T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSE AKUT İSKEMİK İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA NEUROGRANİN VE GFAP SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Armanguli Tabigat

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSE AKUT İSKEMİK İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA NEUROGRANİN VE GFAP SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Armanguli Tabigat

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Asım Kalkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... Error! Bookmark not defined.

İÇİNDEKİLER ..... **i**

KISALTMALAR ..... **iii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **v**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. SEREBRAL KAN AKIMININ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ 3
2.1.1. Serebral Kan Akımının Anatomisi 3
2.1.2. Serebral Kan Akımının Fizyolojisi 5
2.1.3. Serebral İskemi Patofizyolojisi 7

2.2. İNME 8
2.2.1. İnmenin Tanımı 8
2.2.2. İnmenin Epidemiyolojisi 9
2.2.3. İskemik İnme 10
2.2.4. İskemik Inme Risk Faktörleri 15

2.3.İSKEMİK İNMEDE TANI 19
2.3.1. Laboratuvar 23
2.3.2. İskemik Inmede Görüntüleme Yöntemleri 24

2.4. AYIRICI TANI 27

2.5. İSKEMİK İNME TEDAVİSİ 27
2.5.1. Trombolitik Tedavi 28
2.5.2. Endovasküler Tedavi (İAT) 30
2.5.3. Antiplatelet Tedavi 31
2.5.4. Antikoagülan Tedavi 31

2.6. AKUT İSKEMİK İNME KOMPLİKASYONLARI 31

2.7. NEUROGRANİN 32

2.8. GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN 33

3. MATERYAL VE METOD **35**

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI 35

3.2. VAKA SEÇİMİ 35
3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri(hasta için): 35
3.2.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri(hasta için): 35
3.2.3. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri: 36

3.2.4. Kontrol grubu dahil edilmeme kriterleri: 36
3.3. VERİ TOPLANMASI 36
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ 37
3.5. İSTATİSTİK ANALİZ 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 60
6. KISITLILIKLAR 66
7. SONUÇ 67
8. KAYNAKÇA 68
9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ ..... Error! Bookmark not defined.
10. EKLER ..... Error! Bookmark not defined.
EK 1: OLGU RAPOR FORMU ..... **Error! Bookmark not defined.**
EK 2: ETİK KURUL ONAY BELGESİ ..... **Error! Bookmark not defined.**

KISALTMALAR

ACA: Anterior serebral arter

AChA: Anterior koroidal arter

AF: Atriyal fibrilasyon

Aİİ: Akut iskemik inme

AKomA: Anterior komunikan arter

ASPECT: Alberta Stroke Program Early CT Score

BA: Baziler Arter

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Ca: Kalsyum

CaM: Kalmodulin

CBF: Beyin kan akımı

CCA: Common carotid arter

CPP: Cerebral perfüzyon basıncı

CVR: Serebrovasküler direnç

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlı örgütü

ECA: Eksternal karotis arter

EKG: Elektrokardiyografi

GFAP: Glial acidic fibrillary protein

HT: Hipertansiyon

İCA: İnternal karotis arter

İCP: İntrakraniyal basınç

KBB: Kan beyin bariyeri

MAP: Ortalama arter basıncı

MCA: Orta serebral arter

MR: Manyetik Rezonans

MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi

Ng: Neurogranin

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

O2: Oksijen

PCoA: Posterior komunikan arter

SVO: Serebrovasküler olay

TBH: Travmatik beyin hasarı

TİA: Geçici iskemik atak

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Serebral arteryel sistem anatomi..... 4
Şekil 2. ASPECT sınıflaması..... 25
Şekil 3. Postsinaptik hadiselerde neurogranin mekanizması..... 33
Şekil 4. Neurogranin ve GFAP düzeylerinin akut iskemik inme hastaları ve sağlıklı kontrollerde ayırt edici tanısal değerine dair ROC eğrisi..... 55
Şekil 5. NG ve GFAP düzeylerinin akut iskemik inme hastalarında akut ve erken dönem vakaları ayırt edici tanısal değerine dair ROC eğrisi..... 57

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Oxfordshire Toplum İnme Projesi sınıflaması 11
Tablo 2. TOAST sınıflaması 12
Tablo 3. Büyük damar hastalığı nedenleri 13
Tablo 4. Kardiyoembolizm risk faktörleri 13
Tablo 5. İnme risk faktörleri 15
Tablo 6. CHA2DS2-VASC skorlama sistemi 17
Tablo 7. CHA2DS2-VASC skoruna göre antikoagülan kullanımı 18
Tablo 8. The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) Puanlaması 20
Tablo 9. Glaskow Koma Skoru 22
Tablo 10. Modifiye Rankin Skalası 23
Tablo 11. ASPECT BT sınıflaması 26
Tablo 12. rtPA mutlak kontrendikasyonları 29
Tablo 13. rtPA relatif kontrendikasyonları 29
Tablo 14. Mekanik Trombektomi uygunluk kriterleri 31
Tablo 15. İnme komplikasyonları 32
Tablo 16. Akut iskemik inme hastaları ve sağlıklı kontrollere ait demografik özellikler ve karşılaştırmaları 39
Tablo 17. Akut iskemik inme hastalarında medikal komorbiditeler 40
Tablo 18. Akut iskemik inme hastalarında klinik bulgular 41
Tablo 19. Akut iskemik inme hastalarında NIHSS sınıflaması 42
Tablo 20. Akut iskemik inme hastalarında laboratuvar değerleri 43
Tablo 21. GFAP ve Ng düzeylerinin akut iskemik inme hastaları ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırılması 44
Tablo 22. Akut iskemik inme hastalarında klinik özellikler ile GFAP ve NG düzeyleri arasındaki korelasyonlar 45
Tablo 23. Akut iskemik inme hastalarında laboratuvar parametreleri ile GFAP ve Neurogranin düzeyleri arasındaki korelasyonlar 46
Tablo 24. Akut iskemik inme hastalarında komorbidite ve klinik özelliklere göre GFAP ve Ng düzeylerinin karşılaştırılması 47

Tablo 25. Akut iskemik inme hastalarında olay sonrası acil servise başvuru süresine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması 50
Tablo 26. Akut iskemik inme hastalarında olay sonrası acil servise başvuru süresine göre komorbidite ve klinik özelliklerin karşılaştırılması 51
Tablo 27. Akut iskemik inme hastalarında olay sonrası acil servise başvuru süresine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması 53
Tablo 28. Neurogranin ve GFAP değerlerinin akut iskemik inme hastalarında tanısal değeri için ROC analizi sonuçları 54
Tablo 29. Neurogranin ve GFAP değerlerinin akut iskemik inme hastalarında akut (6 saat>) ve erken dönem (6-24 saat) ayırımında tanısal değeri için ROC analizi sonuçları 56

ÖZET

AMAÇ: İnme, beyne giden kan damarlarında oluşan iskemik veya hemorajik nedenlere bağlı ani gelişen nörolojik acil hadise olarak tanımlanır. Oldukça çok görülen ve ölümle sonuçlanabilecek bu hastalığın erken tanısı oldukça önem taşır. Neurogranin (Ng), santral sinir sistemde bulunan bir nöroproteindir. Yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarında neurogranin seviyelerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. GFAP (glial fibriler asidik protein) ise santral sinir sistemde astrositlerin sitoskeletal filamanlarında bulunan bir proteindir. Kan beyin bariyerinin bozulması durumunda kan dolaşımına geçer. GFAP, Akut iskemik inme (Aİİ) semptom başlangıcından 12 saat boyu kanda saptanabilir. Çalışmamızın amacı Akut iskemik inmede kan Neurogranin ve GFAP düzeylerinin artıp artmayacağını belirlemektir. Böylelikle akut dönemde Aİİ tanısında bu biyomarkerların kullanılabilirliği değerlendirilecektir.

METOD: Bu çalışma Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi acil servisine başvuran ve akut iskemik inme tanısı konan hastalarla, prospektif vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 46 Aİİ hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 86 denek dahil edildi. Bu iki grubun serumunda ELİSA yöntemi ile GFAP ve Neurogranin düzeylerine bakıldı ve kontrol grubu ile karşılaştırılma yapıldı. Analiz edilen sonuç neurogranin için (pg/ml), GFAP için (ng/ml) cinsinden kaydedildi.

BULGULAR: Hasta grubumuzda 25 kadın (%54,3) ve 21 erkek (%45,7) bulunurken, kontrol grubumuzda 18 kadın (%45) ve 22 erkek (%55) vardı. Cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.517$). Çalışma grubumuzda (tüm örnekleme bakıldığında) Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) düzeyleri 0.5 ng/ml, Neurogranin düzeyleri ise 6244.1 pg/ml olarak ölçüldü. GFAP düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.003$). Öte yandan, Neurogranin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).

SONUÇ: Bu çalışmanın sonucunda GFAP ve Neurogranin düzeylerinin, akut iskemik inme tanısında ve hastaların izleminde potansiyel birer biobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Biomarker, İskemik inme, GFAP, Glial fibrillary acidic protein, Neurogranin

ABSTRACT

AIM: Stroke is defined as a sudden neurological emergency caused by ischemic or hemorrhagic events in the blood vessels supplying the brain. Neurogranin is a neuroprotein found in the central nervous system. GFAP (glial fibrillary acidic protein), is a protein found in the cytoskeletal filaments of astrocytes in the nervous system. GFAP can be detected in the blood as early as 12 hours after the onset of symptoms in acute ischemic stroke (AIS). The aim of our study is to determine whether the levels of Neurogranin and GFAP in the blood increase during acute ischemic stroke, thereby evaluating the utility of these biomarkers in the diagnosis of AIS during the acute phase.

METHODS: A total of 86 subjects, including 46 AIS patients and 40 control subjects who met the inclusion criteria, were included. The serum levels of GFAP and Neurogranin in these two groups were examined using the ELISA method and compared. The results were recorded in units of pg/ml for Neurogranin and ng/ml for GFAP.

RESULTS: In our patient group, there were 25 females (54.3%) and 21 males (45.7%), while the control group included 18 females (45%) and 22 males (55%).In our study group (considering the entire sample), Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) levels were measured at 0.5 ng/ml, while Neurogranin levels were measured at 6244.1 pg/ml. GFAP levels were significantly lower in the patient group compared to the control group ($p=0.003$). On the other hand, Neurogranin levels were significantly higher in the patient group compared to the control group ($p<0.001$).

CONCLUSION: The results of this study suggest that GFAP and Neurogranin levels may serve as potential biomarkers for the diagnosis of acute ischemic stroke and the monitoring of patients during the acute phase.

Keywords: Biomarker ,GFAP, Glial fibrillary acidic protein, Ischemic stroke, Neurogranin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serebrovasküler olay (SVO) yani kısaca İnme ,ani başlayan, acil müdahale gerektiren, aksi takdirde geri dönüşümsüz sekellere yol açabilen acil bir tıbbi durumdur. Genellikle beynin bir bölümüne giden kan akımının aniden kesilmesi sonucu beyin hücrelerinin oksijensiz kalması veya beslenme eksikliği nedeniyle hasar görmesi sonucu ortaya çıkan belirtiler ve semptomlar ile karakterizedir (1, 2). İnmenin oluştuğu bölgede beyin hücreleri hızla zarar görebilir ve kalıcı veya geçici nörolojik hasara yol açabilir. Bu nedenle inme, acil tıbbi müdahale gerektiren ciddi bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütünün yayımladığı verilere göre inme, dünya genelindeki toplam ölümlerin %11'inden sorumlu olmuştur (3). Bu, inmenin önemli bir sağlık sorunu olduğunu ve global ölüm oranlarına önemli bir katkı sağladığını göstermektedir.

İnme, iskemik inme ve hemorajik inme olmak üzere iki ana türe ayrılır (4). İskemik inme, beynin bir bölgesine giden kan akışının aniden tıkanması sonucu oluşan bir inme türüdür. Bu tıkanma genellikle bir kan pıhtısı veya plak tarafından oluşturulan bir tıkanıklık nedeniyle meydana gelir. İskemik inme, inmelerin yaklaşık %80-85'ini oluşturur (5). Hemorajik inme ise beyin damarlarında kanamanın meydana gelmesi sonucu oluşan bir inme türüdür. Bu kanama, damarlardaki zayıf noktaların yırtılması veya bir anevrizmanın patlaması nedeniyle meydana gelebilir. Hemorajik inme, inmelerin yaklaşık %15-20'sini oluşturur (4, 6). İnme tanısı, semptomların ve görüntüleme testlerinin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Genel olarak en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir (7). Fakat İnme tanısı için onaylanmış bir biyomarker henüz bulunmamıştır.

Neurogranin (NG), sinir hücrelerinde özellikler dendritlerdeki sinaptik terminallerde yer alan bir proteindir. Dendritlerin dikensi çıkıntılarından postsinaptik olarak salgılanır ve kalsiyum yokluğunda kalmoduline bağlanır (8). Kalsiyum sinyalleriyle ilişkili olarak nörotransmitter salınımının düzenlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca, sinaptik bağlantıların güçlenmesi ve zayıflaması gibi sinaptik

plastisite mekanizmalarının düzenlenmesinde de etkilidir. Yapılan çalışmalarda Ng, beyin dokusu zedelenmesi durumunda serumda arttığı gözlenmiştir (9).

GFAP, "glial fibrillary acidic protein" özellikle astroglial hücrelerde yoğun olarak bulunan monometrik bir protein olup, astroglial hücrelerin sitoplazmasında filamentler halinde düzenlenir (10). Bu protein, beyne spesifik olup, astroglial hücrelerin morfolojik yapısını ve mekanik dayanıklılığını sağlamak için önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalarda Aİİ hastalarda ölçülen GFAP seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı acil servise inme semptomları ile başvuran hastalarda Neurogranin ve GFAP seviyelerinin değerlendirilmesi ve Aİİ hastalarda biyobelirteç olarak kullanıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEREBRAL KAN AKIMININ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

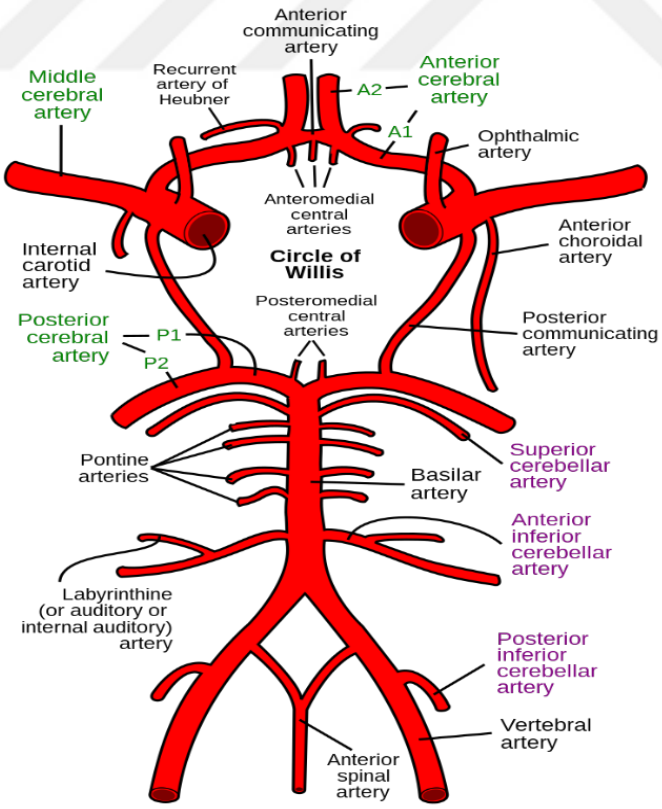
2.1.1. Serebral Kan Akımının Anatomisi

Beynin kanlanması 2 İCA (internal karotis arter) ve vertebrobaziler sistem arasında oluşan anastomozlar tarafından gerçekleşir (12). CCA(kommon karotid arter) C4 vertebranın korpusu hizasından İCA(internal karotis arter) ve ECA (eksternal karotis arter) olmak üzere 2 dala ayrılır. ECA ve dalları lateralde yüzeyel seyreder ve saçlı deri,yüz, dura mater ve tiroid bezinin sirkülasyonunu sağlar. İCA hiç dal vermeden medial ve derin boyunda seyrederek kafatasının tabanına ulaşır (13). Kafatasında suprakavernoz dalları olan oftalmik arter, PCoA (posterior komunikan arter) ve AChA (anterior koroidal arter) verdikten sonra frontobazal bölgede ACA(Anterior serebral arter) ve MCA (orta serebral arter) olarak iki terminal dala ayrılır.MCA nın ilk dalı M1 olarak adlandırılır. Arterin dalları insula periferinde frontal operkular bölge,temporal ve parietal loblara ayrılır. MCA gövde kısmından 6-12 arasında değişen LSA(lentikulostriat arterler) dallar verir. Bu arterlerin lateral veya intermediate kısımları kaudat nukleus,capsula interna ve putameni beslerken medial kısmı capsula interna anterior bacağının superior kısmı, globus pallidusun lateral kısmı ve kaudat nukleusun başının anterio-superiorunu besler. MCA'nın kortikal yüzeye ulaşan dalları prefrontal,orbitofrontal, prerolandic, rolandic, anterior ve posterior parietal, angular, temporooksipital, anterior temporal, orta temporal, posterior temporal ve temporopolar bölgeyi beslerler (14).

ACA, İCA'nın iki terminal dalından biridir ve korpus kallozumu besleyen ana arterdir. AKomA(anterior komunkan arter) aracılığı ile karşı ACA ile birleşir. ACA'nın AKomA ile birleşmeden önceki dalı proximal A1 (prekomunikan) olarak adlandırılırken birleştikten sonraki dalı A2 distal(postkominkan) olarak adlandırılır (15). Distal dallar infrakallozal (A2), prekallozal (A3), suprakallozal (A4) ve posteriokallozal (A5) segmenti olmak üzere 4 segmente ayrılır. Bu perikallozal dallar medial frontal, parietal, oksipital ve korpus kallozumu beslerler. Kallozamarginal arter perikallozal arterin en geniş dalıdır ve 2 veya daha fazla kortikal dal verir. Bu asendan

frontal dallar frontal lobun iç yüzü, singulat gyrusun bir kısmını sulandırır. A2 proximalden Heubner'in rekürrent arteri dallanır. Bu arter striatum ve kapsula inernanın büyük bölümünü besler. ACA'nın A1 segmentinden lateral ve medial perforan dallar çıkar ve kapsula interna, talamus, bazal ganglionların rostral kısımları, hipotalamus, kiazma optikus, üçüncü ventrikül önü beslerler. ACA distalde kortikal dallar verir ve ilk kortikal dalı orbitofrontal arterdir. Bu arter gyrus rektus, olfaktor bulb ve tract , frontal lobun orbital yüzeyini besler (12, 16).

İki VA(vertebral arter) bir araya gelerek BA (baziler arteri) oluşturur. BA'den; pons, mezensefalonu sulayan paramedial ve circumferential perforan arterler, AİCA(anterior inferior cerebellar arter),internal auditor arter, superior serebellar arter ve posterior serebellar arter dallanır. Vertebral arterden ASA(anterior spinal arter) ve PİCA(posterior inferior cerebellar arter) olmak üzere iki dal çıkar. PİCA medial ve lateral trunklara ayrılır, medial dal cerebellumun vermisi sularken lateral dalı tonsil ve serebellar hemisferin kortikal yüzeylerini sular (Şekil 1) (17, 18).



Şekil 1. Serebral arteryel sistem anatomi

Willis poligonu beynin kaidesinde sağ ve sol İCA'nın hem birbirleri ile hem de vertebrobasiler sistemle anastomoz yapması sonucu oluşan bir poligondur.Bu poligonu oluşturan diğer damarlar: AkomA, bilateral ACA'nın horizontal (A1) segmentleri, bilateral PKomA, bilateral PCA'nın horizontal (P1) segmentleri ve baziler arter bifurkasyonudur (19).

