

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**NR-2 ANTİKOR PEPTİDİNİN AKUT İSKEMİK İNMEDE
TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN NIHSS, GKS İLE
KARŞILATIRILMASI**

Dr. Alpay TUNCAR

UZMANLIK TEZİ

Konya, 2015

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

NR-2 ANTİKOR PEPTİDİNİN AKUT İSKEMİK İNMEDE
TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN NIHSS, GKS İLE
KARŞILATIRILMASI

Dr. Alpay TUNCAR
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Başar CANDER

Bu çalışma Necmettin Erbakakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 141518022 nolu Uzmanlık tez projesi olarak desteklenmiştir.

Konya, 2015

Bu tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm.

Dr. Alpay TUNCAR

TEŞEKKÜR

Öncelikli olarak pratisyenlik dönemimde acil servislerde çalışma fırsatını buldum. Sonrasında girdiğim tıpta uzmanlık sınavında tercih döneminde korkarak ta olsa acil tıp seçeneğimi birinci sıraya yazdım. Burayı yazmamda en büyük etkenlerden biri geçmişteki acil servislerde çalışmalarım ve bu birimlerde gördüğüm eksiklik ve aksaklıklardı. Bu birimlerde köklü değişiklikler gerektiğine inanıyordum. Çünkü çalıştığım acil servislerde tek doktor 24 saat görev yapıyor ve ortalama 200-400 arasında hastaya müdahale ediyordu. Buna benzer birçok sıkıntılar kafamda yer işgal etmeye başladı ve giderekten bu yer işgali arttı. Tercihlerim neticesinde Necmettin Erbakan Üniversite Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim dalına başladım. Meram tıp fakültesini seçmemde ki en büyük faktör ise saygı değer Prof. Dr. Başar Cander hocamdı. Acil tıp hakkında benim gibi düşünen bir yerde bulunmam benim için bir ayrıcalıktı.

Asistanlığım süresince bana acil tıp pratik ve teorik eğitimlerin dışında bilimselliğin ne demek olduğunu ve bilimsel araştırmalar konusunda beni ve arkadaşlarım her şeyini bizden esirgemeyen saygı değer hocalarım; Prof. Dr. Başar Cander, Prof. Dr. Mehmet Gül, Prof. Dr. Abdullah Sadık Girişgin, Doç. Dr. Sedat Koçak, Yard. Doç. Dr. Mehmet Ergin Yard. Doç. Dr. Zerrin Defne Dünder benim ve arkadaşlarımın üzerinde ki emeklerinden dolayı çok teşekkürlerimi sunar ve bu emeklerin boşa çıkmadığını sonrasında da hocalarımı en iyi temsil ederek göstermek isterim.

Uzmanlık tezi danışman hocam Prof. Dr. Başar Cander ve tez yazım ve çalışmalarım esnasında benden bütün emeklerinden dolayı Yard. Doç. Dr. Fatma Humera Yerlikaya ve mesai arkadaşlarım Uzm. Dr. Tamer Çolak, Uzm. Dr. Kadir Küçükceran'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca sevgili eşim Fatma TUNCAR'a bana uzmanlık eğitimim boyunca tüm desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım. Eşim ve çocuklarıma bu uzun ve meşakkatli eğitimim esnasında onlara ayıramadığım vakitlerden dolayı da ayrıca özürlerimi sunarım!...

ÖZET

NR-2 antikör peptidinin akut iskemik inmede tanısal ve prognostik değerinin NIHSS, GKS ile karşılaştırılması, Alpay Tuncar, Uzmanlık Tezi, Konya, 2015

Amaç: İskemik inme tanısı büyük ölçüde klinik değerlendirme ve nöro-görüntülemeye dayanır. Fakat tüm inme hastalarının %40'ına ya kontrendike ya da imkan dışı olduğundan acil bir MRI yapılamaz. İskemik inme hastalarının zamanında ve doğru bir şekilde tanınması optimal hasta triajı ve tedavi strateji seçimi için gereklidir. Hızlı ve fiyatı uygun, inme sonrası kandaki beyin kaynaklı biyomarkırları değerlendirebilen ve İskemik inmeyi inme dışı durumlardan ayırabilen bir tetkik gereksiz yatışlar ve tanısal işlemlerin sebep olduğu masrafları azaltabilir.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisine 18 yaş üstü yetişkinlerden, aşağıda sıralanan akut inme semptomlarının başlangıcından 72 saat içinde başvuran, acil serviste değerlendirilmeleri sonucunda akut iskemik inme tanısı alan hastalar çalışma grubu olarak ve acil serviste değerlendirilmeleri sonucunda akut iskemik inme tanısı olmayan hasta kontrol grubu olarak dahil edilecektir

Bulgular: Çalışmada n:101 çalışma grubu ve n:57 kontrol grubu şeklinde 2 gruba istatistik yöntemler uygulanarak veriler elde edildi. NR-2 çalışma grubunda $6,32 \pm 8,30$, kontrol grubunda $3,91 \pm 1,64$ idi. Gruplar arasında NR-2 için istatistiksel olarak anlamlı farkı vardır ($p:0,006$). NR-2 değerleri ile hastanın prognozu arasında bir korelasyon tespit edilememiştir.

Sonuç: Elde edilen veri NR-2 peptidinin akut iskemik inme değerlendirilmesi için beyne spesifik bir biyomarkır olarak kullanılabileceğini gösterdi. Klinik değerlendirme ve nöro-görüntüleme ile beraber kullanıldığında akut iskemik inme /inme dışı ayrımı acilde yapılabilir. NR-2 üzerine yapılacak çalışmalar başka potansiyel klinik kullanımlarını ortaya çıkarabilir.

Anahtar Kelimeler: NR2 antikör peptit, akut iskemik inme, NIHSS

SUMMARY

The diagnostic and prognostic value of NR2 peptide antibody in acute ischemic stroke the Comparison with NIHSS GKS, Alpay Tuncar, Uzmanlık Tezi, Konya, 2015

Objective: About 20–30% of all patients admitted to the emergency department (ED) are having stroke-like symptoms as reported in hospital based studies, while more selective criteria showed that above the age of 50 years, stroke mimics are very rare (3%). The diagnosis of IS is largely based on clinical assessment and neuroimaging. However, up to 40% of all acute stroke patients cannot have an emergent brain MRI, either because it is contraindicated or unavailable. Timely and accurate identification of IS patients is essential for optimal patient triaging and choice of treatment strategy. A rapid and affordable assay that can detect brain-borne biomarkers in blood following IS, and that allows to differentiate IS from non-stroke could potentially reduce the cost of unnecessary admissions and diagnostic workups.

Material and Method: Necmettin Erbakan University Meram Medical School Emergency Department 18 years of age from adults, acute stroke symptoms listed below admitted within 72 hours from the start, The evaluation in the emergency department with acute ischemic stroke patients diagnosed as a working group and The evaluation in the emergency department to diagnosis of acute isekemik stroke, patients in the control will be included as a group.

