

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**ACİL SERVİSTE AKUT İSKEMİK İNME TANISI ALAN OLGULARDA MBP,
S100B, İMA İLE DİFÜZYON MR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERDAR CAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR.OKHAN AKDUR

Çanakkale/2014

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**ACİL SERVİSTE AKUT İSKEMİK İNME TANISI ALAN OLGULARDA MBP,
S100B, İMA İLE DİFÜZYON MR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERDAR CAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR.OKHAN AKDUR

Bu Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından
TTU-2013-154 proje kodu ile desteklenmiştir.

Çanakkale/2014

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp Anabilim Dalı uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/08/2014

TEZ KONU BAŞLIĞI

ACİL SERVİSTE AKUT İSKEMİK İNME TANISI ALAN OLGULARDA MBP,
S100B, İMA İLE DİFÜZYON MR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Okhan Akdur

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Prof. Dr. İbrahim İKİZCELİ
Doç. Dr. Okhan AKDUR
Yrd.Doç.Dr. Ahmet YILDIRIM

imzası



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 02.09.2014
tarih ve 2014/.../8... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Hüseyin ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Öncelikle kendi memleketimde uzmanlık eğitimi yapma imkanını veren, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Hastanesi'nin kurulmasında ve geliştirilmesinde emeği geçen akademik ve idari bütün personele teşekkürlerimi sunarım.

Gerek uzmanlık eğitim sürem boyunca ve tez çalışmalarım sırasında bana her türlü yardımı yapan, mesleki ve akademik tecrübesiyle her türlü katkıyı bizlere sağlayan, dert ortağımız sabır taşı hocam Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Okhan Akdur'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Veri toplama ve bu tezi yapmam esnasında yardımlarını benden esirgemeyen Acil Tıp Anabilim Dalında gecemizi gündüzümüzü paylaştığımız bütün asistan arkadaşlarıma ve acil serviste görevli bütün personele teşekkürü borç bilirim. Özellikle Dr. Göksu Afacan ve Dr. Adem Çakır'a yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen Nöroloji bölümündeki değerli hocalarıma ve asistanlarına, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Dilek Ülker Çakır ve tüm asistan arkadaşlarıma, Radyoloji Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Gürhan Adam'a teşekkür ederim.

İhtisasım sırasında bana destek olan değerli eşim Meliha Güler Can' a, babam Sabahattin Can ve annem Hasibe Can'a teşekkür eder minnetlerimi sunarım.

Küçük kızlarım Beril Can ve Duru Can belki de bana en çok ihtiyaçları olduğu zamanlarda yanlarında olamadığım için, güzel ailemle daha iyi bir gelecek dileğiyle herkese teşekkür ediyorum.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada acil serviste akut iskemik inme tanısı alan hastaların erken tanısında kan belirteçlerinin (İMA,S100B ve MBP) rolünü göstermek amaçlandı. Ayrıca bu kan belirteçlerinin iskemik inmenin erken tanısında altın standart bir yöntem olan Diffüzyon MR sonuçlarıyla ilişkisini karşılaştırmak ve hastalığın şiddetini göstermede ki etkisini araştırmak hedeflendi.

Yöntem:Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonunun desteği ile Tıp Fakültesi Acil Servisi, Nöroloji Servisi, Biyokimya ve Radyoloji Anabilim Dalları Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma acil servisimize başvuran akut iskemik inme tanısı alan erişkin (18 yaş ve üstü) olgularda gerçekleştirilmiştir. Akut İskemik İnmenin erken tanısında kan belirteçleri (S100B,MBP ve İMA) ve bu belirteçlerin Diffüzyon MR sonuçları ve inme volümü ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Diffüzyon MR Volümü ile NIHSS skoru, İMA,S100B ve MBP değerleri arasında ilişki olup olmadığı Pearson Korelasyon Testi ile bakıldı.

Bulgular ve Sonuçlar: Akut iskemik inme tanısı alan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak sağlıklı 34 erişkin olgunun kan örnekleri alındı. Çalışmaya alınan hastaların 26'sı(%52) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 68.14 ± 14 idi. Akut iskemik inme olgularının Nihs skoru ortalaması 5.5 ± 4.3 hesaplandı. MRG'deki difüzyon kısıtlamasının olduğu bölgenin hacimleri ortalama 11.0 ± 116 cm³ idi. Sonuç olarak Akut İskemik inmeli olgularda İMA düzeyi artmaktadır.İMA ile inme hacimi arasında anlamlı ilişki vardır.Ayrıca İnmeli olgularda NIHSS skoru, diffüzyon kısıtlaması hacmi ve İMA arasında ilişki vardır. S100 ve MBP değerleri ile Diffüzyon MR volümü arasında ilişki yoktur. S100 B ve MBP değerleri anlamlı şekilde yükselmemektedir.

Anahtar sözcükler: Akut stroke, Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, serum iskemik modifiye albumin, İnsan s100B proteini.

ABSTRACT

Purpose: In this study, blood markers (IMA, S100B, and IMA) were aimed to show role in the early diagnosis in patients with acute ischemic stroke diagnosed in the emergency department. In addition, we aimed to compare the relationship between this blood markers for early diagnosis of ischemic stroke and diffusion MRI (which is the gold standart method) results to show the severity of the disease.

Methods: This study has performed at the Emergency Medicine Service, Neurology Service, Department of Radiology and Biochemistry Laboratory in Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine with the support of the Scientific Research Fund. This study was conducted in adult (18 years and older) patients who admitted to our emergency department with a diagnosis of acute ischemic stroke. Blood markers for early diagnosis of Acute Ischemic Stroke (S100B, MBP and IMA) and Diffusion MRI results of these markers and the relationship between stroke volume were evaluated. The relationship between diffusion MRI volume and NIHSS score, IMA, S100B and MBP values were measured by Pearson's correlation test.

Findings and Conclusion: 50 patients with acute ischemic stroke were included in the study. As a control group of 34 healthy adult subjects' blood samples were taken. 26 of the patients included in the study (52%) were male. The mean age of patients was 68.14 ± 14 . NIHSS of patients with acute ischemic stroke average score of 5.5 ± 4.3 was calculated. The area of diffusion restriction on MRI volumes were on average 11.0 ± 116 cm³. As a result, IMA levels are increased in patients with acute ischemic stroke. There is a significant relationship between IMA and stroke volume. In addition, in patients with stroke there is a relationship among NIHSS score, diffusion restriction and IMA. There is no correlation between S100 B and MBP values and the volume of Diffusion MRI. S100 B and MBP values are not rising significantly.

Key Words: Acute stroke, Diffusion Weighted MRI, İschemia-modified serum albumin, S100 beta protein human.

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>Sayfa No</u>
İç Kapak	i
Kabul-Onay Sayfası.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet ve Anahtar Kelimeler.....	iv
İngilizce Özet.....	v
İçindekiler.....	vi
Şekiller Dizini.....	viii
Tablolar Dizini.....	ix
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.İNME TANIMI.....	3
2.2.İNME EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3.SEREBRAL İSKEMİDE FİZYOPATOLOJİ.....	4
2.4. İNME ETİYOLOJİ VE SINIFLANDIRILMASI.....	7
2.4.1. İskemik İnmeler.....	8
2.4.1.1.Geniş Arter Aterosklerozu.....	10
2.4.1.2.Kardiyoembolizm.....	10
2.4.1.3.Küçük Damar Oklüzyonları.....	11
2.4.1.4.Diğer Belirlenen Etiyolojiler.....	12
2.4.1.5.Sebebi Bilinemeyen Etiyolojiler.....	13
2.4.1.6.İskemik İnmede Risk Faktörleri.....	13
2.4.2. Hemorajik İnmeler.....	15
2.4.2.1. İntraserebral Hemoraji İçin Risk Faktörleri.....	16
2.5. SEREBRAL İSKEMİDE TANI.....	16
2.5.1.Klinik Değerlendirme.....	17
2.5.1.1. Öykü.....	17
2.5.1.2. Fizik Muayene.....	17
2.5.1.3. Norolojik Muayene.....	18
2.5.2. Laboratuvar İncelemesi.....	21

2.5.3. Serebral İskemide Ayırıcı Tanı.....	24
2.6.ACİL SERVİSTE İSKEMİK İNME HASTASININ YÖNETİMİ.....	25
2.6.1. Akut Evrede Yapılması Gerekenler	26
2.7. SEREBRAL İSKEMİDE TEDAVİ	28
2.7.1. Antiplatelet tedavi.....	29
2.7.2. Antikoagulan tedavi.....	29
2.7.3. Trombolitik tedavi.....	30
2.7.3.1.Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü Endikasyonları, Dışlama Kriterleri, Doz ve Koplikasyonları	32
2.7.4. Diğer tedavi seçenekleri.....	33
2.8. S100 PROTEİNLERİ	34
2.8.1 S100B Proteini.....	34
2.9. İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN.....	36
2.10.MYELİN TEMEL(BASİC) PROTEİN.....	39
2.10.1.MBP'nin Hastalıklardaki Rolü.....	39
2.11.MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ.....	40
2.11.1. Konvansiyonel Manyetik Rezonans.....	40
2.11.2. FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)Görüntüleme...43	
2.11.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.....	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1.Manyetik Rezonans Görüntüleme ve İskemik Hacmin Hesaplanması...46	
3.2. İskemik Modifiye Albumin Ölçümü.....	47
3.3. Serumda MBP (Myelin Basic Protein) Miktarının Ölçümü.....	48
3.4. Serumda S100B Miktarının Ölçümü.....	50
3.5. İstatistiksel Analiz.....	47
4.BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
7.KAYNAKLAR.....	68
Ek -1 Veri Toplama Formu.....	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. 24 nolu olgunun Difüzyon MR kısıtlaması hacmi ölçümü.....	47
Şekil 3.2. İskemi Modifiye Albumin testinin işleyiş mekanizması.....	49
Şekil 3.3. MBP ölçümü için solusyonların hazırlanması.....	49
Şekil 3.4: MBP kalibrasyon eğrisi.....	50
Şekil 3.5. S100 B ölçümü için solusyonların hazırlanması.....	51
Şekil 3.6. S100B Kalibrasyon eğrisi.....	51

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İskemik inme alt gruplarının sınıflandırılması (Bamford ve ark'ları)....	8
Tablo 2.2. İskemik inmede TOAST Sınıflaması.....	9
Tablo 2.3. Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri.....	11
Tablo 2.4. İnmede Risk Faktörleri.....	14
Tablo 2.5. İntraserebral kanamada başlıca etyolojik faktörler.....	16
Tablo 2.6. GKS (Glaskow Koma Ölçeği).....	21
Tablo 2.7. NIHSS İnme Ölçeği (<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>)....	23
Tablo 2.8. İskemik İnmeden Şüphelenilen Hastalarda Önerilen Tanısal Laboratuvar testleri.....	24
Tablo 2.9. İskemik inme benzeri semptom yapan vasküler olmayan sebepler..	25
Tablo 2.10. Trombolitik Tedavi Verilecek Hastalarda Dışlama Ölçütleri.....	28
Tablo 2.11. S100B ölçüm yöntemleri.....	37
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	45
Tablo 3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	46
Tablo 4.1. Grupların cinsiyet dağılımı.....	53
Tablo 4.2. Grupların cinsiyete göre yaş dağılımı.....	53
Tablo 4.3. Akut iskemik inme olgularının başvurdukları yere göre dağılımı.....	54
Tablo 4.4. Olguların başvuru şikayetleri.	54
Tablo 4.5. Olguların özgeçmiş verileri.....	55
Tablo 4.6. Olguların glaskow koma skoru dağılımı.....	56
Tablo 4.7. Olguların NIH skor dağılımı	56
Tablo 4.8. Olguların nörolojik muayene bulgularının dağılımı.....	57
Tablo 4.9. Akut iskemik inme olgularının laboratuvar bulguları.....	58
Tablo 4. 10. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların İMA, S100B ve MBP düzeylerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.11. Difüzyon MRG hacimleri ile serum belirteçlerinin karşılaştırılması.59	

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

AbSU	: Absorbans Ünitesi
AD	: Anabilim Dalı
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ADP	: Adenozin Difosfat
AF	: Atrial Fibrilasyon
aPTT	: Aktive Kısmi Tromboplastin Zamanı
AS	: Acil Servis
ATP	: Adenozin Trifosfat
AMP	: Adenozin Monofosfat
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CADASIL	: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopatı with Subcortical İnfarcts and Leukoencephalopatı
CAST	: Chinesse Acut Stroke Trial
DAG	: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DDT	: Dithiothretiol
ECASS	: European Cooperative Acute Stroke Study
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDA	:Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GİA	: Geçici İskemik Atak
GKS	: Glaskow Koma Ölçeği
HRP	: Hersoridishperoxidase
İMA	: İskemik Modifiye Albumin
IV	: İntravenöz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LACİ	: Laküner İnfarktlar
MBP	: Myelin Basic Protein

MS	:Multipl Skleroz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAD	: Nikotin Adenin Dinükleotid
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS-rtPA	:National Institute of Neurological Disorders and rtPA Stroke Study
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
OR	: Odds Ratio
PARP	: Poli-ADP-riboz-polimeraz
PACI	: Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları
POCI	: Ponterior Sirkülasyon İnfarktı
PTZ	: Protrombin Zamanı
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End Products
rtPA	: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatör
SAK	: Subaraknoid Kanama
SSS	: Santral Sinir sistemi
SVH	: Serebrovasküler Hastalıklar
TACI	: Total Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları
TMP	:Trimetilbromopyridine
TOAST	: Trial of Organization. 10172 in Acut Stroke Treatment
WBC	: Beyaz Küre

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnme damarsal bir nedene bağılı olmaksızın, görünürde bir sebep olmadan ve aniden yerleşip kısmi veya yaygın serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat ya da daha uzun süren veya ölümlle sonuçlanan klinik bir durumdur(1). İnme olguları patolojik olarak iskemik veya hemorajik inme şeklinde iki gruba ayrılmaktadır.Yaklaşık olarak bu olguların %85'i iskemik, %15'i hemorajiktir(2,3). Acil servisler(AS) birçok inme hastasının sağlık sistemine giriş noktalarıdır. Hastane öncesinde ve AS'de verilen sağlık hizmeti inme hastalarının hızlı değerlendirilmesi, tanı ve tedavisi ile ölüm ve sakatlıkların önlenmesinde son derece önemlidir(4).

İnme dünyada üçüncü en sık ölüm nedenidir. Sakatlığa ve bağımlı duruma neden olan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır(5). Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkla demansa sebep olan hastalıktır(6). Nörolojik rahatsızlıklar sonucu hastanede yatan hastaların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır. İskemik inme olguları nörolojik hastalıklar içerisinde en çok görülen ve en fazla ölüme sebebiyet veren gruptur (1). Dünya genelinde sıklığı giderek artan, aynı zamanda yaş ve cinsiyetle ölüm riskinin arttığı bir hastalık olarak kabul edilmektedir(3,6).

Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde inme önemli ve önlenebilir bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (7,8). Türkiye' de tüm ölümlerin %6.8'i serebrovasküler hastalıklardan (SVH) kaynaklanmaktadır. Serebrovasküler hastalıklar(SVH) Türkiye'de üçüncü en sık ölüm nedenidir(2,3,6).

S100 proteini, omurgalılarda var olan kalsiyum-modüle proteinlerdendir. S100B, S100 ailesinin bir üyesidir. S100B, 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, homodimer bir asidik proteindir. S100B'nin sinirsel gelişim, farklılaşma ve beynin tamirinde önemli bir faktör olduğu ve beyin hasarından sonra ekstraselüler konsantrasyonda arttığı, nörodejenerasyon patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. S100B, travma gibi beyin hasarına neden olan durumlar sonrasında beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kana geçebilmektedir (9,10,11,12). S100B düzeyinin iskemi durumunda da artabileceği, prognostik bir değeri olabileceği birçok çalışmada belirtilmektedir.

Miyelin bazik proteini (MBP):Myelin kılıfı, oligodendrositlere bağlayan,18.5 kDa ağırlığında bir proteindir (12,13). Santral sinir sisteminde(SSS) miyelin oluşumu ve miyelinin çok katlı sıkı yapısının stabilizasyonu için gereklidir. MBP'in artan modifikasyonu hem SSS'nin normal gelişiminde hem de multipl skleroz daki (MS) myelin dejenerasyonunda gözlenmektedir. Akut serebral iskemi sonrasında serum MBP düzeyinin yükseldiği belirtilmektedir (14,15).

Albuminin metal bağlama kapasitesi akut iskemi durumlarında, bakır, nikel ve kobalt gibi transizyonel metaller için azalmaktadır. Ortaya çıkan bu yeni albumin "iskemik modifiye albumin (İMA)" olarak isimlendirilmektedir. İskemik modifiye albumin; miyokardiyal iskemi, kas iskemileri, pulmoner embolizm, mezenterik iskemi ve serebral iskemi için duyarlı bir biyokimyasal belirteç olarak kabul edilmektedir(16,17).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) serebral infarktların ve özellikle de erken dönem infarktların saptanmasında etkin bir yöntemdir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme doku su moleküllerinin mikroskobik rastgele hareketlerine (difüzyonel hareketler) duyarlılık gösteren bir tekniktir. Normal dokuda difüzyon hareketlerinin olduğu alanlar düşük sinyal gösterirken, difüzyonun bozulduğu, kısıtlı olduğu veya serebral infarkt alanları yüksek sinyal ile kendini göstermektedir (18,19).

İskemik inme hastaları için erken tanı ve tedavi hayati önem arz etmektedir. Bu amaçla beyin hasarını erken dönemde gösterebilecek biyokimyasal belirleyiciler ile beyin iskemisini gösterebilecek belirteçler araştırılmaktadır. Bu çalışma ile akut iskemik inmeli olguların klinik özellikleri ile özellikle acil servisteki erken tanısında etkin olabileceğini düşündüğümüz S100B, MBP, İMA gibi belirteçlerin serumdaki düzeylerini belirlemeyi ve bu belirteçlerin düzeyleri ile tanıda etkin bir görüntüleme yöntemi kabul edilen DAG'de elde edilen sonuçları karşılaştırarak erken tanı ve iskemi derecesinin belirlenmesindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İNME TANIMI

“Beyin atağı” olarak da bilinen inme, bir serebral damarın tıkanması (aterotrombotik veya embolik) sonucu bir infarkt ve anormal bir damarın (anevrizma, arteriovenöz malformasyon) yırtılması veya beyin parankiminde arteriyel yırtılma sonucu spontan kanama ile gelişen bir sendromdur(20). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) inmeyi; ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamaktadır. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici iskemik ataklar(GİA), tanımın dışında bırakılmıştır(21,22).

2.2 İNME EPİDEMİYOLOJİSİ

Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler, her yıl toplumların %0.2'sinin (2000/milyon) inme geçirdiğini göstermektedir(1,4). Bunların üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir. Toplam olarak her yıl 666/milyon kişi inme nedeni ile ölmektedir. Bu ölüm oranı, inmeyi dünyada üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır(5,7). Ayrıca yaşayan 1300/milyon kişide inmeye bağlı değişik derecelerde sekel kalmaktadır. Bu oran inmenin en fazla sakatlık ve bağımlılığa yol açan hastalık olarak kabul edilmesine neden olmaktadır(1,4). İnme, Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkla demansa sebep olan hastalıktır. Yıllara ve ülkelere göre değişim göstermekle beraber, erkeklerde yüzbinde 174, kadınlarda yüzbinde 122 oranında bildirilmiştir. İnme insidansı siyah ırkta yüzbinde 233, beyaz ırkta yüzbinde 93 tür (6).

Serebrovasküler olayların epidemiyolojisini incelemede, geçerli verilerden bir tanesi de insidansdır. İnme insidansı, belirli bir zaman periyodunda bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının, risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen orandır. İskemik inme insidansı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İnsidans araştırılırken kriterler dikkatli şekilde belirlenmelidir. Malgrem ve arkadaşları inme için bu kriterleri inme tanımının iyi

yapılması, GİA dışlanması, popülasyonun tümünün araştırılması, inme kayıtlarının iyi tutulması, ilk atak olanların seçilmesi ve yaşlara göre incelenmesi şeklinde özetlemektedir (23).

Epidemiyolojide coğrafya ve toplumların yaş, cinsiyet ve ırk gibi özellikleri önemlidir. Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırktan daha yüksektir(24). Erkeklerde 55-64 yaş arası inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat daha fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır.(22). 45 yaşından önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü tüm inmelerin %3-5'ini oluşturmaktadır. Nencini ve arkadaşları 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100.000 olarak bildirmişlerdir(25).

İnme prevalansı, belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen orandır. Bu oran inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000 olarak bildirilmektedir (26,27). Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur (24). Nörolojik hastalıklar nedeni ile hastaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır. Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde inme çok önemli ve önlenebilir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir(7). Ülkemizde hastane tabanlı yapılan çok merkezli bir çalışmada, inme olgularının %72'nin iskemik inme, %28'nin hemorajik inme olduğu belirtilmektedir. Hemorajik inme oranı batı toplumunda daha düşüktür. Hemorajik inme oranının batı toplumuna oranla ülkemizde daha yüksek olmasının en baştaki nedeni, önemli bir risk unsuru olan hipertansiyonun iyi tanınmaması ve tedavisindeki kesintiler olarak kabul edilmektedir (2,3).

2.3. SEREBRAL İSKEMİDE FİZYOPATOLOJİ

İnfarkt, bir dokuda arteriyel kan akımının veya venöz drenajın tıkanması neticesinde gelişen iskemik nekrozdur. Doku infarktı, klinik hastalığın sık rastlanılan ve çok önemli bir nedenidir. Tüm infarktların yaklaşık %99'u trombotik ya da embolik olayların sonucunda oluşur ve hemen hepsi arter

tıkanması sonucu gelişir. Bazen infarkt lokal vazospazm, bir aterom plağının içine kanama veya bir damarın dıştan basıya uğraması nedeniyle de oluşabilir(28).

İskemik dokunun akibetini belirleyen en önemli etkenler, iskeminin şiddeti ve süresidir (6). Bir serebral arter tıkanıdığı zaman, arterin beslediği alanın merkezindeki bölgedeki kan akımı kritik düzeyin altına düşer. Fakat merkezin hemen çevresindeki alanların kan akımı nöronun fonksiyonunu ve canlılığını sürdürmesi için yetersiz olabilir. Bu bölge iskemik "penumbra" alanı olarak bilinir (29). Penumbra'nın dinamik özellikte olması, kendi haline bırakıldığında kısa sürede infarkt dokusuna dönüşüyor olması "zaman beyindir" görüşünün gelişmesine neden olmuştur. İskemik çekirdekte, enerji kesilmesi sonucu iyon pompa sistemleri çalışmaz. Ancak penumbra'da elektrik aktivite bozukluğuna rağmen membran hemostazı korunmuştur. Bu nedenle penumbra alanı hem deneysel hem de klinik tedavi çalışmalarında hedef alınan "kurtarılacak doku" olarak kabul edilmektedir (6). Bu ilerleyici bozukluğun, 24 saate kadar devam ettiği ve reperfüzyonla geri döndürülebildiği gösterilmiştir. Bu da penumbranın dinamik özelliğini ortaya koyan bir tedavi yapılmazsa kısa sayılacak bir süre içerisinde geri-dönüştürülemez doku hasarının yerleşeceğini göstermektedir(30).

