Loan JJM, Brennan PM. The Relationship of the FOUR Score to Patient Outcome: A Systematic Review. J Neurotrauma. 2019;36(17):2469-2483. doi:10.1089/neu.2018.6243
24. Rittenberger JC, Raina K, Holm MB, Kim YJ, Callaway CW. Association between Cerebral Performance Category, Modified Rankin Scale, and discharge disposition after cardiac arrest. Resuscitation. 2011;82(8):1036-1040. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.03.034
25. Brott T, Adams HP, Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989;20:864–870. doi: 10.1161/01.str.20.7.864.
26. Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Lancet. 2000;355:1670–1674
27. Salazar, A. J., Useche, N., Granja, M., Bermúdez, S., Morillo, A. J., Torres, O., Rueda, N., & Ropero, B. (2021). Reliability and accuracy of individual Alberta Stroke Program Early CT Score regions using a medical and a smartphone reading system in a telestroke network. Journal of telemedicine and telecare, 27(7), 436–443. https://doi.org/10.1177/1357633X19881863
28. Kamalian S, Lev MH. Stroke Imaging. Radiol Clin North Am. 2019 Jul;57(4):717-732. doi: 10.1016/j.rcl.2019.02.001. Epub 2019 Apr 8. PMID: 31076028.
29. Wintermark, M, Sanelli, PC, Albers, GW, Bello, JA, Derdeyn, CP, Hetts, SW, Johnson, MH, Kidwell, CS, Lev, MH, Liebeskind, DS, Rowley, HA, Schaefer, PW, Sunshine, JL, Zaharchuk, G & Meltzer, CC 2013, 'Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of NeuroInterventional Surgery', Journal of the American College of Radiology, vol. 10, no. 11, pp. 828-832. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2013.06.019
30. Kidwell, CS & Chalela, JA & Saver, Jeffrey & Hill, Michael & Demchuk, Andrew & Butman, John & Warach, Steven. (2005). Comparison of MRI and CT for Detection of

Acute Intracerebral Hemorrhage—Reply. JAMA The Journal of the American Medical Association. 293. 550-551. 10.1001/jama.293.5.550-b.
31. Gómez-Mariño R, André C, Novis SA. Volumetric determination of cerebral infarction in the acute phase using skull computed tomography without contrast: comparative study of 3 methods. Arq Neuropsiquiatr 2001;59:380–83
32. İnme tanı ve tedavi klavuzu. Editörler: Uzuner N, Kutluk K, Balkan S.http://www.bdhd.org.tr/wp-content/uploads/2016/04/%C4%B0nme-Tan%C4%B1-veTedavi-K%C4%B1lavuzu.pdf Erişim Tarihi Ocak 2019
33. Sarıbaş O,Topçuoğlu MA, Arsava EM. Akut İskemik İnmelerde Tedavi Yaklaşımları. In: Balkan S (edt). Serebrovasküler Hastalıklar Güneş Kitapevi, Antalya, 2005: 289-311.
34. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333:1581-1587.
35. J. Emberson, K.R. Lees, P. Lyden, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet Lond. Engl., 384 (9958) (2014), pp. 1929-1935, 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
36. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-962.
37. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC; THALES Steering Committee and Investigators*. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. Stroke. 2020 Dec;51(12):3504-3513.
38. Işıkay CT, Mutluer N. Strok Komplikasyonları. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 345-361.
39. Watson JB, Battenberg EF, Wong KK, Bloom FE, Sutcliffe JGJ Neurosci Res. 1990 Ağustos; 26(4):397-408.
40. Mulkey, R. M., Endo, S., Shenolikar, S., & Malenka, R. C. (1994). Involvement of a calcineurin/inhibitor-1 phosphatase cascade in hippocampal long-term depression. Nature, 369(6480), 486.
41. Youn, H. D., Sun, L., Prywes, R., & Liu, J. O. (1999). Apoptosis of T cells mediated by Ca2+- induced release of the transcription factor MEF2. Science, 286(5440), 790-793.
42. Persechini, A., & Stemmer, P. M. (2002). Calmodulin is a limiting factor in the cell. Trends in cardiovascular medicine, 12(1), 32-37.
43. Wang, J. H., & Kelly, P. T. (1995). Postsynaptic injection of CA2+/CaM induces synaptic potentiation requiring CaMKII and PKC activity. Neuron, 15(2), 443-452.