Findings: n: 101 and the working groups: a control group and n: 57 in the form of statistical methods applied to the second set of data was obtained. In the NR-2 working group 6.32 ± 8.30 in the control group was 3.91 ± 1.64 . There is a significant difference in statistics for NR-2 between the groups ($p = 0.006$). NR-2 levels could not be detected by a correlation between the patient's prognosis.

Results: NR-2 peptide of the obtained data could be used as a specific biomarker for the evaluation of brain ischemic stroke. When used in conjunction with clinical evaluation and neuro-imaging acute ischemic stroke / outside distinction can be made in an emergency landing. NR-2 study will be held on may reveal other potential clinical use.

Keywords: NR2 peptide antibody, acute ischemic stroke, NIHSS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Bilimsel Etik Sayfası	iv
Teşekkür	v
Özet	vi
Summary	vii
Kısaltmalar ve Simgeler Sayfası	x
Tablolar Listesi	xiii
Şekiller Listesi	xv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel bilgiler	2
2.1. İnmenin tanımı	2
2.2. İnme’de epidemiyoloji	2
2.3. İnme’de patofizyoloji	4
2.4. İnme’nin sınıflaması	6
2.4.1. Klinik sınıflama	6
2.4.2. Etyolojik sınıflama	7
2.5. İskemik inmede risk faktörleri	10
2.6. İskemik inme tanısı	11
2.6.1. Fizik muayene	11
2.6.2. Radyolojik görüntüleme	14
2.6.2.1. Bilgisayarlı tomografi	14
2.6.2.2. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme	16
2.6.2.3. Difüzyon ağırlıklı mrg	19
2.6.2.4. Akut serebral iskeminin zamanla evolüsyonu	22
2.6.2.5. Akut serebral iskemi evolüsyonunun değerlendirilmesinde difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme	23
2.6.2.6. Serebral iskemide difüzyon ağırlıklı mrg’nin güvenilirliği	24
2.6.2.7. Difüzyon ağırlıklı mrg’nin diğer kullanım alanları iskemik inmeyi taklit eden diğer klinik durumlar	25
2.6.2.8. Manyetik rezonans spektroskopisi	27
2.6.3. Laboratuvar	28
2.6.3.1. Glial fibriller asidik protein	28

	Sayfa no:
2.6.3.2. Heparin binding protein	28
2.6.3.3. Troponin I	29
2.6.3.4. NR-2 peptidi	29
2.7. Akut iskemik inme tedavisi	29
2.7.1. Rekanalizasyon	29
2.7.2. Erken sekonder profilaksi	30
2.7.3. Nöroproteksiyon	32
2.7.4. Komplikasyonlara yönelik tedaviler	32
3. Gereç ve yöntem	33
3.1. Araştırma tasarımı, evreni ve örneklem seçimi	33
3.2. Çalışma grubu ve kontrol grubu hastaların değerlendirilmesi	33
3.2.1. Çalışma grubu	33
3.2.2. Kontrol grubu	35
3.3. İstatistiki yöntem	37
4. Bulgular	38
5. Tartışma ve Sonuç	44
6. Kaynaklar	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

SVH: Serebrovasküler hastalık

GİA: Geçici iskemik atak

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

MRG: Manyetik rözenans görüntüleme

OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project

TACI: Total anterior dolaşım infarktı

PACI: Parsiyel anterior dolaşım infarktı

POCI: Posteriyor dolaşım infarktı

LACI: Laküner infarkt

EKO: Ekokardiyografi

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

EKG: Elektrokardiyogram

NIHSS: The National Institutes of Health Stroke Scale

BT: Bilgisayarlı tomografi

OSA: orta serebral arter

BOS: beyin-omurilik sıvısı

SE: Spin eko

ADC: apparent diffusion coefficient

HIV: Human Immunodeficiency Virus

MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi

GFAP: Glial Fibriller Asidik Protein

HBP: Heparin Binding Protein

TR-I: Troponin I

NMDA: N-methyl-D-aspartate

kD: kilodalton

NR-2: NR-2 antikor peptidi

İV: İntra-Venöz

PROACT: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism

AF: Atrial fibrilasyon

İV rt-PA: intra venöz doku plazminojen aktivatörü

IST: The International Stroke Trial

CAST: Chinese Acute Stroke Trial

NO: nitrikoksit

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri

ASH: Acil sağlık hizmetleri

EDTA: Becton Dickinson içeren laboratuvar tüpü

HBYS: Hastane bilgi yönetim sistemi

HT: hipertansiyon

DM: diabetes mellitus

HGB:hemoglobin g/dL,

RBC:kırmızı kan hücresi $10^6/uL$

HCT:hemotokrit %,

WBC:beyaz kan hücresi $10^3/uL$,

PLT:trombosit sayısı $10^3/uL$,

PT:Protrombin Zamanı saniye(sec),

PTT:Parsiyel Tromboplastin Zamanı saniye(sec)

İNR:Uluslararası Düzeltme Oranı iu,

AST: Aspartat Aminotransferaz u/L,

ALT:Alanin Aminotransferaz u/L,

CKMB:Kreatin Kinaz-MB ng/ml,

MCA: a. cerebri media,

ACA: a. cerebri anterior,

PCA: a. cerebri posterior,

PICA: a. cerebellaris posterior inferior,

AICA: a. cerebellaris anterior inferior

YBÜ: yoğun bakım ünitesi yatış süresi(gün),

Servis: serviste yatış süresi(gün)

Başlangıç: Semptomların başlangıcından başvuru süresine kadar geçen süre(saat),

Servis ve YBÜ: Yoğun bakım ve serviste her ikisinde de yatan hastaların süreleri(gün)

Volüm: Volümetrik ölçüm değerleri(cm³)

n: popülasyon

r: korelasyon katsayısı

p: p değeri

TABLolar

	Sayfa no:
Tablo 1: Bamford Klinik Klasifikasyonu	7
Tablo 2: TOAST sınıflaması	7
Tablo 3: Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri.	8
Tablo 4: İskemik inmeye Neden Olan Diğer Nedenler.	9
Tablo 5: İnme risk faktörlerinin sınıflandırması	10
Tablo 6: Akut iskemik inme semptomları	11
Tablo 7: Glaskow koma skalası	12
Tablo 8: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)	13
Tablo 9: Akut inmede erken BT bulguları	16
Tablo 10: İnmenin nörolojik ve sistemik komplikasyonları.	31
Tablo 11: Gruplar arası yaş ortalaması karşılaştırılması	38
Tablo 12: Gruplar arası cinsiyet karşılaştırılması	38
Tablo 13: Gruplar arası vital bulguların karşılaştırılması	38
Tablo 14: Gruplar arası laboratuvar değerleri ile karşılaştırılması	39
Tablo 15: Çalışma grubunda volümetrik ölçümleri	40
Tablo 16: Semptom başlangıç süreleri, servis yatış süreleri, yoğun bakım yatış süreleri, servis ve yoğun bakım yatış süreleri ortalamaları	41
Tablo 17: GKS, NR-2, volümetrik ölçüm değerleri, NIHSS, Servis yatış süreleri, Yoğun bakım ünitesi yatış süreleri, semptomların başlangıç süresi	42
Tablo 18: Sonuç	43
Tablo 19: Sonuç ile volümetrik ölçüm karşılaştırılması	43