Aslında birden fazla "moleküler penumbra kuşağının" bulunduğu ileri sürülmektedir. Çoklu penumbra kuşağını; farklı yer ve zamanlarda, farklı hücreler tarafından indüklenen genler oluşturmaktadır(31). Serebral iskemide saatler ve günler süren kompleks moleküler reaksiyonlar olur. Söz konusu fizyopatolojik olaylardan hiçbiri belirli bir zamanda ortaya çıkarak çizgisel bir gelişim göstererek sona ermez. Mekanizmalar ardı sıra yada aynı anda ortaya çıkabilir. Karmaşık bir gelişim ve durum gösterir. Bunlardan bazıları iskemik dokuyu korur. Bazıları hasarı ağırlaştırır. Aynı olay bile erken ya da geç dönemde ortaya çıkışına göre, iskemik nöronlar üzerine zıt etki gösterebilir(6). İnfarkt alanında, iskemik çekirdek içindeki inflamasyon hücrelerinde oluşan, genlerle aynı anda infarkt alanı dışında nöronlarda oluşan genlerin iskemik hasardaki rolleri farklıdır. Zamanla ilgili olarak, iskemiden günler sonra indüklenen genlerin, hasardan çok iyileşmeyle ilgisi vardır(6).

İskemik çekirdekdeki kan akımı normalde olması gereken kan akımının %0-20'si arasındadır. Penumbra ise %20-%40 arasındadır. Penumbra perfüzyon düştüğü halde glukoz metabolizması dört ile beş kat artmıştır(6)

Beyindeki Adenozintrifosfat (ATP) ve fosfokreatininden oluşan yüksek enerjili fosfat depoları boşaldığı zaman, nöronlar, hücre içi K^+ 'u hücre dışına taşımak ve Na^+ 'un içeri girişini önlemek için gerekli membran potansiyelini sürdürmez. Bu durum, iskemik beyin bölgesinde hücre içine Na^+ ve su girişine sebep olarak sitotoksik ödem oluşturur. Hücreler nekroza uğradığı zaman, proteazlar ve lipazlar, çevre beyin dokusuna çıkarak nöron yıkımına ve interstisyel vazojenik ödeme neden olur(32).

Enerjinin tükenmesi, nöronlardan nörotransmitterlerin salınmasına da neden olur. Salınan nörotransmitterlerin hücre dışı alandaki yüksek konsantrasyonları nöronlar için toksik olabilir. Bir aminoasit olan glutamat, nöronları uyarır. İskemi sırasında nöron ölümüne yol açan eksitotoksik yolak üzerinden hasara neden olur(33). AMP (Adenozinmonofosfat) reseptörlerinin uyarılması başlangıçta nöronların içine daha çok Na^+ girişine ve beraberinde hücresel ödeme neden olur. Bununla birlikte bu değişiklik geri-dönüşümsüz nöron ölümü ile sonuçlanmaz(34). Geri-dönüşümsüz nöron ölümü hücre içine Ca^{+2} girişine neden olan N-metil-D-aspartat'ın (NMDA) aşırı uyarılması sonucu ile ilişkili bir durumdur(35).

Yapılan çalışmalar korpus striatumda gelişen iskeminin masif dopamin salınımına neden olduğunu göstermiştir(36). Aynı zamanda iskeminin başlamasından önce dopaminin tükenmesi korpus striatum ve çevresindeki beyaz cevheri hasardan korumaktadır(37).

Nitrik oksit (NO) ve süperoksit radikallerin varlığında NO'dan oluşan serbest bir radikal olan peroksinitrit'de iskemik nöron ölümünden sorumludur. NO varlığında iskeminin neden olduğu DNA'nın parçalanması, DNA tamirinde görev alan bir nükleer protein olan poli-ADP-riboz-polimeraz'ın (PARP) aktivitesini artırır. PARP aktivitesi DNA'yı onarmak için adenozindifosfat (ADP) ve nikotin adenin dinükleotidi (NAD) tüketerek enerji depolarını boşaltır. Bu

durum enerji yetersizliği aracılığı ile hücre ölümüne katkıda bulunur. Yapılan çalışmalar PARP geni olmaksızın kopyalanmış farelerin iskemik nöron hasarına dirençli olduğunu göstermiştir (38).

İskemide, iskemik süreç hemen harekete geçse bile nöron ölümü gecikir (39). Nöronlar iskeminin başlamasından 8 saat sonrasına kadar hiçbir patolojik nekroz bulgusu göstermezler (40). Nöronların MK 801 ve dekstrofan gibi NMDA antagonistleri ile ilk 3 saat içinde nekrozdan kurtarılabilceği ileri sürülmektedir (41). Bununla birlikte şiddetli iskemide, nekroz önlese bile apoptozis (DNA sentezine bağımlı programlı bir hücre ölümü) oluşabilir ve nöronların büzüşmesine ve yıkımına neden olur(42).

Beynin bir çok bölgesi, özellikle hipokampusun CA1(piramidal hücre tabakası) hücre tabakası, striatumdaki küçük nöronlar ve serebral neokorteksin hücresel 4. tabakası(İnternal granüler tabaka), serebral kan akımındaki homojen azalmalara daha fazla duyarlıdır. Bu nöronların çevresindeki nöronlar korunsa bile iskemik nekroza uğrarlar(38). Nörotransmitterleri salgılayan sinir uçları iskemiye karşı seçici olarak savunmasız alanlardır. Dopamin ve norepinefrin salgılayan nöronlar iskemiye, serotonin, glutamat ve gama-aminobutirik asit (GABA) salgılayan nöronlardan daha duyarlıdır(43).

2.4. İNMEDE ETİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

İnme, lezyon patolojisine göre iskemik ve hemorajik olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Genelde bir kan pıhtısının veya damar duvarındaki kalınlaşmaya bağlı olarak beyini besleyen bir damarın tıkanması sonucu beyin dokusu yeterince kanlanamaz ve inme ortaya çıkar. Beyin damarlarından herhangi birindeki yırtılma neticesinde kanın beyin dokusu veya beyin zarları arasına dolması ve çevredeki dokulara baskı oluşturması sonucunda hemorajik inme oluşur. İskemik inmeler tüm inmelerin yaklaşık %80'ini, hemorajik inmelerde %20'sini oluşturmaktadır (44,45). Ülkemizde, yapılan bir çalışmada inmelerin %77'si iskemik bunlarında %37'sinin ateroskleroza bağlı inme olarak bulunmuştur.(46)

2.4.1. İSKEMİK İNMELER

İskemik inmeler, kan akımı bozulan damar ve bu damarın suladığı beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla kendini gösterir. Temel nörolojik bulgular değerlendirilerek, infarkt yeri ve genişliğini yansıtan infarkt alt tiplerinin belirlenmesi ve dolayısı ile prognoz tahmin edilmesi mümkündür. Bamford ve arkadaşları tarafından 1991'de geliştirilen sınıflama bu temele dayanarak yapılmıştır(47). Etiyolojiye yer vermeyen bu sınıflama ile iskemik inmeler 4 alt tipe ayrılır.

Tablo2.1. İskemik inme alt gruplarının sınıflandırılması (Bamford ve ark.'ları) (47)

Total anterior dolaşım infarktları (TACI)
Parsiyel anterior dolaşım infarktları(PACI)
Posterior dolaşım infarktları(POCI)
Laküner infarktlar(LACI)

1-Total Anterior Dolaşım İnfarktları: A. serebri medianın proksimal oklüzyonu veya a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişmesi beklenir.

2-Parsiyel Anterior Dolaşım İnfarktları: A.serebri media dallarından birinin veya nadiren a. serebri anteriorun tıkanmasına bağlı bir infarkta işaret eder.

3-Posterior Dolaşım İnfarktları: Vertebrobaziller sistemin suladığı oksipital loblar ile beyin sapı ve serebellum tutulumunu gösterir. Vertebrobaziller sistemi oluşturan arterlerin proksimal veya distal oklüzyonuna işaret eder.

4-Laküner infarktlar: Laküner infarkt terimi, patolojik bir tanım olmasına karşın, sıklıkla küçük, derin, penetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik kategori olarak kabul edilmektedir. Bu arterler, ana dallardan 90 derecelik bir açı ile çıkar ve hemisferin derin beyaz ve gri maddelerini (lentikülostriat arterler gibi) ve beyin sapını sularlar. Kollateral olanakları kötü olan bu arterlerden birinde kan akımının durması, o arterin sınırlı

sulama alanında infarkta yol açar. Zamanla normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı dolu bir kavite oluşur. Lakün ismi bu görünüşü yansıtır. Laküner infarkt tanısının temelini, klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı, bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) / manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile 15 mm'den küçük, derin infarkt görülmesi veya incelemelerin negatif kalması ve diğer iskemik inme nedenlerinin (büyük damar ateroskleroza, kardiyak emboli kaynağı) dışlanmış olması oluşturmaktadır(48).

İskemik inmeler trombotik, embolik ve hemodinamik mekanizmalar sonucu gelişir. Trombotik infarktlar genellikle aterosklerotik plakların üzerine trombüs yerleşmesi sonucu gelişirken, embolik infarktlar bir arterin uygun kollateral kan akımı bulunan bölgesinin distalindeki bir noktada emboli ile tıkanması sonucu gelişir.

Hemodinamik infarktlar global serebral perfüzyonun kritik olarak düşmesi sonucu gelişir. İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi klinikte çoğunlukla imkansız ve pratik değildir. Bunun yerine iskemik inmeleri değişik yaklaşım ve tedavi gerektiren etiyolojik alt tiplere ayırmak gerekir. Buna göre iskemik inmeler aterotrombotik, kardiyoembolik ve laküner olmak üzere üç klinik kategoriye ayrılır. Bu kategoriler içinde rahatça sınıflanamayan hastalar ise farklı şekillerde de sınıflandırılabilir. Örneğin "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) çalışmasında kullanılan sınıflama ile iskemik inmeler 5 gruba ayrılmaktadır. Klinik bulguların yanı sıra etiyolojiye de yer verdiği için günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaktadır (49,50,51).

Tablo 2.2. İskemik inmede TOAST Sınıflaması (51).

1	Geniş arter ateroskleroza (tromboz ve emboli)
2	Kardiyo-embolizm
3	Küçük damar oklüzyonu (laküner infarkt)
4	Diğer belirlenen etiyolojiler
5	Sebebi belirlenemeyen etiyolojiler

2.4.1.1. Geniş Arter Aterosklerozu (Tromboz ve Emboli)

Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter sklerozuna bağlıdır. İskemi, özellikle ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlarda ve bunların dallanma bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın darlığı veya tıkanmasına yol açar. Hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde (Watershed area) infarktlara da yol açabilir. Bu mekanizmada, proksimal arterin % 70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere emboli mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter aterosklerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittan kladikasyo şikayeti bulunur. Bakıda, karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik kayıp olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar (52).

2.4.1.2. Kardiyoembolizm

Tüm iskemik inmelerin %20'sini kardiyoembolizm oluşturmaktadır. Arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.(Tablo 3) Orta riskli hastalıklarda diğer inme nedenleri bulunamazsa, olası kardiyoembolik inme tanısı konulabilir. Başlıca klinik bulgular ani gelişen ve bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Sıklıkla epileptik nöbetler, başlangıçta inme ile birliktelik gösterir. Bazı olgularda ise ilerleyen saatlerde nörolojik kayıpta hızlı düzelmeler gözlenir(52).

Tablo 2.3. Kardiyembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri (53)

<u>Yüksek Risk</u>	<u>Düşük Risk</u>
Atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombüs	Atriyal septal defekt
Sol atriyal miksoma	Atriyal flutter
Mitral darlık	Mitral annulus kalsifikasyonu
Protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
Endokardit	Biyoprotez kapak
Sol ventrikül trombüs	Kalsifiye aort stenozu
Sol ventrikül miksoma	Subaortik hipertrofik kardiyomyopati
Dilate kardiyomyopati	Akinetik-diskinetik ventrikül duvar segmenti
Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü	Konjestif kalp hastalığı

2.4.1.3 Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarkt)

Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Bu hastalık için karakteristik bulgular (saf motor, saf sensoriyel, sensorimotor inme, dizartri-beceriksiz el sendromu ve ataksik hemiparezi vb.) ve nöroradyolojik olarak 1.5 cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bu olgularda potansiyel kardiyembolizm veya aynı taraf arterde % 50'den fazla darlığa yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır(52).

Hiçbir nörolojik semptomu olmayan 40 yaş üzeri bireylerde MRG ile yapılmış çalışmalarda laküner infarktların çoğunun asemptomatik olduğu gösterilmiştir(54).

Yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı(KAH), geçici iskemik atak öyküsü ve sigara içimi diğer infarkt tiplerinde olduğu gibi

laküner infarktıda artıran risk faktörleridir. Ancak laküner infarkta özgü değildirler(54).

Saf motor inme en fazla görülen laküner infarkt alt tipidir. Lezyon çoğunlukla kapsula internada'dır. Yüz, kol ve bacaklar eşit olarak tutulur. Saf duysal tutulumda lezyon genellikle talamusta'dır. Hemiparezi yada hemihipoestezi tarzında saf duysal tutulum söz konusudur. Duyu bozukluğu hem derin hem de yüzeysel duyuları kapsar. Sensori-motor tipte genellikle duysal semptomlar daha öncedir. Motor semptomlar bundan sonra progresif olarak gelişir (30). Motor kayıp genellikle saf motor tiptekinden daha ağırdır. Ataksik hemiparazi piramidal ve serebellar bulguların aynı tarafta görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Ataksi piramidal bulgulardan daha baskındır(54).

Laküner infarkt'ın tanısında DAG en iyi yöntemdir. Özgünlük ve hassasiyeti %100'e yakındır. Genellikle kortikal infarktlara göre daha iyi prognozludur. Çoğu olguda bu fonksiyonel kötüleşmenin nedeni tekrarlayan inmelerdir. Yaş, diyabet, başlangıçtaki inme şiddeti ve asemptomatik laküner lezyon ve lökoaraiosis varlığı kötü prognozla ilgili faktörlerdir. Demans gelişimi için en önemli bağımsız belirleyici faktörler; erkek olmak, kognitif etkilenme olması, geceleri kan basıncında düşme ve lökoaraiosisdir(54).

2.4.1.4. Diğer Belirlenen Etiyolojiler

Bu grupta, SSS'nin birincil ve ikincil vaskülitleri, "cerebral autosomal dominant arteriopatı with subcortical infarcts and leukoencephalopathy" (CADASIL) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, fibromusküler displazi, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Bu nedenler tüm iskemik inmelerin %5'inden daha azından sorumludur(55). Anjiyografi, leptomeningeal biopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konulabilir (52).

2.4.1.5. Sebebi Belirlenemeyen Etiyolojiler

Ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen olgular bu grubu oluşturur. Ayrıca yapılan incelemelerde birden fazla etiyojik neden bulunan olgular da bu grupta değerlendirilmektedir (52).

2.4.1.6. İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut iskemik inme tedavisindeki gelişmelere rağmen inme nedenli ölümler birçok ülkede üçüncü sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. İnme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi bu nedenle son derece önemlidir. İnmede risk faktörleri Tablo 4'de görülmektedir (51).

Hipertansiyon hem serebral infarkt hem de intrakraniyal kanama için en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon tedavisinde diyastolik kan basıncının 5-6 mmHg azaltılması inme riskini % 42 azalttığını gösterilmiştir (56). Sistolik hipertansiyon olgularında yapılan bir çalışmada hipertansiyon tedavisi ile inme insidansında % 36 azalma saptanmıştır(57). Başka bir çalışmada 60 yaş üzerinde izole sistolik hipertansiyonlu hastalarda tedavi ile inme insidansında azalma % 42'dir (56). İnme riskinin azalması için en uygun kan basıncı değerlerinin ne olması gerektiği konusunda yapılan diğer bir çalışmada; 140/85 mmHg ve altındaki değerlerin yararlı olduğu ortaya konulmuştur (51).

Tablo 2.4. İnmede Risk Faktörleri (51).

I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	
a. Yaş b. Cins c. Irk d. Aile öyküsü	
II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	
1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri	2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
a. Hipertansiyon b. Diyabetes Mellitus, Hiperinsülinemi c. Kalp Hastalıkları d. Hiperlipidemi e. Sigara f. Aseptomatik Karotis Stenozu g. Orak Hücreli Anemi	a. Alkol Kullanımı b. Obesite c. Beslenme Alışkanlıkları d. Fiziksel İnaktivite e. Hiperhomosisteinemi f. İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı g. Hormon Tedavisi (oral kontraseptif vb) h. Hiperkoagüabilite i. Fibrinojen j. İnflamasyon

İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolilere bağlıdır. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. İleri yaşlarda en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık valvuler olmayan atriyal fibrilasyondur (AF) (52).

Yapılan çalışmalarda diyabetin iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı fakat intrakraniyal kanama riskinde değişiklik olmadığı saptanmıştır (58). Diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken, inme riskinde ise bir azalma saptanmamıştır (59).

Ayrıca, kolesterol seviyesindeki artışla hem KAH hem de tromboembolik inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Serum kolesterol düzeyi 280 mg/dL üzerindeki hastalarda inme risk artışından bahsedilmektedir (60). Serebral iskemide yaş

değiştirilemeyen bir risk faktörü olup 55 yaş üstünde her dekatta bu risk 2 kat artmaktadır(52).

2.4.2.HEMORAJİK İNMELELER

Beyin damarlarından herhangi birindeki hasarlanması neticesinde kanın beyin dokusu veya beyin zarları arasına dolması ve çevredeki dokulara baskı oluşturması neticesinde hemorajik inme oluşur. Subaraknoid hemoraji ve intraserebral (intraparankimal) hemoraji bu gruptadır. “İntraserebral kanama”, merkez sinir sistemi parankimi içine kanamayı ifade eder. Ancak buradaki “serebral” sözcüğü genel kullanımda, serebrum, serebellum ve beyin sapı lokalizasyonlarını kapsar. Nörolojik bulguları, kanamanın lokalizasyonu, etiyopatogenez özellikleri, oluşan hematoma boyutları ve hastanın genel nörolojik durumu belirler. En sık rastlanan klinik tablo inmedir. Bir intraserebral kanamada, hematoma subaraknoid aralığa açılmasıyla klinik tabloya subaraknoid komponent eklenebileceği gibi, subaraknoid kanamada da, parankim içinde hematoma oluşmasıyla klinik tabloya bir intraserebral komponent eklenebilir. Bu durumlarda intraserebral hematoma bağlı fokal nörolojik bulgularla, subaraknoid kanamaya bağlı genel meningeal bulgular bir arada bulunabilir (61).

Tablo 2.5. İntraserebral kanamada başlıca etyolojik faktörler (61).

Primer (hipertansif)	Sekonder
Lipohyolinosis	Anevrizma ve Arteriovenöz malformasyon
Mikroanevrizmalar	Amiloid anjiyopati
Diğer	Venöz tromboz
	Mikroanjiyom *Kriptik Arteriovenöz malformasyon *Kavernöz anjiyom *Venöz anjiyom
	Telanjektazi
	Dural fistül
	Septik arterit ve mikotik anevrizma
	Vaskülit
	Travma
	Moya-moya sendromu
	Hemorajik enfarkt
	Diğer nedenler Kronik hipertansiyon, Akut hipertansif kriz, Migren Antikoagulan tedavi, Antiagregan tedavi, Fibrinolitik tedavi, Hemofili Lösemi-trombopeni, Alkol, Amfetaminler, Kokain

2.4.2.1. İNTRASEREBRAL HEMORAJİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş, en önemli risk faktörüdür. İleri yaşla birlikte insidans gittikçe artış gösterir. Erkekler ve siyah ırkta daha fazladır. Hipertansiyon en güçlü değiştirilebilir risk faktörüdür. Kanama riski, sistolik kan basıncının artışıyla birlikte artar. Diğer değiştirilebilir risk faktörleri geçirilmiş inme, aşırı alkol kullanımı, kokain, antikoagulan ve trombolitik tedavidir. Yaşlılarda amiloid anjiyopati, tekrarlayan hemorajilere neden olan bir risk faktörüdür. Olası diğer risk faktörleri de çok düşük serum kolesterol düzeyleri ve sigaradır (62,63).

2.5. SEREBRAL İSKEMİDE TANI

İnme hastasının ilk klinik değerlendirmesi, inme tipinin ve hastanın klinik durumunun belirlenmesi açısından kritik önem taşır. İnme, beyin fonksiyonu bozukluğu semptom ve bulgularına neden olabilen diğer durumlardan (beyin tümörleri, subdural hematoma gibi) ayırt edilmelidir. İnmenin boyutunu belirlenmesinde klinik nörolojik bakı önemlidir. Sıklıkla inmenin doğasını belirleyebilir. İnmeye katkıda bulunabilen koagülasyon bozukluklarının da araştırılması gerekir(1,64).

2.5.1. Klinik Değerlendirme

2.5.1.1. Öykü

İnme hastalarının değerlendirilmesinin ilk basamağı olayın öyküsünü almaktır. Hekim ilk semptomlar, başlangıç zamanı, süresi ve progresyonu ya da iyileşmenin bulunup bulunmadığından emin olmalıdır. Hasta uyaranlara yanıtızsız veya afazi nedeni ile konuşamıyorsa bir aile üyesi veya olayı gözleyen bir kişiden öykü alınmalıdır. Hekim öyküden vücudun bir tarafında zayıflık varlığını, konuşma zorluğunu, bilinç düzeyi değişikliğini, görme alanının bir tarafındaki veya bir gözdeki görme bozukluğunu, çift görme veya göz kayması, duyu değişikliği, denge kaybı, ekstremitelerde uyum bozukluğu, baş ağrısı veya baş dönmesi bulunup bulunmadığını belirleyebilir(1,64).

Daha sonra, inmeyi başlatan faktörleri tanımlamak için tıbbi bir öykü alınmalıdır. Hipertansiyon, diyabet, KAH, kardiyak aritmiler, kardiyak kapak fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi ve koagülopati gibi risk faktörleri belirlenmelidir. Bu hastalıkların aile öyküsü, inme etyolojisinin belirlenmesinde yardımcıdır.(64)

2.5.1.2. Fizik muayene

Sistemlerin incelenmesi göğüs ağrısı, nefes darlığı, gastrointestinal bozukluk veya inme ile birlikte görülen üriner inkontinans varlığını belirler(1,64).

Nörolojik bakıdan önce genel fizik bakı yapılır. İlk önce acil yaşam desteği gerekmediğinden emin olmak için bilinç düzeyi, kalp atımı ve hava yolu açıklığı belirlenir. Vücut sıcaklığının ölçülmesi önemlidir çünkü ateş endokardit nedeni emboli ile ilişkili olabilir. Kan basıncı mutlaka ölçülmelidir. Embolik bir olaydan sorumlu olabilecek atrial AF gibi olası bir kardiyak aritmiyi düşündürecek şekilde hızlı veya düzensiz olup olmadığını belirlemek için nabız hızı bakısı mutlaka yapılmalıdır (2). Nabız birçok farklı bölgeden alınmalıdır. Subklavyen arter darlığının göstergesi olabilen herhangi bir tek taraflı nabız kaybının belirlenmesi için radyal nabızlara bakılır. Bu durum subklavyen çalma sendromu ile de ilişkili olabilir. Bu durumda vertebral arterin distalindeki subklavyen arter beyinden geriye doğru vertebral arterden gelen kanla beslenir (2).