2.1.2. Serebral Kan Akımının Fizyolojisi

Beyin, yüksek düzeyde enerji gerektiren bir organdır. Bu enerjiyi beyin diğer organlardan farklı olarak sadece glukozdan karşılayabilir. Glukoz kan dolaşımı aracılığı ile beyne taşınır ve beyin hücreleri tarafından enerji üretimi için kullanılır. Beynin günlük glukoz ihtiyacı yaklaşık 120 gram kadardır. 100 gram beyin için olan glukoz ihtiyacı dakikada 4,5 ile 7 miligram civarındadır (16). Glukozun beyindeki metabolizması aerobik ve anaerobik yollarla gerçekleşir. Glukozun beyinde yakıt olarak kullanılabilmesi ya da glukozun oksidasyonu için oksijene ihtiyaç vardır. Beyinde glikojen depolanamadığı için ne oksijensiz ne de glukozsuz kalmaya dayanıklıdır. Bu nedenle beyin fonksiyon bütünlüğünü sürdürebilmesi kesintisiz kan akımına tabidir. Beyin damarlarından birinde meydana gelen akut tıkanma o damarın beslediği beyin bölgesinde iskemi ile başlayıp hücre ölümü ile sonuçlanan sürece neden olur.

Normal beyin kan akımı (SKA), serebral perfüzyon basıncı (CPP) ile serebrovasküler direncin (CVR) oranına eşdeğerdir ve dakikada 800 ml dir. Bu değer kardiyak debini %15'ini oluşturur. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 mililitredir. İstirahat halinde CBF, dokunun metabolik ihtiyacını karşılayacak düzeydedir (20).

$$SKA=CPP/CVR$$

CPP ise ortalama arteriyel basıncın (OAB)'tan intrakraniyal basınç (İKB)'ın çıkarılmasıyla ortaya çıkar ve normal koşullarda sabit değerde 90 mmHg civarındadır (21, 22).

$$CPP=OAB-İKB$$

Beyin, sistemik kan basıncındaki değişikliklere rağmen beyin kan akışını sabit tutma yeteneğine sahiptir. Otoregülasyon adı verilen bu mekanizma normal fizyolojik koşullar altında nispeten istikrarlı bir SKA sağlar. İstirahat halindeki beynin farklı bölgelerinde kandan elde edilen oksijen ve glukoz miktarı genellikler eşittir. Vücudun hareketi ile motor korteks uyarılır ve o bölgenin metabolik ihtiyacı artar. SKA bölgesel olarak artar ve o bölgenin ihtyacını karşılar. OAB azaldığında veya İKB arttığında CPP düşer. Bunun sonucunda prekapiller damar çaplarında genişlemesi ile SVR düşer ve SKA sabit kalır. CPP arttığında ise damar çaplarında daralma meydana gelerek SVR artar ve SKA sabit kalır. Bu otoregülasyon mekanizması OAB 60-160 mmHg arasında seyrettiği sürece iş görür (20, 23).

OAB 60 mmHg'nın altına indiğinde beyne giden prekapiler damar çapları genişleme potansiyelini kaybeder ,kan akımı pasif olarak basınca bağlı hale gelir ve arteryel sistemde dilatasyon meydana gelir. Buna bağlı CPP ve SKA'da düşme meydana gelir. OAB 160mmHg'nın üzerine çıktığında ise damar çaplarındaki daralma maksimum seviyeye ulaşır, damarlarlar daha fazla daralamadığı için etkilenen bölgede hiperemi ve vazojenik ödem meydana gelir (24). Bu durumda otoregülasyon mekanizması bozulmuş olur ve SKA artık kan basıncına bağımlı olur.

Normal şartlarda SKA 100 gr beyin için 40-60 ml'dir. Fakat serebral enfarkta bağlı iskemi geri dönüşümlü olabilir ve bu durum SKA'nın hangi seviyeye düştüğüne bağlıdır. Beyinde gelişen iskemik inme sonucu SKA azalır. Beyin bu durumda kandan gelen oksijen (O2) ve glukoz miktarını artırarak normal beyin fonksiyonunu ve metabolizmasını korur. Bu durumda herhangi bir klinik semptom görülmez. Gerekirse O2 artışı normalin 3,glukoz artışı ise normalin 10 katına kadar çıkabilir (16). SKA 20-25 ml/dk altına düştüğünde elektrofizyolojik sessizlik hali ortaya çıkar. Böylece iskemik bölgenin enerji ihtyacı en alt düzeydedir ve bir süre de olsa doku bütünlüğü korunmuştur. İskemik sürecin uzaması ile birlikte hücre ölümü gerçekleşmeye başlar. SKA 100 gr beyin dokusu için 10-20 ml düzeylere düştüğü zaman doku iskemisi olayın başlangıcından saatler sonrasına kadar geri dönüşümlü olabilirken, bu değer 10ml altına düştükten sonra dakikalar içinde geri dönüşümsüz enfarkt ve hücre harabiyeti oluşmaya başlar (25). Bu durumda elektroensefalografide herhangi bir aktivite veya uyarı saptanamaz. SKA azalması sonucu iskeminin 1.saatinde dokularda

oksijen açlığı ortaya çıkar. İskemik alanda enerji üretilemez ve bunun sonucunda hücre membran stabilitesi bozulur. Hücre depolarize hale gelir , bu da ekstraselüler aralığa glutamat geçişine neden olur. Glutamat miktarındaki artış N-metil-D-aspartat ,alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propiyonik asit ve kainat reseptörlerini aktive eder. Hücre dışındaki su ile beraber kalsiyum ve sodyum iyonları hücre içine girerek sitotoksik ödem ve hücre ölüm kaskadını başlatmış olur. İntraselüler kalsiyum seviyelerinin yükselmesi proteolitik enzim aktivasyonunu tetikler ve bu enzimler serbest radikaller oluşturur ve mitokondriyal membranların yıkımını gerçekleştirirler. Proteoliz, lipoliz, enflamasyon, hücre nekrozu ve iyon dengesinin bozulması sonucu hücrede apoptoz gerçekleşir (26).

Akut iskemik inmede etkilenen beyin bölgesinde merkezde asıl hasar gören bölge (infarkt bölgesi) ile etrafındaki hafif zarar gören ve kısmi olarak işlevini sürdüren ,uygun tedavi ile kurtarılabilir bölge olmak üzere iki farklı olay meydana gelir. Merkezdeki infarkt bölgesi iskemiden en çok etkilenen bölgedir ve oluşan hasar geri dönüşümsüzdür. Bu merkez bölgesinde oluşan infarktı çevreleyen, elektriksel aktivitesi ve metabolizması bozulan fakat yaşamını sürdürmekte olan hücre duvar iyon dengesini koruyan, geri dönüşümsü hasarın oluşmadığı bölge penumbra olarak adlandırılır (26). Penumbra serebral dolaşım defisit sonrası ortaya çıkan reversibl alanı temsil eder. Eğer bu defisit uygun süre içinde ortadan kalkar ve dolaşım normale dönerse penumbra alanındaki beyin dokusu canlılığını sürdürür. İskemik penumbra bölgesine ait ilk veriler insanda pozitron emisyon tomografi (PET) ve hayvan deneyleri çalışmalarından elde edilmiştir. Kurtarılabilir doku olan bu iskemik penumbra bölgesi Aİİ'de erken tanı ve tedavi çalışmalarının temelini oluşturur (27).

2.1.3. Serebral İskemi Patofizyolojisi

Serebral iskemi, beynin bir bölgesinde kan akışının azalması veya kesilmesi sonucu o bölgenin yetersiz oksijen ve besin alması ve buna bağlı doku hasarı gelişmesidir (26). Oluşan doku hasarına uygun zamanda müdahale edilmezse hasar komşu dokulara yayılır. Serebral iskemi sonucu oluşan beyin enfarktüsündeki çekirdek nöronları kurtarmak imkansızdır. Fakat bu nöronları çevreleyen, doku hasarı kısmen az gelişen geçiş bölgesi (iskemik penumbra) birkaç saat daha canlılığını korur. Aİİ'de tedavilerin temel amacı penumbra bölgesini kurtarmaya yöneliktir.

Serebral iskemisi, hücre ölümü ile sonuçlanan bir dizi olayları başlatır. Beyindeki adenozin trifosfatın (ATP) tükenmesi, potasyum, kalsiyum ve iyonik sodyum konsantrasyonlarındaki değişikliklere neden olur; bu durum hücre içi laktat artışı, serbest oksijen radikallerinin birikimi, hücre içi ödem ve proteolitik kaskadın aktivasyonu ile sonuçlanır. Beyindeki enerji depolarının tükenmesi nöronal sinapslardan eksitatör aminoasit olan glutamat salınımını artırır. Bu durum glutamat reseptörlerinin aktifleşmesine ve potasyum iyonlarının hücre dışına çıkmasına ,sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesine izin veren iyon kanallarının açılmasını tetikler (28). Bu da hücrelerde sitotoksik ödem oluşturur, hücreler nekroza uğrar ve nöron ölümü gerçekleşir. Glutamatın bağlandığı primer reseptör alt tipi N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüdür (29). Bu reseptörün aktivasyonu , hücre membranının aktivasyonuna ve hücre içine kalsiyum girişine yol açar. Glutamat reseptör stimülasyonundan kaynaklanan bu kalsiyum akışı çok sayıda diğer hücresel sinyal yollarının aktif hale gelmelerine yol açar. Hücre içi sodyum iyonlarının akışı , beraberinde su akışı ile dengelenerek ödeme yol açar. Sodyum ayrıca astrosit glutamat taşıyıcıları tarafından normal glutamat alım sürecini tersine çevirerek glutamat salınımının artmasına neden olur. Artmış salınım ve azalmış alımın sonucunda glutamat birikimi aşırı artar ve sürekli uyarıma neden olan bu duruma eksitoksisite denir (28).

NMDA reseptörler aktivasyonunun bir diğer etkisi nitrik oksit (NO) üretmesidir.Serebral iskemi ile beraber hipoksiye sekonder beyinde bulunan toplam NO miktarı artar. Artan NO serbest radikaller ile reaksyona girerek DNA hasarına neden olur. Bu da hücrede apopitoz sürecini aktive ederek hücre ölümüne yol açar (30).

2.2. İNME

2.2.1. İnmenin Tanımı

İnme tüm dünyada ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olması ve sosyoekonomik etkileri nedeniyle önemli bir hastalıktır. Dünyada inme ölüm nedenleri arasında ikinci sırada olup , Amerika Birleşik devletlerinde de ölümün beşinci en sık

nedenidir (31). İnme, ilk kez Hipokrat tarafından MÖ 460 ila 370 yılları arasında, "kalın" karotis arterlerinin tıkanması sonucu bilincin kaybedilmesi olarak belirtilmiştir. Dünya Sağlık Örgütünün 1970 yılında yaptığı tanıma göre inme; vasküler köken dışında başka açıklayıcı bir sebep olmaksızın, beyin kan akımının bozulması sonucunda serebral fonksiyon bozukluğuna ait fokal veya yaygın bulgu ve belirtilerin hızla yerleşmesi, bulguların 24 saatten daha uzun sürmesi ve ölüme yol açması ile oluşan klinik bir sendromdur (32).

2013 yılında yeni gelişmiş teknolojiler ışığında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından inme tanımı güncellendi. Buna göre iskemik inme; fokal serebral, retinal veya spinal infarktüs nedeniyle oluşan nörolojik defisit olarak tanımlanmıştır.

Tün inmeler , iskemik ve hemorajik olarak iki ana grupta sınıflandırılır. İskemik inme beyin damarlarında oluşan tromboza ve tıkanıklığa bağlı gelişir. İnmelerin yaklaşık %87'sini iskemik inme oluşturmaktadır (1).

2.2.2. İnmenin Epidemiyolojisi

İnme küresel bir sağlık sorunu olup , mortalite açısından dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradayken , Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ölüm sıralamasında malignite ve kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra üçüncü sırada yer alır. İnsidans, belli bir zaman biriminde bir nüfusta gelişen belirli bir hastalığa maruz kalan vakaların sayısını ifade eder. Prevalans ise belirli bir zaman diliminde belli bir hastalığın veya durumun belli bir nüfus içinde mevcut olan toplam vakalarının oranını ifade eder (33). Ülkemiz ve dünya popülasyonunun beklenen yaşam süresinin uzaması ve demografik değişiklikler ile birlikte tüm inme prevalansında artış söz konusudur (34). Coğrafya, ırk, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik seviye gibi faktörler inme insidansını etkiler. 2019 yılında yapılan bir çalışmada Türkiye için inme insidansı 125.345 (yüz binde 154), prevalansı 1.080.380 (yüzde 1,3), inme nedenli ölüm hızı 48.947 kişi ve inmeye bağlı ölüm/sakatlık nedeniyle kaybedilen yaşam yılları sayısı 993.082 yıl şeklinde hesaplanmıştır. Yapılan toplum tabanlı çalışmalarda inme prevalansının yaşa bağlı arttığı gözlenmektedir. Yaş

dağılımına bakılırsa inmenin %17,4'ü elli yaş altında, %58,5'i yetmiş yaş altında ve %54,3'ü kadınlarda görülmüştür (35).

İnmenin görülme oranı coğrafik olarak farklılık göstermektedir. Bununla ilgili DSÖ tarafından nüfus veri tabanlı ilk kapsamlı çalışma 1971-1974 yıllar arasında yapılmıştır. Çalışmaya göre gelişmekte olan ülkelerde inme insidansı artmakta iken , gelişmiş ülkelerde bu oran azalmakta veya stabil seyretme meylindedir. Bunun nedeni gelişmekte olan ülkelerde Hipertansiyon , Diabetes mellitus ve Sigara kullanımı gibi risk faktörler oranlarının daha fazla olmasına bağlanmıştır (36). İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Bunun sebebi kadınların daha fazla östrojene maruz kalması veya beyin kan akımının daha fazla olmasıdır (37).

2.2.3. İskemik İnme

İskemik inme, en yaygın inme türüdür ve genellikle iki ana alt tipte sınıflandırılır.

- Trombotik iskemik inme, bir kan pıhtısının beyindeki arterin lokal bir yerini tıkaması sonucu oluşur.. Tıkanıklık, ateroskleroz, arteriyoskleroz, fibromüsküler displazi veya diseksiyon gibi arteriyel duvar patolojisine bağlı olabilir.
- Embolik iskemik inme, bir pıhtının vücudun başka bir bölgesinden koparak beyindeki bir damarı tıkaması sonucu gelişir. Emboli kaynağı genellikle kalp veya büyük arterlerdir.

İskemik inmeyı sınıflandırmak ve yönetmek için kullanımı daha pratik olan Oxfordshire Toplum İnme Projesi geliştirilmiştir. Bu projenin temel amacı; etiyolojik özellikler hesaba katılmadan , klinik özelliklere dayalı olarak farklı inme alt tiplerini tanımlamaktır. İnme alt tipleri, inmenin nedenine ve meydana geldiği damar türüne bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu sınıflandırma, hastaların tedavisini ve yönetimini daha etkili bir şekilde yapmayı amaçlar. (Tablo 1) İskemik inme bu sınıflamaya göre 4 ayrı grupta değerlendirilmiştir (38):

1. Total anteriyor sirkülasyon enfarktları (TACI**):** Beynin anteriyoru etkileyen inmeyi içerir. Hemisferik büyük damarların tıkanması veya daralması sonucu oluşan geniş kapsamlı semptomlar bu kategoriye dahil edilir.

2. Parsiyel anteriyor Csirkülasyon enfarktı (PACI):Beynin anteriyor bölgesinin bir kısmını etkileyen inmeyi kapsar. Bu durumda semptomlar genellikle daha sınırlıdır.

3. Laküner enfarktlar (LACI): Beyindeki küçük derin damarların tıkanması sonucu ortaya çıkan semptomları içerir. Tipik olarak küçük, sınırlı bölgeleri etkiler.

4. Posteriyor sirkülasyon enfarktları (POCI): Beynin arka bölgesini etkileyen inme vakalarını kapsar. Beyin sapı ve arka sirkülasyonun etkilenmesi sonucu oluşan semptomları içerir.

Bu sınıflama sistemi iskemik inmenin erken evresinde prognozu öngörmede de imkan sağlamaktadır.

Tablo 1. Oxfordshire Toplum İnme Projesi sınıflaması

TACI	Ciddi serebral fonksiyon kaybı Kötü prognoz Tek taraflı yüzde veya kol/bacakta güçsüzlük veya felç Konuşma güçlüğü veya anlama bozukluğu Görme kaybı veya görme problemleri Bilinç değişiklikleri Koordinasyon eksikliği veya denge kaybı
PACI	Semptomlar genellikle daha sınırlıdır Erken dönem prognoz görece iyi, fakat rekürrens oranı yüksek Tek taraflı yüzde veya kol/bacakta güçsüzlük veya felç (ancak daha az yaygın veya daha hafif) Konuşma güçlüğü veya anlama bozukluğu (ancak daha az belirgin) Belli bir kas veya hareket grubunda koordinasyon eksikliği veya zayıflık Belirli bir bölgedeki duyusal kayıp veya karıncalanma
LACI	Küçük bir bölgedeki güçsüzlük veya felç (örneğin, yüzde veya bir kol/bacakta),motor inme Duyusal kayıp veya karıncalanma (örneğin, tek taraflı yüzde veya ekstremitelerde), duyusal inme Sensorimotor inme (motor+duyusal inme) Koordinasyon eksikliği veya denge kaybı Prognoz göreceli iyi, sekel kalabilir

POCI	Denge kaybı veya koordinasyon eksikliği Görme bozuklukları veya çift görme Baş dönmesi veya mide bulantısı Yutma güçlüğü İşitme kaybı veya kulak çınlaması Yüz felci veya kas güçsüzlüğü

1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasında ise iskemik inmenin klinik özelliklerin yanı sıra etiyolojiye de yer verdiğinden dolayı daha yaygın olarak kullanılmaktadır. TOAST klasifikasyonu 5 alt gruptan oluşuyor (Tablo 2) (38).

Tablo 2. TOAST sınıflaması

1.Geniş arteriyal ateroskleroz
2.Kardiyoembolik inme
3.Küçük arter oklüzyonu
4.Diğer belirlenen etiyolojiye bağlı inme
5.Sebebi belirlenemeyen inme

1. Geniş Arteriyal Ateroskleroz: İskemik inmenin yaklaşık %50'si arter aterosklerozuna bağlı gelişir. Genellikle ekstrakraniyal veya beynin büyük damarlarındaki (intrakraniyal) aterosklerotik plaklar stabilizasyonunu kaybedip trombüs oluşturur. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon , damarın daralmasına ve enfarktüse neden olur. En sık karotis bifurkasyonunda, vertebral arterlerin başlangıç bölgelerinde ve baziller arterlerde görülür.

Başlıca geniş damar hastalığı nedenleri (ekstrakraniyal ve intrakraniyal) aşağıda sınıflanmıştır (Tablo 3) (39).