Sayfa no:

Tablo 20: Sonuç ile üre karşılaştırılması

43

Tablo 21: Sonuca göre NR-2 karşılaştırılması

43

ŞEKİLLER

	Sayfa no:
Şekil-1: İskemik Penumbra	5

RESİMLER

	Sayfa no:
Resim 1: Akut iskemik inmede BT görüntüsü	15
Resim 2: Akut serebellar infarkt difüzyon MR görünümü	19
Resim 3: Akut iskemik inmenin difüzyon MR görünümü	22
Resim 4: Volümetrik ölçüm değerinin elde edilişi	34

GRAFİKLER

	Sayfa no:
Grafik 1: Volümetrik ölçüm değerleri dağılımı	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre inme; vasküler neden dışında görünürde başka bir neden olmadan, aniden yerleşip, fokal (veya global) serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat veya daha uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilen klinik bir durumdur.

İskemik inme tanısı büyük ölçüde klinik değerlendirme ve nöro-görüntülemeye dayanır. Fakat tüm inme hastalarının %40'ına ya kontrendike ya da imkan dışı olduğundan acil bir MRI yapılamaz. İskemik inme hastalarının zamanında ve doğru bir şekilde tanınması optimal hasta triajı ve tedavi strateji seçimi için gereklidir. Hızlı ve fiyatı uygun, inme sonrası kandaki beyin kaynaklı biyomarkırları değerlendirebilen ve İskemik inmeyi inme dışı durumlardan ayırabilen bir tetkik gereksiz yatışlar ve tanısal işlemlerin sebep olduğu masrafları azaltabilir.

Nörotoksisite ve oksidatif stres biyomarkırlarının serebral iskeminin değerlendirilmesinde gerekli olabileceği öne sürüldü. Son zamanlarda mikrovasküler yapıların yüzeyinde bulunan N-methyl-D-aspartate (NMDA) eksitator reseptörlerinin vazokonstriksiyon/vazodilatasyon ve göze çarpmayan nörovasküler disfonksiyonları regüle ettiği gösterildi. NR-2 peptidi de akut serebral iskemi için bir plazma biyomarkırı olarak tanımlandı. İskemik kaskadın akut fazında, glutamati regüle eden eksitotoksik NMDA reseptörlerinin özellikle serebral mikrovasküler yapıların endotel hücrelerinden masif salınımı tespit edildi. NR-2 subünitesinin N-terminal parçaları serin-proteazlar tarafından hızlıca bölünüp dolaşıma salınıyor ve yaklaşık 5kD moleküler ağırlığa sahip NR-2 peptid parçaları olarak tespit edilebiliyor.

National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) iskemik inmeli hastalarda nörolojik fonksiyonları inceleyen ve uzun dönme prognoz hakkında fikir veren bir skaladır. NIHSS doktorlar tarafından 7 dakikadan kısa sürede uygulanabilir.

Bilinç düzeyi tayininde Glaskow Koma Skalası (GKS) tüm dünyada yaygın olarak kullanılan skora sistemidir. Total skor 3-15 arasındadır.

Bu çalışmada NR2 peptid tahlilinin, nörolojik değerlendirme ve MRI/BT görüntüleme ile birlikte değerlendirildiğinde akut iskemik inmenin, inme taklitleri ve kontrollerden ayırımındaki tanısal ve prognostik potansiyeli değerlendirildi. Semptom başlangıcından 72 saat içinde gelen inmeli hastalarda biyomarkır değerleri ile lezyon büyüklüğü ve National

Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS), Glaskow Koma Skalası(GKS) arasında mümkün olabilecek bir korelasyon incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnmenin Tanımı

İnme toplumda sosyoekonomik önemi artan bir hastalıktır. Dünyada ikinci sırada ölüm nedeni olarak bildirilen serebrovasküler hastalıklar Türkiye’de en sık ölüm nedeni olan dolaşım sistemi hastalık grubu (%39,8) içerisinde %25,2 ile ikinci sıradadır (1,2). Serebrovasküler hastalık (SVH) terimi; beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemik veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar.

Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi; “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümlle sonuçlanması” olarak tanımlamıştır (3). Bu tanıma göre, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmamalıdır. Tanım; serebral infarkt, primer intraserebral kanama ve subaraknoid kanamayı içermektedir (4). Öncesinde, geçici iskemik ataklar (GİA); 24 saatten kısa süren semptomlarla giden, herhangi bir fokal serebral iskemi olarak tanımlanırken, son zamanlarda, dünya çapındaki birçok çalışmalarda, klasik olarak GİA olarak tanımlanan durumların %30-50’sinde, difüzyon ağırlıklı MRI’da beyin hasarı gösterilmiştir (5). 2002’de GİA için “beynin fokal rahatsızlığı ya da retinal iskemi ve 1 saatten kısa süren semptomlarla seyreden ama infarktle ilişkili hiçbir göstergenin olmadığı kısa bir fonksiyon bozukluğu epizodu” tanımı yapılmıştır (6). 24 saatten kısa süreli semptomları olan ancak nöro-görüntüleme infarkt söz konusu olan hastalar, GİA yerine inme olarak sınıflandırılmaktadır. İnme olgularının %80-85’i iskemik, %15-20’si hemorajik kökenlidir (7).

2.2 İnme’de Epidemiyoloji

İnme, Amerika Birleşik Devletleri ‘nde (ABD) ölüm nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır. Altmış yaş üstü popülasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar, dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir. Sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir (2). İnme prevalansı, belli bir popülasyonda özel bir zaman dilimindeki toplam olgu sayısıdır (8). ABD’de 18 yaştan büyükler için inme prevalans tahminleri; beyazlarda % 2,3, siyahlarda %3,4, Amerika yerlilerinde %5,8 ve Asya orijinlilerde %2 olarak bildirilmiştir (9,10).

Her yıl 780 000 kişi yeni veya tekrarlayan inme ile karşılaşmaktadır. Bunların yaklaşık dörtte biri yeni, dörtte üçü tekrarlayan inmedir. Her 40 saniyede bir kişi inme hastası olmaktadır (11). İnme subtipleri iskemik, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama (SAK) olarak ayrıldığında, dünya genelinde tüm inmelerin %80'ini iskemik inmelerin, %15'ini intraserebral kanamaların ve %5'ini SAK'ların oluşturduğu bildirilmiştir (12).