Karotis tıkaçıcı arter hastalığının tanımlanması için servikal karotis nabızlarına bakılır. Yüzeysel temporal ve supraorbital nabızlar değerlendirilir çünkü tıkaçıcı karotis hastalığında, internal karotis dolaşımına oftalmik arter aracılığı ile geri akımla ve eksternal karotis arterden kan gelişi nedeni ile yüzeysel temporal arterler büyük ve pulsatil olabilir. Periferik nabzın kaybolması çoklu embolik olayların varlığını gösterebilir: Bu embolik olaylar olasılıkla inmeye neden olabilecek sistemik kardiyojenik embolizasyondan kaynaklanır. Üfürümlerin tanımlanması için kalp ve büyük damarlar steteskop ile dinlenmelidir. Karotis arterden kaynaklanan ve tıkaçıcı karotis arter hastalığı varlığını gösterebilen damar seslerini dinlemek için steteskop çene açısına yerleştirilir. Hekim herhangi akut tıkanma veya abdominal bir aort anevrizmasının belirlenmesi için batin bakısı yapılmalıdır. Pıhtılaşma bozukluğu ya da hemorajik veya trombotik inmeye yol açabilen trombosit bozukluğunun göstergesi olabilen peteşi veya purpuranın tanımlanması için deri bakısı yapılmalıdır (1,64).

2.5.1.3. Nörolojik Muayene

Nörolojik muayene bilinç durumun değerlendirilmesi ile başlar. Hastalardan adlarını, buldukları yeri, zamanı ve güncel olayları tanımlanmaları istenir. Baskın olmayan hemisferde inmesi olan bir hasta sorulara normal yanıtlar verebilir fakat inme oluştuğunu veya vücudun karşı (genellikle sol) tarafında zayıflık varlığının farkında olmayabilir. Konuşmanın akıcı olup olmadığının belirlenmesi için hasta konuşurken hasta dinlenerek konuşma değerlendirilmelidir. Normal kelimelerin kullanılıp kullanılmadığının veya kullanılmak istenene benzer fakat yanlış kullanılan (parafazi) uygunsuz kelimelerin kullanılıp kullanılmadığının belirlenmesi için konuşma içeriğide incelenmelidir. Hastadan nesnelerin ve vücudunun parçalarının adlarını söylemesi ve söylenen cümleleri tekrarlaması ve verilen emirlere uyması istenir. Bu bakı genellikle solda olan baskın hemisfer lezyonlarının göstergesi olan anlamlı afazi veya algı afazisinin bulunup bulunmadığını ortaya çıkarır. Yakın ve uzun dönemli hafıza çağdaş ve geçmiş olaylar sorularak test edilmelidir ve hafıza hastanın bir dizi kelimeyi veya deyimini aklında tutup 5 dakika sonra tekrarlaması istenerek test edilir. Bilişsel yetenek, hastadan dört

veya beş harfli bir kelimeyi normal ve tersinden hecelemesi istenerek veya basit çıkarma ve toplama işlemleri yapması istenerek değerlendirilmelidir. Algı, hastanın nereye dokunduğunu bilip bilmediği veya vücudunun birden çok bölümünün uyarılmasını hissedip hissetmediği değerlendirilerek test edilebilir. Uzaysal görme ve yapılandırma yeteneği hastadan zamanı gösteren bir saat çizmesi veya diş fırçası gibi bir aletin kullanımını göstermesi istenerek değerlendirilir(1,64).

Yüz, dil, çene ve damak hareketleri gözlenmelidir. Tek başına ağız sarkması üst motor nöron lezyonu varlığını gösterirken gözü kapayamama veya kaşını kaldıramama ile birlikte ağız sarkması fasiyal sinir veya çekirdeğin alt motor nöron lezyonu varlığını gösterir. İnflamatuvar nedenden kaynaklanan izole bir periferik fasiyal sinir lezyonu sıklıkla hatalı bir şekilde inme olarak algılanır fakat bir SSS lezyonu da kollateral hemiparazi gibi başka nörolojik bulguları eşlik ettiği alt motor nöron fasiyal zayıflığına yol açabilir. Hasta korneal refleks ve yüzdeki iğne batma duyusu yönünden test edilmelidir(1,64).

Motor bakı her omuz, dirsek, el bileği, parmaklar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve ayak parmaklarındaki her eklem hareketinden sorumlu kas gruplarının, fleksiyonda ve ekstensiyonda gücü ve hareketliliği değerlendirilerek sürdürülür. Gevşeklik veya sertlik için kas tonusu test edilmelidir. İğne batması ve sıcaklık, titreşim, eklem pozisyonu duyusu değerlendirilmelidir. Derin tendon refleksleri refleks çekici ile uyarılarak incelenmelidir. Babinski refleksine bakılmalıdır(1,64).

Serebellar sistem hastalarının burunlarına ve bakı yapan hekimin parmağına tekrar tekrar dokunması istenerek ve hastadan topuklarını dizden ayağına doğru incik kemiğinin üzerinde, aşağı yukarı hareket ettirmesi istenerek yapılır. Hasta yürüyebiliyorsa yürüyüş de test edilmelidir. Geniş tabanlı yürüme spastik ve serebellar bozukluğu gösterir(1,64).

Nörolojik öykü ve bakı anatomik lokalizasyonun ortaya konması ve inmenin olası sebeplerinin belirlenmesi için sentezlenmelidir. Konuşmanın dışı vurumunda zorluk ve bir sağ hemiparazi genellikle frontal lob veya temporal lobları tutan bir sol serebral lezyon varlığını gösterir. Beyin kökünü tutan imede genellikle alt motor nöron fasiyal zayıflığı ve göz dışı bakış zayıflığı ve

ekstremitelerin karşı taraf hemiparazisi gibi lezyonun aynı taraf kranial sinir yetersizliklerinin eşlik ettiği çapraz bir sendrom oluşur(1,64).

Göz hareketleri inmenin serebral hemisferi mi yoksa beyin kökünü mü tuttuğunun belirlenmesinde kritik önemdedir. Konjuge sabit bakışı etkileyen bir serebral lezyonda gözler karşı tarafa yönlendirilemez. Bu sol serebral bir lezyonda gözlerin sola kaymasına ve sağ hemiparaziye ve sağ serebral bir lezyonda gözlerin sağa kaymasına ve sol hemiparaziye neden olur. Konjuge sabit bakışı tutan bir beyin kökü lezyonunda gözler lezyon tarafına yönlendirilemez. Bu sol beyin kökü lezyonlarında gözlerin sağa kaymasına ve bir sağ hemiparaziye ve sağ beyin kökü lezyonlarında gözlerin sola kaymasına ve bir sol hemiparaziye neden olur(1,64).

Bir inmenin damarsal alanı genellikle klinik bakı ile belirlenir. Bacaklardan daha çok yüzü ve kolu tutan bir paralizi olan hastada genellikle orta serebral arter alanında bir lezyon vardır. Oysa koldan daha çok bacağı tutan zayıflığı olan bir hastada genellikle anterior serebral arter alanında, duyu bozuklukla birlikte aynı taraf hemianopsisi olan bir hastada genellikle posteriyor serebral arter alanını ile ilgili ya da baziller bir lezyon vardır. Vertigo, nistagmus, yutma güçlüğü, ses kısıklığı aynı taraf horner sendromu, iğne batma duyusunun yüzün aynı tarafında ve vücudun ters tarafında azaldığı ve bazen aynı taraf ataksisi bulunan bir hastada genellikle o taraf vertebral arter veya posteriyor inferiyor serebellar arter alanında bir lezyon vardır(1,64).

İnmenin etiyoloji ve şiddetinin belirlenmesi inme hastalarının uygun tedavisine karar verilmesinde kritik önemdedir. İnmenin şiddetinin ve beyin hasarının derecesinin Glaskow Koma Ölçeği (GKS) (**Tablo. 6**) ve NIHSS inme ölçeği (*National Institutes of Health Stroke Scale*) (**Tablo. 7**) kullanılarak değersel olarak belirlenmesi hem tedavi hem de hastanın prognozu hakkında değerli sonuçlar verir. İnme için tedavi edici madde ve yöntemlerle yapılan klinik araştırmaların çoğunda bu skalalar kullanılır ve tedavi endikasyonları özellikle trombolitik tedavinin başlatılıp başlatılmayacağına karar verilirken, kısmen bu ölçekler dikkate alınmaktadır (64,65). Dolayısıyla bu ölçeklerin kullanılması inme hastalarının ilk değerlendirilmesinde giderek önem kazanmaktadır(1,64,65).

Tablo 2.6. GKS (Glaskow Koma Ölçeği)(64).

<u>Göz açma</u>	
Kendiliğinden açar	4 puan
Sesli uyararla açar	3 puan
Ağrılı uyararla açar	2 puan
Yanıt yok	1 puan
<u>Motor yanıt</u>	
Emirlere uyar	6 puan
Ağrıyı lokalize eder	5 puan
Ağrıdan kaçar	4 puan
Ağrıya fleksör yanıt	3 puan
Ağrıya ekstensör yanıt	2 puan
Yanıt yok	1 puan
<u>Sözel yanıt</u>	
Anlamlı yanıt verir	5 puan
Ağrılı uyararla anlamlı yanıt	4 puan
Anlamsız yanıt	3 puan
Anlaşılmayan kelimeler çıkarma	2 puan
Yanıt yok	1 puan

2.5.2. Laboratuvar İncelemesi

İnme hastalarına uygun tedavinin belirlenmesi için temel hematolojik ve serum biyokimyasal testlerin değerlendirilmesi gereklidir (1,64) (**Tablo 8**). Tam kan sayımı ile serebral doku hipoksisine katkıda bulunabilen bir anemi, polisitemi, orak hücre anemisi veya tüketim koagülopatisi gibi bir kan hastalığının olup olmadığı belirlenebilir. Bu nedenle periferik kan yayması incelenmelidir(66). Hiperkoagülobilite veya trombotik trombositopenik purpura veya iskemik ve hemorajik inmelere yol açabilen idiyopatik trombotik purpuranın belirlenmesi için trombosit sayımı gereklidir (67).

Endokardit gibi enfeksiyöz etiyolojilerin veya pnömoni gibi ikincil enfeksiyonların tanımlanmasına yardımcı olması ve lösemi gibi hematolojik kanserlerle ilişkili inmenin ekarte edilmesi için beyaz küre sayımı da önemlidir.

Yüksekliğinde kanama kaynağını dışlamak ve antikoagülasyon veya trombolitik tedavi için bir temel değer elde etmek için protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanının ölçülmesi gereklidir. Kan yoğunluğunu artırabilen antikardiyolipin antikoru, protein C, protein S ve fibrinojeni de içeren daha detaylı koagülasyon incelemeleri ile özellikle genç inme hastalarında hiperkoagülabilite araştırılır (68,69,70,71). Özellikle hiperglisemi ve hipoglisemi olmak üzere inmenin şiddetine katkıda bulunan metabolik bozuklukların tanımlanması için kimyasal kan analizleri yapılır. Fokal nörolojik bozukluklar gösteren diyabetiklerde kapiller kan şekeri ölçümü yapılması uygun olacaktır. Çünkü hem hipoglisemi hem de nonketotik hiperosmolar durum fokal nörolojik bozukluklarla kendini gösterebilir. Bu bozukluklar glikozun ayarlanmasıyla geri döner.

Hiperglisemi iskemik inme sonucunu olumsuz yönde etkileyebilir (72). Hiponatremi serebral ödemini artırarak iskemik inmeyi kötüleştirir. Kalsiyum ve potasyum anormallikleri iskemik beyin bölgelerinde yetersiz beslenmeye neden olan kalp ritim bozukluklarına katkıda bulunabilir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları ve böbrek anormallikleri inmeli bir hastada bilinç düzeyini değiştirerek daha ileri komplikasyonlara yol açabilir. Yüksek *kreatinin fosfokinaz* düzeyi, eş zamanlı olarak miyokard infarktüsünü tetikleyebilir. Fakat uzun süre hareketsiz yatan hastalarda da serum kreatinin fosfokinaz yükselebilir veya doğrudan iskemiye bağlı olarak artabilir(1). İnmeye neden olabilen veya inmeden kaynaklanan ve yaşamı tehdit edici bir hal alabilen kalp ritim bozukluklarının tanımlanması için EKG önemlidir. AF serebral iskeminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle inmeli hastaların yatırılarak, monitörizasyon ile takibi gerekir(73,74,75).

Tablo 2.7. NIHSS İnme Ölçeği (*National Institutes of Health Stroke Scale*) (64).

<p>1. Bilinç düzeyi 0=Uyanık, tepkiler canlı 1=Uykulu, küçük uyarılarla uyandırılabilir 2=Tamamen tepkisiz, sadece refleks ve otonom fonksiyonlar vardır.</p>	<p>8. En iyi motor kol (Kol 90 derece tutulur) 0=Kol 90 derecede 10 saniye tutulur 1=10 saniyeden daha az tutulur 2=Kolu 90 dereceye getiremez 3=Kol düşüyor, yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p>2. Bilinç düzeyi sorgusu (Ay? Hastanın yaşı?) 0=Her ikiside doğru 1=Biri doğru 2=İkiside yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p>9. En iyi motor bacak (Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur) 0=Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur 1=Bacak 5 saniyeden daha az tutulur 2=Bacak yer çekimini yenmekte zorlanır. 30 dereceye getirilemez 3=Yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p>3. Bilinç düzeyi komutları (Gözlerini aç/kapa, elini kapa) 0=Her ikiside doğru 1=Biri doğru 2=İkiside yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p>10. Ekstremitate ataksisi (Parmak-burun, topuk-incik testi) 0=Yok 1=Bir ekstremitede var 2=İki ekstremitede var</p>
<p>4.En iyi dil (Resim-cisim adlandırır) 0=Normal 1=Hafif adlandırma hataları ve anlatımda bozukluk vardır 2=Sessiz veya global afazik</p>	<p>11. Fasiyal parazi 0=Normal 1=Minimal 2=Parsiyel 4=Tam</p>
<p>7. Dizartri 0=Normal 1=kelimeleri hafif karıştırır, anlaşılabilir 2=Anlaşılmaz konuşma</p>	<p>12. Duyusal (Yüz, kol, bacak, gövde, iğne ucuyla iki taraflı test edilir) 0=Duyu kaybı yok 1=Orta derecede duyu kaybı 2=Ciddi veya tam duyu kaybı</p>
<p>6. Bakış (Sadece horizontal göz hareketleri) 0=Normal 1=Parsiyel bakış paralizisi 2=Zorlu deviyasyon, total bakış paralizisi</p>	<p>13. İhmal 0=Yok 1=Görsel, işitsel, dokusal söndürme fenomeni 2=Şiddetli veya total duyu kaybı, dokunulduğunun farkında değil</p>
<p>5. Görme alanı (Her iki alanda test edilir) 0=Normal 1=Asimetri 2=Tam hemianopsi 4=Kortikal körlük</p>	

2.5.3.Serebral İskemide Ayırıcı Tanı

Ani gelişen nörolojik fonksiyon kaybı nedeniyle serebrovasküler hastalığın ayırıcı tanısında zorluk olmadığı düşünülür. İnmenin birincil tanısı nörolojik bakıya dayanır. Hasta ve/veya hastanın ailesinden öykü alınmasında zorluklar yaşanabilir (77). Fokal veya global nörolojik kayıp ani gelişimi, semptomların 24 saatten uzun sürmesi veya ölümün 24 saatten önce olması; semptomların travmasız damarsa kaynaklı olmasıdır (78). Ayırıcı tanı hızla yapılmalıdır. Ani gelişen nörolojik bozukluğa yaklaşım, hasta veya gözlemleyen kişiden dikkatli öykü alma ile başlar.(Tablo 9) Hastaneye başvuru sırasındaki klinik tablo hastanın durumunu ve teşhisin ilk basamağını gösterir. Öykü ve nörolojik bakı inme olup olmadığı hakkında bilgi verir (76). Tam öykü alımı, laboratuvar testleri tanıyı daha da kesinleştirmeye yardımcı olur (Tablo 8).

Tablo2.8.İskemik İnmeden Şüphelenilen Hastalarda Önerilen Tanısal Laboratuvar testleri (76).

1	Tam Kan Sayımı
2	Sedimantasyon
3	Kan Glukoz Düzeyi
4	Serum Elektrolitleri (Mg ve Ca'da içermeli)
5	Serum Kreatinin Düzeyi
6	Protrombin, Parsiyel Tromboplastin Zamanı
7	Elektrokardiyografi (EKG)
8	Akciğer Grafisi
9	İdrar Tetkiki
10	BBT veya MRG
11	Karotid Doppler USG
12	Holter Monitör
13	Transtorasik veya Özefageal EKO
14	BBT veya MRG Anjiyografi
15	Lomber Ponksiyon

EKG:Elektrokardiyografi,BBT:Bilgisayarlı Beyin Tomografisi,MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tablo2.9. İskemik inme benzeri semptom yapan vasküler olmayan sebepler (76).

Demiyelizan Hastalık (örneğin MS)
Tümör
Abse, Ensefalit veya diğer enfeksiyonlar
Metabolik Bozukluklar (Hiper-hipoglisemi, Hiper-hipokalsemi, Hiper-hiponatremi)
Postiktal Defisit
Travma (subdural hematoma, kontüzyon)
Migren

2.6. ACİL SERVİSTE İSKEMİK İNME HASTASININ YÖNETİMİ.

Akut inmeli hastaların tetkik ve tedavilerinin planlanması büyük çoğunlukla acil serviste başlar. AS te çalışan sağlık personelinin acil servise başvuran hastaların ilk muayene, müdahale ve tanılarının konulması açısından gerekli ve yeterli bilgi düzeyine sahip olması gerekmektedir. İnme acil bir durumdur ve hastane öncesinde özel bir tedavisi yoktur. Beyin hücrelerinin yaşam süresi inme başlangıcından itibaren yaklaşık dört saattir. İnme şüphesi olan hastalara hastane öncesi yaklaşımda amaç; vital bulguların kontrolü ve desteğinden sonra hastanın hızla en çok fayda görebileceği yakın merkeze transportunun sağlanmasıdır. (79,80,81).

AS te inmeli bir olgu değerlendirilirken ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Öykü nörolojik belirtilerin başlangıç ve gelişim paterni, iskemik olayın doğasıyla ilgili ipuçları verebilir. Örneğin başlangıçta maksimal defisit embolik olayı düşündürür. Öyküsünde AF u olan bir olgudaki iskemik inme büyük olasılıkla kardiyembolik orijindir. Birkaç dakika veya saatler içinde progresyon gösteren bir inme küçük damar hastalığını düşündürür. Anamnez sonrası yapılan fizik muayene olayın hangi arter sulama alanına ait olduğunu göstermesi prognoz ve uygulanacak sağıltım konusunda hekime yol göstericidir. Ayrıca olguların değerlendirilmesinde NIH inme skalası kullanılabilir(Tablo7). NIH inme skalası ile nörolojik muayenenin standartizasyonu yanı sıra inmenin ciddiyeti

değerlendirilebilir. Öykü ve fizik muayene tamamlandıktan sonra hemodinamik stabilizasyona yönelik işlemler (ABC) sağlanmalı tanı ve takip için gerekli işlemler yapılmalıdır. Bu amaçla EKG çekilmeli, nöro-görüntüleme düşünülmelidir. (82)

2.6.1. Akut evrede yapılması gerekenler

Komalı bir hastada vital fonksiyonlar kontrol altına alınmalı, solunumu kontrol edilmeli ve gerektiğinde desteklenmelidir (Ventilasyon, aspirasyon önlenmelidir). Damar yolu açılmalı (damar yolu açılırken tam kan sayımı ve rutin biyokimya için kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolitler, sedim, PT, aPTT için kan örnekleri alınmalıdır.) %5 Dextroz ya da dengeli elektrolit içeren solüsyonlar; hipoglisemiden kuşku varsa 50-100 cc %30 Dextroz verilmelidir. Ayrıca takip ve değerlendirme için monitorizasyon yapılmalıdır ve sonda takılmalı, EKG ve kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Tanı ve ayırıcı tanıda akciğer grafisi ve kontrastsız Beyin BT veya beyin sapı ağırlıklı bir inme düşünülüyorsa serebral MR görüntüleme yapılmalıdır. Beyin tomografisinde kanama (epidural, subdural, subaraknoid, ventriküler, intraserebral) varsa nöroşirürji konsültasyonu istenmelidir. SAK düşünülüyorsa ve BT de kan görülüyorsa LP yapılmalı, tanı SAK ise nöroşirürji konsültasyonu istenmelidir. İnmeyi taklit edebilecek diğer tanılar dışlanmalıdır. Bu amaçla ateş önlenmeli ve gerekli olgularda BOS örnekleme yapılmalıdır.

İskemik inmeli bir olguda kontraendikasyonu yoksa hemen aspirin başlanmalıdır. İlk 3 saat içinde gelen olgu trombolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir. (82,64)

Akut inmede hipertansiyon yönetimi önemlidir. Zira hipertansiyon'un hızlı düşürülmesi infarkt alanının genişlemesine ve nörolojik tablonun daha da kötüleşmesine neden olabilir. Beyin ödemi iskemik inmenin 3-5. günlerinde maksimuma ulaşır. Klinik bozumun en önemli nedenidir. Hasta monitörize edilerek vital bulgular stabil hale getirilmelidir. İnmeyle acil servise başvuran olgularda ateş görülebilir. Ateş mortalite ve morbidite ile doğru orantı gösterir.

Jorgensen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ağır inmeli olgularda ateşin işlevsel düzelmenin en önemli bağımsız parametresi olduğunu belirlemiştir. Bu nedenle olguların ateşleri antipiretik ilaçlarla düşürülmelidir. Hiper ve hipoglisemi de iskemik hasarı artırır. Hiperglisemi (>200 mg/dl) insülin titrasyonu ile hızla düzeltilmelidir. İnmeli olguların %4-40'ında nöbet görülebilir. Adamas ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada inme sonrası nöbet sıklığı %2-23 olarak belirlenmiştir. Tekrarlayan nöbetlerin kontrol altına alınması gereklidir.(82,64)

İskemik inmeli olguda akut evrede (inme kardioembolik yada progresif değilse) antiagregan tedavi verilmelidir. Antiagreganların akut evredeki etkisi miyokart iskemisindeki kadar net değildir. Şimdiye kadar sadece aspirin araştırılmış (Ist ve Cast çalışmalarında) bu iki çalışmanın birlikte değerlendirildiği analizinde rekürren inme riskinde (<0.000001) inmede (<0.05) ve ölüm riskinde anlamlı sonuç elde edilmiştir(<0.001). Aspirin alan her 1000 hastadan 9 u birkaç hafta içindeki ölüm ya da tekrarlayan inmeden; 13 ü 6 ay içinde ölüm yada bağımlılıktan kurtulmaktadır. İnme kardioembolik veya progresif ise hasta heparinize edilebilir. Ayrıca Amerikan ilaç ve Gıda dairesi(FDA) tarafından akut iskemik inmelerde tPA uygulanması onaylanmıştır. İlk 3 saatte acil servise başvuran olgular nöroloji kliniğine konsülte edilmeli ve olgu tPA uygulanması açısından hızla değerlendirilmelidir. Olgu sabah inme bulgularıyla uyanmışsa klinik bulguların başlangıcı uykuya daldığı ilk saat olarak kabul edilmelidir. tPA uygulaması için kontraendikasyon bulundurmeyen olgularda yapılan NINDS(National Institute of Neurologic Disorders and Stroke 1995) çalışmasında 1 saat içinde gidecek şekilde IV. 0,9 mg/kg tPA uygulamasının bu olgularda nörolojik disabilite ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Toplam dozun %10 u IV. bolus geri kalanı 1 saat infüzyon olarak verilir. Trombolitik ajan diğer mayilerden ayrı bir damar yolu ile verilmelidir. Tedavi süresince olgunun kan basıncı takip edilmeli ve nörolojik tablo 15 dakikada bir değerlendirilmelidir.(82)

Tablo2.10. Trombolitik Tedavi Verilecek Hastalarda Dışlama Ölçütleri.(64)

NINDS-rtPA Çalışması Dışlama Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">· Herhangi bir zamanda intrakraniyal kanama· Son 3 ay içinde inme veya kafa travması· Son 21 gün içinde GİS ve GÜS kanaması· Son 14 gün içinde büyük cerrahi· Son 7 gün içinde komprese edilemeyecek bölgeden arteryal girişim· Oral antikoagülan kullanımı (PTZ >15 sn)· Son 48 saat için heparin kullanımı (aPTT normalden uzun)· Trombosit sayısı < 100000· Kan şekeri < 50 mg/dl veya > 400 mg/dl· Hızlı düzelen ve minör semptomlarla karakterize inme· Subaraknoid kanamaya uyar klinik belirtiler· İnme başlangıcında epileptik nöbet olması· Büyük, erken geri-dönüştürsüz infarktın BT bulguları· Sistolik KB > 185mmHg , Diyastolik KB >110 mmHg· Kan basıncı regülasyonu için agresif tedavi gerekliliği· Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü· Derin koma· Gebelik
ECASS(European Cooperative Acute Stroke Study) Dışlama Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">· Çok ağır nörolojik defisit· Hafif nörolojik defisit· Düzelen nörolojik defisit· BT' de büyük erken geri-dönüştürsüz infarkt bulguları· Önceden sakatlatıcı hastalığı olanlar· Sistemik hastalıklar ve kanamaya meyilli durumlar· 3 ay içinde travma, ameliyat, ponksiyon

NINDS:National Institute of Neurologic Disorders and Stroke 1995

2.7. SEREBRAL İSKEMİDE TEDAVİ

İskemik inmenin tedavisinde amaç, hasarlı beyin dokusunu en az seviyeye indirmek, meydana gelebilecek ikincil hasarları engellemektir. Ayrıca akut dönemde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmekte tedavinin diğer amacıdır. Bu hastaların tedavileri aşağıda ki ana başlıklardan oluşmaktadır (83).