Tablo 3. Büyük damar hastalığı nedenleri

Büyük ekstrakraniyal arterleri etkileyen hastalıklar	Büyük intrakraniyal arterleri etkileyen hastalıklar
❖ Takayasu arteriti ❖ Ateroskleroz ❖ Dev hücreli arterit ❖ Diseksiyon ❖ Fibromüsküler displazi	❖ Ateroskleroz ❖ Vaskülit ❖ Arterit ❖ Nonenflamatuar vaskülopati ❖ Moyamoya Sendromu ❖ Vazokonstrüksyon ❖ Diseksiyon

2. Kardiyoembolik inme: Bu inme alt tipi , diğer iskemik inme alt tiplerine göre daha şiddetli inmelere neden olur ve bütün iskemik inmelerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Kalpten kaynaklanan bir emboli beyin arterlerinde tıkanıklık oluşturur. Kardiyoembolizme neden olacak bir sürü sebep mevcuttur (40). Emboliye yol açan kalp hastalıkları yüksek ve orta riskli olarak alt sınıfa ayrılmıştır. Aşağıdaki tabloda kardiyoembolizm açısından risk faktörleri sıralanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Kardiyoembolizm risk faktörleri

Yüksek risk	Orta risk
Atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Enfektif endokardit	Sistolik kalp yetmezliği
Yeni geçirilmiş miyokard enfarktüs(Mİ)	Atriyal flatter
Mekanik prostetik kalp kapağı	Atriyal septal anevrizma/defekt
Sol atriyal trombüs/miksoma	Mitral kapak prolapsusu
Hasta sinüs sendromu	Biyoprotez kalp kapağı
Mitral kapak darlığı	Nonbakteriyal trombotik endokardit
Sol ventrikül trombüs/miksoma	Geçirilmiş Mİ(>4 hafta-6 ay)
Dilate Kardiyomiyopati	

***3. Küçük arter oklüzyonu (Laküner enfarkt)**:* İnmenin bu alt tipi tüm inmelerde yaklaşık %25 oranında görülür ve daha çok Hipertansiyon (HT) ve Diyabetes Mellitus(DM)'u olan yaşlı hastalarda ortaya çıkar. HT laküner enfarktların %80'ine eşlik eder. Beyindeki bir veya daha fazla damar etkilenmesi(mikroaterotrombozis) ile oluşur. Bu alt grupta karakteristik bulguları pür motor hemiparezi, pür sensoriyel ,ataksik hemiparezi, dizartri, beceriksiz el veya sensorimotor inme şeklinde görülür (41). Saf motor inme daha çok kapsüla internada, seyrek olarak bazal ganglion ve ponsta meydana gelir. En sık görülen klinik semptomdur ve tüm laküner sendromların %57'sini oluşturur.Saf sensoriyal inmede ise klinikte hemiparezi ve hemihipoestezi vardır ve lezyon daha çok talamustadır. Sensorimotor tipi inmenin tipik bulgusu ataksi hemiparezi,serebellar ve pyramidal semptomlar aynı tarafta görülür. Tanıda nöroradyolojik olarak 1,5 cm'den küçük, derin enfarktların görülmesi tipiktir. Bu inme alt tipinde dışlama kriteri ise beyinde aynı taraf arterde %50'den fazla oklüzyona yol açan büyük damar tıkanması bulunmamalıdır. Tanıda en iyi görüntüleme yöntemi diffüzyon ağırlıklı MRG'dir.

***4. Diğer belirlenen etiyolojiye bağlı inme*:** Tüm iskemik inmelerin %5'inde görülür. Santral sinir sisteminin vaskülitleri, fibromüsküler displazi, CADASIL(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoensephalopathy) gibi nadir rastlanan küçük damar hastalıkları,konjenital vasküler hastalıklar,travma, mitokondriyal bozukluklar, diseksiyon gibi patolojiler bu alt gruba girer (42).

***5. Sebebi belirlenemeyen* inme:** Kriptojenik inme de diye adlandırılan bu alt grupta geniş araştırmalara ragmen nedeni bilinemeyen inme veya birden fazla ayırt edilemeyen etiyolojinin olduğu inme türleri değerlendirilir. Ayrıca yeterli tetkik edilemeyen vakalar da bu gruba dahil edilir. Kriptojenik inme tüm iskemik inmelerin yaklaşık 40'ını oluşturmaktadır. Patent foramen ovale ve COVİD_19 hastalığına bağlı inmeler bu grupta sınıflandırılmıştır (43, 44).

2.2.4. İskemik İnme Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasına yatkınlık yaratan faktörler risk faktör olarak tanımlanır. Büyük epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, inme risk faktörlerinin dünyanın farklı bölgelerinde benzer olduğunu ortaya koymuştur (45–47). İnmenin risk faktörlerini tanımak ve kontrol altına almak primer koruma açısından önemlidir. İskemik İnme için risk faktörleri değiştirilebilen, değiştirilemeyen ve potansiyel faktörler olmak üzere 3 farklı gruba ayrılabilir (Tablo 5).

Tablo 5. İnme risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri
• Yaş • Cinsiyet • Irk • Ailede inme veya geçici iskemik atak (TİA) öyküsü • Düşük doğum ağırlığı
Değiştirilebilir risk faktörleri
✓ ***İnme ile ilişkisi kesin olan faktörler***
• Hipertansiyon • Diabetes mellitus • Kardiyovasküler hastalıklar(coroner arter hastalığı,atriyal fibrilasyon(AF),kalp yetmezliği) • Sigara • Hiperlipidemi(apolipoprotein) • Sedanter yaşam(obezite, fiziksel inaktivite) • Beslenme alışkanlıkları, diyet • Asemptomatik karotis stenozu • Orak hücreli anemi • Postmenopozal hormon tedavisi
✓ ***İnme ile ilişkisi kesin olmayan faktörler***
• Alkol • Metabolik sendrom • İlaç kullanımı/bağımlılığı • Hiperhomosisteinemi • Hiperkoagülabilite • Oral kontraseptif kullanımı • Yüksek Lipoprotein(a) düzeyi • Uyku apnesi • Migren • İnfalamatuvar hastalık • Enfeksiyon (Chlamidiya pnömonisi, Citomegalovirüs ,H.Pylori)

Değiştirilemeyen risk faktörleri:

a.*Yaş*: Yaş ilerledikçe inme riskinde artış olur. Yaşlı hastada inmenin çoğu ateroskleroza bağlıdır. 40 yaş altındaki hastalarda inme ciddi aile öyküsü veya inme risk faktörleri olmadığı sürece nadiren ateroskleroza bağlıdır (39). 55 yaştan sonraki her 10 yılda inme riski 2 katına çıkar (48). Yapılan çalışmalara göre ilk inme geçirme yaş ortalaması erkekelrde 68.6 yıl iken, kadınlarda 72.9 yıl olarak hesaplanmıştır (49).

b.*Irk:* İskemik inmenin görülme oranı farklı populasyon ve farklı ırklarda risk faktörlerinin farklı dağılımı, etnik yatkınlığın farklı olmasından dolayı değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki siyah ırk ve ispanyollar beyaz ırka kıyasla daha yüksek inme riskine sahiptir.Hispanik/Latin kökenli Amerikalılarda inme insidansı ve mortalitesi daha yüksektir (50, 51).

c.*Cinsiyet:* Dünya genelinde, inme erkekler arasında daha yaygın görülürken, kadınlarda daha ciddi seyretmektedir (49)(52)(53).

d.*Aile öyküsü ve genetic faktörler*: Genetik ile ilgili çalışmaların çoğu tek yumurta ikizi kişiler ve inme öykülü ailelerden gelmektedir.Ailede inme öyküsü olması inme riskini %30 oranında artırır (54). Monozigotik ikizlerin inme riski %65 daha yüksektir. Büyük arter diseksiyonuna yatkınlık yaratan Marfan Sendromu, Fabry Hastalığı Ehlers -Danlos Sendromu, CADASIL gibi nadir görülen hastalıklarda da inmeye neden olan sendromlardır (55, 56).

Değiştirilebilen ve kesinleşmiş risk faktörleri:

a.*Hipertansiyon*: Hipertansiyon, inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür ve kan basıncı ile inme riski arasında güçlü, doğrudan, lineer ve sürekli bir ilişki bulunur.Hipertansiyonun ilaçlarla tedavisi veya yaşam tarzı değişikliği, inme riskini azaltmada en etkili yöntemlerden biridir (6).

b.*Diabetes Mellitus(DM)*: Diyabet mellitus, küçük ve büyük damarları tıkama özelliği nedeni ile inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve diyabet hastalarında inme

riski 2 kat artmıştır. Ayrıca, inme diyabetlilerde ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Prediyabet aşamasındaki bireylerde de inme riskinde artış göstermektedir (57).

c.*Sigara*: Değiştirilebilir kesinleşmiş inme risk faktörleri arasında yaşam tarzıyla ilişkilendirilen en önde gelen etken sigaradır. Sigara içmek tek başına ekstrakraniyal damarları tıkama olasılığını artırarak inme riskini neredeyse iki katına çıkarır (58).

d.*Kardiyovasküler hastalıklar*: Birçok kalp hastalığının artmış inme riski ile ilişkisi vardır. İnmeye yatkınlık yaratan kalp hastalıkları arasında dilate kardiyomiyopati, nonvalvüler AF, kalp kapak hastalıkları, patent foramen ovale yer alır. Nonvalvüler AF, inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve dünya genelinde 33 milyon insanı etkileyen ve inme riskini 3 ila 5 kat artıran bir kalp ritim bozukluğudur (59). Aynı zmanada inmeyi önlemek adına en çok çalışma yapılan kategoriye girer (60). Yaş arttıkça AF prevalansı da artar. 55 yaşın altındaki yetişkinlerde %0.1 civarı iken, 80 yaşın üstündekilerde neredeyse %10'a kadar çıkar.(61) Diğer kardiyak patolojiler olmadan sadece AF varlığında bile inme riski 4 katına çıkar.(62) Atriyal fibrilasyonlu hastalar için tedavi planının belirlenmesi amacı ile CHA2DS2-VASC skorlama sistemi geliştirilmiştir.Bu sınıflama ; konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, diyabet, cinsiyet (kadın), 65-74 yaş aralığı, damar hastalığı, inme (2 kat), yaş ≥75 (iki kat) kısaltmasıyla tanımlanır Toplam 9 puan üzerinden değerlendirilir, 2 ve üzeri puan alan hastalarda oral antikoagülan kullanımı önerilmektedir (Tablo 6) (62).

Tablo 6. CHA2DS2-VASC skorlama sistemi

Risk Faktörü	Skor
C- Konjestif kalp yetmezliği	1
H-Hipertansiyon	1
A2-Yaş(>75 yaş)	2
D-Diyabetes mellitus	1
S2-İnme/TİA/ Tromboembolizm	2
V-Damarsal hastalık(Periferik arter hastalığı, eski miyokard enfarktus,aortic plak)	1

A-Yaş (65-74 yıl aralığı)	1
Sc-Cinsiyet(Kadın cinsiyet daha risklidir)	1

CHA2DS2-VASC skorun 2 ve üzerinde hesaplanan non-valvüler AF'li hastalarda oral antikoagülan önerilir (Tablo 7).

Tablo 7. CHA2DS2-VASC skoruna göre antikoagülan kullanımı

CHA2DS2-VASc Skoru	**Antikoagülan Önerisi**
0	Genellikle önerilmez
1	Genellikle düşünülür
2 ve üzeri	Antikoagülan önerilir

e.Dislipidemi: Dislipidemi ile inme riski arasındaki ilişki karmaşıktır; yüksek total kolesterol düzeyi iskemik inme riskini artırırken, yüksek HDLkolesterol düzeyi ise iskemik inme riskini azaltır. Yapılan çalaışmalarda kolesterolün 55 yaşın altındaki kadınlarda hemorajik olmayan inme kaynaklı ölüm için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir ve bu durum 55 yaşın altındaki siyah kadınlar arasında beyaz kadınlara göre daha güçlü bir ölüm ilişkisi taşımaktadır (63). Sacco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Yüksek HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol) seviyeleri, özellikle yaşlı bireylerde ve farklı etnik veya ırksal gruplar arasında iskemik inme riskinin azalttığını kanıtlamışlardır (64). İskemik inme veya TİA, özellikle tekrarlayan iskemik inme öyküsü olan hastalar riski altındadır, bu nedenle yoğun LDL(düşük dansiteli lipoprotein) düşürücü tedavi almaları önerilir (65). Apolipoprotein ise liporoteinlere göre inme açısından daha riskli bulunmuştur (66).

f.*Asemptomatik karotis stenozu**:* İskemik inmelerin %20 den fazlası karotis arterde yer alan aterosklerozise bağlı tromboembolizimden kaynaklanır. Ciddi daralmış karotis arterleri inme riskini artırır ve karotis arter stentleme (CAS) ya da karotis endarterektomi (CEA) işlemleri sayesinde kan akımı yeniden sağlanabilir ve uzun vadeli inme riski azaltılabilir (67).

g.*Fiziksel inaktivite*: Fiziksel hareketsizlik, inme dahil birçok hastalık ile ilişkilidir. Fiziksel olarak aktif olan kişiler, hareketsiz olanlara göre daha düşük inme riskine sahiptir ve bu kişilerde inme mortalitesi daha düşüktür. Bunun nedeni fiziksel aktivitenin kan basıncını düşürme ve kardiyovasküler hastalıklar dahil diğer risk faktörlerine karşı koruyucu etkisinden kaynaklanmaktadır.

h.*Obezite/Diyet/Beslenme*: Meyve ve sebze tüketiminin artması, inme riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Feng ve ark.'larının yaptığı bir çalışmaya göre Ggünde üçten az meyve ve sebze tüketen bireylerle karşılaştırıldığında, günde üç ila beş porsiyon meyve ve sebze tüketenlerin inme riskinde %11 azalma, günde beşten fazla porsiyon meyve ve sebze tüketenlerin ise %26 azalma görülmüştür (68). Bu bulgular, toplumun günde beşten fazla porsiyon meyve ve sebze tüketilmesini teşvik eden önerilere güçlü destek sağlamaktadır.

2.3.İSKEMİK İNMEDE TANI

İnme, acil tanı konulması ve müdahale edilmesi gereken bir nörolojik durumdur. İskemik inmeli hastalarda, beyin kan akımının bozulmasına ve bunun sonucunda etkilenen beyin bölgesinin fonksiyon kaybına bağlı olarak farklı nörolojik tablolar gelişebilir. Yatak başı yapılan ayrıntılı anamnez ve kapsamlı nörolojik muayenede bazı temel bulgular değerlendirilerek infarktın bölgesi, büyüklüğü ve hasta prognozunun tahmin edilmesi mümkün olabilir. Semptom başlangıç zamanı da inme mekanizması hakkında önemli bilgi verir. Klinik durumun ani başlangıçlı olması hemorajik veya embolik inmeyi düşündürürken, inişli ve çıkışlı nörolojik defisit olması trombotik veya hipoperfüzyona bağlı inmeyi düşündürür. Aynı vasküler alanda oluşan geçici nörolojik defisitler trombotik inmeyi işaret ederken, farklı vasküler alanların tutulduğu geçici nörolojik defisitler emboliyi düşündürür. Bazı hastalıklar inmeyi taklit edebilir. Bunlar arasında ilaç toksisitesi, epileptic nöbet, konverziyon, metabolik bozukluk, migren, sinus ven trombozu, hipoglisemi ve beyinde tümör yer alır. İnme semptomları ile başvuran hastalarda nörovasküler muayene tam ve hızlı yapılmalıdır. Bu bağlamda National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), inme şiddetini değerlendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir. NIHSS, toplamda 11

kategoriden oluşan, inme hastalarının nörolojik durumunu değerlendirmesine yardımcı olması için tasarlanmış bir ölçektir. Bu skorlama sistemi,aynı zamanda inme tipini belirlemekte ve hastaların tedavi ve bakım ihtiyaçlarını anlamak amaçlı da kullanılır (69).

NIHSS skorlama sistemi, farklı nörolojik fonksiyonları değerlendirerek puanlama yapar. Özellikle konuşma, motor beceriler, duyusal fonksiyonlar, görsel alanlar ve diğer nörolojik belirtiler gibi bir dizi farklı alanı içerir. Bu alanlarda belirli testler ve gözlemler kullanılarak hastanın durumu değerlendirilir ve her bir belirti veya beceri için belirli puanlar verilir. Toplam puan, hastanın inme şiddetini yansıtır. NIHSS, inme tedavisi ve sonuçlarının takibi için önemli bir araçtır. Tedavi planlamasında rehberlik sağlamak, inme sonrası gelişmeleri izlemek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla da kullanılır (Tablo 8) (70).

Tablo 8. The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) Puanlaması

Kategori	**Yanıt**	**Puan**
1a-Bilinç düzeyi	Uyanık, çok iyi yanıt	0
	Hafif uyarıya hemen yanıt veriyor	1
	Israrlı veya güçlü, ağrılı uyarana yanıt veriyor	2
	Yanıtsız veya sadece refleks yanıt mevcut	3
1b-Bilinç düzeyi soruları:Ay, yaş	İki soruya doğru yanıt	0
	Bir soruya doğru yanıt(veya entübe,dilimizi bilmiyor, dizartri)	1
	İki soruya yanlış yanıt(afazik veya koma)	2
1c-Bilinç düzeyi komutları: Gözlerini açıp kapatması ve sağlam elin sıkılıp bırakılması	İkisini de yapıyor	0
	Birini yapıyor	1
	Hiçbirini yapamıyor	2
2-Bakış	Normal	0
	Parsiyel bakış parezisi,bir veya her iki gözde bakış parezisi	1
	Gözlerde forse deviasiyon,total parezi(okülosefalik refleks ile düzelme yok)	2
3-Görme alanı	Görme kaybı yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1

	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük(kortikal körlük dahil)	3
4-Fasiyal Paralizi	Fasiyal paralizi yok	0
	Hafif paralizi,NLS silik, asimetrik gülümseme	1
	Alt yüzde parsiyel paralizi(tam veya tama yakın)	2
	Üst ve alt yüzde tek veya çift taraflı tam paralizi veya koma	3
5-Motor(Kollar):avuç içleri aşağı bakacak şekilde kollar uzatılır	Normal(Çarpmaz)	0
	Tutuyor ama tam değil(yatağa düşse de)	1
	Yerçekimine karşı koyamıyor(yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
6-Motor(Bacaklar): Yatar pozisyonda ayağı 30 derece kaldırıp tutulması istenir	Normal	0
	5 saniye dolmadan düşüyor	1
	Yer çekimini yenebiliyor	2
	Yer çekimini yenemiyor	3
	Hiç hareket yok	4
7-Ekstremite ataksisi	Ataksi yok	0
	Tek ekstremitede var	1
	İki ekstremitede var	2
8-Duyu:iğne batırılarak ağrıdan kaçınma hareketine bakılır	Normal(duyu kusuru yok)	0
	Hafif-orta derece duyu kusuru vardır	1
	Ciddi veya tam duyu kaybı vardır	2
9-Konuşma	Normal, afazi yok	0
	Hafif-orta şiddette afazi(zor olsa da kısmen bilgi alışverişi var)	1
	Ciddi afazi(hiçbir bilgi alışverişi yok)	2
	Global afazi veya koma	3
10-Dizartri	Yok	0
	Hafif-orta dizartri, anlaşılabiliyor	1
	Ciddi dizartri,anlaşılmayan artikülasyon, anartri veya mutizm	2
11-İhmal	Yok, değerlendirilemedi	0
	Vizüel,işitsel ya da kişisel ihmal var	1
	Vücudum bir yarısında ihmal var	2

NIHSS toplamda 42 puandan oluşmaktadır ve sistemden alınan puan arttıkça hastanın klinik tablosu ağırlaşır.Hesaplanan puana göre tromolitik tedaviye uygunluğu belirlenmeye çalışılır.Puan 5 ve altında hesaplandıysa trombolitik tedavi açısından faydasız olduğunu açıklar. 22 ve üzeri alınan puanda ise trombolitik tedaviden sonra beyin kanama riski artar.

Glasgow Koma Skoru (Glasgow Coma Scale veya GKS), bir hastanın bilinç düzeyini nörolojik bir değerlendirme aracı kullanarak ölçen bir skaladır. Glasgow Koma Skoru, göz açıklığı, sözel yanıt ve motor tepki olmak üzere üç temel nörolojik yanıtı değerlendirir. Her bir yanıt kategorisi puanlanır ve bu puanlar toplanarak toplam GKS puanı elde edilir (71).

Genellikle 3 ile 15 arasında bir puanla ifade edilir, en düşük puan 3 (derin komada) ve en yüksek puan 15 (tamamen uyanık ve yanıt veren) olarak kabul edilir (Tablo 9)

Tablo 9. Glaskow Koma Skoru

<table>
<tr><th>Göz açıklığı</th><th>Puan</th><th>Sözel yanıt</th><th>Puan</th><th>Motor tepki</th><th>Puan</th></tr>
<tr><td>Spontan açık gözler</td><td>4</td><td>Tamamen oryante ve düzgün yanıt</td><td>5</td><td>Komutla motor yanıt veriyor</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Sözel uyaranla açık gözler</td><td>3</td><td>Dezoryante yanıt, konuşma içeriği anlamlı değil</td><td>4</td><td>Ağrıya yanıtla lokalize motor yanı</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Ağrılı uayranla açık gözler</td><td>2</td><td>Kelimeler var, ancak anlamlı değil</td><td>3</td><td>Ağrılı uyarandan kaçınma</td><td>4</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Yanıt yok</td><td rowspan="3">1</td><td>Anlamsız sesler çıkarıyor</td><td>2</td><td>Global fleksör yanıt</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Yanıt yok</td><td rowspan="2">1</td><td>Global ekstansöz yanıt</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Yanıt yok</td><td>1</td></tr>
</table>

Modifiye Rankin Skalası (mRS), inme sonrası hastaların fonksiyonel bağımsızlık düzeylerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Bu ölçek, 0 ile 6 arasında yedi farklı derecelendirme seviyesinden oluşur. Her bir derecelendirme seviyesi, hastanın günlük yaşam aktivitelerini ne kadar bağımsız bir şekilde gerçekleştirebildiğini gösterir (Tablo 10), (72).