Ülkemizde serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ile ilgili olarak en son yapılan ve en geniş kapsamlı olan çalışma, Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Enstitüsü'nün 2002-2004 yılları arasında yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'dır. Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalığın dağılımı araştırıldığında, kardiyovasküler hastalıklar %21,7 ile birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise %15 ile ikinci sırada ölüm nedenidir (13). Toplumsal yük oluşturan hastalıklar 3 ana grupta incelenmiş ve ikinci grubu oluşturan kardiyovasküler hastalıklar ve diğer sistemik hastalıklar ülkemizde sırasıyla %63,9 ile, %76,2 yükü Avrupa Birliği ülkelerinden daha az bir değere sahipken, %40,1 ile gelişmekte olan ülkelerden daha yüksektir. Serebrovasküler hastalık nedeniyle ölüm; ülke genelinde erkeklerde %15,5, kadınlarda ise 15,7 olarak bulunmuştur. Kentsel alanda 60 yaş üzerinde bu oran; erkeklerde %20,8, kadınlarda ise %20,2'ye yükselmektedir (14).

Türkiye'de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD'ye göre farklılık göstermektedir. Hemorajik inme ülkemizde, dünya genelinde bildirilen değerlerden daha yüksek sıklıkta olarak ortaya çıkmaktadır. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması'nda bu sıklıklar %29 kanama, %71 iskemi olarak bildirilmiştir (15). Kumral ve arkadaşlarının çalışmalarında iskemik inme sıklığı % 77, kanamalı inme % 17 ve subaraknoid kanama sıklığı ise %4 olarak bildirilmiştir (16).

Serebrovasküler risk faktörlerinin dünyanın her yerinde değişen ve benzeşen yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıkları ile çocukluk çağından başlayarak bir yük oluşturması ve gelecekte serebrovasküler olayların çok daha önemli boyutlar kazanabileceğini düşündürmektedir. Serebrovasküler olaylar için gelecek tahminlerine bakıldığında Avrupa için 2000 yılında 1,1 milyon/yıl olarak verilen inme vakasının, 2025 yılında sadece demografik değişiklikler bazında 1,5 milyona yükseleceği bildirilmiştir (17,18). 2005-2050 yıllarında, İsveç gibi gelişmiş bir ülkede bile inme sıklığının %16 artacağı ileri sürülmüştür (17). Günümüze ait ve gelecekteki nüfus verileri ve risk faktörlerindeki artışlar göz önüne alındığında serebrovasküler hastalıklardan ölüm hızının 2015 yılında %10,19, 2030 yılında ise %10,63 olacağı tahmin edilmektedir (12).

Ülkemizde de benzer düzeylerde olan risk faktörleri ve serebrovasküler hastalıklara atfedilen ölüm ve sakatlık oranlarının yüksekliği nedeni ile zamanında yapılan etkin önlemler ve tedaviler, hem toplum sağlığı hem de ülke ekonomisi için oldukça önemlidir.

2.3 İnme'de Patofizyoloji

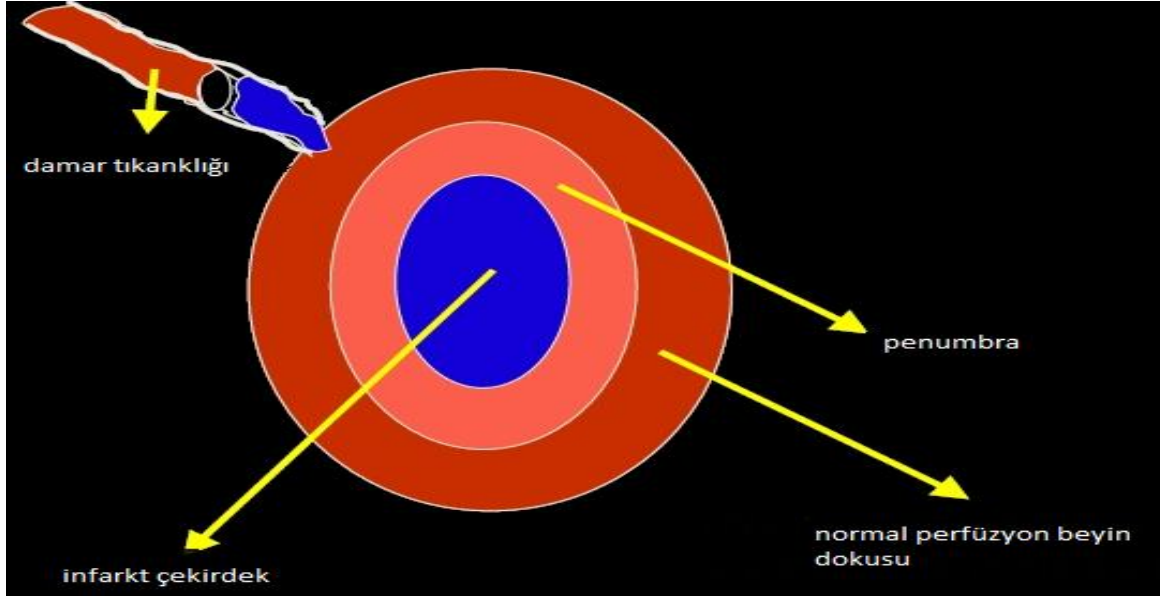
İskemik olaydan sonra görüntülemeadaki değişikliklerin ve bu değişikliklerin zaman içindeki seyrinin anlaşılabilmesi için serebral kan akımının kritik düzeyin altına düşmesinden sonra gelişen patofizyolojik hadiselerin anlaşılması kritik önem oluşturmaktadır. Normal serebral kan akımı 50-55 mL/100gr beyin dokusu/dakika değerindedir. Deneysel modellerde arteriyel oklüzyondan saniyeler sonra nöronal elektriksel aktivitenin durduğu gösterilmiştir (19). Deneysel modeller ayrıca bu fonksiyon kaybının serebral kan akımı 15-20mL/100gr/dk düzeyine indiğinde ortaya çıktığını göstermiştir (19). Benzer bulgular insanda karotid endarterektomi sırasında serebral kan akımı bu düzeye düştüğünde görülmekte ve elektroensefalografide düzleşmeye neden olmaktadır.

İskemiye bağlı fonksiyon kaybı reversibl olabilir ve bu direkt olarak kan akımının düştüğü düzeye bağlıdır. Serebral kan akımının 10mL/100gr/dk değerinin altına düştüğü ciddi perfüzyon defisitinde dakikalar içerisinde infarkt meydana gelirken, 10-20mL/100gr/dk gibi iskeminin daha ılımlı olduğu düzeylerde iskemik olayın başlangıcından sonraki saatler boyunca reversibl olabilir (19). İskeminin başlangıcından sonraki ilk saat içerisinde elektriksel yetmezlik gelişmesiyle hücresel ATP azalmasına yol açan hipoksemi gelişir (19). Hücresel ATP düzeylerinde düşme, enerji açığı gelişmesine neden olur ve membran potansiyeli sürdürülemez. Hücre depolarize hale gelir bu da ekstraselüler boşluğa glutamat salınımına neden olur. Ekstraselüler aralıktaki glutamat miktarındaki artış N-metil-D-aspartat, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propiyonik asit ve kainat reseptörlerinde aktivasyona neden olur (19). Bu reseptörlerin aktivasyonu sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesine neden olur. Suyun pasif olarak sodyumu takip ederek hücre içine girmesiyle hücresel veya sitotoksik ödem meydana gelir. İntraselüler kalsiyum düzeyinde yükselme, doku hasarını arttıran serbest radikallerin oluşmasına neden olan ve mitokondrial membranları yıkan proteolitik enzimlerin aktivasyonuna neden olur (19). Bu nörokimyasal olaylar; lipoliz, proteoliz, hücre nekrozu, enflamasyon ve iyon dengesinin bozulması sonrası apoptozis şeklinde sonuçlanacak bir kaskad oluşturur (19).