- a) Antiplatelet tedavi
- b) Antikoagülan tedavi
- c) Trombolitik tedavi
- d) Diğer tedavi seçenekleri

2.7.1. Antiplatelet tedavi

GİA sonrasında vasküler olayları önlemek için aspirin kullanımı tarihsel olarak kabul görmüştür. Ancak inme veya GIA sonrası tekrarlayan vasküler olayları önleme açısından aspirin dipiridamol kombinasyonunun aspirine kıyasla meta-analizlerde kombinasyon tedavisinin yalnız aspirine göre inme tekrarını önlemede daha etkili olduğu saptanmıştır. Belli bir antiplatelet ajanın seçimi daha önceki ilaç kullanımı, eşlik eden hastalıklara, maliyet gibi çoklu faktörlere bağlıdır. Günümüzde dipiridamol aspirin kombinasyonu(ilk seçenek olarak mantıklı), klapidogrel ve tek başına aspirin olarak kullanımı önerilebilir(84).

Uluslararası İnme Çalışması ve Çin İnme Çalışması(CAST: Chinese Acute Stroke Trial) kombine edilip incelendiğinde akut inmeli hastalarda ilk 48 saatte aspirin kullanımının mortalite ve morbidite oranlarında anlamlı azalma (4. hafta ve 6. ayda)sağladığı görülmüştür. Bu yarar, daha çok tekrarlayan inmelerin önlenmesine bağlıdır. Aspirinle tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (number need to treat, NNT) 100'dür ancak aspirin maliyetine göre efektif bir tedavidir ve iskemik inme prognozunda ek risk oluşturmaz. Sonuç olarak yeni AHA/ASA klavuzlarında " oral aspirin tedavisinin (ilk doz 325 mg) inme sonrası ilk 24-48 saatte uygulanmasının" önerilmektedir.(Klâs IA öneri). Aspirinin uygulanması ilerde trombolitik tedavi verilmesi ihtimali düşüncesiyle askıya alınmamalıdır, ancak bazı uzmanlar oral aspirin tedavisini potansiyel aspirasyon riskini engellemek için yapılan yutkunma değerlendirmesi yapılanaya kadar ertelenmesini önermektedir(84).

GIA'nın tersine erken dönem akut inmede dipiridamol, tiklopidin ve ya klapidogrel kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir. Hemorajik inmede antiplatelet tedavi kullanımı açıkça kontrendikedir(84).

2.7.2. Antikoagulan tedavi

Ayarlanmış dozda warfarinle oral antikoagülasyon valvüler sorunu olayan atrial fibrilasyonlu GIA hastalarında inme profilaksisi için kullanılır. İnme rekürrensi atrial fibrilasyonlu bir hastada antikoagülasyon olmaksızın ilk 48 saat içinde düşüktür. Tahminen bu oran <5%'dir. Bununla beraber hemorajik

transformasyon riski ilk 48 saat içinde en yüksektir. Akut AF da antikouglan tedavi AS te başlanmamalı, ancak hasta yatırıldıktan sonra warfarin başlanmalıdır.

Değişik çalışmalarda fraksiyone olmayan heparin rekürren inmeden korumada etkili olduğu ancak bu potansiyel yararın artmış intrakraniyal kanama riski nedeniyle baskılandığı bildirilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ve heparinoidlerle ilgili çalışmalarda yüz güldürücü değildir. 8 randomize çalışmanın "22125 hasta" Cochranemeta-analizinde akut inmede antikaugulasyonun etkili olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte akut kardiyotrombotik inmede antikaugulan kullanımında odaklanmış yeni 7 çalışmanın meta-analizinde herhangi bir yararı olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle elimizdeki kanıtlara göre acil tedavide spesifik inme tiplerinde ve GIA da fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve ya heparinoid kullanımının atrial fibrilasyon varlığında bile yeri yoktur(84).

2.7.3.Trombolitik tedavi

Giriş: The National Institutes of Health/NINDS çalışması IV rtPA ile plaseboyu kıyaslayan randomize çift-kör bir çalışmadır; ilaç semptom sonrası ilk 3 saatte uygulanmış ve bu hastaların yarısı ilk 90 dakika içinde tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarını değerlendirmede dört değişik nörolojik skala(NIHSS dahil) ve global istatistik kullanılmıştır. İlk 24 saatte kontrol ve tedavi grubu arasında fark yoksa da rtPA ile tedavi edilen hastalar için üçüncü ayda olumlu sonuç için odds oranı (OR) 1.7 (%95CI (%1.2-%2.61); p:0.008), mutlak risk azalmasında %13 olarak bulunmuştur (tedavi edilmesi gereken sayı= Number need to treat = 8-9). Diğer bir yönden bakıldığında rtPA alan hastaların %31-%50si (kullanılan skalaya bağlı olarak) 3 ay sonunda olumlu sonuca ulaşırken, plasebo grubunda bu oran %20-%38 arasında değişmiştir. Tedaviden fayda inme alt grubundan bağımsız olarak bir yol sonrasında devam etmiştir. rtPA'ya bağlı semptomatik intraserebral hemoraji %6.4(%45 mortalite) plasebo grubunda ise %0.6 (%50 mortalite) hastada gözlenmiştir. Kanama oranında artmaya rağmen üçüncü aydaki mortalite tedavi ve plasebo grubundan farklı bulunmamıştır. (%17 vs %21, sırasıyla). Ayrıca sakat kalan hasta yüzdesi rtPA uygulanan hastalarda daha azdır. NINDS ÇALIŞMASI IV rtPA'nın akut inmede

faydalı olduğunu gösteren tek randomize plasebo-kontrollü çalışmadır.Hala önceki çalışmalar değişik trombolitik ajanları değişik dozlarda kullanmış ve herhangi bir fayda ya da zarar göstermemiştir. Geniş vakalı NINDS verilerinden sonra, 1996 yılında U.S FDA IV rtPA'nın akut inmede ilk üç saat içinde kullanımını onaylamıştır(84).

Akut inmede rtPA'nın kullanımı hakkında çeşitli endişeler oluşmuştur.Bunlar, çalışma sonrasında tekrarlanan randomize kontrollü çalışmaların ilacın faydasını tekrar teyit etmemesi, erken tedavi etkisi (Ör, semptom sonrası 91-180 dk içinde tedavi edilen hastalar rtPA'dan daha az mı faydalanır?), özellikle inme merkezlerinde alınan sonuçların devlet hastanelerinin yanışmasının net olmayışı, iki tedavi grubundaki inme ciddiyetindeki farklılıklardır.

Her ne kadar NIHSS çalışması iyi dizayn edilse de toplam 624 hasta içermektedir ve bu hastaların 312'si rtPA tedavisi almıştır. Şans eseri de olsa başlangıç inme ciddiyetleri rtPA grubu lehine dengesizlik göstermektedir. Bu nedenle NINDS çalışmacıları 2004 yılında bağımsız reanaliz yaptırarak verilerini incelemiş ve bu dengesizliği dikkate almıştır. İki grup arasındaki dengesizliğe rağmen rtPA'nın yararı orijinal çalışmalardaki gibi bulunmuştur. Yazarlar sonuç olarak " bu verilerin akut inmede ilk 2 saate uygulanmasının desteklediğini" belirttiler. Ancak çalışmacılar hangi inme alt gruplarının rtPA'dan yararlandığını yada zarar gördüğünü saptamak için daha fazla verinin toplanması gerektiğini bildirmektedirler.

The European Cooperative Akut Stroke Study III (ECASS) rtPA tedavisinin zaman diliminin 4.5 saate çıkmasının faydasını ortaya koymuştur. OR (odds ratio) rtPA ile tedavi edilen hastaları destekler niteliktedir. (OR=1.34;%95 CI (1.02-%1.76), ve diğer karışan faktörler post hoc analizde düzeltildikten sonra aynı sonuca ulaşılmıştır. (OR=1.42; %95 CI (1.02-%1.98). Her ne kadar intraserebral hemorahi (%27 vs %17) ve semptomatik hemoraji insidansı rtPA grubunda plaseboya göre daha fazla olsa da (%2.4 vs %0.2; %7.9 vs %3.5, NINDS semptomatik hemoraji tanımlaması kullanıldığında), mortalite her iki grupta aynıdır. (%7.7 rtPA grubunda ve %8.4 kontrol grubunda). Bu verilerin ışığında AHA/ASA bilimsel öneri komitesi 2009'da uygun hastalara

akut iskemik inme semptomlarından sonra ilk 3 saatle 4.5 saat arasında ECASS kriterlerine uyulduğu sürece IV rtPA tedavisinin uygulanması gerektiğini belirttiler. Bununla birlikte Birleşik devletler besin ve ilaç uygulama birliği bu kullanım için henüz onay verilmemiştir(84).

rtPA ile ilgili güvenli ve iyi sonuçlara rağmen Avrupa merkezleri dahil, Amerika'daki acil hekimleri bu tedaviyi intraserebral hemoraji endişesi yüzünden vermek istememektedirler. Bu durum daha az hastanın tedaviye aday olmasına neden olmaktadır. Ancak rtPA'nın kullanımı ile ilgili pozitif sonuçların artması nedeniyle, rtPA'nı verilmemesi ile ilgili davalar artabilir. Ulusal klinik klavuzlarda rtPA'nın kullanımı için destek artabilir ve sonuçta acil servislerde akut inmede rtPA kullanımı büyük olasılıkla artış gösterebilir.

Intra-arteryal trombolizin (IAT)kullanımı hala araştırma alamasında olsa da literatürdeki sonuçlar cesaretlendiricidir. IAT'nin avantajları tedavi zaman diliminin artması (≥ 6 saat), oklide damarın spesifik olarak değerlendirilmesi, daha düşük dozda rtPA kullanılması ve olası mekanik pıhtı parçalanmasıdır. Yayınlanan verilerde akut inme hastalarında tedavi öncesi <6 saat içinde IAT proürokinaz uygulanmasının yararlı olduğunu göstermiştir. IAT'in inme sonrası ilk 6 saat içinde başlanması fonksiyonel sonuçlarda medikal tedaviye göre anlamlı iyileşmeye neden olurken, 90 günlük mortalite ve intraserebral hemoraji oranında değişikliğe neden olmamıştır. Şu anda yalnızca VV rtPA ile IV rtPA ve IAT kombinasyonunu kıyaslayan (The International Management of Stroke II Study) randomize çalışma başlatmıştır. İnme merkezlerinde IAT'ın hem rtPA hem de ürokinaz ile birlikte kombine kullanımı artmıştır ancak optimal doz, endikasyonları ve dışlama kriterleri hala tam belli değildir(84).

2.7.3.1.Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü Endikasyonları, Dışlama Kriterleri, Doz ve Koplikasyonları

RtPA uygulaması kararı çok hızlı ve dikkatli verilmelidir.Hastanın son olarak normal görüldüğü zaman olan semptom zamanı çok dikkatli saptanmalıdır. Hasta ve hasta yakınlarının kronolojik olarak hemen olay öncesi döneme doğru yönlendirmek tam olarak zamanı belli olmayan vakalarda

yardımcı olabilir. Semptom zamanları belli olmayan inme hastalarında trombolitik tedavi önerilmez. Semptomla uyan hastalarda semptomsuz görüldükleri en son zaman dikkate alınmalıdır.

Hastalar rtPA tedavisinin endikasyonu ve kontraendikasyonları için çok dikkatli incelenmelidir ve bulgular çok titiz biçimde tercihen daha önce hazırlanmış formlarda dökümente edilmelidir. İatrojenik ve ya patolojik kaugülopati hariç, çalışmakta olan laboratuvar sonuçları için trombolitik tedavi bekletilmelidir. rtPA verilme kararı numerik NIHSS skorunu da içeren faktörlerin değerlendirilmesiyle olur. rtPA uygulanması için yaygın kullanılan skor 4 ile 22 arasındadır. Ancak lokal uygulamalar değişkenlik gösterebilir ve karar verme mekanizması kişiye özel olmalıdır. Posterior sirkulasyon inmeleri ile NIHSS skoru çok olumlu olmadığından, bu hastalarda düşük NIHSS skoru ile tedavi uygulanabilir(84).

Toplam rtPA dozu 0.9 mg/kg, maksimum doz 90 mg; %10 bolus şeklinde geri kalan doz 60 dk içinde infüze edilecek şekilde verilmelidir. Kan basıncı ve nörolojik muayene uygulama sonrası ilk iki saat için 15 dakikada bir yapılmalıdır. Trombolitik tedavi sonrasında acil hipertansiyon tedavisini anlatmaktadır. İlk 24 saat içinde antiplatelet ve antikaugulan tedavi verilmemelidir. (bu öneri NINDS protokolüne dayandırılmıştır.). Hastalar özelleşmiş inme ünitelerine (varsa) ya da trombolitik tedavi ve nörolojik monitorizasyona uygun yoğun bakım ünitelerinde yatırılmalıdır. Eğer rtPA sonrası kanama meydana geldiyse acilen BT istenmeli, platelet sayısı içeren tam kan sayımı, kaugülasyon çalışması, fibrinojen miktarı, eritrosit süspansiyonu için tipleme ve cross- match yapılmalı, kiryopresipitat veya taze donmuş plazma ve platelet istenmelidir. Eğer gerekli ve uygun ise acil nöroloji, nöroşirurji ve hematoloji konsültasyonu istenmelidir. Acil hekimleri rtPA'ya bağlı gelişen anjiyoödem tedavisine de hazırlıklı olmalıdırlar(84).

7.1.1.4 Diğer tedavi seçenekleri

İndüklenmiş hipotermi, hipertansiyon, acil endarterektomi ve masif infarktlar için acil hemikraniyektomi çalışılan diğer tedavi seçenekleridir. Ancak bu makale yazıldığında bu tedavilerin hala kanıtlanmadığı belirtilmelidir. Bütün

serebellar infarktlerde erken nöroşirürjik konsültasyon gereklidir. Serebellar ödem hipertansiyona bağlı olarak hızla kötüleşmeye neden olabilir ve bu hastalarda acil posterior fossa dekompresyon gereksiminin belirlenmesi için konsültasyon gereklidir(84).

2.8. S100 PROTEİNLERİ

S100 omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, EF-el tipi, multijenik bir ailedir. İntraselüler ve ekstraselüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır (9). Bu ailenin S100 diye isimlendirilmesinin sebebi, %100 doygun Amonyum Sülfat solusyonunda eritilebilir olmasıdır (10). Bu protein ailesine ait olan üyeler birçok efektör proteinle etkileşime girerek enzim aktivitelerini düzenler. Sitoiskeletin yapısal dinamiklerini etkiler. Hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler. Kalsiyum hemostazını sağlar. Yapısal olarak S100 proteinlerinin çoğu antiparalel olarak paketlenmiş homodimer yapıdadır (bazıları heterodimer olabilir). Fonksiyonel olarak kalsiyuma bağlı (bazen kalsiyum bağımsız) iki homolog ya da heterolog hedef protein ile çapraz bağlanır. S100 proteinleri hücre dışı ortamda da birçok aktiviteye sahiptir, Ekstraselüler S100 proteinlerinin enflamatuar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikroglia, endotelyal ve epitelyal hücrelerde düzenleyici rolü vardır. Bir hücre yüzey reseptörü olan “Receptor for Advanced Glycation End Products” (RAGE), S100B ve S100A12 proteinlerinin inflammatuar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini artırıcı potansiyel bir reseptör olarak tanımlanmıştır. S100 proteinleri ile etkileşebilen başka hücre yüzey molekülleri de bulunmuştur. Bu da RAGE’in S100 proteinlerinin üniversal bir reseptörü olmadığını ve tek bir S100 proteininin birden fazla reseptör ile etkileşebileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak S100 proteini üyeleri çeşitli hücrel aktivitenin düzenlenmesinde rolü olan multifonksiyonel proteinlerdir (9).

2.8.1 S100B Proteini

S100B, S100 ailesinin bir üyesidir. S100B, 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 beta ünitesinden oluşan homodimer bir asidik proteindir. Her iki monomer rotasyonun çift ekseninde yerleşmiş ve çift sülfidat bağıyla birbirine tutunmuştur(10). S100B’nin çift sülfidat bağı formunun tam fonksiyonel nörotropik

aksiyonda gerekli olduğu düşünölmektedir (85). Çünkü sistin birimi içermeyen mutant S100B proteinleri glia destek hücrelerinde aktivasyona sebep olmuş, fakat nöronlarda etkisiz kalmıştır (86).

S100B 4 tane Ca^{+2} bağlama bölgesi bulunan EF-el tipi (helix-loop-helix), Ca^{+2} bağlayıcı bir proteindir. Aynı zamanda 4 bölgesinde bakır, 6 ya da 8 bölgesinde de çinko bağlayarak Ca^{+2} bağlama kapasitesi değişebilmektedir (87,88,89,90). İnsanlarda S100B 'yi kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yerleşmiştir(10). S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir. Glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir(50). Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenozin ve lizofosfotidik asit tarafından artırılmaktadır (91,92). S100B içeren diğer hücrelerin salınım mekanizması bilinmemektedir. Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , insan endotelyal büyüme faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünölmektedir (93).

S100B'nin etki mekanizması ve birçok hedef protein, hücre kültürlerinde ve in vitro deneylerde keşfedilmiştir. S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. Nano molar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır(10).

S100B, beyin hasarında BOS na ve daha sonra kana rahatlıkla geçmektedir(11). S100B'nin insan kan ve serebrospinal sıvısında travmatik beyin hasarı sırasında arttığı gösterilmiştir. S100B'nin çeşitli iskemik durumlardaki seviyeleri de birçok çalışmayla incelenmektedir. BOS, S100B seviyelerinin serebrovasküler olaydan sonra ya da iskemik inmede klinik sonuca ve infaktın boyutlarına bağlı olarak arttığı düşünölmektedir. SAK dan sonra S100'ün BOS'daki konsantrasyonları sonuçla ve beyin hasarı volümü ile korele olarak arttığı ileri sürölmektedir. BOS almak için lomber ponksiyon yapmak kan tahliline göre daha invaziv ve masraflı bir yöntemdir. Bundan dolayı S100B'yi

kan tahlillerinde elde etmek için daha fazla çaba harcanmaktadır. S100B, insan vücudunda metabolize edilmeden böbrekten atılır. S100B'nin yarı ömrü 120 dakikadır (10,94). Hemorajik inme hastalarının S100B artışı, iskemik inme hastalarından fazla bulunmuştur (95). Birçok çalışma S100B konsantrasyonu ile infarkt hacmi ve klinik sonuç arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (85,96,97,98,99,100,101,102).

Kardiyak arrestten sonra gelişen hipokside S100B konsantrasyonları, klinik sonuç ve koma derecesi ile koreledir (103,104,105,106). S100B ve nöropsikolojik problemler arasında da ilişki olduğu ileri sürülmektedir (99).

Alzheimer, Down sendromu, Amyotrofik lateral skleroz, MS, şizofreni ve depresyon hastalarında, kan ve BOS S100B seviyelerinin arttığı belirtilmektedir (107).

Ayrıca, S100B konsantrasyonu tümör kütlelerini ve tedavinin etkisini belirlemektedir. S100B konsantrasyonunun azalması tedaviye cevap alındığını, artan S100B düzeyi ise tümörün geliştiğini göstermektedir. Dolaşımdaki S100B düzeyi melanoma gibi kanserlerde tedavinin planlanmasında da belirleyici olmaktadır(108).

İnsanlardaki S100B'yi ölçmek için çok farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler farklı araştırmalar için kullanılabilir (10).

Tablo2.11. S100B ölçüm yöntemleri

Yöntem	Tespit edilen S100 Proteini	Tespit edilen en düşük düzey	Doğruluk (ortalama,%)
Particle counting immünoassay	S100	300 ng/L	İntraassay CV:3.1 İnterassay CV:7.7
Enzim immünoassay	S100	100 ng/L	İntraassayCV:<10 İnterassayCV:<10
İmmünofluorometrik sandwich assay	S100B	15 ng/L	İntraassayCV:3.7 İnterassayCV:8.7
IRMA	S100B	200 ng/L	İntraassayCV:7.1 İnterassayCV:4.3
İmmunoluminometrik assay LIA-mat	S100B	20 ng/L	İntraassayCV:4.4 İnterassayCV:6.1
Otomasyon luminometrik immünoassay LIAISON	S100B	20 ng/L	İntraassayCV:3.7 İnterassayCV:5.7
ELISA	S100B	10 ng/L	İntraassayCV:3.5 İnterassayCV:5.5
Enzim immünoassay	S100B	100 ng/L	

2.9. İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN

Akut iskemik durumlarda bakır, nikel ve kobalt gibi transizyonel metaller için albuminin metal bağlama kapasitesi azalır ve ortaya çıkan bu yeni albumin 'iskemik modifiye albumin' (IMA) olarak adlandırılır. İskemik modifiye albumin; miyokardiyal iskemi, kas iskemileri, pulmoner embolizm, mezenterik iskemi ve serebral iskemi için duyarlı bir biyokimyasal belirteç olarak kabul edilmektedir (16).

İskemi serum albumininin N-terminal ucunda bakır, kobalt ve nikel gibi transizyonel metallerin bağlama kapasitesini azaltan yapısal değişikliklere yol

açar. İskemi, reperfüzyon, asidoz ve hipoksi sürecinde ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin bu yapısal değişimlere yol açtığı düşünülmektedir (17).

İskemik modifiye albumin seviyesinin miyokard iskemisinden sonra dakikalar içinde yükseldiği ve 4-6 saatte normal düzeyine indiği bilinmektedir (109). Egzersizden ya da kas iskemisinden sonra İMA konsantrasyonunda ani geçici bir düşüş gözlenebilse de bunu 24-48 saat sonra geç bir yükselme izleyebilmektedir. İskemik modifiye albumin düzeyindeki bu ani düşüşün kas iskemisi sırasında üretilen laktat miktarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (110).