Tablo 10. Modifiye Rankin Skalası

0	Hiç semptom yok	Bağımsız
1	İnmeden etkilenen hafif belirti veya semptomlar var, ancak günlük yaşam aktivitelerinde herhangi bir kısıtlama yok.	
2	İnmeden etkilenen hafif belirti veya semptomlar var, ancak günlük yaşam aktivitelerinde hafif kısıtlamalar var.(yardımsız kişisel ihtyaçlarını karşılıyor)	
3	İnmeden etkilenen orta derecede belirti veya semptomlar var, ancak günlük yaşam aktivitelerinde orta derecede kısıtlamalar var.	Bağımlı
4	İnmeden etkilenen ciddi belirti veya semptomlar var, ancak günlük yaşam aktivitelerinde ciddi kısıtlamalar var.(yardımsız yürüyemiyor,kişisel ihtiyaçlarını karşılayamıyor)	
5	İnmeden etkilenen çok ciddi belirti veya semptomlar var, ancak günlük yaşam aktivitelerinde çok ciddi kısıtlamalar var.(devamlı bakıma muhtaç, yatağa bağımlı)	
6	Ölüm	

2.3.1. Laboratuvar

Acil service inme semptomları ile başvuran hastalarda hem tanı hem ayırıcı tanı açısından kardiyovasküler, hematolojik , biyokimyasal ve koagülasyon

parametrelerin bakılması önem arz eder. 2018 AHA/ASA Erken Dönem Akut İskemik İnme Hasta Yönetimi Kılavuzu'na göre akut iskemik inme semptomları ile başvuran hastalarda parmak ucu glukoz ve oksijen saturasyonunun bakılması, elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi, troponin ,tam kan sayımı, ve koagülasyon parametrelerinin(PTT,aPTT), karaciğer ve böbrek fonksyon testleri, serum elektrolit düzeyleri bakılması önerilmektedir (73). Tam kan sayımı ile beyinde hipoperfüzyon yapabilen anemi, polisitemi, tüketim koagülopatisi ,trombositopeni, trombositoz gibi hematolojik hastalıklar saptanabilir.Trombolitik tedavi öncesi İnternational Normalized Ratio(İNR) bakılması beyin kanama riski açısıdnan önemlidir.Ayırıcı tanı amaçlı İnflamatuvar ve enfeksiyöz hadiseleri , hematolojik malignitelere bağlı inmede yükselebilen beyaz küre sayımı yapılabilir. Hipoglisemi semptomları inmeyi taklit ettiğinden dolayı acile gelen inme açısından şüpheli hastada hızlıca bakılabilecek testler arasında yer alır. Elektrokardiyografi(EKG) ,inmeye sebebiyet veren AF gibi kalp ritm bozukluklarını saptamada önemlidir. Kardiyak enzimlerden Troponin düzeyi bakılması öneriler arasındadır fakat bu trombolitik veya trombektomi tedavilerini geciktirmemelidir.

2.3.2. İskemik Inmede Görüntüleme Yöntemleri

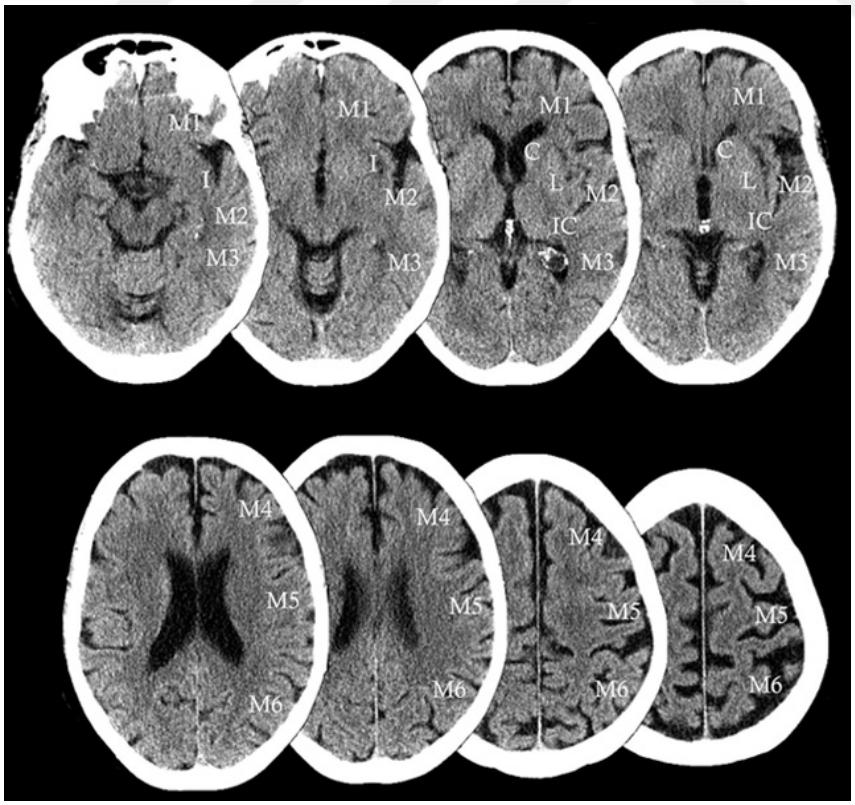
İskemik inmenin hızlı değerlendirilmesi, hızlı görüntüleme ve yorumlama yapılması tanı açısından önemlidir. Bu amaçla başvurulan yaygın yöntemler: kontrastsız Beyin Bilgisayarlı Tomografisi(BT), beyin BT anjiyografi, Magnetik Rezonans(MR), MR anjiyografi, beyin perfüzyon BT'dir.

2.3.2.1. Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız BT, akut iskemik inme durumunda erken tanı ve tedavi açısından kritik öneme sahiptir. MR'a göre daha kolay ulaşılabilirliği, hızlı çekim tekniği, hemorajik inmeyi ekarte edebilmesi nedeni ile iskemik inmede hala ilk tercih edilen görüntüleme yöntemdir (74). Erken beyin görüntüleme yapılmasının bir diğer amacı, intravenöz(İV)trombolitik adayı hastalarda beyindeki iskemik inmeyi tespit edip bir an önce uygulamaya geçilmesini sağlamaktır. AHA/ASA 2018 İnme Yönetim Kılavuzuna göre kontrastsız beyin BT hastaneye başvuru anından itibaren 20 dakika içinde çekilmesi önerilir (73). BT'nin dezavntajları radyasyon içermesi, akut iskemi

için düşük duyarlılık ve düşük özgürlüğe sahip olmasında yatar. Akut iskemide beyin BT'nin spesifitesi ilk 6 saatte %91,sensitivitesi %41'dir.

BT'de akut iskemi lehine başlıca bulgular: hemisferik sulkuslarda silinme, beyaz-gri cevher diferansiyasyon kaybı (örneğin,insular şeritte),intrakraniyal bir arter içindeki hiperdensite ("dens arter sign"), lentiform çekirdeğin sınır kaybıdır. İskemik değişiklikler BT'de inmenin üçüncü saatinden sonra görülmeye başlar ve 24-48.saatte iskemik görüntü belirginleşir. BT'de iskemik alan vazojenik ödem ve sitotoksisiteye bağlı hipodens görüntü olarak yansır. BT görüntülerini kullanarak inme hastalarının hasar derecesini değerlendiren sisteme ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT Score) adı verilir (75). ASPECT sınıflaması, beyin görüntülerinin belirli bölgelerini analiz ederek her bir bölgenin hasar derecesine puan verir. Bu bölgelerin toplam puanı, genel beyin hasarı derecesini yansıtır. Puanlama sistemine göre daha yüksek puanlar, daha az hasar anlamına gelirken, daha düşük puanlar daha fazla hasar anlamına gelir. toplam 10 bölge bulunur ve her bir bölgeye 1 ila 10 arasında puan verilir. Bu sınıflama ile iskemik inme hastalarının tedavi ve prognozları değerlendirilebilir (Şekil 2),(Tablo 11), (76).



Şekil 2. ASPECT sınıflaması

Tablo 11. ASPECT BT sınıflaması

	Caudatus
I	Insular bant
IC	İç kapsül
L	Lentiform nükleus
M1	Anterior Orta serebral arter (MCA) korteks
M2	Lateral MCA korteks
M3	Posterior MCA korteks
M4	Anterior MCA superior bölgesi
M5	Lateral MCA superior bölgesi
M6	Posterior MCA superior bölgesi

2.3.2.2. Beyin BT Anjiyografi(BTA)

Endovasküler trombektomi(EVT) yapılacak hastalar için iskemiğe neden olan arter içi trombüsü tespit etmek ,damarsal anatomiyi görüntülemek için acilen intrakraniyal ve servikokraniyal beyin BT anjiyografi yapılması gerekir. Hastaya İV yoldan kontrast madde verilerek boyun ve beyin damarların haritası elde edilir (77).

2.3.2.3. Beyin BT Perfüzyon görüntüleme(BT-PWI)

Beyin perfüzyon yöntemi, beyin dokusunun kan akış hızını ve miktarını ölçmek için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Beyin BT perfüzyon, iskemik beyin dokusunun miktarını ölçerek, inme hastalarında kurtarılabilir beyin dokusunu(penumbra) belirlemeye yardımcı olabilir(78).

2.3.2.4. Manayetik rezonans görüntüleme(MRG-DWI)

Temel mekanizması radyo dalgaları ve çekirdek arasındaki etkileşime dayanır.Yumuşak dokuyu daha iyi göstermesi ve küçük lezyonları ayırt edebilmesi BT'ye göre avantajlarındandır.

Akut iskemide daha duyarlı olan MR ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) tercih edilir. Diffüzyon ağırlıklı MR, su moleküllerinin hareketini değerlendirmek için

manyetik rezonans sinyallerini kullanır. Özellikle DWI ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritaları bu amaçla kullanılır. DWI, su moleküllerinin difüzyon hızını ölçerken, ADC haritaları farklı dokuların difüzyon özelliklerini ve volümetrik analizini gösterir. Akut inmede iskemik bölge DWI'de hiperintens ve ADC 'de ise siyah renk olarak görülür.

2.3.2.5. Beyin MR Anjiyografi, MR Perfüzyon görüntüleme (MRA, MR-PWI)

MR anjiyografi, iskemik inmede akut böbrek yetmezliği, konrasta karşı alerji nedenleriyle BT anjiyografi yapılamayan durumlarda tercih edilir. İşem sırasında İV konrast madde kullanılmaması avantajlı gözükse de damar tıkanıklıklarını tespit ederken darlığın boyutunu olduğundan fazla göstermesi dezavantajı arasındadır.

MR perfüzyon görüntüleme iskemik inme tanı koyma, prognozu öngörme ve serebral perfüzyonu sürdürmeye yönelik trombolitik olmayan tedavileri yönlendirme amaçlı kullanılan bir tetkik yöntemidir (79). Bu yüntem ile serebral kan hacmi, serebral kan akımı ve ortalama transit zaman gibi çeşitli hemodinamik ölçümlerin değerlendirilebilir.

2.4. AYIRICI TANI

Akut iskemik inmeye benzer semptoma sahip bir çok hastalık vardır.Bu nedenle ilk değerlendirmede ayırıcı tanıları da göz önünde bulundurmakta fayda var. Başlıca klinik tablolar şu şekildedir: aurasız veya auralı migren, metabolik bozukluklar (hiper/hipoglisemi, hipo/hipernatremi) epileptik nöbetler, TİA,santral sinir sistemi enfeksyonları(ensefalit,abse,menenjit), beyin tümörü veya metastaz, ilaç intoksikasyonları, kafa travması, kavernoz ven trombozu,Todd's paralizisi, multiple skleroz, kafa içi kanamalar.

2.5. İSKEMİK İNME TEDAVİSİ

İnme acil müdahale gerktirebilecek, müdahale geciktiğinde mortalitesi yüksek ciddi bir durumdur. İnmeye müdahale hastane öncesi ve nakil sırasında başlar.

Öncelikle hastanın vital parametreleri güvence altına alınmalıdır. Hastanın havayolu kontrol edilir, açıklığı sağlanır ve varsa solunum sıkıntısı oksijen (O2) desteği verilmelidir. O2 tedavisi parmk ucu satürasyon(SO2) %92 ve üstü olacak şekilde ayarlanır. Hasta monitörize edilir, damar yolu açılır ve varsa dehidratasyon tedavi edilir. Hipoglisemi inmeyi taklit edebileceğinden dolayı parmak ucu glukoz bakılmalıdır ve 140-180 mg/dl aralığında tutulmalıdır. Bilinci kapalı hastalara havayolu desteği ve mekanik ventilasyon önerilir. Hipertansiyon hem intraserebral kanama hem serebral iskemi için majör risk faktörüdür. Trombolitik tedavi için uygun görülmeyen hastalarda arteriyel bakılan tansiyonun 24 saat sonra ilk ölçüme göre %15 düşmüş olması beklenir.Tedavi başlanması gereken alt sınır SKB 220 mmHg DKB 120 mmHg üzeri olması gerekmektedir. Hastalara EKG çekilmeli ve AF gibi hemodinamiyi bozan disritmiler tespit edilmelidir. Ateşi >38 derece ve üstü olan hastalarda vücut sıcaklığını normale döndürmek etkili olacaktır.

2.5.1. Trombolitik Tedavi

Akut iskemide tedavinin asıl amacı trombüsü ortadan kaldırıp tıkalı olan arterin açılarak damar reperfüzyonunu tekrar sağlamak ve kurtarılabilir olan iskemik doku penumbrayı kurtarmayı amaçlayan reperfüzyon tedavileridir. Reperfüzyon tedavileri başlıca İV uygulanan medikal tedavi ve intraarteriyel uygulamaları içeren girişimsel tedaviler şeklinde iki başlık altında değerlendirilir. İV medikal tedavidinin temelinde damar içindeki trombüsü oluşturan fibrini parçalamaya yönelik trombolitik veya fibrinolitik ajan kullanılması yatar. Trombolitik ajanlar genel olarak plazminojeni plazmine çevirirler, plazmin fibrini parçalayarak trombüsün dağılımına yol açar. Bu amaçla en yaygın kullanılan Food and Drug Administration (FDA) onaylı trombolitik aian rtPA(Alteplaz,recombinant tissue plasminogen activator)'dır. RtTPA, endotel hücrelerden salgılanan ve membranda bulunan bir serin proteaz enzimdir(80). Doz olarak 0,9mg/kg şeklinde uygulanır ve ilk %10'u İV bolus olarak kalan dozu 1 saatte iv infüzyon şeklinde verilir. Verilebilecek maksimum doz 90mg'dır. Semptom başlangıcından itibaren 4.5 saat içinde verildiğinde etkili olduğu ECASS 3 çalışmasında kanıtlansa da ne kadar erken başlatılırsa o kadar etkilidir (81). TPA şu ana kadar akut iskeminin tedavisinde kullanılan ve etkisi gösterilmiş tek fibrinolitik ajandır (80). İlacı uygularken her 15 dakikada bir kan basıncı , bilinç, nabız ve pulse

oksimetre ve bilinç takibi yapılmalıdır. ECASS 3 araştırmasına göre rtPA'nın mutlak ve relatif kontrendike olduğu durumlar vardır (Tablo 12), (Tablo 13) (82).

Tablo 12. rtPA mutlak kontrendikasyonları

aPTT> 40 saniye
INR> 1.7
Trombositopeni (<100000/mm^3)
Tedaviye semptom başlangıcından itibaren 4.5 saat içinde başlanamayacak ise
Görüntülemede herhangi bir tip akut kanama(subaraknoid,intraserebral,subdural)
BT'de geniş ve demarke hipodansite var ise
Sistolik kan basıncı >185mmHg veya Diyastolik kan basıncı >110mmHg

Tablo 13. rtPA relatif kontrendikasyonları

İnme başlangıç zamanı belirsiz ise
Son 3 ayda yapılan kraniyal veya spinal cerrahi
Son 3 ayda kraniyal veya spinal travma
Son 3 ayda geçirilen iskemik inme
Son 3 hafta içinde genitoüriner hemoraji
Son 3 hafta içinde gastrointestinal hemoraji
Hayatında İntrakraniyal kanama öyküsü
Son 2 haftada majör sistemik travma
Son 3 haftada majör cerrahi işlem
Antikoagülan tedavi(son 48 saat içinde Heparin,NOAK,DMAH kullanımı)
Gebelik
Sone evre böbrek yetmezliği veya diyaliz
Menstruel kanama
Servikal veya intrakraniyal arter diseksiyonu
Aort diseksiyonu

Trombolitik tedavi öncesi kan basıncı kontrolü yapılmalıdır. SKB >185 mmHg, DKB >110mmHg olan hastalarda uygun parenteral etkili ajanlarla (örneğin:nitrogliserin,nikardipin,labetalol) müdahale edilmelidir. İnmede normal şartlarda CPP düşürdüğünden dolayı rutin antihipertansif müdahale önerilmez.

İskemik inmede İV tromboliz, yapılan birkaç büyük randomize kontrollü çalışmada inme başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde tedavi başlatıldığında 90 gün sonraki klinik sonucu iyileştirdiği gösterilmiştir (83). Trombolitik tedavi alan hastalar inme merkezi veya genel yoğun bakımda takip edilmelidir. İV fibrinolitik tedavinin en korkulan komplikasyonu intrakraniyal kanamsıdır. Takip sırasında bulantı kusma, baş ağrısı, hipertansiyon, bilinçte kötüleşme gelişirse tedavi derhal sonlandırılır ve Beyin BT çekilerek kanama araştırılılır.

2.5.2. Endovasküler Tedavi(İAT)

Endovasküler tedavi (Mekanik trombektomi), küçük bir katater yardımı ile beyindeki tıkalı damarı açma veya trombüsü çıkartma işlemine dayanır.

Akut inmede İV trombolitik tedavisi zaman kısıtlamasından dolayı her zaman yapılamayabilmektedir. Bundan dolayı 2013'de trombüsün mekanik olarak çıkartılmasına yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. 2015'de yapılan kapsamlı çalışmada (MR CLEAN,REVASCAT,ESCAPE,EXTEND IA ve SWİFT PRİME) İAT tedavisinin akut inme başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde uygulanması halinde etkili olduğu gösterilmiştir (84). MR CLEAN(Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands) çalışmasında beynin anterior dolaşımında yer alan büyük damarlar tıkanıklıklarında 6 saat içinde gerçekleştirilen trombektominin yararı kanıtlanmıştır (84). Akut inme başlangıcından itibaren 6 saat içinde aşağıdaki kriterlere uyan vakalarda trombektomi düşünlmelidir (Tablo 14).

Tablo 14. Mekanik Trombektomi uygunluk kriterleri

İnme öncesi mRS skoru 0-1
Yaş >18
Tıkanıklığın MCA M1 veya ICA'de olması
NIHSS skoru 6 veya daha yüksek
Alberta İnme Programı Erken BT Puanı>6

İntraarteriyel tedavi sırasında oluşabilecek majör komplikasyonlar intraserebral hemoraji, diseksiyon, reoklüzyon ve embolizasyondur.

2.5.3. Antiplatelet Tedavi

Genellikle trombolitik tedaviye gerek duyulmayan minik inmelerde antiplatelet tedavi diğer bir seçenek olarak uyuglanır. Akut iskemide kontrendike durumlar dışlandıktan sonra, BT ile hemoraji dışlandıktan sonra inme semptom başlangıcından itibaren 24-48 saat sonra aspirin başlanması önerilmektedir. İV trombolitik verilen hastada ilk 24 saatte aspirin verilmemelidir. İlk inme sonrası başlanan antiagregan tedavi, yeni pıhtıların oluşumunu engelleyerek rekürren inme riskini azaltır (85).