44. Gerendasy, D. (1999). Homeostatic tuning of Ca2+ signal transduction by members of the calpacitin protein family. Journal of neuroscience research, 58(1), 107- 119.
45. Gerendasy, D. D., & Sutcliffe, J. G. (1997). RC3/neurogranin, a postsynaptic calpacitin for setting the response threshold to calcium influxes. Molecular neurobiology, 15(2), 131-163.
46. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996: incidence and 30-day case-fatality rate Stroke, 28 (1997), pp. 2180-2184.
47. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Lai N, Hankey GJ, Burvill PW, Anderson CS Trends in the Incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, western Australia Stroke, 30 (1999), pp. 2105-2111.
48. Mihalka L, Smolanka V, Bulecza B, Mulesa S, Bereczki D A population study of stroke in West Ukraine: incidence, stroke services, and 30-day case fatality Stroke, 32 (2001), pp. 2227-2231
49. Xu W, Zhang X, Chen H, Zhao Z, Zhu M. Prevalence and outcome of young stroke patients with middle cerebral artery stenosis. BMC Neurol. 2021;21(1):99. Published 2021 Mar 4. doi:10.1186/s12883-021-02125-8.
50. Vemmos, K N., et al. "Stroke Incidence and Case Fatality in Southern Greece: the Arcadia Stroke Registry." Stroke, vol. 30, no. 2, 1999, pp. 363-70.
51. Opoku S, Eliason C, Akpalu A. Why Me?: A Qualitative Study on the Experiences of Young Stroke Survivors in the Accra Metropolis of Ghana, West Africa. J Patient Exp. 2020;7(6):1788-1796. doi:10.1177/2374373520967505
52. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. Stroke. 2003;34(1):122–126.
53. Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. BMJ Glob Health. 2017;2(2):e000298.
54. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. The Lancet. Neurology. 2003 Jan;2(1):43-53. DOI: 10.1016/s1474-4422(03)00266-7. PMID: 12849300.
55. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. Neurol Clin. 2008;26(4):871–895, vii.
56. Proposal for the Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases and Protocol (MONICA Project). Geneva, Switzerland: World Health Organization, Cardiovascular Disease Unit; 1983.
57. Singer J, Gustafson D, Cummings C, et al. Independent ischemic stroke risk factors in older Americans: a systematic review. Aging (Albany NY). 2019;11(10):3392-3407. doi:10.18632/aging.101987

58. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One.
59. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;355:i5953.
60. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation. 2006;113:2335–2362.
61. Makris, K., Haliassos, A., Chondrogianni, M., & Tsivgoulis, G. (2018). Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 55(5), 294–328.).
62. Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G, et al. Serum S-100 beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. Brain Res. 2002;940:102–104.
63. Luger S, Witsch J, Dietz A, et al. Glial Fibrillary acidic protein serum levels distinguish between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in the early phase of stroke. Clin Chem. 2017;63:377–385.
64. Kelly PJ, Morrow JD, Ning M, et al. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke: the Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) study. Stroke. 2008;39:100–104.
65. Lu, Guanfeng, et al. "Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke." International Journal of Neuroscience 128.1 (2018): 79-89.
66. Huang S, Lv Z, Guo Y, et al. Identification of Blood Let-7e-5p as a Biomarker for Ischemic Stroke. PLoS One. 2016;11(10):e0163951. Published 2016 Oct 24. doi:10.1371/journal.pone.0163951
67. Peng G, Yuan Y, Wu S, He F, Hu Y, Luo B. MicroRNA let-7e Is a Potential Circulating Biomarker of Acute Stage Ischemic Stroke. Transl Stroke Res. 2015; 6: 437–445. 10.1007/s12975-015-0422-x
68. Maciejczyk M, Mil KM, Gerreth P, Hojan K, Zalewska A, Gerreth K. Salivary cytokine profile in patients with ischemic stroke. Sci Rep. 2021;11(1):17185. Published 2021 Aug 25. doi:10.1038/s41598-021-96739-0
69. Maciejczyk M, Bielas M, Zalewska A, Gerreth K. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Stroke Patients: From Basic Research to Clinical Practice. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:5545330. Published 2021 Apr 7. doi:10.1155/2021/5545330
70. Represa, A., Deloulme, J. C., Sensenbrenner, M., Ben-Ari, Y., & Baudier, J. (1990). Neurogranin: immunocytochemical localization of a brain-specific protein kinase C substrate. Journal of Neuroscience, 10(12), 3782-3792.
71. Chang JW, Schumacher E, Coulter PM, Vinters HV, Watson JB. Dendritic translocation of RC3/neurogranin mRNA in normal aging, Alzheimer disease and fronto-temporal dementia. J Neuropathol Exp Neurol. 1997;56:1105–18
72. Baudier J, Deloulme J, Van Dorsselaer A, Black D, Matthes H. Purification and characterization of a brain-specific protein kinase C substrate, neurogranin (p17).