Hücrelerin iskemiye hassasiyeti bir organdan diğerine değiştiği için özellikle beyin ve kalp gibi organlar için optimal İMA seviyesinin belirlenmesi hala tartışmalı bir konudur. Kardiyak iskemili hastalarda İMA'nın temel seviyeye 6-12 saatte döndüğünü yazan çalışmalar varsa da serebral iskemide penumbradaki kan akımında azalma ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin artmasına bağlı inmenin ilk 24 saatinde İMA değerlerinin yüksek olarak ölçülebileceği öne sürülmektedir (111).

İskemik modifiye albumin KAH tanısında son yıllarda kullanılmaya başlanılan yeni bir belirteçtir. Yaklaşık yirmi yıl önce akut koroner sendromlu hastaların serumunda bulunan insan serum albumininin, ekzojen kobaltı (Co^{+2}) bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından İMA olarak bilinen bu metabolik varyant, "Albumin Kobalt Bağlanma" testi ile ölçülebilir hale getirilmiştir (109,112). İskemik modifiye albumin bu konuda FDA onayı da almıştır. İskemide serumda 10 dakika içerisinde tespit edilmektedir. Bu süre miyogloblin, CK-MB, troponinC'nin kanda ortaya çıktığı süreyle karşılaştırıldığında son derece kısadır. Akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte %95'lik bir tanısal değeri olduğu bazı çalışmalarda saptanmıştır (113). Günümüzde İMA'nın miyokard iskemisi, iskelet kas iskemisi, mezenterik iskemi, inme ve serebrovasküler olaylar gibi birçok durumda belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (114-115). İskemik modifiye albumin tayini, albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi, Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kalorimetrik tayin yöntemi ile değerlendirilir (112). Sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edilir. Önerildiği gibi 0.400 ABSU üzerindeki değerlerin

düşük kobalt bağlanmasını, dolayısıyla da iskemi gösterdiği kabul edilirken; 0.400 ABSU altındaki değerler ise iskemi olmadığı şeklinde değerlendirilmektedir(116,117).

Albumin-kobalt bağlama testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA'ya N-terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobalt ile reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albumine bağlanmış kobalt ile reaksiyona girmez.Ortamdaki bağlanmayan serbest kobalt miktarı İMA değerini yansıtır (116,117).

2.10. MİYELİN TEMEL(BASİC) PROTEİN

Myelin basic proteini (MBP), sinir sistemindeki sinir miyelinizasyonu sırasında önemli görevi olduğuna inanılan bir proteindir. Büyük ölçüde aksonal uyarı iletim hızını artırmak için bir yalıtkan gibi işlev gören, çok katmanlı sinir sistemine özgü bir membrandır. MBP'in miyelin zardaki lipidlerle etkileşimi myelinin doğru yapısını korumasını sağlar.(118,119) MBP yaklaşık olarak 18,5 kd'lik bir proteindir. Akut serebral infarkt sonrası dördüncü güne kadar serum MBP artış gösterdiği belirtilmektedir (15).

Myelinin 1971'de izole edilmesinden sonra MBP'de tanımlanmıştır.(120) MBP eksikliği olan kobaylarda, SSS'deki miyelinizasyon miktarında azalma ile giden erken ölüm titreme ve nöbet oluşumu ile karakterize progresif hastalıklarda artış saptanmıştır. MBP insanlarda 18. kromozomda kodlanmaktadır. Bu protein SSS ve hematopoetik sistemin bir çok hücresinde bulunmaktadır(121).

SSS de MBP havuzu çok çeşitlidir. Diğer beyine özgü proteinlerin aksine bazik bir proteindir (pH 10.5). Yüz yetmiş aminoasit içerir. Uğradığı posttranslasyonel modifikasyonlar sonucunda çeşitli formları oluşur. Fosforilasyon, metilasyon, deamidasyon ve sitrulinizasyon en sık gözlenen translasyon sonrası değişikliklerdir(12).

2.10.1. MBP'nin Hastalıklardaki Rolü

MS gibi demyelinizan hastalıklarda merkez noktası olması nedeniyle MBP olan ilgi fazladır. Bazı çalışmalar göstermiştir ki MBP karşı oluşan otoantikorlar MS'in patogenezinden sorumlu tutulmaktadır(122). Çoğunluk

olmasa da MBP geni MS hastalığına predispoze olmaktadır. Bazı yeni çalışmalar göstermiştir ki bir bağışıklık yanıtı oluşturmak için MBP ile bir hayvanın aşılınması sonucunda kan-beyin bariyeri geçirgenliği artmıştır. MBP'e karşı immun cevap ölümcül olan kuduz enfeksiyonlarında da araştırılmıştır. MBP'nin inokülasyonu kan beyin bariyerinde artmış bir permeabilite yaratarak immun hücrelerin kuduz virüsünün çoğaldığı noktalara girmesine izin vermiştir. Kuduz virüsüyle enfekte farelerde yapılan bir çalışmada MBP verilen grupta verilmeyen gruba kıyasla ölüm oranında ortalama %20-30 iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Dikkat çeken bir nokta da MBP ile tedavi edilen sağlıklı farelerde de ölüm oranlarında %0 ile %40 arasında bir artış olmaktadır.(123)

2.11.MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

2.11.1. Konvansiyonel Manyetik Rezonans

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beyin su içeriğindeki değişikliklere daha duyarlı olduğu için akut infarktların saptanmasında BT'ye göre daha üstündür (124). Konvansiyonel MRG ile ilk 24 saat içindeki infarktların %80'i saptanabilmektedir.

Özellikle subakut ve kronik iskemik inme hastalarının rutin değerlendirmesi; kanamalar için T1 ve T2 ağırlıklı spin eko, hızlı spin eko ya da gradiyent görüntülemeyi içerir. Tekrar süresi 400 ms'den 600 ms'ye kadar değişen ve eko zamanı 20-25 ms olan T1 ağırlıklı görüntüleme, genellikle subakut kanamada methemoglobini bulma ve anatomik lokalizasyonunu tanımlama amacıyla kullanılır. Tekrar süresi 2500 ms'den büyük olan ve eko süresi 80-120 ms olan T2 ağırlıklı görüntüleme ise, su oranı artmış bölgeler ve akut ya da az kanama bölgeleri gibi görünen parankimal hasar bölgelerini tespit etmek için kullanılır. "Fluid Attenuated Inversion Recovery" (FLAIR), son zamanlarda proton yoğunluklu görüntülemenin yerini almak ve özellikle beynin ventriküllere ve kortikal sulkuslara bitişik bölümlerinde geleneksel spin-eko tekniklerinin etkinliğini artırmak amacıyla benimsenmiştir (125).

Gelişmekte olan serebral infarktta, konvansiyonel MRG bulguları net bir şekilde tanımlanmıştır. Bilgisayarlı tomografi bulgularına benzer tipik bir zamansal gelişim izlerler. İskemik beyin parankiminde görülen bu değişimler,

dokunun su içeriğindeki artışa bağlıdır. Doku suyundaki bu artış T1 ve T2 relaksasyon zamanlarında uzamaya sebep olur. T2 sinyal değişimleri doku suyu birikmesine T1 ağırlıklı görüntülerden daha duyarlı olduğu halde, infarkttan sonraki ilk sekiz saat içinde halen normal durumdadır. Akut safhada T2 ağırlıklı görüntüde, iskemik bölge-özellikle ilk 24 saat içinde-yavaş yavaş daha hiperintens hale gelir. İlk 24 saat içinde infarkt geçiren hastaların yaklaşık %90'ı T2 ağırlıklı görüntülerde değişim gösterirken, T1 ağırlıklı görüntülerde bu oran %50'dir. İlk 24 saat içinde görülen bu sinyal değişimleri en iyi gri cevherde fark edilir ve talamus, bazal ganglion ya da kortikal gri cevher gibi beynin inferior kesimindeki gri cevher yapılarında görüntülenir. İlk 24 saat içinde beyaz cevher genellikle fark edilir bir değişim göstermez. Yine de çok nadir olmasa da T2 ağırlıklı görüntülerde subkortikal beyaz cevher hipointensitesi görülür. Bu durum demir, serbest radikaller, oksijeni yok olmuş eritrositlerin birikmesi ve hatta manyetizasyon aktarımının sonuçları ile ilişkilendirilir. Ancak bu durum halen belirsiz bir etiyolojiye sahiptir. Akut kortikal infarkttaki bu belirgin hipointensite, subkortikal beyaz maddenin içinde yer alır ve dolayısıyla zarar görmüş korteksin içinde görülen kanamadan dolayı meydana gelmez (125). Vazojenik ödem ile aynı anda oluşan morfolojik değişimler ise daha sonra meydana gelir ve genellikle spin-eko görüntüleme sayesinde görülebilir. Vazojenik ödemdeki artış beyin ödemeine sebep olur ve bu durum, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde özellikle kortikal bölgelerde giral kalınlaşma ya da sulkal silinme olarak gözlemlenir. Bu bulgular ilk günde görüntülenebilirse de infarkttan hemen sonraki 24-48 saat arası dönemde daha belirgin hale gelir. T1 ve T2 sinyal değişimleri de bu dönemde daha belirgin olur; çünkü akut infarkt bölgesi daha net bir biçimde ortaya çıkmıştır. Eğer beynin büyük bölgeleri de etkilenirse herniasyon da kendini bu dönemde belli eder (infarkttan sonraki 3-4 gün). Birçok kurumda hızlı spineko görüntülemenin geleneksel spin-eko tekniklerinin yerini aldığını da belirtmek gerekir. Dolayısıyla, hızlı spin-eko görüntülemelerde akut kanamanın görülme ihtimali, manyetik hassasiyet değişimlerine gösterdikleri düşük duyarlılıktan dolayı azalmıştır. Bu yüzden stroke hastalarının MRG değerlendirmesini, intraparankimal kanama ile meydana gelen hassasiyet

değişimlerine karşı yüksek duyarlılık taşıyan gradyent eko görüntüleme ile desteklemek önemlidir (125).

Damar içi kontrast madde kullanımı infarkt yaşını belirlemeye yardımcı olur ve bazı lezyonların fark edilebilirliğini artırır. İnfarkt ayırıcı tanısında, örneğin meningoensefalit ya da tümörden ayırımında kontrast kullanımı yararlı olur. Erken dönemde arteriyel ve leptomeningeal kontrastlanma infarkt tanısına yaklaştırır. Ancak bu dönemde difüzyon MRG kontrast kullanımı endikasyonunu ortadan kaldırmıştır. Konvansiyonel MRG'de kontrast madde kullanımı, subakut infarkt tanısında büyük rol oynar. Subakut dönemde (3-10 gün) maksimum ödem ve kitle etkisi vardır. Kan beyin bariyerinin iskemik hasarı sonucu kan ve intravasküler kontrast madde damar dışına sızar; böylece peteşiyal hemorajiler ve giral formda kontrast tutulumu ortaya çıkar. Subakut infarktta giral parankimal kontrastlanma genellikle ilk haftanın sonunda, kitle etkisi çözüldükten sonra başlar ve yaklaşık 6-8 hafta boyunca devam eder. Belirgin giral kontrastlanmaya rağmen kitle etkisinin olmaması çok yararlı bir radyolojik bulgudur. Bazen infarkttan 1-2 hafta sonra çekilen T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleme kesitlerde patoloji izlenmezken, infarkt yoğun kontrast tutulumu sayesinde fark edilebilir. "Sislenme etkisi" denilen bu fenomende T1 ve T2'nin normal olmasının nedeni, muhtemelen ödemin gerilemesi ve interstisyuma proteinoz maddelerin sızmasıdır (126). Serebral infarktın kronik devresi, genellikle kan-beyin sınırının bütünlüğünün yeniden yapılandığı, ödemin çözüldüğü ve nekrotik dokunun rezorbsiyonunun neredeyse tamamlandığı zaman başlar. Bu durum büyük infarktlarda hem patolojik acıdan, hem de MRG ile daha çok zaman alır ama genellikle 6 hafta içinde tamamlanır. Kronik infarktların MRG'si daha önceki taramalarda görülenlerden daha küçük, ama sinyal intensitesi iyiye giden bir biçimde değişmiş bölgeler olarak tanımlanır. Hücresel eleman kaybı olur ve fokal atrofi açıkça görülmeye başlar. Bu durum sulkusun genişlemesi ve ventriküler büyüme olarak algılanır. Kontrastlanma artışı görülmez. Artan sinyal intensitesi, özellikle büyük infarktlarda görülen doku artığının çoğunu oluşturan kistik kavitasyonu takiben meydana gelen büyük su içeriğine bağlıdır. Zaman ilerledikçe lezyonlar küçülmeye başlar ve böylelikle atrofik değişimler daha belirgin hale gelirken, infarkt belirsizleşir.

Nadiren çok küçük infarktlarda parankimal lezyonlar MRG ile teşhis edilemeyebilir ve önceki atağa ancak atrofik değişimler işaret eder. Kronik infarktlara ikincil Wallerian dejenerasyon gelişebilir. Proksimal nöron ve/veya akson hasarına ikincil distal akson ve myelin kılıflarının dejenerasyonuna Wallerian dejenerasyonu denir. İnfarktın 5-12 hafta sonra piramidal traktus boyunca T2 sinyal artışı görülür; 8-12 ay içinde de ipsilateral beyin sapı atrofisi gelişir (125).

2.11.2. FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Görüntüleme

Bu sekans genellikle konvansiyonel T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemenin özelliğini artırmak için iskemik inmeli hastaların değerlendirmesinde kullanılmaktadır. FLAIR görüntüleri sıvının T1'ine dayanan BOS sinyallerini sıfırlar ve çok güçlü bir T2 görüntüsü üretir. FLAIR özellikle ventriküler bölge ve kortikal sulkus gibi BOS dolu bölgelerin bitişiğindeki beyin parankiminin değerlendirmesinde oldukça faydalı olmuş ve T2 ağırlıklı görüntülemeyle kıyaslandığında infarktın keşfedilebilmesi için daha duyarlı olduğu kanıtlanmıştır (127).

2.11.3 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) görüntü kontrastının suyun mikroskopik hareketine dayalı olduğu bir MRG tekniğidir. DAG standart T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerle elde edilemeyen bilgileri sağlaması nedeniyle değerli bir görüntüleme tekniğidir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; özellikle konvansiyonel spin eko manyetik rezonans görüntüleri ile ayrımı mümkün olmayan ve büyük oranda akut enfarktta görülen sitotoksik ödem, diğer tip beyin lezyonlarının bir çoğunda görülen vazojenik ödemden ayırmadaki yüksek spesifitesi sayesinde serebral iskemiye erken dönemde göstererek inmenin değerlendirilmesinde önem kazanmıştır (128).

Difüzyon ağırlıklı MRG hiperakut iskemik lezyonların ve bunların zaman içerisindeki değişikliklerinin saptanmasını ve izlenmesini olanaklı kıldığından, inmeli hastaların akut safhadaki değerlendirilmelerinde önemli bir role sahiptir. DAG akut enfarktüs için kontrastsız BT yada herhangi bir diğer MR sekansından daha duyarlı ve spesifik bir görüntüleme tekniği olarak ortaya çıkmıştır. DAG çok erken zamanda, semptomların başlamasından dakikalar

içinde, yüksek duyarlılık (% 88 ile% 100) ve enfarktüse bölgeleri tespit için yüksek özgüllüğe (% 95 ile% 100) sahiptir. (64) Bu nedenle irreversible veya potansiyel olarak kurtarılabilir reversible iskemik hasarın sınırlarının belirlenmesine olanak tanır (129). Manyetik rezonans incelemede dokularda difüzyon ile ilgili ölçümler yapılırken, enerji bağımlı ve enerji bağımsız olan taşıma işleri birbirinden ayırt edilemediği için “apparent diffusion coefficient (ADC)” değerinden söz edilir. ADC haritaları pek çok durumda tanıda yararlıdır. ADC ölçümleri lezyon şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilmesi gibi, ayrıca reversible iskemik hasarı irreversible iskemik hasardan ayırmada da yararlı olabilir (130,131). Gelişmiş tekniklerle risk altındaki doku kantitatif bir şekilde gösterilebilirse, tedaviden yarar görecektir hastalar tanınabilecek ve trombolitik tedavinin kullanımı yaygınlaşacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonunun desteği ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi, Nöroloji Servisi, Biyokimya ve Radyoloji Anabilim Dalları Laboratuvarları'nda etik kurul izni alınarak (2013/5) gerçekleştirilmiştir (proje kodu: TTU-2013-154).

Çalışmada Haziran 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında acil servisimize başvuran akut iskemik inme tanısı alan erişkin (18 yaş ve üzeri) olgularda gerçekleştirildi. Akut İskemik inme tanısı alan her olgu için önceden hazırlanan veri toplama formu doldurularak hasta verileri kayıt altına alındı. Veri toplama formunda; başvuru tarihi, geldiği yer, yaş, cinsiyet, geliş şikayeti, acil servise getiriliş şekli, hastanın acil servise başvurana kadar geçirdiği süre, hastanın sağlık ekiplerine ulaşmasına kadar geçen süre, daha önce ki tıbbi öyküsü, vital bulguları, başvuru anındaki GKS'si, NIHSS ölçeği, nörolojik muayene bulguları, EKG değişiklikleri, BT sonucu, MR difüzyon sonucu, çalışma dahilinde yer alan laboratuvar verileri, acil serviste uygulanan tedavileri, hastanın nöroloji yoğun bakıma yatırıldıktan sonra sonlanımına kadar geçen süre, hastanın sonlanım şekli, çekilen beyin MR'daki difüzyon kısıtlamasının hacimsel hesabı verilerine yer verildi (ek 1).

Daha önce iskemik inme, intrakraniyal patoloji öyküsü bulunan, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan olgular, onsekiz yaş altındaki olgular çalışma dışı bırakıldı (Tablo.3.1). Diğer olgulardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan olgular çalışmaya alındı (Tablo3.2.).

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

18 yaş altı olgular
Daha önce iskemik inme öyküsü olan hastalar,
Son 1 yıl içinde AMI,Pulmoner Emboli tanısı alanlar,
DVT ve arteriyel okluzyon dışlanamayan olgular
İntrakraniyal patoloji öyküsü olan olgular
Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan hastalar
Anormal serum albumin düzeyi olan olgular
MR çekilmesinde engel olan hastalar(Protez,kalp pili,yapay kalp kapağı vs.)

Tablo 3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya katılmayı kendisinin ya da yakınlarının kabul etmesi
MRG çekilebilmesine engel bir durum olmaması
Erişkin yaş gurubundaki hastalar (18 yaş ve üzeri)
İlk altı saat içerisinde hastaneye başvuran hastalar
Difüzyon MRG'de akut iskemi bulgusu görülen olgular

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Beyin MR'da difüzyon kısıtlaması olan hastalardan çalışma için ante kübital venden 10 cc venöz kan örneği jelli tüplere alındı. Örnekler 20-30 dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 800-1000 RPM de 10 dakika süreyle santrüfj edildi. Serumlara ayrıldı. Ayrılan serumlar her hasta için S100B, MBP, İMA çalışılana kadar üzere üç ayrı eppendorfa alınarak – 80°C 'de saklandı.

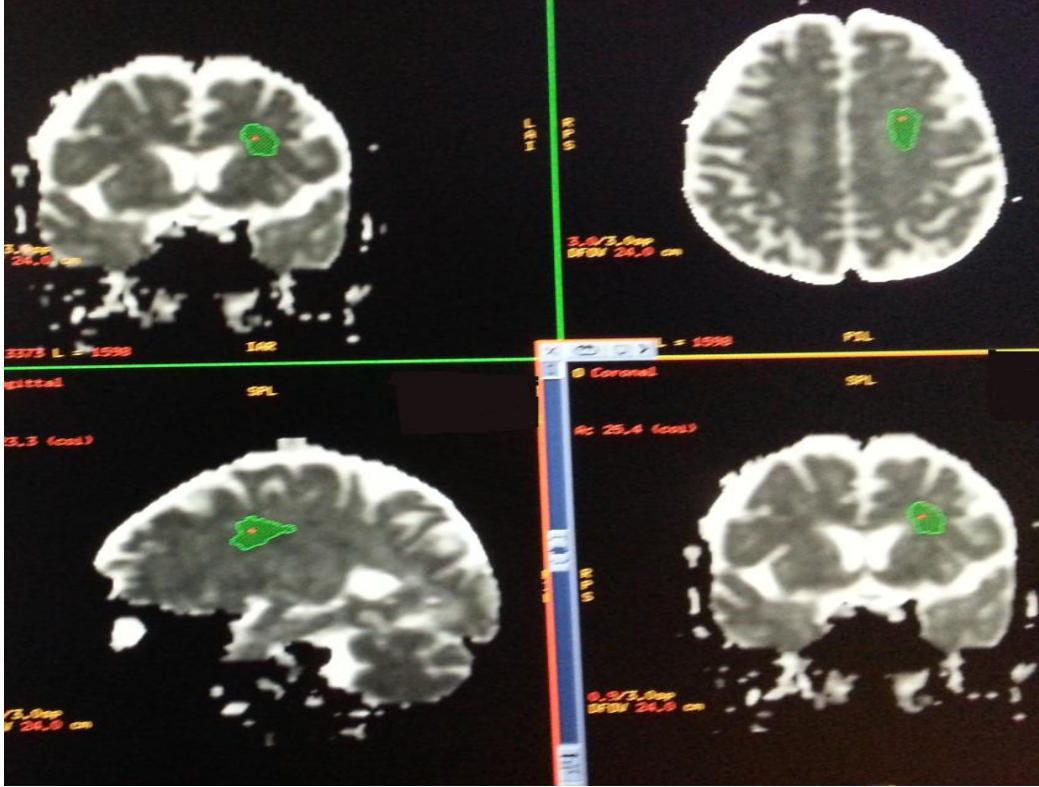
3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve İskemik Hacmin Hesaplanması

Akut iskemik inme şüphesi ile acil servise başvuran olguların görüntülenmesinde kullanılan MRG cihazı 1,5-T (GE Signa HDxt Series,USA) olup, hastaların çekimlerinde görüntüleme protokolü olarak aksiyel flair ağırlıklı görüntüleme, b=1000 s/ mm² değerleri ile 3 mm kalınlığında aksiyel difüzyon ağırlıklı her üç düzlemde (x,y,z) görüntüleme (DWI) uygulandı. Ek olarak ADC ölçümlerini yapabilmek için difüzyon ağırlıklı görüntülerden ADC haritası elde edildi.

Difüzyon ağırlıklı incelemedeki görüntüleme parametreleri; NEX:1, TR = 6400 msn, TEd = 81 msn, kesit kalınlığı 3 mm, kesit aralığı 0 mm (aralıksız kesit), akuzisyon zamanı 56-60 sn, inceleme alanı (FOV) 240x240mm, matriks boyutu 128x128. Difüzyon anizotropinin etkilerini minimale indirmek için x,y ve z yönünde elde edilen DWI imajlarının ortalaması cihaz tarafından otomatik olarak alınarak trace (izotropik) görüntü ortaya çıkarıldı.

GE çalışma ünitesi (Work Station) ile AW volüme Share 2 yazılımı üzerinden volümetrik ADC haritaları elde edilerek görüntüler reformat edildi. Aksiyel, koronal ve sagittal planlardaki kısıtlama alanları Quick Point programı

ile her kesitte işaretlenerek otomatik olarak difüzyon kısıtlamasının volümü cm^3 olarak hesaplandı(Şekil 3.1.).