2.5.4. Antikoagülan Tedavi

Non valvüler Atriyal Fibrilasyonu olan ve iskemik inme geçiren hastalarda 4 ila 14 gün içinde oral antikoagülan tedavi başlanması gerekir. En çok kullanılan tedavi Vitamin K antagonistlerdir (86).

2.6. AKUT İSKEMİK İNME KOMPLİKASYONLARI

İskemik inme sonrası bir dizi komplikasyon ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar, inme sonrası dönemin farklı aşamalarında veya tedavi sonrasında gelişebilir ve hastanın yaşına, inme ciddiyetine, tedaviye erişimine ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebilir. İlk haftada meydana gelen ölümlerin çoğu beyin ödemine bağlı gerçekleşirken, 2 ve 3. haftadakilerin ise komplikasyona bağlı olduğu saptanmıştır. İnme sonrası tedavi ve rehabilitasyon, bu komplikasyonların önlenmesi

veya yönetilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Başlıca inme komplikasyonları aşağıdaki tabloda sıralanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. İnme komplikasyonları

KİBAS ,Hidrosefali ve transtentoriyal herniyasyon
Disfaji ve buna bağlı aspirasyon pnömonisi
Rekürren inme
Motor disfonksyon(kas güçsüzlüğü, konuşma bozukluğu,yürüme güçsüzlüğü)
Depresyon,Anksyete
SİADH(Uygunsuz ADH Sendromu)
Hiper/Hipotansiyon
Trombofili
İdrar Yolu Enfeksiyonu,idrar inkontinansı
Epileptik nöbet
Bulantı ve kusma

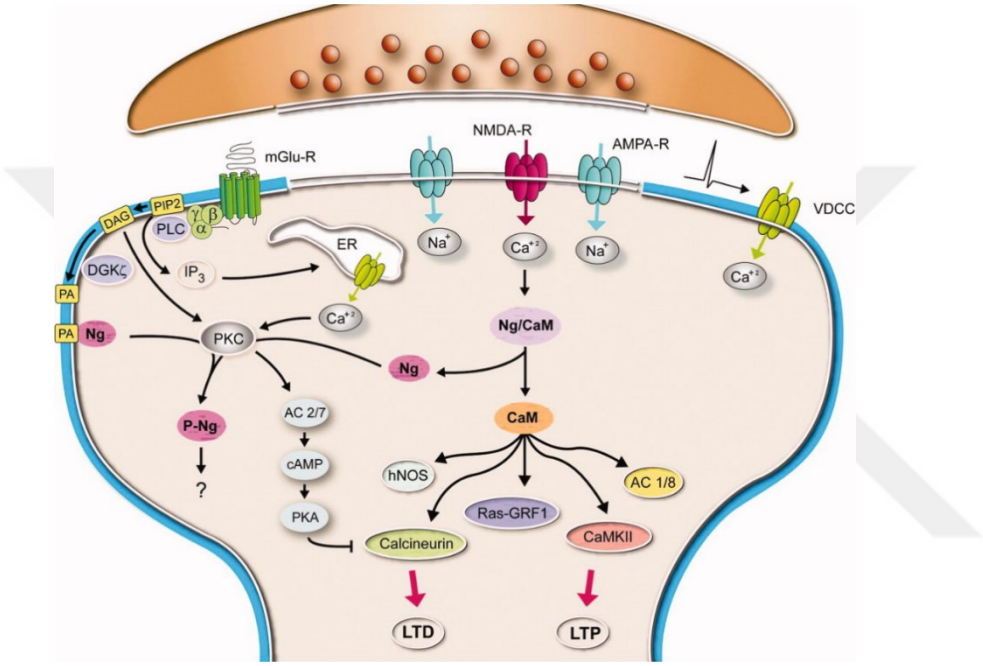
2.7. NEUROGRANİN (Ng)

Neurogranin (NG) diğer adları (BİCKS,p17,RC) ,en çok hipokampüs ve kortekste piramidal sinir hücrelerinin dendritik çıkıntılarından salgılanan kalmodulin (CaM) bağlı nöron spesifik proteindir (87). Kalmodulin, hücresel sinyal iletiminin ve hücresel işlevlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan kalsiyum bağlayıcı proteindir.. İsmi, "kalsiyum" ve "modülasyon" kelimelerinin birleşiminden gelir. Neurogranin ise kalmodulin mevcudiyetini düzenler ,protein kinaz c(PKC) için substrat görevi görür ve kalsiyum(Ca^{+2}) yokluğunda CaM'a bağlanır. Bu, nöronların sinyalleri daha verimli bir şekilde iletmesine yardımcı olur.

Kalmodulin, Kalsiyum iyonu (Ca2+) için dört bağlanma bölgesine sahiptir. Ca2+'ın hücre içindeki konsantrasyonundaki değişiklikleri algılar ve bu değişikliklere yanıt olarak çeşitli proteinlerin aktivitesini düzenler.. CaM'in Ca2+ içermeyen formda tutan(apo-CaM) ,veya Ca2+'a bağlı halde tutan proteinler(Ca2+/CaM) mevcuttur. Ca2+/CaM kompleksi hücre içi çeşitli sinyal yolaklarını aktiflerştirir ve Ca2+

sinyallerini nitrik oksit(NO), adenilat siklaz (AC) ,protein kinaz c ve fosfataz olarak çeşitli efektörlere dağıtır (Şekil 3) (87).

Neurogranin, yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (9).



Şekil 3. Postsinaptik hadiselerde neurogranin mekanizması

2.8. GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN (GFAP)

Glial fibriler asidik protein(GFAP); ilk olarak 1971 tarihinde Lawrence F.Eng tarafından bulunan, sinir sisteminde glial hücrelerde özellikle astrositlerde bulunan ,nöronal hücre iskeletine katılan destek proteindir (88). Astrositlerin yapısal bütünlüğü ve işlevini sürdürmesine yardımcı olur(10). Hücre iskeleti şeklinin,yapısı ve hareketliliğin korunmasında ,hücre içi sinyalleşmede ve hücre onarımında yardımcı olur,kan beyin bariyerinin korunmasında rol alır (89). GFAP seviyeleri, iskemik inme başlangıcından 12 saat sonra kan dolaşımında tespit edilmeye başlar ve iskemik inme başlangıcından 48 saat sonra en yüksek seviyelere ulaşır. Beyin hasarında glutamat

eksitotoksisitesi sonucu astrositlerde hiperreaktivite meydana gelir, hipertrofi olur ve astriogliozis diye adlandırılan süreç oluşur.Bunun sonucunda kan beyin bariyeri bozulur ve GFAP önce beyin omurilik sıvısın(BOS), sonra da kan dolaşımına salınır (89). Son çalışmalarda GFAP, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama ve intraserebral kanama tanılarında çalışılmıştır (90). Akut nörolojik defisit semptomları ile başvuran 270 denek dahil edilen bir çalışmada GFAP; İntraserebral kanamanın (İCH) Aİİ ve diğer akut nörolojik hastalıklardan ayırıcı tanısında hem sensitif hem spesifik biomarker olarak saptanmış (90, 91).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışma, Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesinde Temmuz 2022-Temmuz 2023 tarihleri arasında acil servise başvurup iskemik inme tanısı alan hastalar ve sağlıklı gönüllüler(kontrol grubu) üzerinde prospektif vaka kontrol çalışması olarak yapılmıştır. Çalışmamız yerel Klinik ve İlaç Araştırmaları yerel Etik Kurulunun (Tarih:04/07/2022) 196 sayılı kararına göre (karar No:E-48670771-514.99) etik açısından uygun bulunmuştur ve Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na tamamen bağlı kalmıştır (**Bkz**:EK1).

3.2. VAKA SEÇİMİ

Çalışma acil servise iskemik inme semptomları ile başvuran; 18 yaş ve üstü, araştırma için gönüllü olan 46 hasta, 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 86 bireyin onayı ile yürütüldü. Kontrol grubu olarak, acil servis yeşil alana başvuran ve herhangi bir nedenle kan testi yapılan, çalışma için gönüllü onay veren ve sağlıklı oldukları doğrulanan bireyler seçildi.Tüm hasta ve hasta yakınlarından aydınatıcı onam alındı ve çalışmaya o şekilde başlandı.

3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri(hasta için):

1. 18 yaş ve üstü hastalar
2. Akut iskemik inme tanısı alan hastalar
3. Çalılma için gönüllü olan, kendisinden veya birinci derece yakınından onam alan hastalar

3.2.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri(hasta için):

1. Çalışma için gönüllü olmayan hastalar
2. 18 yaş altı hastalar
3. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
4. Akut intrakraniyal kanaması olan hastalar

5. Beyin tümör öyküsü olan hastalar
6. Nörodejeneratif veya demiyelinizan hastalığı olan hastalar
7. Alzheimer,Demans ,Parkinson Hastalığı olan hastalar
8. Gebeler
9. Son 3 ayda kafa travma öyksü olan hastalar
10. Son 3 ayda iskemik inme geçmişi olan hastalar
11. Meningeal iritasyon bulgusu olan hastalar
12. Ensefalit,Menenjit gibi santral sinir sistem enfeskyonu(SSS) olan hastalar
13. Antipsikotik,Antidepresan vb SSS etkili ilaç kullanan hastalar

3.2.3. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

1. Herhangi bir akut sağlık sorunsalı olmayan bireyler
2. Çalışmaya gönüllü olan ve sözlü ve yazılı onamı alınan bireyler

3.2.4. Kontrol grubu dahil edilmeme kriterleri:

1. Gönüllü onam alınamayan bireyler
2. 18 yaş altındaki bireyler
3. Akut hastalığı olan bireyler
4. Gebeler
5. İskemik inme öyküsü olan bireyler
6. Kronik madde veya ilaç kullanan bireyler
7. 3 ay içinde kafa travma öyküsü olan bireyler

3.3. VERİ TOPLANMASI

Hastaların dosya numaraları, başvurduğu tarihler, başvuru şikayetleri ve başlangıç tarihleri, cinsiyetleri, yaşları , varsa komorbid hastalıkları, bilinç durumları, GKS puanları, tansiyon değerleri, nabız ölçümleri, parmak ucu oksijen saturasyon seviyeleri, ateş durumları, parmak ucu kan şekeri değerleri, beyin bilgisayarlı tomografi sonuçları ve varsa acil serviste uygulanan tedaviler olgu formuna

kaydedildi. Ayrıca beyaz kan hücres (WBC), CRP, hemoglobin (HGB), trombosit (PLT), ALT, AST, Na, K, Glukoz, CK, üre, kreatinin değerleri not tutuldu. Bu kayıtlara daha sonra serum neurogranin ve GFAP seviyeleri de eklendi. Kontrol grubu katılımcıların dosya numarası, yaş, cinsiyet , tarih, hastaneye başvuru şikayetleri olgu formuna not tutuldu. Ayrıca WBC, CRP, hemogram, ALT, AST, Na, K, Glukoz, CK, üre, kreatinin, Neurogranin ve GFAP değerleri kaydedildi.

Kontrol grubundan istirahat halinde sedyede yatar pozisyondayken alınan kan örneğinden 1 tüp fazla kan alındı. Akut iskemik inme semptomları ile acil servise başvuran hastaların rutin tetkiklerinin yanı sıra, ek olarak 10 cc kan örneği alındı ve bu örnek bir biyokimya tüpüne yerleştirildi. Alınan örnekler steril şartlarda 20 dakika boyunca 4000/dk devirde santrifüj edilerek serumlarına ayrıştırıldı. Elde edilen serumlar steril olarak eppendorf tüplere yerleştirilerek biokimya analiz gününe kadar Merkez Biokimya Laboratuvarında -80 derece buzdolabında muhafaza edildi. Tüm örneklem , biokimya analiz günü numaralandırıldı ve oda ısısında çözdürüldü. Tüm ölçümler, klinik verilere erişimi olmayan iki araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiş ve örnekler, ELISA (Enzim- ilişkili immünsorbent analiz) yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Tüm sonuçlar Opakgen Tıbbi ve Kimyevi Ürünler Sanayi ve Dış Ticaret LTD. ŞTİ. Laboratuvarına soğuk zincir çantasında nakledildi. Toplamda 46 adet hastaya ait, 40 adet kontrol grubuna ait örneklem analiz için oda havasında çözdürüldü. Biyokimyasal ölçüm için Bioassay Technology Laboratory (Shangay,Çin) şirketine ait 96 kuyucuklu Human NG ELİSA Kit ve 96 kuyucuklu Human GFAP ELİSA Kiti kullanıldı. Veriler DIALAB ® DIAWasher ELX5O/8 (Viyana, Avusturya) ve BioTek ® EL x 800 DA ™ Microplate Reader (Vermont,ABD) cihazları ile çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Aİİ hastalar ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı ve Neurogranin için (pg/ml), GFAP için ise (ng/ml) cinsinden kaydedildi. Böylelikle serum neurogranin ve GFAP düzeylerinin Aİİ tanısında yararlı olup olmayacağına bakıldı.

3.5. İSTATİSTİK ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sürekli (sayısal) değişkenler, dağılıma bağlı olarak ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum değerler şeklinde tablolaştırıldı. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile kontrol edildi.

Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin farklılıklarının karşılaştırılmasında, beklenen hücre sayılarının 5 ve üzeri olduğu 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare testi, beklenen hücre sayılarının 5'in altında olduğu tablolarda Fisher's Exact Test ve beklenen hücre sayılarının 5'in altında olduğu RxC tablolarda Fisher Freeman Halton testi kullanıldı.

Bağımsız iki grup arasında karşılaştırma yapılırken, sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Independent Samples T-Test, normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bağımsız birden fazla grup arasında karşılaştırma yapılırken, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Kruskall Wallis H testi kullanıldı. Parametrik olmayan testlerde çoklu karşılaştırmalar arasındaki farklılıklar Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi ile değerlendirildi.

ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile akut iskemik inme hastalarında Neurogranin ve GFAP değişkenlerinin tanısal ve akut (6 saat>) ve erken dönem (6-24 saat) ayırımı incelendi. DeLong yöntemi kullanılarak Youden's indeksi ile optimal kesim değeri, %95 güven aralığı ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı.

İstatistiksel analizler Jamovi (Version 2.3.28) ve JASP (Version 0.17.2.1) programları ile gerçekleştirildi ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi olarak 0.05 (p-değeri) kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızın örneklemindeki ortalama yaş 52,1 ± 19,7 idi. Bu örneklemin içinde, akut iskemik inme hastalarının yaş ortalaması 64,5 ± 14,7 iken, sağlık kontrol grubunun yaş ortalaması 38,1 ± 14,5 idi. Bu durum, akut iskemik inme hastalarının yaş ortalamasının sağlık kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi (p<0.001).

Hasta grubumuzda 25 kadın (%54,3) ve 21 erkek (%45,7) bulunurken, kontrol grubumuzda 18 kadın (%45) ve 22 erkek (%55) vardı. Cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.517) (**Tablo 16**).

Tablo 16. Akut iskemik inme hastaları ve sağlıklı kontrollere ait demografik özellikler ve karşılaştırmaları

	Overall (n=86)	**Grup**		**p**
		Hasta (n=46)	**Kontrol** (n=40)	
Yaş	52,1 ± 19,7	64,5 ± 14,7	38,1 ± 14,5	**<0,001***
Cinsiyet				
Kadın	43 (50.0)	25 (54.3)	18 (45.0)	0,517**
Erkek	43 (50.0)	21 (45.7)	22 (55.0)	

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square test.

**. Independent Samples T-Test.

Akut iskemik inme hastalarının 34'ünde (%73.9) tıbbi eşlik eden hastalıklar belirlendi. Bu hastaların 22'sinde (%64.7) hipertansiyon, 13'ünde (%38.2) diyabet, 7'sinde (%20.6) iskemik kalp hastalığı, 3'ünde (%8.8) hiperlipidemi, 3'ünde (%8.8) koroner arter hastalığı, 3'ünde (%8.8) aritmi, 2'sinde (%5.9) astım, 2'sinde (%5.9) kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), 1'inde (%2.9) koroner arter baypas grefti, 1'inde (%2.9) guatr, 1'inde (%2.9) ürolityazis, 1'inde (%2.9) kolelitiazis, 1'inde (%2.9) periferik arter hastalığı, 1'inde (%2.9) atriyal fibrilasyon, 1'inde (%2.9) kronik böbrek hastalığı(KBY) ve 1'inde (%2.9) kardiyovasküler hastalık bulundu (**Tablo 17**).

Tablo 17. Akut iskemik inme hastalarında medikal komorbiditeler

	Overall (n=46)
Ek Hastalık	34 (73.9)
Hipertansiyon	22 (64.7)
Diabetes Mellitus	13 (38.2)
İskemik Kalp Hastalığı	7 (20.6)
Hiperlipidemi	3 (8.8)
KAH	3 (8.8)
Ritm Bozukluğu	3 (8.8)
Astım	2 (5.9)
KOAH	2 (5.9)
CABG	1 (2.9)
Guatr	1 (2.9)
Ürolityazis	1 (2.9)
Kolelitiazis	1 (2.9)
Periferik Arter Hastalığı	1 (2.9)
AF	1 (2.9)
KBY	1 (2.9)
KKY	1 (2.9)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde) şeklinde verildi.

Klinik değerlendirmeye tabi tutulan akut iskemik inme hastalarının ortalama sistolik kan basıncı 149,0 ± 26,8 mmHg, diyastolik kan basıncı 80,2 ± 15,9 mmHg, ateş ölçümü 36.7 °C, nabız sayısı dakikada 87 ve oksijen saturasyonu %97 olarak belirlendi. Hastaların 42'sinin (%91.3) bilinci açıkken, 1'inin (%2.2) bilinci bulanık ve 3'ünün (%6.5) bilinci konfüz olduğu saptandı. Hastaların 32'si (%69.6) olayın ardından ilk 6 saat içinde acil servise getirildi, 14'ü (%30.4) ise olaydan sonraki 6-24 saat arasında acil servise getirildi. Hastaların 19'u (%41.3) nöroloji servisinde izlendi, 23'ü (%50) üst bir merkeze sevk edildi, 1'i (%2.2) trombolitik tedaviye alındı ve 3'ü (%6.5) yoğun bakım ünitesinde izlendi (**Tablo 18**).

Tablo 18. Akut iskemik inme hastalarında klinik bulgular

	Overall (n=46)
Sistolik Kan Basıncı	149,0 ± 26,8
Diyastolik Kan Basıncı	80,2 ± 15,9
Ateş	36,7 [36,0 – 38,2]
Nabız	87,0 [61,0 – 144,0]
Saturasyon	97,0 [88,0 – 100,0]
Bilinç Durumu	
Açık	42 (91,3)
Bulanık	1 (2,2)
Konfü	3 (6,5)
Başvuru Geliş (saat)	4,0 [1,0 – 24,0]
≤ 6 saat	32 (69,6)
6 - 24. saat	14 (30,4)
Sonlanım	
Servis	19 (41,3)
Sevk	23 (50,0)
Trombolitik	1 (2,2)
Yoğun bakım	3 (6,5)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve medyan [Min.-Maks.] şeklinde verildi.

Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS) kullanılarak yapılan değerlendirmeye göre, hastaların 29'unda (%63) hafif düzeyde, 15'inde (%32.6) orta düzeyde ve 2'sinde (%4.3) orta-yüksek düzeyde inme belirlendi. Akut iskemik inme hastalarında NIHSS için belirlenen ortanca puan 3 idi (**Tablo 19**).

Tablo 19. Akut iskemik inme hastalarında NIHSS sınıflaması

	Overall (n=46)
NIHSS	3,0 [0,0 – 20,0]
Hafif inme	29 (63,0)
Orta düzeyde inme	15 (32,6)
Orta-yüksek düzeyde inme	2 (4,3)
Glasgow Koma Skalası	15,0 [5,0 – 15,0]

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için medyan[min-maks] şeklinde verildi.