Serebral kan akımı 10mL/100gr/dk değerinin altına inene kadar hücre depolarizasyonu gözlenmez (19). Bu da iskemik değişiklikler için gerçekte iki eşik değere işaret etmektedir.

Birincisi elektriksel fonksiyon kaybı ile sonuçlanan 15-20mL/100gr/dk değeri ve ikincisi ise hücre depolarizasyonu ile sonuçlanan 10mL/100 gr/dk değeridir. Serebrovasküler dolaşımında bir tromboembolik olay ortaya çıktığında etkilenen beyin parankimi alanında bölgesel serebral kan akımında azalma uniform değildir. Bu heterojenite deneysel hayvan modellerinde ve insanlarda ortaya konmuştur (19).

Şekil-1: İskemik Penumbra



İnfarkt alanındaki kan akımı değerlendirildiğinde santral bölgede ani hücre ölümü ile sonuçlanan çok düşük kan akımı mevcut iken periferik alan ya da penumbrada kan akımındaki düşüş daha ılımlıdır ve hücre ölümü ani değildir (19). Penumbranın infarkta gidebilecek kurtarılabılır dokuyu temsil ettiği düşünülmektedir. Kan akımı yeterli bir süre içerisinde normale dönerse bu doku yaşayabilmektedir. Penumbra, iskemik alanın nispeten büyük kısmını oluşturabilmektedir ve bu alanda otoregülasyon kaybolduğu için perfüzyon basıncına bağımlıdır. Bu yüzden penumbra alanı stabil değildir (19) (Şekil 1).

İnfarkt sonrası gross patolojik değişiklikler 3 ardışık aşamada ilerlemektedir. Başlangıç akut periyod infarkt sonrası 2 günde sonlanmaktadır. Bunu izleyen subakut periyotta kitle etkisinin de görüldüğü dokuda şişme ve yumuşama vardır. Subakut periyod genellikle infarkt sonrası 7-10 güne kadar uzayabilmekte ve maksimum kitle etkisi 3-5 günler arası ortaya çıkmaktadır. Kronik periyod haftalar veya aylarca sürebilmektedir. Bu süre içerisinde infarkt dokusu ansefalomalaziye veya kiste dönüşür. MRG'de meydana gelen birçok değişiklik beyin hasarlanması sonrası meydana gelen su akümülyasyonuna bağlıdır. İskemiyle birlikte başlangıç depolarizasyondan sonra intraselüler su akümülyasyonu ve sitotoksik ödem gelişir. Bu olay infarkt sonrası dakikalar içerisinde oluşmaya başlar. Sitotoksik ödemin gelişimi ile birlikte

tüm doku volümü sadece %3-5 artar (19). Nöroglial dokudaki morfolojik değişikliklere ek olarak iskemi serebral vasküler yapıların morfoloji ve fonksiyonunu da değiştirir. Beyin vasküler yapılarındaki kapiller endotel kan beyin bariyerinin sürdürülmesinden sorumlu olup, iskemik hasara nöronlardan daha dirençlidir (19).

Kan beyin bariyeri bütünlüğünün kaybının iskemi başlangıcı sonrası 4-6 saat sonra başladığına ve yaklaşık 3-5 günlerde sonlandığına inanılmaktadır (19). Kan beyin bariyerinin yıkılmasıyla vazojenik ödem oluşur, protein ve su intraselüler alandan ekstraselüler alana geçer. Bu daha fazla doku su içeriğinin artmasına ve beyinde şişmeye neden olur. Vazojenik ödemin maksimum olabilmesi için bu proteinleri ve sıvıyı ekstraselüler alana ulaştıracak rezidüel ya da yeniden oluşmuş bir akımın olması gerekir (19). Vazojenik ödemin ve kitle etkisinin pik yapmasından sonra su ve proteinlerin kademeli reabsorpsiyonu ve kitle etkisinin rezolüsyonu görülür. Kronik infarkt alanlarında hücre kaybına ve ansefalomalaziye bağlı normalden yüksek sıvı içeriği bulunmaya devam edecektir. Bu değişiklikler konvansiyonel MRG sekansları ile değerlendirilebilir.

Anormal endotel ve bunun sonucunda oluşan kan beyin bariyer yetmezliği sadece nativ serebral kan damarlarında değil aynı zamanda tamir sürecinde olan infarkt alanının periferin de oluşup, infarkt alanının içine doğru gelişmekte olan yeni kan damarlarında da bulunmaktadır. Haftalar sonra kan beyin bariyerinin yeniden oluşturulması ile endotel normal hale gelecektir (19). Serebral infarktta genellikle azalmış serebral kan akımı ve azalmış serebral kan volümü olmasına rağmen iskemik alanda lezyonun kenarlarında lüks perfüzyon denilen artmış serebral kan akımı ya da kan volümü alanları da bulunabilmektedir (19).

2.4 İnme'nin Sınıflaması

İnme; iskemi ve kanama kökenli olmak üzere iki başlıkta incelenir. Tüm inmelerin yaklaşık %80'i iskemiye, 20'si kanamaya bağlıdır (12). Çalışmamızın konusu sebebi ile burada iskemik inmeler ele alınacaktır.

2.4.1 Klinik Sınıflama

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilen Bamford Klinik Klasifikasyonu'na göre inmeli olgular; 4 ana grupta toplanmıştır (36);

Tablo 1: Bamford Klinik Klasifikasyonu

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

LACI: Pür motor inme, pür duysal inme, ataksik hemiparezi, dizartri - beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır.

TACI: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, vizyospasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontralateral motor/duysal defisit varlığını içerir.

POCI: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziler tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posteriyor sirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir.

2.4.2 Etyolojik Sınıflama

İskemik inme için birçok sınıflandırma önerilmiş olsa da, uzun yıllardan bu yana en sık kullanılan yöntem; 1993 yılında TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan etyolojik sınıflamadır (Tablo2). Etyolojik sınıflama, tedavi ve profilaksinin belirlenmesinde önemlidir. Adams ve arkadaşları, iskemik inmeli olguları, klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi (EKO), Doppler ultrason, anjiyografi ve diğer laboratuvar verilerini göz önüne alarak sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inme 5 gruba ayrılır (20).