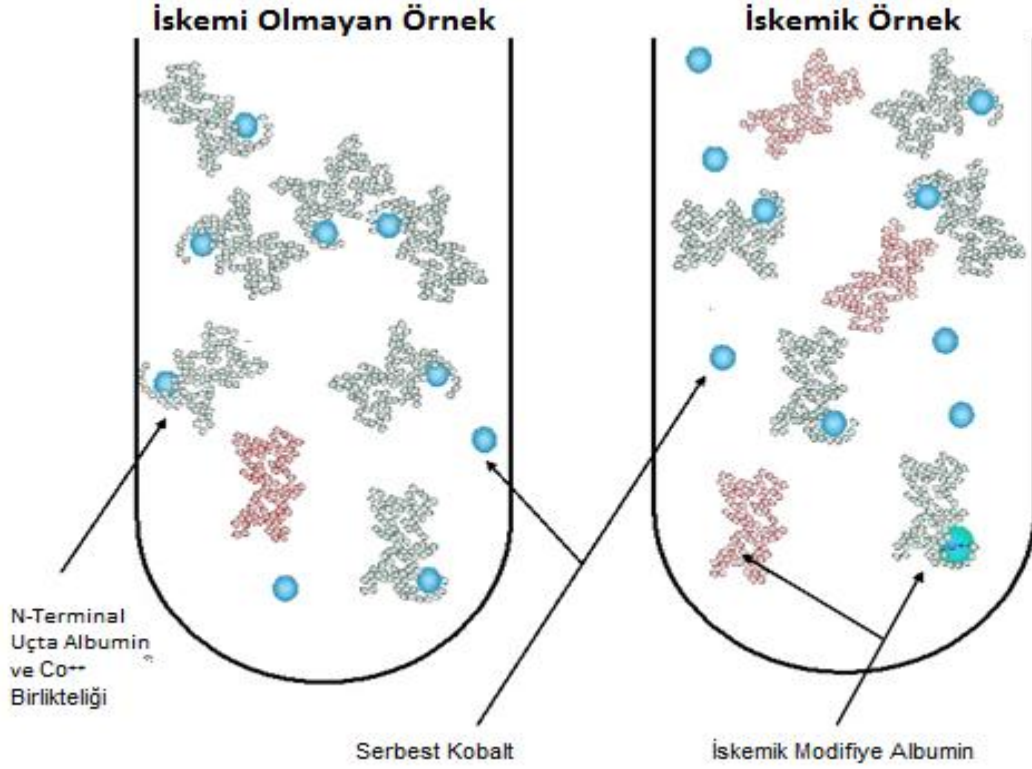
Şekil 3.1. 24 nolu olgunun Difüzyon MR kısıtlaması hacmi ölçümü

3.2. İskemik Modifiye Albumin Ölçümü

İskemik durumlarda albuminin N-terminal ucu geçiş metallerini bağlama yeteneğini kaybeder. Kobalt nikel gibi geçiş metallerinin iskemiye maruz kalmış albümine bağlanmalarının azaldığı ilk olarak 2000 yılında Bar-Or ve arkadaşları tarafından kolorimetrik olarak saptanmıştır (Şekil 2).

Çalışmamızda hastaların serum İMA düzeylerini ölçmek için kolorimetrik yöntem kullanıldı. Serum örnekleri Bar-Or ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemle çalışıldı. Bu yöntemde 200 μL serum %0.1 (w/v)'lik 50 μL kobalt chloridene çözeltilisine eklendi. 10 dakika nazikçe karıştırılarak albumin kobalt bağlanma reaksiyonunun yeterli düzeyde gerçekleşmesi beklendi. Ardından 50 μL dithiothreitol (DDT) (1.5 mg/mL H₂O) renklendirici ajan olarak eklendi. İki dakikalık bekleme sürecinin ardından 1.0 mL 0.9% NaCl reaksiyonu sonlandırmak için eklendi. Daha sonra renk değişimi 470 nm'de

spektrofotometrik olarak ölçüldü. Örnek körü olarak DDT eklenmemiş örnek körü kullanıldı. Ölçüm sonuçları Absorbans Ünitesi olarak (AbsU) rapor edildi.(Şekil 3.2.)



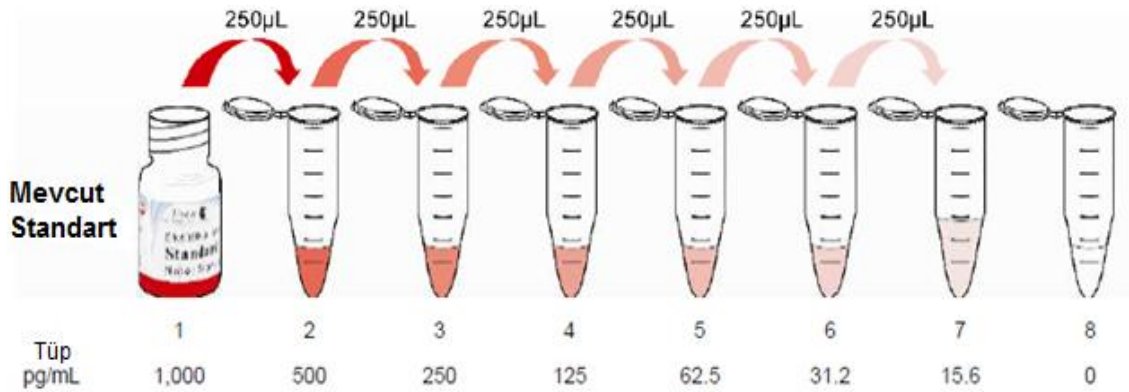
Şekil 3.2. İskemi Modifiye Albumin testinin işleyiş mekanizması

3.3. Serumda MBP (Myelin Basic Protein) Miktarının Ölçümü

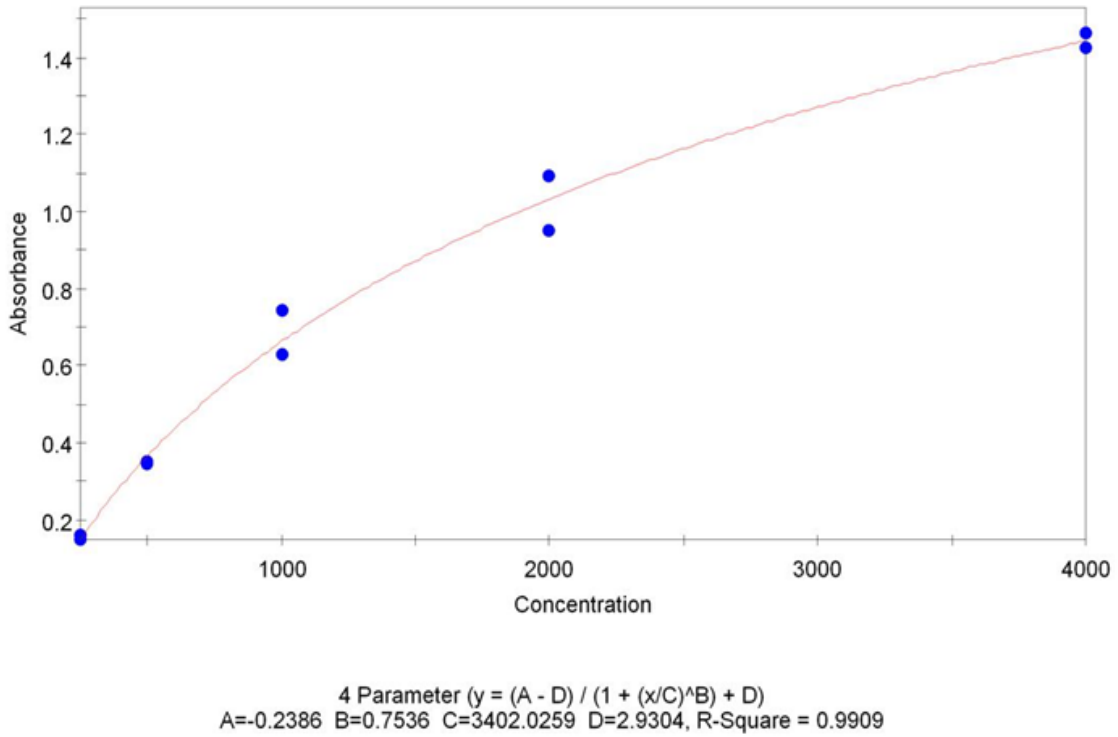
Myelin Bazik Protein'in serumdaki miktarını ölçmek için "Uscn Life Science Inc. E90539 Hu 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Myelin Basic Protein" kiti kullanıldı. ELISA çalışması Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce - 80 °C de saklanan örnekler oda ısısına gelene kadar bekletildi. Öncelikle kuyucuklar, 20X yıkama solüsyonu, örnek dilüent antibody diluent, HRP konjugat dilüent, TMB substrat solüsyonu ve stop solüsyonu oda ısısına getirildi (18-25 °C). Stok çözeltisi içerisindeki standartın konsantrasyonu 1,000pg/mL olarak ayarlandı. Şekil 2'de verilen resme göre çift

seyreltme dizisi oluşturmak için 0.25 mL standart sulandırıcı içeren 7 tüp hazırlandı. Bu tüpler seyreltme dizisi oluşturmak için kullanıldı. Sonraki transfer öncesinde her tüp iyice karıştırıldı. Yedi tüpü 1.000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.2 pg/mL, 15.6 pg/mL ve son tüpü 0 ng/mL (blank) olacak şekilde ayarlandı. Test seyreltici A ve Test Seyreltici B 12 mL Test Seyreltici A veya B hazırlamak için 6 mL'lik Test seyreltici A veya B'yi 6 mL (x2) deiyonize veya distile (damıtılmış) su ile seyreltildi. Saptama Reaktif Maddesi A ve Saptama Reaktif Maddesi B kullanımdan önce stok Algılama A ve Algılama B santrifüj edildi. Sırasıyla çalışma konsantrasyonunu Deney Seyreltici A veya B ile bir çalışma yoğunluğuna (1:100) seyreltildi. Yıkama Çözeltisi hazırlamak için 20mL yıkama çözeltisini (x30) 580mL deiyonize veya distile (damıtılmış) su ile dilüe edildi. Bütün bu hazırlıklardan sonra Kit'in kullanım kılavuzunda belirtildiği gibi ELISA yöntemi ile pg/ml cinsinden örneklerin ölçüm işlemi gerçekleştirildi.(Şekil 3.3.)



Şekil 3.3. MBP ölçümü için solusyonların hazırlanması.

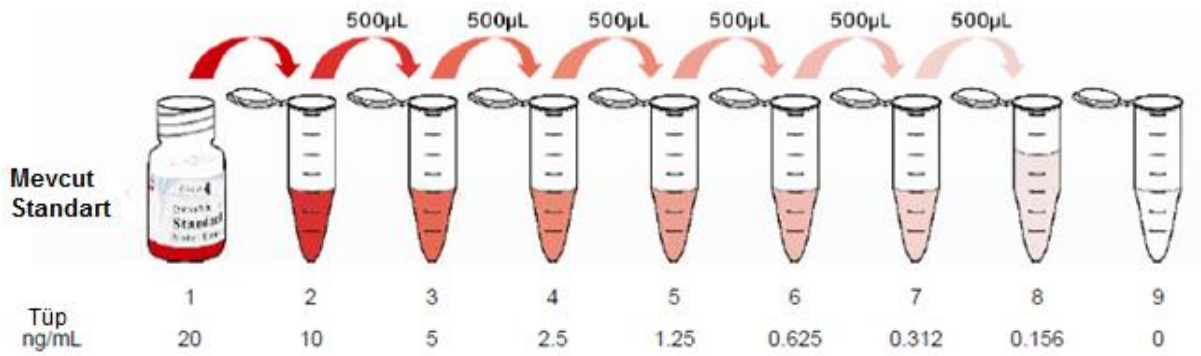


Şekil 3.4: MBP kalibrasyon eğrisi.

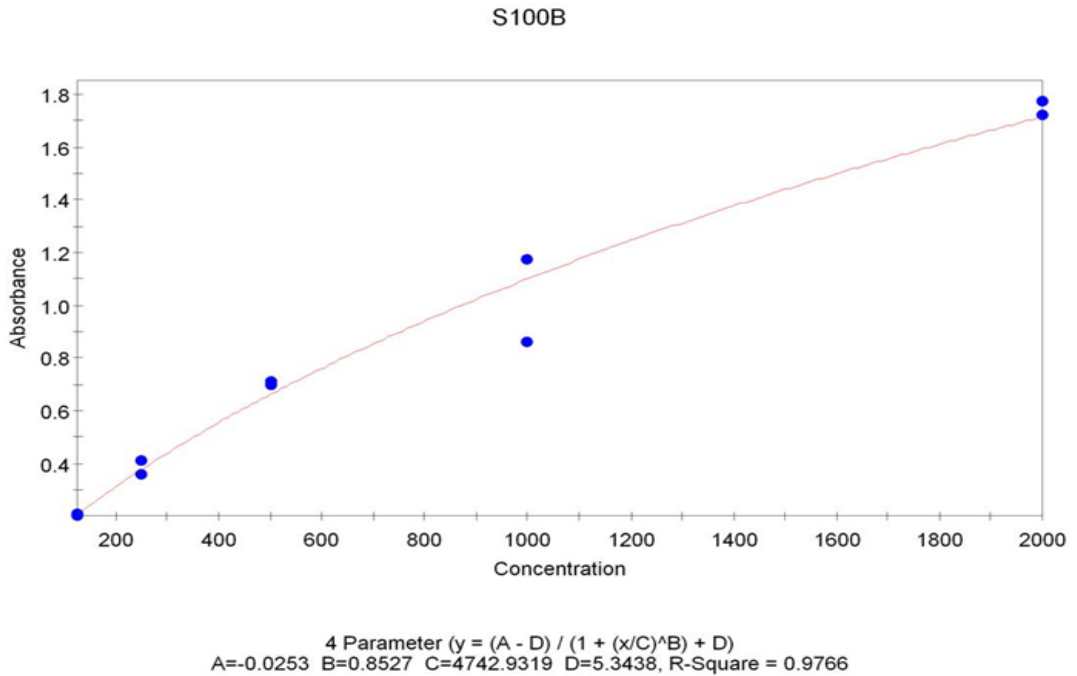
3.4. Serumda S100B Miktarının Ölçümü

S100B'nin serumdaki miktarını ölçmek için "E90567Hu 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For S100 Calcium Binding Protein B (S100B)" kiti kullanıldı. ELISA çalışması Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce -80°C de saklanan örnekler oda ısısına gelene kadar bekletildi. Öncelikle kuyucuklar, 20X yıkama solüsyonu, örnek dilüent antibody diluent, HRP konjugat dilüent, TMB substrat solüsyonu ve stop solüsyonu oda ısısına getirildi ($18-25^{\circ}\text{C}$). Standart Diluent'in 1.0mL ile standart yeniden kuruldu. On dakika oda sıcaklığında tutularak yavaşça sallandı. Stok çözeltisi içerisindeki standartın konsantrasyonu 20 ng/mL olarak ayarlandı. Şekil 4'de belirtildiği gibi çift seyreltme dizisi oluşturmak için 0.5 mL standart sulandırıcı içeren 7 tüp hazırlandı. Bu tüpler seyreltme dizisi oluşturmak için kullanıldı. Yedi tüp 10 ng/mL, 5 ng/mL, 2.5 ng/mL, 1.25 ng/mL, 0.625 ng/mL, 0.312 ng/mL, 0.156 ng/mL ve son tüpü 0 ng/mL olacak şekilde ayarlandı. Test Seyreltici A

veya B hazırlamak için 6 mL'lik Test seyreltici A veya B 6 mL (x2) distile (damıtılmış) su ile seyreltildi. Saptama Reaktif Maddesi A ve Saptama Reaktif Maddesi B kullanımdan önce santrifüj edildi. Sırasıyla çalışma konsantrasyonunu Deney Seyreltici A veya B ile bir çalışma yoğunluğuna (1:100) seyreltildi. Yıkama solüsyonu hazırlamak için 20mL yıkama çözeltisi (x30) 580mL distile (damıtılmış) su ile dilüe edildi. Bütün bu hazırlıklardan sonra Kit'in kullanım kılavuzunda belirtildiği gibi ELISA yöntemi ile ng/ml cinsinden örneklerin ölçüm işlemi gerçekleştirildi.



Şekil 3.5. S100 B ölçümü için solusyonların hazırlanması



Şekil 3.6.S100B Kalibrasyon eğrisi:

3.5 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 19.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Veriler tanımlayıcı istatistik ile değerlendirilirken değişkenler Mann-Whitney U testi ve Kikare testi ile analiz edildi. $P < 0.05$ altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ortalama değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. MRG hacimleri ile MBP, İMA ve S100B düzeyleri arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon testi ile analiz edildi. $P < 0.01$ altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran ve akut iskemik inme tanısı alan 50 olgu, kontrol grubu olarak sağlıklı 34 erişkin olgu çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların 26'sı(%52) erkek, 24'ü(%48) kadındı.İskemik inme olgularıyla kontrol grubu arasında cinsiyet yönünden fark yoktu.(P<0,05)

Tabo 4.1. Grupların cinsiyet dağılımı.

	Çalışma grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)
Erkek	26 (%52)	18 (%52,9)
Kadın	24 (%48)	16 (%47,1)
Toplam	50 (%100)	34 (%100)

Tablo 4.2. Grupların cinsiyete göre yaş dağılımı.

	Akut isekmik inme grubu Ortalama±standart sapma	Kontrol grubu Ortalama±standart sapma
Yaş	68,14±14	58±13,1
Erkek	68,3±14	57,9±13,3
Kadın	68,8±13,2	58,9±13,1

Çalışmaya alınan iskemik inmeli olgularda minimum yaş 34,maksimum yaş 89 idi. Hastaların yaş ortalaması 68.14±14 idi. Erkek olguların yaş ortalaması 68,3±14 kadınların yaş ortalaması 68,8±13,2 idi. Kontrol grubunun 16'sı (%47,1) kadın 18 i (%52,9) erkek idi. Kontrol grubu yaş ortalaması 58±13,1 idi. Kontrol grubundaki erkek olguların yaş ortalaması 57,9±13,3 kadın olguların yaş ortalaması 58,9±13,1 idi.

Olguların 11'i (%22) il merkezinden acil servisimize başvurmuş iken, sırasıyla en fazla hastanın başvurduğu ilçeler; 8 olgu (%16) Ezine, 7 olgu (%14) Çan idi.

Tablo 4.3. Akut iskemik inme olgularının başvurdukları yere göre dağılımı

Geldikleri bölge	n (%)
Merkez	11 (%22)
Ezine	8 (%16)
Çan	7 (%14)
Bayramiç	6 (%12)
Ayvacık	4 (%8)
Biga	4 (%8)
Lapseki	4 (%8)
Bozcaada	2 (%4)
Eceabat	2 (%4)
Gelibolu	1 (%2)
Yenice	1 (%2)
Toplam	50 (%100)

Çalışmaya alınan olguların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde Konuşma bozukluğu ve herhangi bir ekstremitede kuvvet kaybı en fazla tariflenen şikayetler idi. Diğer başvuru şikayetleri tablo 4.4.de gösterildiği gibi idi.

Tablo 4.4. Olguların başvuru şikayetleri.

Şikayet	n
Ekstremitelerde kuvvet kaybı	22
Konuşmada Bozulma	22
Denge Kaybı	11
Ekstrmitelerde uyuşukluk	7
Ağız yada yüzde kayma	6
Bilinçte bozulma	6
Senkop	5
Bulantı yada kusma	5
Görme Bozukluğu	4
Baş Dönmesi	3
Anlama Güçlüğü	3
Nöbet Geçirme	3
Altına Kaçırma(İdrar)	2
Tremor	1
Yutma Güçlüğü	1
Halsizlik	1

Olguların şikayetlerinin başlangıcından hastanemiz acil servisine başvuru anına kadar geçen süre değerlendirildiğinde minimum 10 dk-maksimum 720 dk ortalama $333,4 \pm 224,3$ dakika idi.

Geliş şekilleri değerlendirildiğinde olguların 27 'si (%54) ambulans ile 19'u (%38) kendi araçları ile acil servisimize getirilirken. Dört olgunun (%8) diğer şekillerde (hastane içerisinden) acil servismize getirildiği öğrenildi.

Akut iskemik inme tanısı alan olguların ilk şikayetlerinin başlama zamanı ile sağlık ekiplerine ulaşma zamanları incelendiğinde en az 10dk en fazla 640 dk olduğu görüldü. Bu değer ortalama 175.9 ± 185.7 idi.

Hastaların özgeçmiş bilgileri değerlendirildiğinde 34 (%68) olguda ilaç kullanım öyküsü (Tansiyon,diabet,kalp ilacı,tiroid vs...) var iken, 16'sında (%32) hiçbir ilaç kullanım öyküsü yok idi. Özgeçmişinde diyabeti olanların sayısı 5 kalp ve hipertansiyonu olanların sayısı 33 kişi idi. 10 kişinin herhangi bir rahatsızlığı yoktu. Diğer özgeçmiş bilgileri tablo 4.5.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Olguların özgeçmiş verileri.

Özgeçmiş	Hasta sayısı
Kalp ve Tansiyon Rahatsızlığı Öyküsü Olan	33
Herhangi Rahatsızlığı olmayan	10
Geçirilmiş SVO Öyküsü (1 yıldan fazla)	10
Diğer Hastalıklar (Astım,Tiroid Hastalıkları,RA vs..)	9
Diabet Öyküsü olan	5

Olguların GKS'ları değerlendirildiğinde 38 hastanın GKS 15 idi. Bir hastanın 9, 1 hastanın 11, 3 hastanın 12, 6 hastanın 14 idi. 1 hastanın doğuştan afazasi olması nedeniyle GKS değerlendirilemedi.

Tablo 4.6. Olguların glaskow koma skoru dağılımı.

Glaskow koma skoru	Hasta sayısı n (%)
15	38
14	6
12	3
11	1
9	1

Akut iskemik inme olgularının 10'unda (%20) NIH skoru 2 olarak hesaplandı. Diğer olguların dağılımı tablo 4.7'de belirtilmektedir. NIH skoru en az 1 olarak hesaplanan 5 olgu var iken en fazla 21 hesaplanan sadece 1 olgu vardı. Nih skoru ortalaması 5.5 ± 4.3 hesaplandı.

Tablo 4.7. Olguların NIH skor dağılımı

Hesaplanan NIH Değeri	Hasta sayısı (n)	%
1	5	10,0
2	10	20,0
3	6	12,0
4	2	4,0
5	8	16,0
6	3	6,0
7	7	14,0
9	1	2,0
11	1	2,0
12	1	2,0
13	4	8,0
14	1	2,0
21	1	2,0
Toplam	50	100,0

Çalışmaya alınan olguların başvuru sırasındaki şuur durumları değerlendirildiğinde; 38 (%76) hastanın şuurunun açık, 10 (%20) hastanın ise konfü ve uykuya meyilli olduğu, 2 (%4) hastanın ise şuurunun tamamen kapalı olduğu görüldü.

Hastaların 18'de (%36) fasial sinir muayenesinde bozukluk tespit edilirken 32 hastanın(%64) fasial muayenesinin normal olarak değerlendirildi.

Otuz dokuz (%78) hastanın motor muayenesinde ekstremitelerde motor defisit tespit edilirken, 11(% 22) hastanın motor muayenesi extremiteler normal olarak değerlendirildi.

Akut iskemik inme olgularınının 29'da (%58) duyu defisiti tespit edilirken, 21'de (%42) ise duyu defisiti gözlenmedi.

Yirmi üç (%46) hastanın muayenesinde afazi ve/veya dizartri tespit edilirken, 27 (%54) hastada ise afazi veya dizartri görülmedi. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Olguların nörolojik muayene bulgularının dağılımı

Nörolojik muayene	Pozitif tespit edilen hasta sayısı n (%)	Negatif tespit edilen hasta sayısı n (%)
Fasiyal sinir mauyenesi	18 (%36)	32 (%64)
Motor muayene	39 (%78)	11 (%22)
Duyu defisiti	29 (%58)	21 (%42)
Afazi ve/veya dizartri	23 (%46)	27 (%54)

Hastaların acil servise başvuru sırasındaki EKG'deki ritim bulguları incelendiğinde 27 (%54) hastada normal, 12 (%24) hastada atrial fibrilasyon,1 (%2) hastada atrial flutter ritimi tespit edildi. On (%20) hastada ise diğer (dal blokları, ventriküler ekstrasistol vs.) değişiklikler tespit edildi.