Akut iskemik inme hastalarının laboratuvar değerlerine bakıldığında, glukoz değeri 114 mg/dL, üre 32 mg/dL, kreatinin 0.8 mg/dL, sodyum 138.9±2,5 mEq/L, C-reaktif protein (CRP) 4.3 mg/dL, potasyum 4.5± 0,7 mEq/L, alanin aminotransferaz (ALT) 15.5 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 21.5 U/L, kreatinin kinaz 90 U/L, hemoglobin 13.6 ± 1,8 mg/dl, beyaz küre sayısı 8,5 ± 2,5 x 109/L ve trombosit sayısı 234 x 109/L olarak belirlendi (**Tablo 20**).

Tablo 20. Akut iskemik inme hastalarında laboratuvar değerleri

	Overall (n=46)
Glukoz	114,0 [81,0 – 451,0]
Beyaz Kan Hücre Sayısı	8,5 ± 2,5
Hemoglobin	13,6 ± 1,8
Trombosit	234,0 [103,0 – 590,0]
C-Reaktif Protein	4,3 [0,2 – 149,9]
Üre	32,0 [15,0 – 68,0]
Kreatinin	0,8 [0,4 – 1,7]
Sodyum	138,9 ± 2,5
Potasyum	4,5 ± 0,7
ALT (Alanin Aminotransferaz)	15,5 [6,0 – 259,0]
AST (Aspartat Aminotransferaz)	21,5 [10,0 – 155,0]
Kreatin Kinaz	90,0 [45,0 – 1571,0]

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve medyan[min-maks] şeklinde verildi.

Çalışma grubumuzda (tüm örnekleme bakıldığında) Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) düzeyleri 0.5 ng/ml, Neurogranin düzeyleri ise 6244.1 pg/ml olarak ölçüldü. GFAP düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.003). Öte yandan, Ng düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001) (**Tablo 21**).

Tablo 21. GFAP ve Ng düzeylerinin akut iskemik inme hastaları ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırılması

	Overall (n=86)	**Grup**		**p***
		Hasta (n=46)	**Kontrol** (n=40)	
GFAP (ng/ml)	0,5 [0,0 – 5,5]	0,3 [0,0 – 3,5]	0,5 [0,0 – 5,5]	**0,003**
Neurogranin (pg/ml)	6244,1 [1539,2 – 8763,1]	6738,0 [5383,2 – 8763,1]	5289,8 [1539,2 – 6570,4]	**<0,001**

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için medyan[min-maks] şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test.

Akut iskemik inme hastalarında yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, ateş, nabız, oksijen saturasyonu, inme olayı ile acil servise başvuru arasında geçen süre, NIHSS puanı ve Glasgow Koma Skalası puanları ile Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) ve Ng düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi (her biri için $p>0.05$) (**Tablo 22**).

Tablo 22. Akut iskemik inme hastalarında klinik özellikler ile GFAP ve NG düzeyleri arasındaki korelasyonlar

	GFAP (ng/ml)		**Ng (pg/ml)**	
	r	**p**	**r**	**p**
Yaş	-0,072	0,638	0,259	0,086
Sistolik Kan Basıncı	0,204	0,173	0,128	0,395
Diastolik Kan Basıncı	0,265	0,075	0,008	0,960
Ateş	-0,078	0,604	-0,022	0,884
Nabız	-0,220	0,142	-0,199	0,186
Saturasyon	-0,289	0,051	-0,140	0,354
Başvuru Geliş (saat)	0,031	0,840	-0,166	0,272
NIHSS	0,001	0,997	0,272	0,068
Glasgow Koma Skalası	-0,058	0,703	-0,123	0,415

Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) düzeyleri ile kreatinin ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri arasında negatif yönde ve orta şiddette bir korelasyon belirlendi (sırasıyla p=0.012 ve p=0.007). Ancak, GFAP ile diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (her biri için p>0.05).

Öte yandan, Neurogranin düzeyleri ile hemoglobin değerleri arasında negatif yönde ve orta şiddette bir ilişki belirlendi (p=0.007). Ancak, Ng düzeyleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (her biri için p>0.05) (**Tablo 23**).

Tablo 23. Akut iskemik inme hastalarında laboratuvar parametreleri ile GFAP ve Neurogranin düzeyleri arasındaki korelasyonlar

	GFAP (ng/ml)		**Ng (pg/ml)**	
	r	**p**	**r**	**p**
Glukoz	-0,097	0,519	-0,004	0,981
Beyaz Kan Hücre Sayısı	-0,187	0,213	-0,065	0,669
Hemoglobin	-0,130	0,388	-0,391	**0,007**
Trombosit	0,249	0,095	0,042	0,784
C-Reaktif Protein	-0,061	0,686	0,162	0,282
Üre	-0,203	0,177	0,001	0,994
Kreatinin	-0,368	**0,012**	-0,032	0,835
Sodyum	0,088	0,559	0,061	0,687
Potasyum	0,039	0,798	0,026	0,862
ALT (Alanin Aminotransferaz)	-0,394	**0,007**	-0,080	0,595
AST (Aspartat Aminotransferaz)	-0,245	0,101	-0,132	0,383
Kreatin Kinaz	-0,023	0,904	-0,247	0,180

Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

Akut iskemik inme hastaları arasında, komorbid tıbbi hastalıkları olanlarda Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) düzeyleri anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0.008). Öte yandan, periferik arter hastalığı olan akut iskemik inme hastalarında GFAP düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0.001). Ancak, diğer komorbiditelerin varlığı, acil servisteki bilinç durumu, izlem şekli (sonlanım) ve NIHSS sınıflamasına göre GFAP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için p>0.05).

Neurogranin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, sadece kolelitiazisi olan akut iskemik inme hastalarında Ng düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.012). Diğer komorbiditelerin varlığı, acil servisteki bilinç durumu, izlem şekli (sonlanım) ve NIHSS sınıflamasına göre Ng düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için p>0.05) (**Tablo 24**).

Tablo 24. Akut iskemik inme hastalarında komorbidite ve klinik özelliklere göre GFAP ve Ng düzeylerinin karşılaştırılması

		GFAP (ng/ml)	p	Ng (pg/ml)	p
Ek Hastalık	Yok (n=12)	0,4 [0 – 3,46]	**0,008***	6812,13 [5927,85 – 8763,09]	0,239*
	Var (n=34)	0,32 [0,01 – 1,51]		6673,09 [5383,17 – 7965,24]	
İskemik Kalp Hastalığı	Yok (n=27)	0,31 [0,05 – 1,51]	0,805*	6813,3 [5383,17 – 7965,24]	0,096*
	Var (n=7)	0,37 [0,01 – 0,64]		6388,12 [5663,35 – 7050,64]	
Hipertansiyon	Yok (n=12)	0,19 [0,01 – 1,51]	0,790*	6526,38 [6021,76 – 7965,24]	0,889*
	Var (n=22)	0,4 [0,05 – 1,04]		6699,02 [5383,17 – 7392,83]	
Diabetes Mellitus	Yok (n=21)	0,31 [0,05 – 1,51]	0,472*	6442,45 [5383,17 – 7965,24]	0,150*
	Var (n=13)	0,42 [0,01 – 0,6]		6923,1 [5922,28 – 7392,83]	
Hiperlipidemi	Yok (n=31)	0,31 [0,01 – 1,51]	0,384*	6663,08 [5383,17 – 7965,24]	0,925*

	Var (n=3)	0,48 [0,47 – 0,6]		6923,1 [5922,28 – 7050,64]	
Astım	Yok (n=32)	0,32 [0,01 – 1,51]	0,986*	6640,17 [5383,17 – 7965,24]	0,149*
	Var (n=2)	0,37 [0,31 – 0,43]		7202,89 [7025,29 – 7380,48]	
Ritm Bozukluğu	Yok (n=31)	0,31 [0,01 – 1,51]	0,926*	6683,1 [5383,17 – 7965,24]	0,980*
	Var (n=3)	0,32 [0,23 – 0,5]		6366,22 [6250,4 – 7389,13]	
CABG	Yok (n=33)	0,32 [0,01 – 1,51]	0,465*	6683,1 [5383,17 – 7965,24]	0,238*
	Var (n=1)	0,14 [0,14 – 0,14]		6021,76 [6021,76 – 6021,76]	
KAH	Yok (n=31)	0,31 [0,05 – 1,51]	0,746*	6714,94 [5383,17 – 7965,24]	0,077*
	Var (n=3)	0,45 [0,01 – 0,47]		6064,46 [5922,28 – 6408,9]	
Guatr	Yok (n=33)	0,31 [0,01 – 1,51]	0,714*	6663,08 [5383,17 – 7965,24]	0,632*
	Var (n=1)	0,48 [0,48 – 0,48]		6923,1 [6923,1 – 6923,1]	
Ürolitiazis	Yok (n=33)	0,32 [0,01 – 1,51]	0,337*	6683,1 [5383,17 – 7965,24]	0,680*
	Var (n=1)	0,07 [0,07 – 0,07]		6435,5 [6435,5 – 6435,5]	
Kolelitiazis	Yok (n=33)	0,31 [0,01 – 1,51]	0,714*	6663,08 [5383,17 – 7392,83]	**0,012***
	Var (n=1)	0,48 [0,48 – 0,48]		7965,24 [7965,24 – 7965,24]	
Periferik Arter Hastalığı	Yok (n=33)	0,31 [0,01 – 1,04]	**<0,001***	6663,08 [5383,17 – 7965,24]	0,729*
	Var (n=1)	1,51 [1,51 – 1,51]		6850,2 [6850,2 – 6850,2]	
AF	Yok (n=33)	0,32 [0,01 – 1,51]	0,548*	6683,1 [5383,17 – 7965,24]	0,484*
	Var (n=1)	0,18 [0,18 – 0,18]		6278,98 [6278,98 – 6278,98]	

KOAH	Yok (n=32)	0,32 [0,01 – 1,51]	0,849*	6640,17 [5383,17 – 7965,24]	0,749*
	Var (n=2)	0,33 [0,23 – 0,42]		6782,77 [6683,1 – 6882,43]	
KBY	Yok (n=33)	0,32 [0,01 – 1,51]	0,465*	6663,08 [5383,17 – 7965,24]	0,257*
	Var (n=1)	0,14 [0,14 – 0,14]		7275,87 [7275,87 – 7275,87]	
KKY	Yok (n=33)	0,32 [0,01 – 1,51]	0,661*	6683,1 [5383,17 – 7965,24]	0,452*
	Var (n=1)	0,23 [0,23 – 0,23]		6250,4 [6250,4 – 6250,4]	
Bilinç Durumu	Açık (n=42)	0,35 [0 – 3,46]	0,515**	6699,02 [5383,17 – 8763,09]	0,303**
	Bulanık (n=1)	0,12 [0,12 – 0,12]		7282,01 [7282,01 – 7282,01]	
	Konfü (n=3)	0,48 [0,18 – 0,6]		7050,64 [6278,98 – 7392,83]	
Sonlanım	Servis (n=19)	0,18 [0,01 – 1,68]	0,536**	6658,37 [5383,17 – 8763,09]	0,802**
	Sevk (n=23)	0,42 [0 – 3,46]		6789,54 [5663,35 – 7611,85]	
	Trombolitik (n=1)	0,31 [0,31 – 0,31]		6859,74 [6859,74 – 6859,74]	
	Yoğun bakım (n=3)	0,14 [0,12 – 0,48]		7282,01 [6021,76 – 7392,83]	
NIHSS	Hafif inme	0,3 [0,0 – 3,5]	0,933**	6663,1 [5383,2 – 8763,1]	0,127**
	Orta düzeyde inme	0,4 [0,0 – 3,4]		6789,5 [6021,8 – 7965,2]	
	Orta-yüksek düzeyde inme	0,3 [0,1 – 0,5]		7337,4 [7282,0 – 7392,8]	

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için medyan[min-maks] şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test.

**. Kruskal Wallis-H test.

Akut iskemik inme hastalarında, olay sonrası acil servise 6 saat içinde getirilen grup ile olay sonrası 6-24 saat içinde getirilen grup arasında yaş, sistolik ve diyastolik kan basınçları, ateş, nabız, oksijen saturasyonu, NIHSS puanı, Glasgow Koma Skalası puanı, Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) ve Neurogranin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için p>0.05) (**Tablo 25**).

Tablo 25. Akut iskemik inme hastalarında olay sonrası acil servise başvuru süresine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Başvuru Geliş (saat)		**p***
	≤ 6 saat (n=32)	**6 - 24. saat** (n=14)	
Yaş	65,5 [21,0 – 95,0]	67,0 [49,0 – 79,0]	0,990
Sistolik Kan Basıncı	140,0 [70,0 – 207,0]	150,0 [120,0 – 201,0]	0,526
Diyastolik Kan Basıncı	80,0 [40,0 – 106,0]	78,5 [55,0 – 124,0]	0,802
Ateş	36,7 [36,0 – 37,5]	36,8 [36,2 – 38,2]	0,468
Nabız	86,0 [61,0 – 110,0]	91,0 [67,0 – 144,0]	0,201
Saturasyon	95,5 [88,0 – 99,0]	97,0 [90,0 – 100,0]	0,175
NIHSS	4,0 [0,0 – 20,0]	2,0 [0,0 – 7,0]	0,067
Glasgow Koma Skalası	15,0 [5,0 – 15,0]	15,0 [15,0 – 15,0]	0,122
GFAP (ng/ml)	0,3 [0,0 – 3,5]	0,4 [0,0 – 1,7]	0,933
Ng (pg/ml)	6847,2 [5663,4 – 8763,1]	6439,0 [5383,2 – 7965,2]	0,056

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için medyan[min-maks] şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test.

Akut iskemik inme hastalarında, olay sonrası acil servise 6 saat içinde getirilen grup ile olay sonrası 6-24 saat içinde getirilen grup arasında ek hastalıklar, bilinç durumu ve NIHSS sınıflaması açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (her biri için $p>0.05$). Ancak, sonlanım açısından bakıldığında, olay sonrası 6 saat içinde acil servise getirilen akut iskemik inme hastaları anlamlı derecede daha sık bir üst merkeze sevk edilirken, olay sonrası 6-24 saat içinde acil servise başvuran hastalar daha çok nöroloji servisinde izlendi ($p<0.001$). Trombolitik tedavi ve yoğun bakım izlemi ile acil servise başvuru süresi arasında anlamlı bir fark bulunmadı (**Tablo 26**).

Tablo 26. Akut iskemik inme hastalarında olay sonrası acil servise başvuru süresine göre komorbidite ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Başvuru Geliş (saat)		**p***
	≤ 6 saat (n=32)	**6 - 24. saat** (n=14)	
Ek Hastalık	22 (68,8)	12 (85,7)	0,294
Hipertansiyon	17 (77,3)	5 (41,7)	0,062
Diabetes Mellitus	9 (40,9)	4 (33,3)	0,727
İskemik Kalp Hastalığı	5 (22,7)	2 (16,7)	0,999
Hiperlipidemi	2 (9,1)	1 (8,3)	0,999
KAH	2 (9,1)	1 (8,3)	0,999
Ritm Bozukluğu	2 (9,1)	1 (8,3)	0,999
Astım	2 (9,1)	0 (0,0)	0,529
KOAH	1 (4,5)	1 (8,3)	0,999
CABG	0 (0,0)	1 (8,3)	0,353
Guatr	0 (0,0)	1 (8,3)	0,353
Ürolitiazis	0 (0,0)	1 (8,3)	0,353
Kolelitiazis	0 (0,0)	1 (8,3)	0,353
Periferik Arter Hastalığı	0 (0,0)	1 (8,3)	0,353
AF	1 (4,5)	0 (0,0)	0,999
KBY	1 (4,5)	0 (0,0)	0,999
KKY	1 (4,5)	0 (0,0)	0,999
Bilinç Durumu			
Açık	28 (87,5)	14 (100,0)	0,678
Bulanık	1 (3,1)	0 (0,0)	
Konfü	3 (9,4)	0 (0,0)	

Sonlanım			
Servis	7 (21,9)	12 (85,7)	**<0,001**
Sevk	22 (68,8)	1 (7,1)	
Trombolitik	1 (3,1)	0 (0,0)	
Yoğun bakım	2 (6,2)	1 (7,1)	
NIHSS grup			
Hafif inme	20 (62,5)	9 (64,3)	0,999
Orta düzeyde inme	10 (31,2)	5 (35,7)	
Orta-yüksek düzeyde inme	2 (6,2)	0 (0,0)	

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

Akut iskemik inme hastalarında, lökosit sayısı ve üre değerleri, olay sonrası acil servise 6 saat içinde getirilen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.025 ve p=0.039). Ancak, diğer laboratuvar parametreleri ile acil servise başvuru süreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (her biri için p>0.05) (**Tablo 27**).

Tablo 27. Akut iskemik inme hastalarında olay sonrası acil servise başvuru süresine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Başvuru Geliş (saat)		**p***
	≤ 6 saat (n=32)	**6 - 24. saat** (n=14)	
Glukoz	113,5 [83,0 – 288,0]	116,5 [81,0 – 451,0]	0,659
Beyaz Kan Hücre Sayısı	8,7 [5,3 – 15,2]	7,2 [4,0 – 11,9]	**0,025**
Hemoglobin	13,5 [9,6 – 17,2]	13,7 [9,9 – 16,6]	0,820
Trombosit	234,0 [103,0 – 590,0]	235,5 [149,0 – 336,0]	0,583
C-Reaktif Protein	5,9 [0,2 – 78,0]	2,6 [1,2 – 149,9]	0,149
Üre	32,0 [15,0 – 68,0]	26,0 [15,0 – 47,0]	**0,039**
Kreatinin	0,8 [0,5 – 1,7]	0,7 [0,4 – 1,1]	0,162
Sodyum	139,0 [132,0 – 144,0]	139,5 [135,0 – 144,0]	0,317
Potasyum	4,4 [3,1 – 5,8]	4,6 [3,7 – 6,0]	0,390
ALT (Alanin Aminotransferaz)	16,0 [6,0 – 259,0]	14,0 [6,0 – 53,0]	0,924
AST (Aspartat Aminotransferaz)	21,0 [10,0 – 155,0]	22,5 [12,0 – 50,0]	0,783
Kreatin Kinaz	93,0 [45,0 – 1571,0]	78,0 [52,0 – 531,0]	0,386

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için medyan[min-maks] şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test.

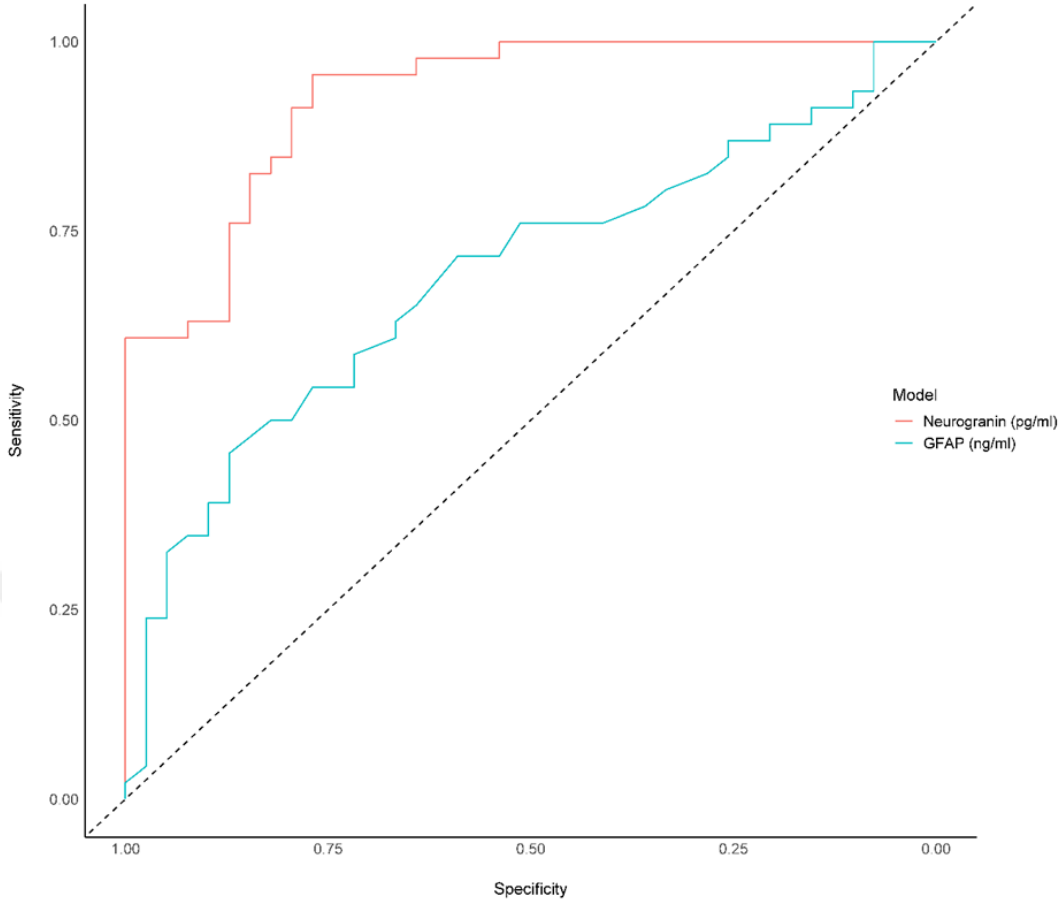
Neurogranin değerlerinin akut iskemik inme hastaları ile sağlıklı kontrolleri ayırt etme yeteneği için eğri altında kalan alan 0.928 olarak belirlendi (p<0.001). Ng için en iyi kesme noktası 5897.81 pg/ml olarak saptandı ve bu kesme noktasında Ng düzeyleri için duyarlılık %95.65 ve özgüllük %77.5 olarak belirlendi.

Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) değerleri için eğri altında kalan alan 0.690 olarak belirlendi (p=0.001). GFAP için en iyi kesme noktası ≤0,31ng/ml olarak belirlendi ve bu kesme noktasında GFAP düzeyleri için duyarlılık %45.65 ve özgüllük %87.18 olarak belirlendi (**Tablo 28**).

Tablo 28. Neurogranin ve GFAP değerlerinin akut iskemik inme hastalarında tanısal değeri için ROC analizi sonuçları

	AUC	**Sensitivite**	**Spesifisite**	**Cut Off**	**%95 GA**	**p**
Neurogranin (pg/ml)	0,928	95,65	77,5	>5897,81	0,852 – 0,973	**<0,001**
GFAP (ng/ml)	0,690	45,65	87,18	≤0,31	0,581 – 0,786	**0,001**

AUC: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı



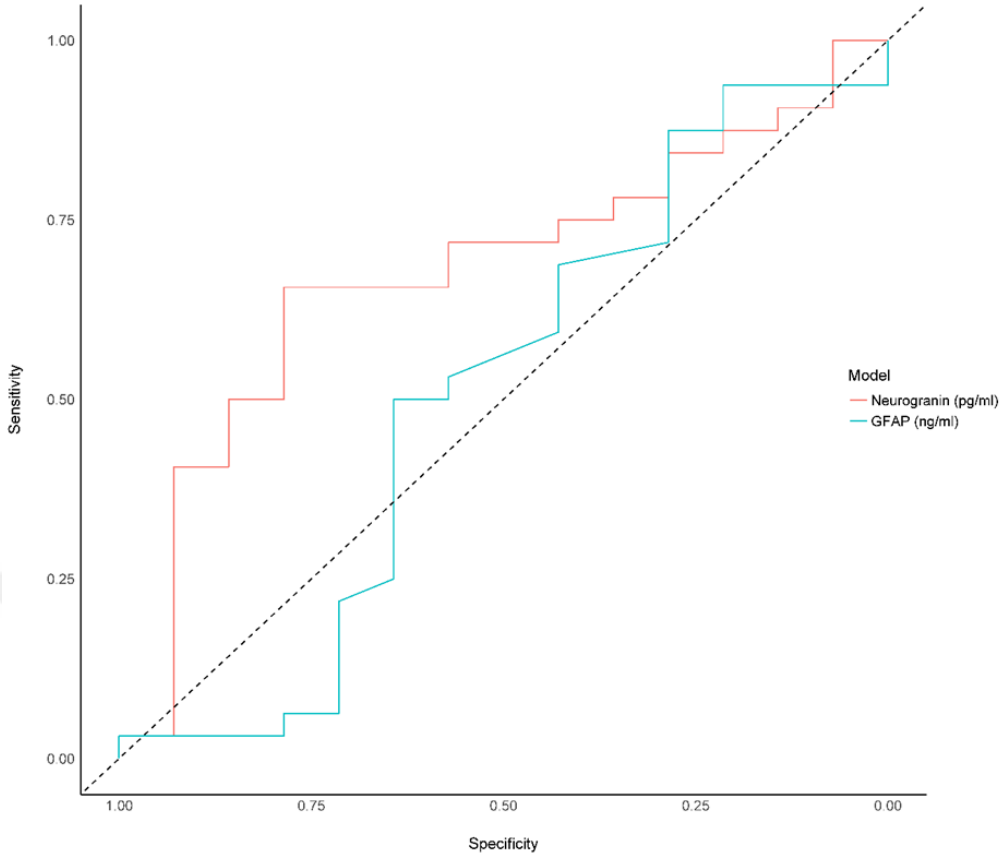
Şekil 4. Neurogranin ve GFAP düzeylerinin akut iskemik inme hastaları ve sağlıklı kontrollerde ayırt edici tanısal değerine dair ROC eğrisi

Akut iskemik inme hastalarında, Neurogranin değerlerinin akut ve erken dönem vakaları ayırt etme yeteneği için eğri altında kalan alan 0.679 olarak belirlendi (p=0.034). Ng için en iyi kesme noktası >6683,1 pg/ml olarak saptandı ve bu kesme noktasında Ng düzeyleri için duyarlılık %65.62 ve özgüllük %78.57 olarak belirlendi. Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) değerleri için eğri altında kalan alan 0.508 olarak belirlendi (p=0.940). GFAP için en iyi kesme noktası ≤0,09 ng/ml olarak belirlendi ve bu kesme noktasında GFAP düzeyleri için duyarlılık %6.25 ve özgüllük %71.43 olarak belirlendi (**Tablo 29**).

Tablo 29. Neurogranin ve GFAP değerlerinin akut iskemik inme hastalarında akut (6 saat>) ve erken dönem (6-24 saat) ayırımında tanısal değeri için ROC analizi sonuçları

	AUC	Sensitivity	Specificity	Cut Off	%95 GA	p
Neurogranin (pg/ml)	0,679	65,62	78,57	>6683,1	0,525 – 0,809	**0,034**
GFAP (ng/ml)	0,508	6,25	71,43	≤0,09	0,356 – 0,658	0,940

AUC: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı



Şekil 5. NG ve GFAP düzeylerinin akut iskemik inme hastalarında akut ve erken dönem vakaları ayırt edici tanısal değerine dair ROC eğrisi

Bu çalışmanın bulgularına dayanarak özetle şunlar saptandı:

1. Çalışmada, ortalama yaş: 52,1 ± 19,7. Akut iskemik inme hastalarının yaş ortalaması sağlık kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek.
2. Cinsiyet dağılımında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. Akut iskemik inme hastalarının %73.9'unda tıbbi eşlik eden hastalıklar bulundu.
4. Klinik değerlendirme sonuçlarına göre, hastaların çoğunun bilinci açık ve olayın ardından ilk 6 saat içinde acil servise getirildi.
5. NIHSS değerlendirmesine göre, hastaların çoğunda hafif düzeyde inme belirlendi.
6. Laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda, akut iskemik inme hastalarının belirli biyokimyasal parametrelerinin değerleri saptandı.
7. Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük; Neurogranin düzeyleri ise yüksek bulundu.
8. Çeşitli parametrelerle (yaş, kan basıncı, nabız vb.) GFAP ve Ng düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
9. GFAP düzeyleriyle bazı laboratuvar parametreleri arasında korelasyon bulundu. Aynı şekilde, NG düzeyleriyle hemoglobin arasında korelasyon saptandı.
10. Akut iskemik inme hastalarında, komorbid tıbbi hastalıkları olanlarda GFAP düzeyleri düşüktü. Periferik arter hastalığı olanlarda ise daha yüksekti.
11. Olay sonrası acil servise başvuru süresiyle bazı klinik ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı farklar saptandı.
12. Neurogranin ve GFAP'nin akut iskemik inme hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etme yetenekleri yüksekti. Bunun için en iyi kesme noktaları belirlendi.
13. Neurogranin ve GFAP'nin akut ve erken dönem vakaları ayırt etme yetenekleri de saptandı.

Bu çalışmada, akut iskemik inme hastalarının klinik, demografik ve biyokimyasal özellikleri detaylı bir şekilde değerlendirilmiş ve bu parametrelerin hastalık seyrine ve prognoza etkisi ortaya konmuştur. Özellikle GFAP ve Ng düzeylerinin, akut iskemik inme tanısında ve hastaların izleminde potansiyel birer belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

5. TARTIŞMA

Akut iskemik inme, dünya genelinde önemli bir ölüm ve sakatlık nedeni olmaya devam etmektedir(6). Tanı ve tedavinin erken aşamada gerçekleşmesi, sonuçları olumlu etkileyebilir. Yaş inme açısından önemli bir risk faktörüdür ve inme insidansı 40 yaş için %0,05 iken ,70 yaşından sonra %7'ye yükselir (92). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak akut iskemik inme hastalarının yaş ortalaması sağlık kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Cinsiyet dağılımına bakıldığında inme erkeklerde kadınlardan daha fazla rastlanmaktadır (93). Fakat bizim çalışmamızda cinsiyet dağılımında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Şimdiye kadar, hiçbir serum biyomarker akut inmenin tanısında ve kritik bakım yönetiminde rol oynamamıştır. Bu kısmen biyolojiye bağlıdır; beyin veya omurilik yaralanmasından sonra dökülen proteinler hemen hasarlı dokulardan salınmazlar ve salındıklarında kan-beyin bariyerini geçerek veya glikmatik sistem aracılığıyla dışarı sızarak kan dolaşımına girmeleri gerekir. Bu, bunların triyaj veya erken tedavi kararlarına yardımcı olacak ultra-erken belirteçler olarak kullanımlarını sınırlar, çünkü çoğu yaralanmadan sonra serumda 24 ila 72 saatte zirve yapar (94).

Biyomarkerlar, hastalığın ciddiyetini belirlemede , tedaviye yanıt verme olasılığını tahmin etmede, doku canlılığını değerlendirmede, devam eden doku hasarını belirlemede, tanı sürecini desteklemek veya hızlandırmada, patofizyolojiyi daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir; tedavi hedeflerini belirlemek veya tedaviyi yönlendirmek, pilot çalışmalar için ara son noktalar olarak kullanmak veya prognoz yapmaya yardımcı olmak için kullanılabilir. Bir biomarker ne kadar duyarlı ve spesifikse, doğru tedavilere daha fazla katkı sağlarlar; ne kadar hızlı yükselir ve tespit edilebilir hale gelirse, klinik uygulamada daha fazla faydalı olur.

Bu çalışmada, Neurogranin ve Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) proteinlerinin serum seviyelerinin akut iskemik inme tanısında potansiyel bir biyobelirteç olup olmadığını değerlendirdik.Çalışmada ilk 24 saatte başvuran Aİİ hastalar incelendi. Ayrıca inmenin hiperakut dönemi olan ilk 6.saati alt grup olarak analizi gerçekleştirildi.

Neurogranin'in akut iskemik inme ile olan ilişkisi literatürde daha az ele alınmıştır. Neurogranin, sinaptik plastisite ve öğrenme ile ilişkilendirilen bir post-sinaptik proteindir ve özellikle Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif durumlarla ilişkilendirilmiştir (9). Çalışmamız, Neurogranin seviyelerinin akut iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, Neurograninin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir ve literatürde bu konuda yapılan daha az sayıdaki çalışmayla uyumlu görünmektedir.Bu bağlamda çalışmamıza en iyi benzerliği olan örnek De Vos ve arkadaşlarının (ark) yaptığı kohort çalışmasıdır. Toplam 50 denek ile gerçekleştirilen bu çalışmada Aİİ hastalarda hem serumda hem BOS'da Ng düzeylerine bakılmıştır ve hesaplanan iskemik enfarkt hacmi ile anlamlı korelasyon saptanmıştır. Fakat analiz sonucunda Neurograninin iskemik inme şiddeti ve uzun dönem mortalite ilişkisi bulunmadığı yönünde raporlanmıştır. Çalışmada kısıtlama olarak Ng düzeyleri herhangi bir kontrol grubu ile kıyaslanmamıştır (95).

Yang ve ark. akut travmatik beyin hasarı(TBH) hastaları ve TBH olmayan sağlıklı kontrol grubunun serumunda özel sandviç ELİSA yöntemi ile kantitatif Ng düzeyi karşılaştırılmış. Çalışmada akut TBH hastalarında serum Ng seviyelerinin, TBH olmayan kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve TBH tanısı için ROC'nin 0.72 olduğu bulundu.Fakat TBH-kontrol grubu arasındaki statistiksel diferansasyonu intrakranyal hemorajisi olan TBH vakalarda ulaşılamamıştır (9).

Neurogranin, neokorteks, caudat nükleusu, putamen, amygdala, ve hipokampüste salgılanan bir postsinaptik proteindir (96). Bellek,öğrenme ve uzun süreli güçlenmede rol alması nedeni ile literatürde en çok Alzheimer Hastalığı tanısında biomarker olarak kullanılabilirliği ölçülmüştür. Portelius ve ark. yaptığı kohort bir çalışmada Alzheimer tanılı 95 hastada ELİSA yöntemi ile BOS neurogranin seviyelerini değerlendirmıştir ve bilişsel gerileme ve beyin hasarı indekslerini tahmin etme performansını araştırmıştır. Çalışmaya hafif kognitif bozukluğu olan 173 denek ve 110 sağlıklı kontrol grubu da dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda Alzheimer hastalığı demansı ve ilerleyen hafif bilişsel bozukluk (MCI), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, BOS neurogranin düzeyi önemli ölçüde artmıştır.Sonuç olarak

postsinaptik bir protein olan neurogranin, Alzheimer Hastalığının sinaptik dejenerasyon patolojisini yansıttığı yönünde karar kılmıştır (97).

Yine Türkiyede bir acil serviste gerçekleştirilen Kalkan ve arkadaşlarının prospektif gözlemsel çalışmasında 49 epileptik nöbet geçiren hastada kontrol grubuna göre neurogranin anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (98).

Neurogranin boyut olarak küçük ve düşük ağırlığa(7,5kD) sahip bir protein olduğundan dolayı KBB(kan beyin bariyeri) hasar gördüğü durumlarda kolaylıkla kana geçebilir.

2021'de Yeşilyurt ve ark. serum Ng düzeylerini karbonmonoksit(CO) zehirlenmelerinde beyin hasarını tespit etme potansiyeli açısından bakmışlardır ve kontrol grubuna göre anlamlı artmış olarak bulmuşlardır. Bu artışın sebebini ise hasar gören beyin dokusunda apopitoz sonucunda KBB bozulmasna yormuşlardır (99).

Çalışmamızda elde edilen bulgularda, GFAP seviyelerinin akut iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bu, literatürle paralel bir sonuçtur ve GFAP'nin beyindeki hasarın bir belirteci olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Literatüre baktığımızda GFAP en çok TBH ve intraserebral hemorajide araştırılmıştır. Katsanos ve ark yaptığı 121 Aİİ, 34 İntraserebral hemoraji(İCH), 31 inme taklidi, 5 Subaraknoid kanama(SAK) ve kontrol 79 olmak üzere toplam 270 denek ile yapılan çalışmada İCH'nin, iskemik stroke ve diğer akut nörolojik hadiselere oranla kan GFAP yüksekliği açısından daha sensitif ve spesifik olduğunu bulmuşlardır (90).

GFAP, astrositlerde bulunan bir proteindir. Astrositler, beynin destekleyici hücreleridir ve GFAP, astrositlerin hasar görmesiyle birlikte salınır. ICH'de, beyin kanaması astrositleri tahrip eder ve GFAP'nin hızla salınmasına neden olur. Fakat Aİİ'de kan akışındaki azalma beyne oksijen ve besinlerin ulaşmasını engeller ve bu da astrositlerin yavaş yavaş ölmesine neden olur. GFAP salınımı, Aİİ'de daha yavaştır. Çünkü nekroz ve hücresel ayrışması semptom başlangıcından 6-12 saat önce gerçekleşmez (100). Bu sebepten bizim çalışmada GFAP seviyesi düşük saptanmış olabilir.

GFAP, santral sinir sisteminin en bol hücre tipi olan astrositlerin ana ara filamentidir. Astrositik süreçlerin şeklini ve hareketliliğini korumada önemli bir rol oynar ve beyaz madde mimarisine, miyelinasyona ve kan-beyin bariyeri bütünlüğüne katkıda bulunur.(94) GFAP, ilgili ekstrakraniyal kaynaklar tanımlanmadığından, yüksek oranda beyin spesifik olduğu bilinir. Sağlıklı bireylerde kandaki GFAP seviyeleri çok düşüktür ve tipik olarak kullanılan testlerin alt algılama limitlerini aşmaz. GFAP'ın beyin dokusundan kan dolaşımına salınması için gerekli olan şey, (I) astrositik yapısal bütünlüğün nekroz ve/veya mekanik bozulma nedeniyle kaybı ve (II) kan-beyin bariyerinin dağılmasıdır (100).

Dvorak ve ark yaptığı, 18 İCH, 45 Aİİ olmak üzere toplam 63 hastanın farklı zamanlardaki (0, 1- 2- 3- 4- 6- 12- 24- 48. saatler)'deki serum GFAP düzeyini incelemiş ve hemorajik inmeli hastalardaki GFAP salgılama paterninin iskemik inmeli hastalardan farklı olduğunu saptamışlar. Çalışmada ,GFAP değeri hemorajik inmede 2-6 saatler aralığında hızla yükselip, 24.saattten sonra düşmeye başlarken; iskemik inmede ise daha geç dönemde yükselip 24. Saatten sonra ise en yüksek seviyesine ulaştığı görülmüştür. Sonuç olarak, hemorajik ve iskemik inme ayrımında ilk 6 saatlik dönemdeki serum GFAP düzeyinin hemorajik için daha spesifik olacağı şeklinde yorumlamıştır (101).

Bizim çalışmamıza dahil olan hastalar semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvurmuşlardır ve buna yönelik GFAP düzeyleri erken saatlerde bakılmıştır.Aİİ'de ilk 6 saatte iskemik nekroz ve apopitoz gerçekleşmesi gecikebilir ve KBB sağlamlığını koruyabilir. Bu nedenle GFAP'ın kana karışması gecikmiş olabileceğini düşünüyoruz.

Foersc ve ark. yaptığı 135 (42 hemorajik inme,93 iskemik inme) SVO hastasında GFAP'ın iCH ve AİS ayırıcı tanısında biomarker olarak kullanılabilirliğini ölçen bir çalışmada da iskemik inme hastalarında GFAP salınımının serumda gecikmeli olduğunu göstermiş, maksimum konsantrasyonlara 2 ila 4 gün arasında ulaşıldığını göstermiştir.Çalışmada GFAP düzeyleri ilk 6 saatte hemorajik inme hastalarında iskemik inmeye göre önemli ölçüde yükseldiğini bulmuşlar.Sonuç olarak bulgular SVO'da semptomların başlangıcından sonraki ilk altı saat içinde iskemik inme hastalarının çoğunluğunda GFAP'nin serumda tespit edilemediğini

göstermektedir. GFAPnin gecikmeli salınımı, muhtemelen bu proteinlerin nekrotik hücrelerden ekstrasellüler alan ve KBB'den yavaşça sızdığını yansıtmaktadır. Öte yandan, akut ICH, kan-beyin bariyerinin daha ani bir şekilde bozulmasına ve astroglial hücrelerin hızlı bir şekilde tahrip olmasına neden olabilir, bu nedenle GFAP'nin serumda daha erken ortaya çıkmasına yol açabilir olarak yorumlamışlar (101). Bu çıkan sonuç da bizim çalışmamızı destekler vaziyette diyebiliriz.