Tablo 2: TOAST sınıflaması

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

a) Büyük Damar Ateroskleroza: Hastanın kliniğinden sorumlu iskemi bölgesini sulayan intrakraniyel ve ekstrakraniyel damarlarda ateroskleroza bağlı %50'den fazla stenoz varlığında veya stenoz derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon ya da plak üzerinde trombus varlığında, etiyojide ön planda büyük arter ateroskleroza düşünülmelidir. İskemik inmeli hastaların %15-40' ını oluşturur. Erken rekürrens riski en yüksek olan inme tipidir. Patofizyolojiden aterom plağından kaynaklanan emboliler, daha seyrek olarak stenozun yaratmış olduğu hemodinamik yetmezlik sorumlu olabilir. Aynı arter sulama sahasından daha önce geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü, görüntülemelerde sınır bölgelerde infarkt saptanması ve aynı arter sulama alanında farklı dönemlere ait infarkt bulguları (akut, subakut, kronik) olması, inme etyolojisinde aterosklerotik bir süreci düşündürmelidir (21).

Tablo 3: Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri

Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri
Yüksek Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları
<ul style="list-style-type: none"> • Dilate kardiyomiyopati • Mekanik protez kapak • Atrial fibrilasyonlu mitral stenoz • Atrial fibrilasyon (yalnız atrial fibrilasyon hariç) • Sol atrium/atrial apendikte trombus • Hasta sinüs sendromu • Yeni miyokard infarktı <4 hafta • Sol ventrikülde trombus • Akinetik sol ventriküler segment • İnfektif endokardit • Sol atriyal miksoma
Orta Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları
<ul style="list-style-type: none"> • Mitral anüler kalsifikasyon • Patent foramen ovale • Mitral valv proplapsusu • Atrial fibrilasyonsuz mitral stenoz • Sol atrial türbülans • Atrial septal anevrizma • Atrial flutter • Yalnız atrial fibrilasyon • Biyoprotez kalp kapağı • Bakteriyel olmayan trombotik endokardit • Konjestif kalp yetmezliğı • Hipokinetik sol ventriküler segment • Miyokard enfarktı >4 hafta, <6 ay

b) Kardiyo-Aortik Embolizm: Tüm iskemik inmelerin %20-35'inden sorumlu olup, EKO ve uzun dönem ritm monitorizasyonun daha sık kullanılması ile kardiyoembolik nedenler daha sık saptanmaya başlamıştır. Beyinde farklı arter sulama alanlarında çok sayıda infarkt varlığı veya eş zamanlı sistemik embolizm varlığı kardiyo-aortik bir kaynağı mutlaka

düşündürmelidir. Bu grup, yüksek riskli kardiyak emboli kaynakları ve orta riskli kardiyak emboli kaynakları şeklinde ikiye ayrılır (Tablo3). Yüksek riskli kardiyoembolik nedenler geniş enfarktlara neden olmaktadır ve bu sebeple inme nedenleri arasında en olumsuz prognoza sahip olanlardır. Düşük riskli nedenler, diğer ana inme nedenlerinden biri mevcut olmadığı takdirde etyolojiden sorumlu tutulmalıdırlar (21).

c) Küçük Damar Hastalığı (Laküner Enfarkt): Lipohyalinozis, mikroaterom plakları veya embolik nedenlere bağlı olarak özellikle bazal ganglia, beyin sapı ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu penetran arterlerde tıkanıklık olması sonucu gelişir. Diyabetes mellitus (DM) veya hipertansiyon öyküsü olması tanıyı destekler. Olguların bilgisayarlı tomografi (BT) /manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normal sınırlarda veya saptanan lezyonlar 2 cm'den küçük olmalıdır. Klinik olarak saf motor, saf sensoryal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi gibi tablolarla başvururlar (21). Laküner tek veya çoklu, semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Tanımlanan en az 20 tip laküner sendrom vardır (22).

d) Diğer nedenler: Özellikle aterosklerotik ve kardiyak risk faktörü olmayan genç bireylerdeki inmelerden sorumludurlar. Tablo 4'de gösterilmiştir (21).

Tablo 4: İskemik inmeye Neden Olan Diğer Nedenler

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

e) **Nedeni Belirlenemeyen Nedenler:** Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir (23).

2.5 İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut iskemik inmede, son yıllarda ilerlemekte olan tedavi uygulamalarına rağmen en etkin yaklaşım birincil korunmadır.

Tablo 5: İnme risk faktörlerinin sınıflandırması

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

İnmeye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler, çok merkezli, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri ‘kesinleşmiş risk faktörleri’ başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise ‘kesinleşmemiş risk faktörleri’ olarak ele alınır (24). Diğer bir ayırım ise, risk faktörünün değiştirilip değiştirilememesine dayandırılmıştır (25).

2.6 İskemik İnme Tanısı

2.6.1 Fizik Muayene

Doğru tanı için; iyi bir öykü, genel ve nörolojik muayene, kan analizleri, yardımcı testler ve görüntüleme yöntemleri gereklidir. İnme kliniği ile değerlendirilen hastalarda yapılacak ilk tetkikler daha çok inmeyi taklit eden durumların ortaya çıkarılması amacını taşır ve bu tetkikler; glukoz düzeyi, WBC, trombosit, üre ve elektrolitler, PT, APTT, INR, gerekli durumlarda karaciğer fonksiyon testleri, gebelik testi ve alkol düzeyidir. İnme tanısı kesinleştikten sonra yapılacak tetkikler ise etyolojik faktörlerin araştırılmasına yönelik spesifik testler olmalıdır.(26)

Tablo 6:Akut iskemik inme semptomları

Motor semptomlar:
<ul style="list-style-type: none"> • Vücudun bir yarısının tümü veya bir bölümünde zaaf veya sarsaklık (hemiparezi, monoparezi) • Eşzamanlı bilateral zaaf (paraparezi, kuadriparezi) • Yutma güçlüğü (disfaji), Dengesizlik (ataksi)
Konuşma/lisan bozuklukları:
<ul style="list-style-type: none"> • Konuşulan dili anlamakta veya ifade etmekte güçlük (disfazi) • Okumada (disleksi) veya yazmada (disgrafi) güçlük • Hesap yapmada güçlük (diskalkuli) • Peltek konuşma (dizartri)
Duyusal semptomlar:
<ul style="list-style-type: none"> • Vücudun bir yarısının tümü veya bir bölümünde farklı duyma (hemisensoriyel bozukluk)
Vizüel semptomlar:
<ul style="list-style-type: none"> • Bir gözde vizyon kaybı (geçici monooküler körlük veya “amaurozis fugax”) • Görme alanının yarısı veya çeyreğinde vizyon kaybı (hemianopsi, kuadrantanopsi) • Bilateral körlük • Çift görme (diplopi)
Vestibüler semptomlar:
<ul style="list-style-type: none"> • Dönme hissi (vertigo)
Davranışsal/kognitif semptomlar:
<ul style="list-style-type: none"> • Giyinme, saç tarama, diş fırçalama vb. aktivitelerde güçlük; mekan dezoryantasyonu; ihmal “neglect”(vizyo- spasyal- perseptüel disfonksiyon) • Unutkanlık (amnezi)

EKG, her hastada mutlaka değerlendirilmelidir (26). Muayeneye ek olarak, anamnezde inme risk faktörleri, kalp hastalığı, ilaçlar, kanamaya eğilim yaratabilecek durumlar, inmeyi taklit eden durumlara ipucu olabilecek özellikler (özellikle genç hastalarda uyuşturucu kullanımı, oral kontraseptif, infeksiyon, travma ve migren) sorgulanmalıdır.