Identification of a consensus amino acid sequence between neurogranin and neuromodulin (GAP43) that corresponds to the protein kinase C phosphorylation site and the calmodulin-binding domain. J Biol Chem. 1991;266:229–37.
73. Deloulme JC, Sensenbrenner M, Baudier J. A rapid purification method for neurogranin, a brain specific calmodulin-binding protein kinase C substrate. FEBS Lett. 1991;282:183–8
74. Cheriyan VT, Alfaidi M, Jorgensen AN, et al. Neurogranin regulates eNOS function and endothelial activation. Redox Biol. 2020;34:101487. doi:10.1016/j.redox.2020.101487
75. De Vos A, Struyfs H, Jacobs D, et al. The Cerebrospinal Fluid Neurogranin/BACE1 Ratio is a Potential Correlate of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2016;53(4):1523-1538. doi:10.3233/JAD-160227
76. Casaletto KB, Elahi FM, Bettcher BM, et al. Neurogranin, a synaptic protein, is associated with memory independent of Alzheimer biomarkers. Neurology. 2017;89(17):1782-1788. doi:10.1212/WNL.0000000000004569
77. Thordardottir S, Almkvist O, Johansson C, Zetterberg H, Blennow K, Graff C. Cerebrospinal Fluid YKL-40 and Neurogranin in Familial Alzheimer's Disease: A Pilot Study. J Alzheimers Dis. 2020;76(3):941-953. doi:10.3233/JAD-191261
78. Kvartsberg, Hlin, et al. "Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease." Alzheimer's & Dementia 11.10 (2015): 1180-1190.
79. Bereczki, E., Bogstedt, A., Höglund, K. et al. Synaptic proteins in CSF relate to Parkinson’s disease stage markers. npj Parkinson's Disease 3, 7 (2017). https://doi.org/10.1038/s41531-017-0008-2
80. Selnes P., Stav A. L., Johansen K. K., Bjornerud A., Coello C., Auning E., et al. (2017). Impaired synaptic function is linked to cognition in Parkinson’s disease. Ann. Clin. Transl. Neurol. 4 700–713. 10.1002/acn3.446
81. Hall S., Janelidze S., Zetterberg H., Brix B., Mattsson N., Surova Y., et al. (2020). Cerebrospinal fluid levels of neurogranin in Parkinsonian disorders. Mov. Disord. 35 513–518. 10.1002/mds.27950
82. Byrne, L.M., Rodrigues, F.B., Johnson, E.B. et al. Cerebrospinal fluid neurogranin and TREM2 in Huntington’s disease. Sci Rep 8, 4260 (2018). https://doi.org/10.1038/s41598-018-21788-x
83. CSF neurogranin as a neuronal damage marker in CJD: a comparative study with AD. Blennow K, Diaz-Lucena D, Zetterberg H, Villar-Pique A, Karch A, Vidal E, Hermann P, Schmitz M, Ferrer Abizanda I, Zerr I, Llorens F J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Aug; 90(8):846-853.
84. Antonell A., Tort-Merino A., Rios J., Balasa M., Borrego-Ecija S., Auge J. M., et al. (2020). Synaptic, axonal damage and inflammatory cerebrospinal fluid biomarkers in neurodegenerative dementias. Alzheimers Dement. 16 262–272. 10.1016/j.jalz.2019.09.001

85. Kranaster L., Blennow K., Zetterberg H., Sartorius A. (2017). Electroconvulsive therapy does not alter the synaptic protein neurogranin in the cerebrospinal fluid of patients with major depression. J. Neural. Transm. 124 1641–1645. 10.1007/s00702-017-1802-z
86. Sanfilippo C, Forlenza O, Zetterberg H, Blennow K (2016) Increased neurogranin concentrations in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment due to AD. J Neural Transm (Vienna) 123(12):1443–1447. doi:10.1007/s00702-016-1597-3
87. Santillo A. F., Lundgren S., Xu C., Orhan F., Fatouros-Bergman H., Blennow K., et al. (2019). Neurogranin as a potential synaptic marker in the cerebrospinal fluid of patients with a first episode psychosis. Schizophr. Res. 208 490–492. 10.1016/j.schres.2019.01.010
88. Broadbelt K., Ramprasaud A., Jones L. B. (2006). Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. Schizophr. Res. 87 6–14. 10.1016/j.schres.2006.04.028
89. Surjawan, Yenny, et al. "C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 are associated with outcome of ischemic stroke." The Indonesian Biomedical Journal 4.3 (2012): 157-63.
90. Rodríguez-Yáñez, Manuel, et al. "Early biomarkers of clinical–diffusion mismatch in acute ischemic stroke." Stroke 42.10 (2011): 2813-2818.
91. Neurogranin and tau in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic stroke. De Vos A, Bjerke M, Brouns R, De Roeck N, Jacobs D, Van den Abbeele L, Guldolf K, Zetterberg H, Blennow K, Engelborghs S, Vanmechelen EBMC Neurol. 2017 Aug 30;17(1):170.
92. Yang J, Korley FK, Dai M, Everett AD. Serum neurogranin measurement as a biomarker of acute traumatic brain injury. Clin Biochem. 2015;48(13-14):843-848. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.05.015
93. Yeşilyurt, Ö., Cömertpay, E., Vural, S., Eroğlu, O., Badem, N. D., Çankaya, İ., & Bilgili, Y. K. (2021). The diagnostic value of neurogranin in patients with carbon monoxide poisoning: Can it show early neurological damage?. The American Journal of Emergency Medicine, 50, 191-195.
94. Kırat Es A. Akut spontan intrakranial hemoraji hastalarında serum neurogranin seviyelerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Kliniği, 2019
95. Bektaş Cantürk I. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu hastalarında serum neurogranin seviyelerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Kliniği, 2019