Xiong ve ark yaptıkları 108 inme hastasında semptom başlangıcından sonraki 2-6 saat içinde alınan kan örneklerinde GFAP konsantrasyonunun ICH (n = 43) hastalarında ,Aİİ (n = 65) hastalarına göre önemli ölçüde yüksek olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada, 0.7 ng/ml cut off değeri kullanarak, sırasıyla %86 ve %76.9 duyarlılık ve özgüllük elde etmişlerdir (102).

2013 yılında İtalya'da gerçekleştirilen Zhang ve arkadaşlarının çalışması, inme belirtileri gösteren hastalarda intrakraniyal kanama ve iskemik inme ayrımı için serum GFAP'ın bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmış ve bir meta-analiz çalışması yapmıştır. Çalışmaya inme semptomlarından itibaren ilk 24 saatte bakılan serum GFAP düzeyleri dahil edilmiştir. Meta-analize dahil olan 5 araştırma, ICH hastalarında inme başlangıcından 1 saat sonra serum GFAP seviyelerinin yüksek olmadığını gösterdi. Bununla birlikte, inme başlangıcından 2 ila 6 saat arasında, serum GFAP konsantrasyonlarının ICH hastalarında önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulundu. Bunun nedenini; ICH hastalarında erken serum GFAP salınımının, beyin kanama sonucu oluşan hematomun büyümesi ve astroglial hücrelerini doğrudan tahribatı ile sıkı bir şekilde ilişkilendiğine, iskemik inmede, beyin hücrelerinin yapısal bütünlüğü ve kan-beyin bariyeri semptom başlangıcından sonra daha uzun bir süre korumasına, damarda tıkanıklık sonrası genellikle nekrotik hücre ölümü ilk 6 ila 12 saat içinde meydana gelmemesine bağlamışlar (103).

Aynı çalışmada, ICH hastalarında hematom hacmi ve NIHSS skoru, GFAP değerleri ile korele olarak yüksek saptamışlar. Bizim çalışmamızda ise Aİİ hastalarında herhangi infarkt volümü hesaplanmamıştır.

Bu sonuçlar, Neurogranin ve GFAP'nin akut iskemik inme tanısında kullanılabilecek potansiyel biomarkerlar olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu

proteinlerin seviyeleri ile kliniğin şiddeti arasındaki ilişki, bu çalışmada net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Ayrıca, bu proteinlerin seviyelerinin akut inme tanısındaki spesifikliği ve duyarlılığı hakkında daha fazla bilgi edinmek için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bulgularımız hem GFAP hem de Neurogranin'in potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilmesi için bir temel oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu proteinlerin hangi durumlarda ve hangi zaman aralıklarında en doğru sonuçları vereceği hakkında daha fazla bilgi edinmek için gelecekteki çalışmalarda bu konunun ele alınması önerilir.

Özetle, bu çalışma, akut iskemik inme tanısında hızlı ve doğru bir şekilde tanı koymada yardımcı olabilecek potansiyel biyobelirteçlerin değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Bu, hastaların erken tanı ve tedaviye erişimini artırarak, prognozlarını olumlu etkileyebilir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu sayılarının azlığı kısıtlılıklardan biridir. Daha fazla hasta ile yapılacak gelecekteki çalışmaların görüşümüzü destekleyeceği, tanı oranını artıracağı kanaatindeyiz.Diğer bir kısıtlılık ise çalışmamız tek merkezde ve belirli bir zaman diliminde belirli hastaları kapsadığı için sonuçların toplum genelini yansıtıp yansıtmadığı bilinmiyor.Çalışma tek bir ülkede ve bölgede yapıldığından dolayı da coğrafi ve ırksal anlamda genelleme yapmak mümkün değildir.

Çalışmamızda sadece Ng ve GFAP serum düzeyleri değerlendirilmiş olup BOS düzeyleri bakılmamıştır.

Sonuç olarak; çok merkezli ,daha fazla katılımcının dahi edildiği daha geniş çalışmalar ile acil servise nörolojik akut iskemik semptomlar ile başvuran hastalarda Aİİ tanı oranının artırılabileceği kanaatindeyiz.

7. SONUÇ

Çalışmamızda serum Ng ve GFAP düzeylerinin acil servise gelen akut iskemik inme hastalarında biomarker olarak kullanılabilirliğini inceledik. Normal topluma göre serum Ng seviyeleri Aİİ hastalarında yüksek bulunmuştur, GFAP seviyeleri ise düşük saptanmıştır. Güncel literatür taramaları sounucunda Aİİ 'de artan Ng düzeyi potansiyel biomarker açısından öncül bir örnek olduğunu düşünmekteyiz.Özellikle görüntüleme sistem alt yapısı olmayan kırsal alanlar veya gelişmemiş ülkerler için alternatif tanı yöntemi olabileceği gibi biomarker olarak validasyonunun aydınlatılması halinde görüntüleme bağımlı tanı şeklini bile değiştirebilir. Bu durumda hem hasta ve klinisyen için avantaj sağlayabilir, hem de sağlık harcamalarını azaltarak ülke ekonomisine bile katkı sağlayabilir. İleride yapılacak yeni çalışmalar gerçek potansiyelini daha net aydınlatacaktır.

8. KAYNAKÇA

1. Ozel T. Iskemik Inmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Degerlendirme. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2021:189–203.
2. Warlow CP. *Epidemiology of stroke*.
3. Thayabaranathan T, Kim J, Cadilhac DA, Thrift AG, Donnan GA, Howard G, et al. Global stroke statistics 2022. *International Journal of Stroke* 2022;17(9):946–956.
4. Eren F, Yücel K, Üniversitesi S, Fakültesi T, Karatay Üniversitesi K, Bilimleri Yüksek Okulu S, et al. *İskemik ve Hemorajik İnme Hastalarında Kan Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması ve Mortalite ile İlişkisi Comparison of Blood Lipid Parameters in Patients with Ischemic and Hemorrhagic Stroke and Its Relationship with Mortality Kamile Yücel*. [https://orcid.org/0000-0003-4088-8932].
5. Mustafa ŞAHAN U, Salim SATAR D, Filiz KOÇ DA, Ahmet SEBE D. *İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları*.; 2010.
6. Krespi Y. İnme ve Hipertansiyon. *Türk nöroloji dergisi* 2001;7(1).
7. Dogariu OA, Dogariu I, Vasile CM, Berceanu MC, Raicea VC, Albu CV, et al. Diagnosis and treatment of Watershed strokes: a narrative review. 2023. doi:10.25122/jml-2023-0127.
8. Prichard L, Deloulme JC, Storm DR. Interactions between neurogranin and calmodulin in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274(12):7689–7694.
9. Xiang Y, Xin J, Le W, Yang Y. Neurogranin: A Potential Biomarker of Neurological and Mental Diseases. *Front Aging Neurosci* 2020;12:584743.
10. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and Astrogliosis. In: *Brain Pathology*.Vol 4.; 1994:229–237.
11. Amalia L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke. *J Inflamm Res* 2021;14:7501–7506.
12. ÖKTEN Ali İhsan GA. Ökten Aİ ve Güzel A: Beyin Arterleri. In: ; 2012:171–188.
13. Lo A, Oehley M, Bartlett A, Adams D, Blyth P, Al-Ali S. Anatomical variations of the common carotid artery bifurcation. *ANZ J Surg* 2006;76(11):970–972.

14. Castelnuovo P, Dallan I, Tschabitscher M. *Surgical Anatomy of the Internal Carotid Artery*.
15. Kaçar E, Turamanlar O, Güven Gümüştaş O, Gönül Y, Demirhan N, Akan Ö. *Arteria Cerebri Anterior Duplikasyonuna Eşlik Eden Arteria Communicans Anterior Aplazisi Anterior Cerebral Artery Duplication Accompanied By Anterior Communicating Artery Aplasia Radyoloji*.
16. sara zarko bahar, göksel bakaç esme ekizoğlu. Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi. [http://www.itfnoroloji.org/svh/anatomofizyoloji2.htm]. 2.8.2023 tarihinde erişilmiştir.
17. Willis poligonu.
18. Erok B, Win N, Agolli E, Kıbıcı K, Atca AÖ. Incomplete Circle of Willis: A Possible Triggering Factor for Migraine. *Turk Noroloji Dergisi* 2022;28(1):61–62.
19. Karataş A. *TÜRKİYE CUMHURİYETİ ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI (WİLLİS POLİGONU) ANATOMİSİ; KRANİAL BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ İLE KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ*.
20. Lassen NA, Christensen MS. *PHYSIOLOGY OF CEREBRAL BLOOD FLOW*.; 1976. [http://bja.oxfordjournals.org/].
21. Depreitere B, Meyfroidt G, Güiza F. What do we mean by cerebral perfusion pressure? In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum*.Vol 126. Springer-Verlag Wien; 2018:201–203.
22. Yang SH, Liu R. Cerebral Autoregulation. *Primer on Cerebrovascular Diseases: Second Edition* 2017:57–60.
23. Manquat E, Ravaux H, Kindermans M, Joachim J, Serrano J, Touchard C, et al. Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on electroencephalogram signals in adults undergoing propofol anaesthesia: a pilot study. *BJA Open* 2022;1:100004.
24. Bilgin H. Nörofizyoloji. In: *Yoğun Bakım Derneği Dergisi*.Vol 3.; 2005:11–18.
25. Bahr Hosseini M, Liebeskind DS. The role of neuroimaging in elucidating the pathophysiology of cerebral ischemia. *Neuropharmacology* 2018;134:249–258.

26. Smith WS. Pathophysiology of Focal Cerebral Ischemia: A Therapeutic Perspective. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2004;15(1 II). doi:10.1097/01.rvi.0000108687.75691.0c.
27. Zhang P, Li W, Liu C, Zhu L, Cheng J, Pang R, et al. Simultaneous identifying the infarct core, collaterals, and penumbra after acute ischemic stroke with a low-immunogenic MRI nanoprobe. *Mater Des* 2023;233. doi:10.1016/j.matdes.2023.112211.
28. Neves D, Salazar IL, Almeida RD, Silva RM. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity. *Life Sci* 2023;328. doi:10.1016/j.lfs.2023.121814.
29. Liu S, Xiong L, Yu Z, Zhang L, Liu G, Su G, et al. Icaritin alleviates cerebral ischemia–reperfusion injury by regulating NMDA receptors through ERK signaling. *Eur J Pharmacol* 2023;941. doi:10.1016/j.ejphar.2023.175492.
30. Yang N, Yang X, Fang Y, Huang Y, Shi W, Li W, et al. Nitric oxide promotes cerebral ischemia/reperfusion injury through upregulating hypoxia-inducible factor1-α-associated inflammation and apoptosis in rats. *Neurosci Lett* 2023;795:137034.
31. Sattin JA, Chiong W, Bonnie RJ, Kirschen MP, Russell JA. Consent Issues in the Management of Acute Ischemic Stroke AAN Position Statement. *Neurology* 2022;98(2):73–79.
32. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018;2018. doi:10.1155/2018/3238165.
33. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141(9):E139–E596.
34. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* 2020;51(8):2418–2427.
35. Topçuoğlu MA. Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. *Turk Noroloji Dergisi* 2022;28(4):200–211.

36. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005;365(9478):2160–2161.
37. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurology* 2007;6(2):140–148.
38. Kuklina E V., Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: A worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12(2):199–208.
39. Ozel T. Iskemik Inmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Degerlendirme. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2021:189–203.
40. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res* 2017;120(3):514–526.
41. Talip A. ilerleyici Laküner infarktlar: Risk Faktörleri ve Klinik Özellikleri. *Türk Nöroloji dergisi* 2007;10:229–233.
42. Domínguez Mayoral A, Pérez Sánchez S, Montaner Villalonga J. Stroke and sleep apnea in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicina Clínica (English Edition)* 2023;160(11):e3–e4.
43. Keskin KG. Patent Foramen Ovale Management in Cryptogenic Stroke Patients: Real-Life Data Collection. *BOĞAZİÇİ TIP DERGİSİ* 2023. doi:10.14744/bmj.2023.37232.
44. Huang WY, Ovbiagele B, Lee M. Oral anticoagulants vs antiplatelets in cryptogenic stroke with potential cardiac emboli: Meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2022;95:44–49.
45. Mehmet Gül1, Metin Bircan1, A.Sad›k Giriflgin1, Baflar Cander1 HHK. İskemik inmede risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergi* 2006;22(3):103–106.
46. Demirci Şahin A, Üstü Y, Işık D. Serebrovasküler Hastalıklarda Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi. *Ankara Medical Journal* 2015;15(2):106–113.
47. Kuklina E V., Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: A worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12(2):199–208.

48. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American heart association. *Circulation* 2012;125(1):188–197.
49. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1082–1090.
50. Ozel T. Iskemik Inmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Degerlendirme. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2021:189–203.
51. Cruz-Flores S, Rabinstein A, Biller J, Elkind MSV, Griffith P, Gorelick PB, et al. Racial-ethnic disparities in stroke care: The American experience: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(7):2091–2116.
52. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Review Sex diff erences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *www.thelancet.com/neurology* 2008;7. doi:10.1016/S1474.
53. Touzé E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2008;39(1):16–23.
54. Matarin M, Brown WM, Singleton A, Hardy JA, Meschia JF. Whole genome analyses suggest ischemic stroke and heart disease share an association with polymorphisms on chromosome 9p21. *Stroke* 2008;39(5):1586–1589.
55. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017;120(3):472–495.
56. Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2014;45(11):3447–3453.
57. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-Mclaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012;43(5):1212–1217.
58. İnanç Y, Bavli S, İnanç Y. İskemik İnme Hastalarımızda Sigara ve Maraş Otu Kullanımı. *Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi* 2020:0–0.

59. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;129(8):837–847.
60. Mehmet Gül1, Metin Bircan1, A.Sad›k Giriflgin1, Baflar Cander1 HHK. İskemik inmede risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergi* 2006;22(3):103–106.
61. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. *Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*.
62. DUZ R, AKYOL A, BABAT N. Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalığı Olan Bireylerde Cha2ds2-Vasc –Skorunun Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkisi: Tek Deneyim Merkezi. *Dicle Tıp Dergisi* 2023;50(2):245–254.
63. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the women's pooling project. *Stroke* 2002;33(7):1863–1868.
64. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly the northern manhattan stroke study. *J Am Med Assoc* 2001;285(21):2729–2735.
65. Doğrul H, Doğaner YÇ, Aydoğan Ü. European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society 2019 Dyslipidemia Treatment Guideline: What Has Changed? *Eurasian Journal of Family Medicine* 2020;9(4):187–198.
66. Zhang H, Wang X, O MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Articles Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 376:112–123.
67. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester J, Cradduck-Bamford A, Peto R, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *The Lancet* 2021;398(10305):1065–1073.
68. Feng D, He J, He FJ, Nowson CA, Macgregor GA. *Articles Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies*.; 2006.
69. Ögün MN, Aksay Koyuncu B, Güngör Tuncer Ö, Evcili G, Tolun R, Krespi Y. Relationship Between NIHSS score (National Institues Of Healt Stroke Scale

Scores), Vessel Occlusion And Affected Hemisphere In Acute Ischemic Stroke. *Abant Medical Journal* 2016;5(1):8–15.

70. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49(3):e46–e110.
71. Sternbach GL. The Glasgow Coma Scale. *J Emerg Med* 2000;19(1):67–71.
72. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke* 2009;40(10):3393–3395.
73. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49(3):e46–e110.
74. ÖZER T. İskemik inme hastalarının erken radyolojik işaret ve bulgu saptanmayan kontrastsız kranial bilgisayarlı tomografi görüntülerinin karşı taraf normal beyin parankimi ile "Radiomics" parametreleri üzerinden karşılaştırılması. *Sinir Sistemi Cerrahisi* 2019. doi:10.54306/SSCD.2023.215.
75. Ergin N. Intravenous thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: A single center experience. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2022;28(3):149–156.
76. Provencio JJ. An Acute Ischemic Stroke Classification Instrument That Includes CT or MR Angiography: The Boston Acute Stroke Imaging Scale. *Yearbook of Critical Care Medicine* 2009;2009:235–236.
77. Provencio JJ. An Acute Ischemic Stroke Classification Instrument That Includes CT or MR Angiography: The Boston Acute Stroke Imaging Scale. *Yearbook of Critical Care Medicine* 2009;2009:235–236.
78. Lin L, Bivard A, Krishnamurthy V, Levi CR, Parsons MW. Whole-brain CT perfusion to quantify acute ischemic penumbra and core. *Radiology* 2016;279(3):876–887.
79. Copen WA, Schaefer PW, Wu O. MR Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2011;21(2):259–283.

80. Unal A, Ozel T. Akut Iskemik Inmenin Medikal Tedavisi. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2021:258–270.
81. Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: From intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. *Stroke* 2015;46(3):909–914.
82. Yayla V, Üçler S. *Nöroloji Bahar Sempozyumu I-II Konuşma Metinleri Kitabı*.; 2020.
83. NINDS rt-PA stroke. TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE T HE N ATIONAL I NSTITUTE OF N EUROLOGICAL D ISORDERS AND S TROKE rt-PA S TROKE S TUDY G ROUP *. *NEJM* 1995;333(24):1581–1587.
84. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372(1):11–20.
85. O'Brien E, Milentijevic D, Roychowdhury R, Mitra S, Chen CY. Antiplatelet treatment patterns and outcomes of secondary stroke prevention in the United States. *Heliyon* 2023;9(2). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e13579.
86. Zhou L, Li Y, Yang X, Gu H, Duan Y, Fu H, et al. Effect of prior anticoagulation therapy on stroke severity and in-hospital outcomes in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2023;385:62–70.
87. Díez-Guerra FJ. Neurogranin, a link between calcium/calmodulin and protein kinase C signaling in synaptic plasticity. *IUBMB Life* 2010;62(8):597–606.
88. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and Astrogliosis. In: *Brain Pathology*.Vol 4.; 1994:229–237.
89. Amalia L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke. *J Inflamm Res* 2021;14:7501–7506.
90. Katsanos AH, Makris K, Stefani D, Koniari K, Gialouri E, Lelekis M, et al. Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein in the Differential Diagnosis of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2017;48(9):2586–2588.
91. Kalra L-P, Khatter H, Ramanathan S, Sapehia S, Devi K, Kaliyaperumal A, et al. Serum GFAP for stroke diagnosis in regions with limited access to brain imaging (BE FAST India). doi:10.1177/23969873211010069.

92. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):319–329.
93. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1082–1090.
94. Seder DB. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein in Acute Stroke. *Neurocrit Care* 2020;33(1):35–36.
95. De Vos A, Bjerke M, Brouns R, De Roeck N, Jacobs D, Van Den Abbeele L, et al. Neurogranin and tau in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic stroke. doi:10.1186/s12883-017-0945-8.
96. Díez-Guerra FJ. Neurogranin, a link between calcium/calmodulin and protein kinase C signaling in synaptic plasticity. *IUBMB Life* 2010;62(8):597–606.
97. Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin: Relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138(11):3373–3385.
98. Kalkan A, Demirel A, Atiş ŞE, Karaaslan EB, Ferhatlar ME, Senturk M. A new biomarker in the differential diagnosis of epileptic seizure: Neurogranin. *American Journal of Emergency Medicine* 2022;54:147–150.
99. Yeşilyurt Ö, Cömertpay E, Vural S, Eroğlu O, Badem ND, Çankaya İ, et al. The diagnostic value of neurogranin in patients with carbon monoxide poisoning: Can it show early neurological damage? *American Journal of Emergency Medicine* 2021;50:191–195.
100. Mayer CA, Brunkhorst R, Niessner M, Pfeilschifter W, Steinmetz H, Foerch C. Blood Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Patients with Neurological Diseases. *PLoS One* 2013;8(4). doi:10.1371/journal.pone.0062101.
101. Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M, Berkefeld J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):181–184.
102. Xiong L, Yang Y, Zhang M, Xu W. The use of serum glial fibrillary acidic protein test as a promising tool for intracerebral hemorrhage diagnosis in

Chinese patients and prediction of the short-term functional outcomes. *Neurological Sciences* 2015;36(11):2081–2087.

103. Zhang J, Zhang CH, Lin XL, Zhang Q, Wang J, Shi SL. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for differentiating intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in patients with symptoms of acute stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences* 2013;34(11):1887–1892.