Tablo 7: Glaskow koma skalası

GLASKOW KOMA SKALASI	
Motor Yanıt	
6	Emirlere uyar
5	Ağrıyı lokalize eder
4	Ağrı ile çeker
3	Dekortike
2	Deserebre
1	Yanıtsız
Sözlü Yanıt	
5	Anlamlı sözler
4	Konfü anlamlı
3	Anlamsız söz
2	Anlamsız ses
1	Ses yok
Göz Açma	
4	Spontan açık
3	Söz ile açar
2	Ağrı ile açar
1	Kapalı açamaz

İnme ile gelen hastalara ilk olarak uygulanacak tedavi seçenekleri açısından hızlı bir şekilde etyolojik, patolojik ve anatomik tanısı ile beraber ciddi bir genel değerlendirilme yapılmalıdır.

Bilinç düzeyi tayininde ise GKS tüm dünyada yaygın olarak kullanılan skorlama sistemidir. Bu ölçek beyin işlevlerinin ve koma şiddetinin belirlenmesinde 1974'den beri kullanılan puanlama sistemidir (27).

Klinik bulguları kantitize etmek için genellikle Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün tanımlamış olduğu inme skalası kullanılmaktadır (The National Institutes of Health Stroke Scale: NIHSS (tablo 8) (28). NIHSS iskemik inmeli hastalarda nörolojik fonksiyonları inceleyen ve uzun dönem prognoz hakkında fikir veren bir skaladır. Bilinç düzeyi, motor işlev, duyu işlevi, konuşma ve dil işlevleri konusunda bilgi veren 11 kategorili nörolojik değerlendirme ölçeğidir. NIHSS doktorlar tarafından 10 dakikadan kısa sürede uygulanabilir. 0-6 puan arası alan hastalar iyi prognoz gösterir, 7-15 puan alanlar orta derece prognoz, 16-42 puan alan hastalar kötü prognoz göstergesidir. Trombolitik tedavi kararı öncesinde hastanın klinik durumunun ağırlığı tespit edilmelidir. Bu skalaya göre mevcut bulgular puanlandırılır

ve tedavi öncesi NIHSS puanı hesaplanır. NIHSS>25 olan vakalarda trombolitik kontraendikedir. (29).

Tablo 8: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)
1. Bilinç düzeyi
1a. Bilinç durumu
0: Uyanık 1: Hafif uyarana hemen cevap var 2: Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap var 3: Cevapsız veya sadece refleks cevap var
1b. Sorular (Kaç yaşındasınız, hangi aydayız gibi)
0: İki soruya doğru cevap 1: Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri) 2: İki soruya yanlış cevap (veya afazi, koma)
1c. Emirler (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)
0: İkisini de yapıyor 1: Birisini yapıyor 2: Hiçbirini yapamıyor
2. Bakış
0: Normal 1: Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi 2: Gözlerde zorlu deviyasyon, total parezi
3. Görme alanı
0: Kayıp yok 1: Parsiyel hemianopsi 2: Komplet hemianopsi 3: Bilateral hemianopsi veya körlük
4. Fasyal Paralizi
0: Yok 1: Hafif paralizi, nazolabial oluk silik, fasyal asimetri 2: Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın) 3: Yüzün üst veya altında tek veya çift taraflı tam paralizi, koma
5. Motor kol
5a. Motor kol sağ
0: Normal (Oturarak 90 derece, yatarak 45 derece olarak 10 sn havada tutulur) 1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı 2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar) 3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz) 4: Hiç hareket yok x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi
5b. Motor kol sol
0: Normal (Oturarak 90 derece, yatarak 45 derece olarak 10 sn havada tutulur) 1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı 2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar) 3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz) 4: Hiç hareket yok x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi
6. Motor bacak
6a. Motor bacak sağ

<p>0: Normal (Oturarak 90 derece, yatarak 45 derece olarak 10 sn havada tutulur) 1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı 2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar) 3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz) 4: Hiç hareket yok x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi</p>
<p>6b. Motor bacak sol</p> <p>0: Normal(Oturarak 90 derece, yatarak 45 derece olarak 10 sn havada tutulur) 1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı 2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar) 3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz) 4: Hiç hareket yok x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi</p>
<p>7. Ataksi</p> <p>0: Yok (afazik veya hemiplejik) 1: Tek ekstremitede var. 2: Üst ekstremitede var. x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi</p>
<p>8. Duyu</p> <p>0: Normal 1: Hafif/orta tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hissederek) veya afazik/uyanıklık Bozukluğu 2: Tam tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hissedemiyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3</p>
<p>9. Konuşma</p> <p>0: Normal 1: Hafif-orta şiddette afazi (ama kısmen de olsa iletişimi var) 2: Ağır afazi (hiç iletişim kurulamıyor veya bilgi alışverişi sağlanamıyor) 3: Sözel ifade veya anlama yok veya komada</p>
<p>10. Dizartri</p> <p>0: Yok 1: Hafif-orta şiddette (ama anlaşılabilir) 2: Anlaşılamaz artikülasyon veya anartri veya mutizm x: Entübasyon veya mekanik engel</p>
<p>11. İhmal</p> <p>0: Normal veya değerlendirilemedi (görme kaybı) 1: Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede söndürüyor (taktil veya vizuel). 2: Birden fazla modalitede ihmal</p>

2.6.2 Radyolojik Görüntüleme

2.6.2.1 Bilgisayarlı Tomografi

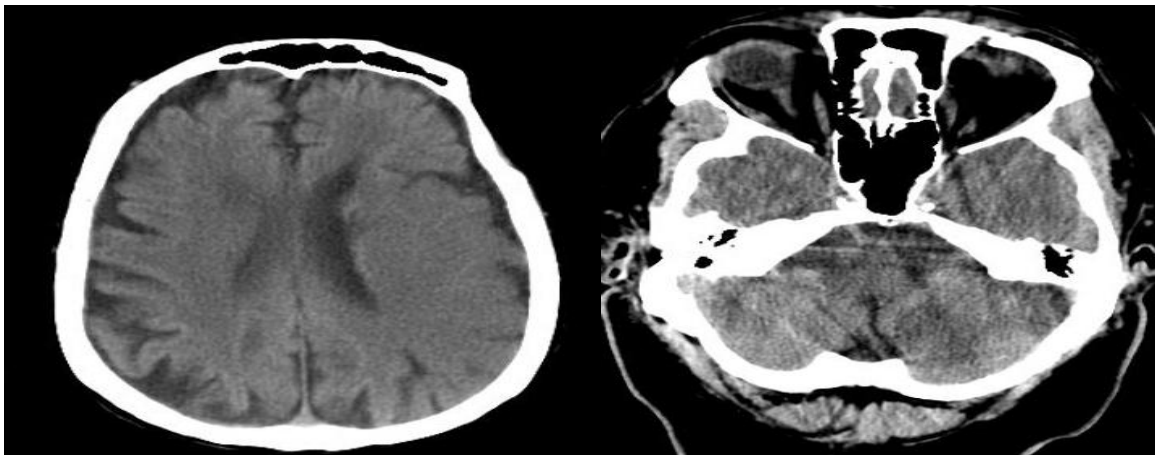
Rutin klinik uygulamada inme hastalarında en sık başvuru olan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesidir. BT kısa sürede iki önemli bilgi sağlar:

- 1) İntrakraniyal kanama var mı?,
- 2) Erken infarkt bulguları var mı?. Varsa uzanımı nedir?