Hastaların acil servise başvuru anında alınan kan örneklerinde beyaz küre sayısı ortalama 8764 ± 3119 (birimi yazılacak) olarak tespit edildi. Olguların başvuru anında tespit edilen kan şekeri düzeyleri minimum 67 mg/dL İken maksimum 442 mg/dL Olarak tespit edildi.

Tablo 4.9. Akut iskemik inme olgularının laboratuvar bulguları.

Tetkik	Ortalama±standart sapma	Minimum	Maksimum
KanŞekeri(mg/dL)	125,8±59,3	67	442
Üre (mg/dl)	40,5±18,2	11	84
Kreatinin (mg/dl)	1,0±0,3	0,5	2,0
WBC(K/uL)	8764±3119	3900	19600
HGB (g/dL)	12,9±1,8	9,9	18,6
HTC (%)	40±5,3	30,6	55,8
MPV (fL)	8,5±1	6,7	11,4
PLT (K/uL)	241400±86826	118000	675000

Çalışmamıza alınan hastaların 10'da (%20) BT görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. On üç (%26) hastada non spesifik (bu değişiklikler nelerdi yazmamız lazım) minimal iskemik değişiklikler görüldü. Yirmi yedi (%54) hastada ise akut iskemiye destekleyen spesifik değişiklikler (sulcularda genişleme, ödem, laküner enfarkt, dansite değişikliği) görüldü.

Akut iskemik inme olgularının MRG'deki difüzyon kısıtlamasının olduğu bölgenin hacimleri ortalama $11.0 \pm 116 \text{ cm}^3$ iken minimum hacim $0,058 \text{ cm}^3$ maksimum ise $61,3 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü.

Çalışmamızda kontrol grubunun MBP değerlerinin ortalaması $748.2 \pm 79 \text{ pg/ml}$ idi. Minimum değer 247.3 iken maksimum değer 2470 idi. Hasta grubunun MBP değerlerinin ortalaması 825.3 ± 90.4 idi. Bu gruptaki hastalarda minimum değer 271.9 maksimum değer 2954.5 olarak tespit edildi. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MBP değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. ($P=0,91$)

Kontrol grubunda yer alan olguların S100B değerleri ortalaması $437.2 \pm 58.1 \text{ ng/ml}$ olarak tespit edildi. Bu olgularda minimum s100b değeri 131.9 ng/ml iken maksimum değer $1326,8 \text{ ng/ml}$ olarak belirlendi. Akut iskemik inmeli olgularda ise s100b ortalaması $408,1 \pm 35,3 \text{ ng/ml}$ idi. Bu olguların s100b düzeyi minimum 134.6 , maksimum 1272 idi. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında S100B değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. ($P=0,62$)

Kontrol grubunda yer alan olguların İMA düzeylerinin ortalaması $0,347 \pm 0,006 \text{ AbSu}$ idi. Bu olgularda minimum İMA düzeyi $0,26$ maksimum İMA

düzeyi 0,429 olduğu görüldü. Akut iskemik inme olgularında ise İMA düzeyinin ortalaması $0.528 \pm 0,035$ idi. Tespit edilen minimum İMA düzeyi 0,019 iken maksimum 1,239 olduğu görüldü. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında İMA değerleri arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu. ($P < 0,01$)

Tablo 4. 10. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların İMA, S100B ve MBP düzeylerinin karşılaştırılması

	Gruplar	Hasta sayısı	Ortalama±standart sapma	P değeri
MBP	Kontrol	34	730,5±475	0.71
	Çalışma	50	825,3±639	
S100B	Kontrol	34	437,2±338,9	0.62
	Çalışma	50	408,1±249,7	
İMA	Kontrol	34	0,347±0,039*	0.00
	Çalışma	50	0,528±0,2498*	

* $p < 0.05$ altındaki değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Akut iskemik inme olgularının MRG'de difüzyon kısıtlaması olan bölge hacimleri ile serum MBP ($P=0.401, r=0.121$), S100B($P=0.393, r=0.123$) düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak korelasyon tespit edilmedi.

MRG de difüzyon kısıtlaması olan bölgenin hacmi ile NIHSS skoru ($P=0.000, r=0.579$) ve İMA($P=0.000, r=0.932$) düzeyi arasında korelasyon tespit edildi. Ayrıca NIHSS skoru ile serum İMA düzeyi arasında korelasyon mevcuttu. ($P=0.01, r=0.247$)

Tablo 4.11. Difüzyon MRG hacimleri ile serum belirteçlerinin karşılaştırılması.

	MR volümü	NIH skoru (ortalama)	S100B (ortalama)	MBP (ortalama)	İMA (ortalama)	
Ortalama	11.0±16.7 cm ³	5.54±4.3	408.1 ng/ml	825.3 pg/ml	0,499 ABSU	
MR hacmi	P	-	0,000**	0,393	0,401	0,000
	R	-	0,579**	-0,123	0,121	0,932
	N	50	50	50	50	50

**p değeri 0.01'in altı koreledir.

Akut iskemik inme tanısı alana olgularımızın acil serviste kalış süreleri değerlendirildiğinde ortalama 163 ± 123 dk olduğu görüldü. Bu süre en az 20 dakika en fazla ise 720 dakika idi.

Akut iskemik inme tanısı alan olguların 4'ü (%8) yoğun bakım ünitesinde, 46 'sı (%92) nöroloji servisinde yatırılarak tedavi edildi. Nöroloji servisinde yatırılarak tedavi edilen olguların 3'de (%6) daha sonra yoğun bakım ihtiyacı oluşması nedeniyle bu birimlere kabul edildi.

Nöroloji servisinde takip edilen olguların hastanede ortalama yatış süreleri 6 ± 3 gün idi. En uzun serviste kalış süresi 17 gün idi. Yoğun bakımda takip edilen olguların ortalama yatış süresi 13.5 ± 18 gün iken yoğun bakımda en uzun takip süresi 49 gün idi. 4 (%8) olguda mortalite görüldü. Bu olguların mortalite nedenleri sırasıyla pulmoner emboli, hemorojik transformasyon ve pnömoni idi.

5.TARTIŞMA

Akut iskemik inme beyin kan akımında ani azalma sonucunda ortaya çıkan bir klinik durumdur. Akut iskemik inme olgularının çoğunda neden embolik veya trombotik tıkanmadır. Akut iskemik inme tedavisindeki gelişmelere rağmen halen morbidite, mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca bu hastalık toplumlar için önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Akut iskemik inmeyi engellemek için risk faktörlerinin tespiti ve düzeltilmesi önemlidir. Bunun yanı sıra akut iskemik inme olgularına etkili bir reperfüzyon tedavisi uygulayabilmek için semptomların başlangıcından tanı anına kadar geçen sürenin en aza indirilmesi son derece önemlidir (132). Akut iskemik inmeden şüphelenilen olgular için en önemli engel tanısal değerlendirmenin çok hızlı şekilde yapılamayabilmesidir. Buda tanı ve tedaviyi geciktirebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi akut iskemik inme tanısında erken dönemde düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. MRG ise uzmanlaşmış ekip ve teknik imkan gerektiren bir yöntemdir ve bir çok merkezde bulunmayabilmektedir. Bu nedenle akut iskemik inmenin erken tanısında ve inmeyi taklit edebilecek olan diğer hastalıkların dışlanmasında tanısal serum belirteçlerinin kullanılması yaygınlaşmaktadır. Bu çalışma ile iskemik inme için serum belirteci olabileceği düşünülen İMA, MBP VE S100B'nin değerlendirilmesi ve iskemik doku hacmini belirleyebilen faktörlerin olup olamayacağını belirlenmesi amaçlandı.

Bizim çalışmamızda iskemik inmeli olguların yaş ortalaması 68.14 ± 14 idi. Ülkemizde akut iskemik inme olguları ile yapılan çalışmalarda benzer yaş ortalamaları (66.2 ± 14.0 , 68 ± 14 , 66.48 ± 12.88) bulunmuştu (132,133,134). Yurt dışında gerçekleştirilen çalışmalar da iskemik inmeli olguların yaş ortalamalarında bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerdi (59.3 ± 16.5) (135,136). Bu çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda ki akut iskemik inme olgularının yaş ortalamaları literatür ile benzerlik göstermekte idi. İnme yaşlı populasyonun hastalığı olarak bilinmesine rağmen olguların 1/3'nün 65 yaşından daha genç olduğu belirtilmektedir (137). Özellikle 64 yaş üzerindeki hastalarda yaş ile birlikte inme riskinin arttığı ve tüm inme olgularının %75'nin bu yaş grubunda meydana gelmektedir (137).

İskemik inme olgularında erkek kadın oranının 1.3/1 olarak belirtilmektedir (G). Ülkemizde yapılan bir çalışma da da iskemik inme olgularının %60'ı kadın, %40'nın erkek olduğu bulunmuştur (A). Bizim çalışmamızda ise iskemik inme grubunun %52 si erkek %48'i kadındı. İskemik inme olgularında erkek, kadın oranı 1,3/1,2 olarak bulundu. Erkek cinsiyet inme için kadınlardan daha yüksek riske sahiptir. Beyaz erkeklerde inme insidansı 100.000 de 62.8 iken, kadınlarda 100.000'de 59 olarak belirtilmektedir (K). Bu veriler ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda da erkek cinsiyet daha fazla idi.

İskemik inme için modifiye edilemeyen risk faktörleri yaş, ırk, cinsiyet olarak belirtilmektedir. Hipertansiyon diyabet, kalp hastalıkları, hiperkolesterolemi düzenlenbilir risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (L). İskemik inme olgularıyla yapılan çalışmalarda da olguların özgeçmişlerinde en sık koroner arter hastalığı, diyabet ve hipertansiyon mevcut idi (A). Bizim çalışmamızda da hipertansiyon ve kalp rahatsızlığı olan olgular çoğunlukta (33 olguda) idi. Ancak inme olgularının 10'da herhangi bir hastalık öyküsü yok idi.

NIHS skoru 42 puan üzerinden inme olgularının değerlendirilmesinde kullanılan bir skaladır. Minör inme olgularında genellikle 5'in altındadır. Proksimal damar tutulumunun olduğu olgularda %80 ihtimal ile 10'nun üzerinde olduğu belirtilmektedir (M). Klinik olarak defisit ve rahatsızlığın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte posterior dolaşım ve onunla birlikte olan bazı defisitlerin değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir (M). Bizim çalışmamızda NIHS skoru 10'nun üzerinde olan 8 olgu var iken, 21 olguda bu skor 3 ve üçün altında bir değer olarak hesaplandı. İnme olguları ile yapılan bir çalışmada NIHS skoru ortalaması 15 olarak bulunmuş idi (E). Yapılan bir başka çalışmada iskemik inmeli olgularda NIHS skoru ortalaması 4.9 ± 4.3 olarak belirtilmektedir (135). Yine bir başka çalışmada inme olguları için median NIHS skoru 5 (3-8) olarak verilmektedir (136). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak ortalama NIHS skoru 5.44 ± 4.3 olarak bulduk.

Tam kan sayımı inme olgularında etiyolojinin aydınlatılmasının yanı sıra, bu olguların takiplerinin yapılmasında bazal değer olması açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Bizde akut iskemik inmeli olgularımızın

ortalama beyaz küre sayısının 8.7 ± 3.3 K/uL olduğunu gördük. Bu veri normal sınırlarda idi. Diğer benzer çalışmalarda da inme olguları için beyaz küre sayısının yine normal sınırlarda olduğu belirtilmektedir (7.6 (5.5–8.9) K/uL) (136). Bizde inme hastalarının erken dönem beyaz küre sayılarının normal sınırlarda olduğunu gördük.

İMA doku iskemisinin nonspesifik bir belirtecidir (141). Son yıllarda yapılan çalışmalarda İMA kan düzeyinin akut koroner sendrom olgularında iskemiye takiben birkaç dakika sonra arttığı ve 6-12 saat kadar yüksek düzeylerde kaldığı gösterilmiştir (138,139). Akut inme sırasında ortaya çıkan oksidatif streslerin, reaktif oksijen radikalleri ile serbest oksijen radikallerinin kombine üretimi, bozulmuş kan beyin bariyeri vasıtası ile İMA oluşumuna katkı sağlamaktadır (141,142).

Bizim çalışmamızda da akut iskemik inme olgularında serum İMA düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Bu durum akut dönemde inme hastaları içinde İMA'nın iskeminin bir belirteci olarak serumda yükseldiğini göstermektedir. Bu durum diğer iskemik durumlarda olduğu gibi inme içinde beklenen bir durumdu ve biz iskemik inme ön tanısı olan olguların acil servisteki değerlendirilmeleri sırasında bu parametrenin bir belirteç olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Ancak iskemik inme olgularının takiplerinde İMA düzeylerinin kullanılabilirliği ile ilgili daha uzun takip sürelerini içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Yüz altı inme olgusunda (43 akut iskemik inme, 11 intrakranial hemoraji, 52 subaraknoid hemoraji) yapılan bir çalışmada; iskemik inme olgularının ortalama serum İMA düzeyi 0.280 ± 0.045 ABSU olarak bulunmuştu (141). Bu değer kontrol grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi. Yine aynı çalışmada intrakraniyal hemorajili ve subaraknoid hemorajili hastalarda da istatistiksel olarak İMA düzeyi yüksek bulunmuştu (141). Bir başka çalışmada da inmeli olguların İMA düzeyi 1.180 ± 0.223 ABSU olarak bulunmuş ve bu değer inmeyen sağlıklı kişilerden istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiş idi (133).

Abboud ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada intraserebral hemoraji, infarktüs ve geçici iskemik atak ve epileptik atak geçiren olgularda

İMA düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduklarını göstermişti (140). Bu çalışmada inme olgularındaki İMA yüksekliğinin epileptik nöbet veya olgularına göre daha yüksek olduğu görülmüştü (140). Aynı çalışmada iskemik inme olgularında NIHSS skoru ile İMA düzeyleri arasında istatistiksel ilişki olduğu gösterilmişti (140). Bizim çalışmamızda da NIH skoru ile serum İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu gördük. Yine çalışmamızda infarkt hacmi ile İMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit ettik. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde İMA'nın akut dönem iskemik inme hastalarında infarkt hacmini ve inme şiddetini belirlemede etkin olduğunu düşünmekteyiz.

S100B kalsiyum bağlayan bir proteindir. İskemik inme ile ilişkili olduğu düşünülen bir belirteçtir (145). İnfarktlardan sonra BOS ve serum düzeyinin yükseldiği belirtilmektedir (146).

Yirmi altı akut iskemik inme olgusunda S100B düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada 21 olguda S100B düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada inme semptomunun başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde başvuran 10 olgunun sadece 2'sinde serum S100B düzeyinin arttığı belirtilmekte idi. Aynı çalışmada ve diğer benzer çalışmalarda inme olgularında S100B konsantrasyonunun 2. ve 3. günlerde en yüksek düzeye ulaştığı belirtilmekte idi (146,96,97,98,99,100). Biz çalışmamızda acil servise iskemik inme şüphesi ile başvuran olguların başvuru anındaki S100 B düzeylerini değerlendirerek bunun tanı ve iskemi şiddetini belirlemede yararlı olup olmayacağını amaçladık. İskemik inme olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Yine infarkt hacmi ile S100B düzeyi arasında korelasyon mevcut değildi. S100B ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalarda da kazaya bağlı kardiyak arrestten sonra gelişen hipoksik beyin hasarında 2-24 saat sonra zirve değerine ulaştığı belirtilmektedir (103,104). Akut olay anı ile S100B'nin maksimuma ulaşma süresi travmatik beyin hasarlarına göre inmede daha uzun olduğu da belirtilmektedir. Hipoksik durumlar da travmaya benzer sonuçlar vermiştir (147). S100B astroglial hücrelerin sitoplazmasından bulunan bir proteindir hasar sonrası kan beyin bariyerinin bozulması ile dolaşıma geçmektedir infarkt hacminden ziyade infarkt sonrası ortaya çıkan şişmeye

paralel olarak yani glial hücrelerdeki infarkt şişmesi ile daha yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (148). Literatürdeki veriler ile birlikte değerlendirildiğinde S100B proteininin iskemik inme olgularında erken dönemde yükselmemektedir. Acil serviste iskemik inme için kullanılabilecek bir belirteç olmadığını düşünüyoruz.

MBP, SSS myelininin yapısal bir komponentidir (148). Nörodejenerasyon sırasında ortaya çıkan bir belirteç olduğu vurgulanmaktadır. Bizde acil serviste akut iskemik inme olgularında MBP düzeylerinde bir değişiklik olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Bizim inme olgularımızın serum MBP düzeyleri ile kontrol grubunun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Ayrıca MRG'de infarkt hacmi ile MBP arasında da korelasyonda yok idi. İnme olgularında MBP düzeylerinde yükselme için günümüzde kabul gören teori akut ve subakut doku yıkımıdır. Özellikle hafif şiddetteki inmeye göre ağır ve ciddi inme olgularında MBP daha fazla yükselme olduğu belirtilmektedir (149). Yapılan çalışmalar inmenin ilk 6 saati içerisinde MBP'nin iyi bir plazma belirteci olmadığını belirtmektedir. Dolaşıma geçiş süresinin geç olduğu ve subakut dönemde serumda yükseldiği çalışmalarda görülmüştür (148). Bu nedenle prognostik bir belirteç olabileceği kabul edilmektedir (149). Bizim sonuçlarımızda da akut iskemik inmenin erken döneminde MBP düzeyleri artmamaktadır.

Beyindeki doku hasarının belirteçleri glia, miyelin ve nöronlardan inmeyi takiben kana salınmaktadır. Bu belirteçler daha kolay ve daha ucuz şekilde olguların görüntüleme yöntemlerine yönlendirilmesini sağlayabilir. En iyi belirteç beyindeki hasarlı dokunun hacmi ile korele olması gerektiği düşünülmektedir. Ancak hacim ölçümü son derece zordur. MRG ve BT görüntülenmede, görüntülenmenin yapılış zamanına göre (akut, subakut, erken geç), el veya otomatik yöntemlerle ölçüme bağlı olarak hacim ölçümleri farklı şekilde değerlendirilebilmektedir (148). Bizde çalışmamızda bir hacim yazılım programı üzerinden aksiyal, koronal ve sagittal planlardaki kısıtlama alanlarını her kesitte işaretleyerek otomatik olarak difüzyon kısıtlamasının volümü cm^3 olarak hesapladık. Elde edilen hacimlerin IMA düzeyi ve NIHSS skoru ile korele olduğunu bulduk. Ancak iskemik doku hacmi inme olguları için klinik sonucun

son noktasını gösteren yerini tutan bir veri olmayabileceği söylenilmektedir. Ancak zayıf bir belirleyici olarak kabul eden yazarlarda vardır (150).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Acil servise akut iskemik inme nedeniyle başvuran olguların başvuru sırasında alınan serum örneklerindeki IMA, MBP ve S100B düzeyleri ile difüzyon MRG'lerinde infarkt hacminin hesaplanarak değerlendirildiği bu çalışmada;

1. Akut iskemik inme olgularında serum IMA düzeyleri erken dönemde artmaktadır.
2. Akut iskemik inme olgularında difüzyon MRG'deki infarkt hacimleri ile serum IMA düzeyleri arasında korelasyon mevcuttur.
3. Akut iskemik inme olgularında erken dönemde serum MBP, S100B düzeylerinde artış olmamaktadır.
4. Akut iskemik inme olgularında MRG'deki infarkt hacimleri ile serum S100B ve MBP düzeyleri arasında korelasyon yoktur.
5. Akut iskemik inme olgularında MRG'deki infarkt hacimleri ile NIHSS skoru arasında korelasyon vardır.

Bu bulgular akut iskemik inme olgularında serum IMA düzeylerinin erken dönemde yükselmeye başladığını ve acil serviste difüzyon MRG'deki difüzyon kısıtlaması tespit edilen hacim ile korele olduğunu göstermektedir. Ayrıca inme olgularında görülen serum IMA düzeyindeki artış NIHSS skoru ile de koreledir. İnme olgularında belirteç olabileceği düşünülen MBP ve S100B proteini erken dönemde yükselmemektedir. Ve bu iki parametre difüzyon MRG'de difüzyon kısıtlaması tespit edilen hacim ile korele değildir. Bu üç belirtecin acil servise başvuran akut iskemik inme şüphesi olan olgularda tanısız ve prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı ile ilgili daha fazla olgu ve daha uzun takip süresini içeren çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. WEINBERGER J. Stroke. 2nd, Pennsylvania; Handbooks in Health Care Co., 2002.
2. KUMRAL E . İnme epidemiyolojisi. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 39-56
3. KUMRAL F, ÖZKAYA B, SAĞDUYU A, ŞİRİN H, VARDARLI E, PEHLİVAN M. The Stroke registry A Hospital based study in the Aegion Repon, İzmir, Turkey. Analysis of 2000 patients Cerebrovasculer Dis. 1998; 8: 272-288.
4. GORELİC AR, GORELİCK PB, SLOAN EP. Emergency department evaluation and management of stroke: acute assessment, stroke teams and care pathways, *Neurologic Clinics*, Volume 26, Issue 4, Pages 923-942
5. BONİTA R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-344.
6. KUTLUK K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Patogenez. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:19-35
7. ÇOBAN O. Serebrovasküler Hastalıklar: İn Öge EA, Bahar Zarko S. Editors. Nöroloji Nobel Tıp Kitabevi, 2004; p: 20-1-193-9.
8. WARLOW CP, VAN GİJN J, DENNİS MS. ve ark. Stroke: Practical Management. Blackwell Publishing, Massachusetts, 2007
9. ROSARİA DONATO. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins *Microscopy Research and Technique* 2003; 60: 540-551
10. ROTHERMUNDT M, PETERS M, PREEHN JH, AROLT O. S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003; 60 (6): 614-32
11. HEİNZMANN WC, FRİTT G, SCHOTER WB. S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology. *Frontiers in bioscience Zurich* 2002; 7: 1356: 1368.
12. DUMAN C, YILMAZ S., Travmatik Beyin Hasarı Belirteçleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(1): 33-4
13. MARTİNİ R, MOHAJERİ MH, KASPER S, GİESE KP, SCHACHNER M. Mice doubly deficient in the genes for P0 and miyelin basic protein show that both proteins contribute to the formation of the major dense line in peripheral nerve miyelin *J Neurosci* 1995; 15:4488-95

14. PORTAKAL O, DEREN Ö, Beyine özgü proteinler ve tanıda kullanımları. Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41:135-141
15. LAMERS KJ, VOS P, VERBEEK MM, ROSMALEN F, VAN GEEL WJ, VAN ENGELEN BG. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. Brain Res Bull 2003; 61:261-4.
16. MARX G, CHEVINON M. Site specific modification of albumin by free radicals. JBiochem 1985; 236: 397-400
17. TALWALKAR SS, BON HOMME M, MİLLER JJ ET AL. Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study. Ann Clin Lab Sci. 2008; 38 (2):132-7.
18. BURDETTE JH, RİCCİ PE, PETİTİ N, ELSTER AD. Cerebral infarction: time course of signal intensity changes on diffusion-weighted MR images. AJR 1998 Sep;171(3):791-5
19. ÇATLI C, YEŞİLDAĞ A, KİTİŞ O, YÜNTEN N. Serebral İnfarktlarda Difüzyon Ağırlıklı MRG. Ege tıp Dergisi 40(1) 47-53. 2001
20. SPECIAL REPORT FROM THE WORLD HEALTH ORGANİZATİON. Report from the WHO Task Force on stroke and other cerebrovasculer disorder. Stroke 1989; 20;1407-1431.
21. ADAMS RD, VİCTOR M, ROPPER AH. (Eds). Principles of Neurology. 6th Edition 1997; Cerebrovasculer Disease, ch 34: 777-873.
22. KUMRAL K, KUMRAL E. SSS Damaral Hastalıkları. Ege Ü.T.F. Yayınları No 72, Yücesahil 4-446
23. MALGREM R, WARLOW C, BAMFORD J, SANDERCOCK P. Geographical and secular trends in stroke incidence. Lancet. 1987; 2: 1996-1201
24. KUMRAL E, KUMRAL K, İnme Risk Faktörleri Nöropsikiyatri Arşivi 1985; 28: 55-58.
25. NENCİNİ P, INTİZARİ D, BARUFFİ MC. Incidence of stroke in Young Adults in Florence Italy Stroke 1988; 19: 977-981.

26. TRAKA H, HAYASHI M, DATE C, et al. Epidemiologic studies of stroke in Shiabata a Japanese Provincial city Preliminary report on risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1985; 16: 773-780:
27. ASHOK P, RADHAKRISHNAN K, SRIDDHARAN R. ELMONGOUSH M. Incidence and Patern of cerebrovasculer disease in Benghazi, Libya. *J Neural Neurosurgery Psychiatry* 1986; 49: 519-523.
28. ÖZBAY G. Hemodinamik bozukluklar, tromboz ve şok. In: Kumar V, Cotran RS, Robins SL (eds). *Temel Patoloji*. 6th, İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2000: 60
29. ASTRUP J, SIEJKO BK, SYMON L. Thresholds in cerebral ischemia in the ischemic penumbra. *Stroke*, 1981;12:723.
30. TOUZANI O, YOUNG AR. Progressive impairment of brain oxidative metabolism reversed by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in anaesthetized baboons. *Brain Res*.1997;767: 17-25.
31. SHARP FR, LU A, TANG Y, MILLHORN DE. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 : 20:1011-1032.
32. FISHMAN RA. Brain edema. *N Engl J Med*, 1975;293:706
33. ROTHMAN S. Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci*, 1984; 4: 1884
34. MUIR KW, LESS KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke*, 1995; 26: 503.
35. SIEJKO BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II, Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg*, 1992; 77:337
36. SLIVKA A, BRANNAN TS, WEINBERGER J, et al. Increase in extracellular dopamine in the striatum during cerebral ischemia: a study utilizing cerebral microdialysis. *J Neurochem*, 1988;50:1714.
37. WEINBERGER J, NIEVES-ROSA J. Monoamine neurotransmitters in the evolution in infarction in ischemic striatum: morphologic correlation. *J Neurol Trans*, 1988;71:133.

38. ELIASSON MJ, SAMPEI K, MANDIR AS, et al. Poly (AD ribose) polymerase gene disruption render mice resistance to cerebral ischemia. *Nat Med*, 1997; 3:1089.
39. SIEJKO BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiologia. *J Neurosurgery*, 1992; 77:169.
40. BROWN AW, BRIERLY JB. The earliest alterations in rat neurones and astrocytes and after anoxia- ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1973; 23:9.
41. PARK CK, NEHLS DG, GRAHAM DI, et al. The glutamate antagonist MK-801 reduces focal ischemic brain damage in the rat. *Ann. Neurol*, 1988; 24:543.
42. LINNIK MD, MILLER JA, SPRINKLE-CAVOLLA J, et al. Apoptotic DNA fragmentation in the rat cerebral cortex induced by permanent middle cerebral artery occlusion. *Brain Res Mol*, 1995; 32:116.
43. WEINBERGER J, COHEN G, NIEVES-ROSA J. Nerve terminal damage in cerebral ischemia: greater susceptibility of catecholamine nerve terminals relative to serotonin nerve terminals. *Stroke*, 1983; 14:986.
44. MOHR JP, CAPLAN LR, MELSKY JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 754-762.
45. SUDLOW CL. WARLOW CP. Comparing Stroke incidence worldwide; what makes studies comparable? *Stroke* 1996; 27 (3): 550-8
46. KUMRAL F, ÖZKAYA B, SAĞDUYU A, ŞİRİN H, VARDARLI E, PEHLİVAN M. The Stroke registry A Hospital based study in the Aegion Region, İzmir, Turkey. *Analysis of 2000 patients Cerebrovasculer Dis.* 1998; 8: 272-288.
47. BAMFORD J, SANDERCOCK P, DERNIS M, BURN J WARLOW C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarection *Lancet* 1991; 337:1521-6.
48. FISHER CM. Lacunar Strokes and infarkts; A review *Neurology* 1982; 32:871-876
49. ADAMS HP, BENDIXEN BH, KAPPELLA LJ, BILLER J, LOVE BB, GORDON DL. Classification of subtype acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial *Stroke.* 1993; 24: 35-41.

50. GOLDSTEİN LB, JONES MR, MATCHAR DB, EDWARDS LJ, HOFT J, CHİLULURİ V. ARMSTRON JB, HORNER R.D. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria Stroke 2001; 32: (5) 1091.
51. ADAMS JR HP, BENDİXEN BH, CAPELLE J, and TOAST investigators. Classifications of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. Stroke, 1993;24:35
52. BALKAN S. Serebravaskuler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları 2005; 5: 58-60.
53. BAKAÇ G. Kardiyoembolik inme. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi, Antalya, 2005, 117-127
54. DORA B, Balkan S. Laküner infarktlar. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi, Antalya, 2005, 103-115
55. KUTLUK K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Klinik yaklaşım ve sınıflama. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004:61-73
56. STAESSEN JA, FAGARD R, THİJS L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: The systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997;350:757.
57. CURP JD, PRESSEL SL, CUTLER JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*, 1996;276:1886
58. KAGAN A, POPER JS, RHOADS GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii, Japanese man: The Honolulu Heart Study. *Stroke*, 1980;11:14.
59. UK PROSPECTİVE DİABETES STUDY GROUP: Tight blood pressure control risk of macrovascular and microvascular complications in Type-II diabetes: *UKPDS*, 38. *BMJ*, 1998;317:703.
60. BENFANTE R YANO K, HWANG LJ, et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian, Japanese man: Implications of shared risk. *Stroke*, 1994;25:814.
61. www.itfnöroloji-ekitap Beyin Kanamaları-Prof Dr. Gencay Gürsoy.

62. BRODERICK JP INTRACEREBRAL HEMORRHAGE IN: GORELICK PB, ALTER M, eds *Handbook of Neuroepidemiology*. Marcel Dekker Press, New York; 1994
63. BRODERICK JP, BROTT T, TOMSICK T, HUSTER G, MILLER R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326: 733-736.
64. EDWARD CJ, JEFFREY LS, HAROLD PA, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke*. published online January 31, 2013;1-87
65. THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
66. KANNEL WB, GORDON T, WOLF PA, et al. Hemoglobin and the risk of cerebral infarction: The Framingham study. *Stroke*, 1972;3:409.
67. SILVERSTEIN A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. The initial neurological manifestations. *Arch. Neurol*, 1968;18:358.
68. THE APASS GROUP: Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology*, 1993;43:2069-65
69. D'ANGELO A, VIGGANO-D'ANGELO S, ESMON CT, ET AL. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J.Clin Invest*, 1988;81:1145.
70. KOHLER J, KASPER J, WITT L, ET al. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke*, 1990;21:1077.
71. HART FG, MILLER VT. Cerebral infarction in young adults. A Practical approach. *Stroke*, 1983;14:110.
72. WOO J, LAM CW, KAY R, ET AL. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on intermediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol*, 1990;47:1174.

73. WOLF PA, DAWBER TR, THOMAS HE, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke. The Framingham Study. *Neurology*, 1978;28:973.
74. WEINBERGER J, ROTHLAUF E, MATERESE E, et al. Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and atrial fibrillations. *Arch Intern Med*, 1998;148:1785.
75. DIMANTH J, GROP D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke*, 1977;8:448
76. ÖNAL MZ, FISHER M, BOGOUSLAVSKY J. Current Review Of .Cerebrovascular Disease Fourth Edition,edt. Fisher M, Bogousslavsky J, *Current Medicine Inc*, Philadelphia, 2001, Clinical Evaluation Of Stroke, 101.
77. HATANO S. Variability of the diagnosis of stroke by clinical judgment and by a scoring method. *Bull World Health Org*. 1976;54:533.
78. BAMFORD J. Clinical examination in diagnosis and subclassification of stroke. *Lancet*, 1992; 339:400.
79. PHILLIP A, BARSAN S WG. Stroke, transient ischemic attack and other central focal conditions in Emergency medicine, A comprehensive study guide. Judith E. Tintinalli, Gobar D. Kelen, J. Stephan S. (edit). American Collage of Emergency physicians 2000: 1430-1439
80. ADAMS HP JR, DEL ZOPPO G, ALBERTS MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115(20):e478–534.
81. THURMAN RJ, JAUCH EC. *Emerg MED Clin N Am* 2002;(20):609–630
82. KEKEÇ. Z, TOPAÇOĞLU H. Tüm yönleriyle Acil Tıp. Akademisyen Tıp Kitapevi 2013;923-928

83. SARIBAŞ O, TOPÇUOĞLU MA, ARSAVA EM. Akut İskemik İnmelelerde Tedavi Yaklaşımları. In: Balkan S (edt). *Serebrovasküler Hastalıklar* Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**: 289-311.
84. STEVEN G, DANİEL J.W.(2013). İnme, Geçici iskemik Atak Tedavisi. In: Judith E. Tintinalli (edt). İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri. p:1130-1133
85. WINNINGHAM-MAJOR F, STAECKER JL. BARGE SW, COAT S, VAN ELDİK LJ. Neurite expansion and neuronal survival activities of recombinant S100B protein that differ in the content and position of cysteine residues J Cell Biol 1989 ; 109: 3063-3071
86. KOPPAL T, LAM AGM, GUO L, VAN ELDİK LJ. S100B proteins that lack one or bot cysteine residues can induce inflammatory responses in astrocytes and micnoglía. Neurochem Int. 2001; 39: 401-407
87. HEİNZMANN CW. Ca²⁺-binding S100 Proteins in the central neruous system Neurochem Res 1999; 24: 1097-110.
88. NİSHİKAWA T, LEE ISM, SHİRAİSHİ N, İSHİKAWA T, OHTA Y, NİSHİKİMİ M. Identification of, S100B protein as copper binding protein and its suppression of copper-induced cell damage J. Biol Chem 1997; 272: 23037-23041
89. SHAFER BW, HEİNZMANN CW. The S100 Family of EF-hand calcium-binding proteins, functions and pathology. Trends Biochen Sci 1996; 21: 134-140
90. ADAMİ C, SORCİ G, BLASİ E, AGNELETTİ AL, BİSTONİ F, DONATO R. S100B Expression in and effects on microjlia. Glia 2001; 33: 131-142.
91. CİCCARELLİ R, Dİ TORİO P, BRUNA U, BATTAJLİA G, D ALİMONTTE I, D' ONAFRİO M, NİCOLETTİ F, CACİAGLİ F. Activation of Adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enchances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes Glia .1999; 27: 275-281.
92. PİNTO SS, GOTTFRİED C, MENDEZ A, GONCALUES D, KARL J. GONCALVES CA. WOFCHUK S, RODNİGHT R. Immuno content and

- secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology 2000 FEBS Lett 486:203-207.
93. BERGER SW, VAN ELDIK LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *J Biol Chem*. 1992; 267: 9689-9694.
 94. REIBER H. Dynamics of brain derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 175-187.
 95. ABRAHA HD, BUTTERWORTH J. BOTH PMW, WASSIF WS, GARTHWAITE J, SHERWOOD RA. Serum S100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 546-550.
 96. BERTSCH T., CASSARIN W. KRETECHMAR M, ZIMMER W., WALTER S, SOMMER C, MUEHLHUSER F, RAGOSCHKE A, KUEHL S, SCHMIDT R, POHLMANN-EDEN B, NASSABI C, NICHTERLEIN T, FABBENDER K. Protein S100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab. 2001 Med*; 39: 319-323.
 97. ELTING JW, DE JAGER AEJ, TEELKEN AW, SCHAAF MJ, MAURITS NM, VAN DER NAALT J, SMIT SIBINGA CT, SULTER GA, DE KEYSER J. Comparison of serum S100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neural Sci* 2000; 181: 104-110.
 98. MISSLER U, WIESMANN M, FRIEDRICH C, KAPS M. S100 Protein and Neuron Specific Enolase concentrations in blood as indicators of infarction and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1959-1690.
 99. WUNDERLICH MT, EBERT AD, KRATZ T, GOERTLER M, JOST S, HERRMANN M. Early neuro behavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190-1195
 100. ABRAHA HD, BUTTERWORTH J. BOTH PMW, WASSIF WS, GARTHWAITE J, SHERWOOD RA. Serum S100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 546-550.
 101. FASSBENDER K, SCHMIDT R, SCHREINER A, FATAR M, MÜHLHAUSER F, Daffertshofer M, Hennerici M. Leakage of brain –

- originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J. Neurol Sci* 1997; 148: 101-105.
102. HERMANN M, VOS P, WUNDERLICH MT, DE BRUIJN DHMM, LAMERS KJB. Release of glial tissue – specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31: 2670-2677.
 103. BÖTTIGER BW, MOBES S, GLATZER R, BAVER GRICS A, BAARTSCH P, MOTSCH J, MORTIN E. Astroglial protein S100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694-2698.
 104. ROSEN H, ROSENGREN L, HERLITZ J, BLOMSTRAND C. Increased serum levels of the S100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998; 29: 473-477.
 105. MARTENS P, RAABE A, HOHNSSON P. S100 and neuron specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1999; 29: 2363-2366.
 106. MUSSACK T, BIBERTHALER P, KANZ KG, WIEDEMANN F. Gippner-Steppert C, Jochum M. S100b, sE-selectin and sP-selectin for evaluation of hypoxic brain damage in patients after cardiopulmonary resuscitation pilot study. *World J Surg* 2001; 25: 539-543
 107. TATEISHI N. SHIMODA T, YADA N, SHINAGAMA R, KAGAMIISHI Y. S100B: astrocyte specific protein. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2006; 26 (1): 11-6.
 108. HARPIO P, EINARSSON R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem* 2004; 37 (7): 512-8
 109. BAR-OR D, LAU E, WINKLER JV. A novel assay for cobalt- albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19: 311-315.
 110. ROY D, QUILES J, SHARMA R. et al. Ischemia modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-

- induced skeletal muscle ischemia. *Clinical Chemistry* 2004; 50 (9): 1656-1660.
111. APPLE FS. Clinical and analytical review of ischemia-modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. *Adv Clin Chem.* 2005; 39:1-10.
Review
112. BAR-OR D, LAU E, RAO N, BAMPOS N, WINKLER JV, CURTIS CG.
Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999;34(4 Suppl):56.
113. DUSEK J, ST'ASEK J, TICHY M, BÍS J, GREGOR J, VOJACEK J. et al.
Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006;367(1-2):77-80.
114. BHAGAVAN NV, LAI EM, RÍOS PA, YANG J, ORTEGA-LOPEZ AM. Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49(4):581-5.
115. REFAAI MA, WRIGHT RW, PARVIN CA, GRONOWSKI AM, SCOTT MG. Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):264-8.
116. BAR-OR D, WINKLER JV, VANBENTHUYSEN K, HARRIS L, LAU E, HETZEL FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141(6):985-91.
117. BAR-OR D, LAU E, RAO N, BAMPOS N, WINKLER JV, CURTIS CG.
Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999;34(4 Suppl):56
118. DEBER CM, REYNOLDS SJ (April 1991). "Central nervous system myelin: structure, function, and pathology". *Clin. Biochem.* 24(2): 113–34.

119. INOUE H, KIRSCHNER DA (January 1991). "Folding and function of the myelin proteins from primary sequence data". *J. Neurosci. Res.* 28 (1): 1–17.
120. EYLAR EH, BROSTOFF S, HASHIM G, CACCAM J, BURNETT P (September 1971). "Basic A1 protein of the myelin membrane. The complete amino acid sequence". *J. Biol. Chem.* 246 (18): 5770–84.
121. SAXE DF, TAKAHASHI N, HOOD L, SIMON MI (1985). "Localization of the human myelin basic protein gene (MBP) to region 18q22----qter by in situ hybridization". *Cytogenet. Cell Genet.* 39(4): 246–9.
122. BERGER T, RUBNER P, SCHAUTZER F, EGG R, ULMER H, MAYRINGER I, DILITZ E, DEISENHAMMER F, REINDL M (July 2003). "Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event". *N. Engl. J. Med.* 349 (2): 139–45.
123. ROY A, HOOPER DC (August 2007). "Lethal silver-haired bat rabies virus infection can be prevented by opening the blood–brain barrier". *J. Virol.* 81 (15): 7993–8.
124. SHUAIB A, LEE D, PELZ D et al. The impact of magnetic resonance imaging on the management of acute ischemic stroke. *Neurol* 1992; 42: 816-818
125. CASTILLO M, MUKHERJI KS. Diffusion-weighted imaging of intracranial lesions. *Semin US, CT and MRI* 2000; 21(6):405-415.
126. ASATO R, OKUMURA R, KONISHI J. "Fogging effect" in the MR of cerebral infarct. *J Comp Assit Tomogr* 1991; 15:160-162.
127. NOGUCHI K, OGAWA T, INUGAMI A, et al. MRI of acute cerebral infarction: a comparison of FLAIR and T2 weighted fast spin echo imaging. *Neuroradiology* 1997; 39:406-410.
128. PROVENZALE JM, SORENSEN G. Diffusion weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications. *AJR* 1999;173:1459-1467.

129. SCHLAUG G, SIEWERT B, BENFIELD A, EDELMAN RR, WARACH S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke *Neurology* 1997;49:113-119.
130. HASEGAWA Y, FISHER M, LTOUR LL, DARDZINSKI BJ, SOTAK CH. MRI diffusion mapping of reversible and irreversible injury in focal brain ischemia. *Neurology* 1994;44:1484-1490.
131. MINEMATSU K, LI L, SOTAK CH, DAVIS MA, FISHER M. Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke* 1992;23:1304-1310.
132. KARA H, AKINCI M, DEGIRMENCI S, BAYIR A, AK A, NAYMAN A, UNLU A, AKYUREK F, SIVRI M. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Aug 6;10:1451-7.
133. ERTEKIN B, KOCAK S, DEFNE DUNDAR Z, GIRISGIN S, CANDER B, GUL M, DOSEYICI S, MEHMETOGLU I, KEMAL SAHIN T. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. *Pak J Med Sci*. 2013 Jul;29(4):1003-7
134. DEVECİ Ş, ÇELEBİ A, AŞKIN S, GÜRSOY A E, KOLUKISA M, HAKYEMEZ A. Akut iskemik inme ile ortalama trombosit hacmi ilişkisi *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2014;53(1):1-6.
135. Jung Hwan Ahn Sang Cheon Choi Wee Gyo Lee Yoon Seok Jung The usefulness of albumin-adjusted ischemia-modified albumin index as early detecting marker for ischemic stroke *Neurol Sci* (2011) 32:133–138
136. Chang L, Yan H, Li H, Song Z, Gui Y, Yan Z, Li T, Duan D. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels as a predictor of functional outcomes in patients with ischemic stroke. *Neuroreport*. 2014 Sep 10;25(13):985-90.

- 137.TOWFIGHI A, SAVER JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke*. Aug 2011;42(8):2351-5.
- 138.ANWARUDDIN S, JANUZZI JL JR, BAGGISH AL, LEWANDROWSKI EL, LEWANDROWSKI KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(1):140–145.
- 139.LIYAN C, JIE Z, YONGHUA W, XIAOZHOU H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(1):45–49.
- 140.ABBOUD H, LABREUCHE J, MESEGUER E, LAVALLEE PC, SIMON O, OLIVOT JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):216–220.
- 141-(E)- GUNDUZ A, TUREDI S, MENTESE A, ALTUNAYOGLU V, TURAN I, KARAHAN SC, TOPBAS M, AYDIN M, ERAYDIN I, AKCAN B. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents..*Am J Emerg Med*. 2008 Oct;26(8):874-8.
- 142.ZINNI I, TOMASI A, GRIMALDI R, VANNINI V, AGNATI LF. Detection of free radicals during brain ischemia and reperfusion by spin trapping and microdialysis. *Neurosci Lett* 1992;138:279-82
- 143.GOLDSTEIN LB, BUSHNELL CD, ADAMS RJ, APPEL LJ, BRAUN LT, CHATURVEDI S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Feb 2011;42(2):517-84.
- 144.National Institutes of Health Stroke Scale. Available at http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf.
- 145.KIM JS, YOON SS, KIM YH, RYU JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996;27:1553–7.

146. BÜTTNER T, WEYERS S, POSTERT T, SPRENGELMEYER R, KUHN W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*. 1997 Oct;28(10):1961-5.
147. RANA OR, SCHRÖDER JW, KÜHNEN JS, SAYGILI E, GEMEIN C, ZINK MD, SCHAUERTE P, SCHIEFER J, SCHWINGER RH, WEIS J, MARX N, KELM M, MEYER C, SAYGILI E. The Modified Glasgow Outcome Score for the prediction of outcome in patients after cardiac arrest: a prospective clinical proof of concept study. *Clin Res Cardiol*. 2012 Jul;101(7):533-43.
148. AHMAD O, WARDLAW J, WHITELEY WN. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):47-54
149. HJALMARSSON C, BJERKE M, ANDERSSON B, BLENNOW K, ZETTERBERG H, ABERG ND, OLSSON B, ECKERSTRÖM C, BOKEMARK L, WALLIN A. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2014 May 19;6:51-8.
150. WARDLAW JM. Surrogate outcomes: a cautionary note. *Stroke* 2009;40:1029–1031.

EK 1. Acil Serviste Akut İskemik İnmeli Olgularda MBP, S100B ve IMA ile Difüzyon MR sonuçlarının değerlendirilmesi

Protokol No **Başvuru Tarihi** **Geldiği**
yer:.....Yaş **Cinsiyet** **Başvuru** **Şikayeti**
.....
.....

Şikayet ile başvuru arasında geçen süre /saat **Geliş şekli** Ambulans Kendi aracı diğ er

İlk şikayetin başlama zamanı ile sağlık ekiplerine ulaşma arasında geçen süre:

Özgeçmiş: Kalp hastalığı(.....) DM (...../yıl) Geçirilmiş SVH(..... Diğ er.....

İlaç kullanımı

Vital Bulgular: TA:/...../ Nb:/dk. SS /dk. Sat: %..... **Ateş:**

Başvuru anında GKS E.....M.....V.....=.....

NIH Skoru:

Nörolojik muayene: Şuur:.....

Fasiyal sinir muayenesi.....

Motor defisit: Sağ Sol

Üst..... Alt.....

EKG NSR AFibr Aflutter Diğ er.....

Lab: KŞ:..... **WBC:** **Hb:**..... **Htc:**..... **Plt:**..... **Üre:**..... **Crea:**.....

Biyokimya diğ er.....

MBP:..... **S100B:**..... **IMA:**.....

BBT:.....
.....

MRG:.....
.....
.....

Acil Serviste Uygulanan Tedavi Sıvı..... Antikoagulan.....
Anti agregan Diğer.....

Sonuç: Acil servisten taburcu Servise yatış-süresi..... Eks

Acil Serviste Kalış süresi...../ saat Yoğun Bakım yatış süresi.....