Akut serebral infarktta BT bulguları yavaş yavaş ortaya çıkmakta olup infarkt sonrası ilk birkaç saatte olguların %60'ında patoloji izlenmemektedir (30). Hiperakut dönemdeki (0-6 saat) BT bulguları erken sitotoksik ödemini temsil eder. Normalde gri cevher yapıları beyaz cevhere göre daha dens izlenir. İnfarktın erken evresinde sitotoksik ödem geliştiğinde, su içeriğindeki artışa bağlı gri cevher dansitesi azalarak beyaz cevher dansitesine yaklaşır. Böylece gri cevher atenüasyonundaki hafif azalmaya bağlı gri-beyaz cevher ayrımı kaybolur. Orta serebral arter infarktlarında lentiform nukleus ve insular korteks sınırlarının silinmesi infarktın tanınmasını kolaylaştırır (insular şerit bulgusu, lentiform nukleusun silinmesi) (31). Majör arterlerde asimetrik hiperdensite BT'deki en erken bulgulardan biridir ve arterin emboli veya trombüsle tıkanması sonucu oluşur. Bu bulgu subaraknoid mesafede daha uzun bir seyir gösteren orta serebral arter (OSA) ve baziler arter için tanımlanmıştır. Sıklıkla hiperdens serebral arter görünümü pıhtının lizisi ve damarın rekanalizasyonu sonucu 1 hafta içinde kaybolur. Hiperdens orta serebral arter işareti OSA infarktlarının % 33- 50'sinde saptanabilmektedir. Bu bulgunun görüldüğü hastalarda, klinik seyrin daha kötü olması nedeniyle erken dönemde parenkimal iskemik değişiklikler belirmediği dönemde görülürse intraarteriyel trombolitik tedavi gibi daha agresif bir tedavi önerilmektedir (32).

Hiperakut dönemi izleyen akut dönemde (6-48 saat) su içeriği giderek artar. Bu, önce sulkal silinme, daha sonra belirgin atenüasyon azalması olarak karşımıza çıkar Subakut dönemde (3-10 gün) maksimum ödem ve kitle etkisi görülür. Bu dönemde çoğu büyük damar infarktını korteks ve beyaz cevheri kama şeklinde tutan düşük dansiteli alan olarak izlenir. Kitle etkisi başlangıçta artarken 7-10 günden sonra azalmaya başlar; maksimum 4 haftada kaybolur. Subakut dönemde kan beyin bariyerinin azalmasına bağlı peteşiyal kanamalar ve parenkimal kontrastlanma ortaya çıkar. Parenkimal kontrastlanma giral ve yamalı formdadır (31).

Resim 1: Akut iskemik inmede BT görüntüsü



İnfaraktın kitle etkisi azalırken dansitesi özellikle kortekste heterojen hale gelir. Hipodens alanlar içinde izo-hiperdens bantlar ve nodüler lezyonlar belirmeye başlar. İnfarktın ilk haftasında çok net sınırları olan lezyon şimdi daha belirsiz sınırlara sahiptir. Bu dansite artış alanları ekstrasellüler mesafeye atılmış nekrotik materyalden, peteşiyal kanamadan, kapiller proliferasyondan ve bölgeye ilerleyen kapillerlerden, hücrel infiltrasyon nedeni ile artmış sellüleriteden kaynaklanır ve ‘‘sislenme’’ diye anılır. Kronik dönemde kitle etkisi kaybolur. Kontrastlanma ortadan kalkar, peteşiyal kanamalar rezorbe olur. Daha ileri dönemde ensefalomalazi, gliozis ve doku kaybına bağlı negatifkitle etkisi ortaya çıkacaktır (31).

Tablo 9: Akut inmede erken BT bulguları

Akut inmede BT’de tipik erken bulgular;
1. Arterde hiperdens görünüm
2. Gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması
3. Parankimal hipodansitenin başlaması
4. Sulkal silinme
5. Kitle etkisi

2.6.2.2 Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin su içeriğindeki değişikliklere daha duyarlı olduğu için akut infarktların saptanmasında BT’ye göre daha üstündür (33). Konvansiyonel MRG ile ilk 24 saat içindeki infarktların %80’i saptanabilir (34). Serebral infarktın rutin değerlendirilmesinde özellikle subakut ve kronik dönem için, T1 ve T2 ağırlıklı spin eko veya fast spin eko sekanslar ve bunlara ek olarak gradient eko sekanslar kullanılmaktadır. Serebral infarktın konvansiyonel MRG bulguları BT’ye benzer şekilde zamanla gelişmektedir (35). Serebral iskemiyi izleyen ilk dakikalarda konvansiyonel MRG’de sinyal anormalliği ya da morfolojik farklılık yoktur; yalnızca yavaş-retrograd akım nedeniyle oluşan arteriyel kontrastlanma ve normal akım (flow void) yokluğu ile tanı konabilir. İntraarteriyel kontrastlanma akut kortikal infarktın dörtte üçünde izlenmektedir (36). İnfarkt sonrası 2-6 saat arasında sitotoksik ödeme karşılık gelen giral kalınlaşma, gri-beyaz cevher ayrımının kaybı, sulkal silinme gibi morfolojik değişiklikler görülür ve bu değişiklikler T1 ağırlıklı kesitlerde daha iyi izlenir. Henüz belirgin sinyal farklılığı ortaya çıkmamıştır (36).

İskemik parenkimdeki değişiklikler iskemik dokunun su içeriğinin artmasına bağlıdır ve bunun sonucunda dokunun T1 ve T2 relaksasyon zamanlarında uzama meydana

gelmektedir (34). T2 ağırlıklı imajlar, su akümülyasyonuna T1 ağırlıklı imajlara kıyasla daha duyarlı olmasına rağmen infarkt sonrası ilk 8 saatte normal olabilir. Akut dönem sırasında özellikle ilk 24 saat içerisinde iskemik alan zamanla T2 ağırlıklı imajda daha hiperintens olacaktır (39,40). 24 saat sonunda infarktlı hastaların %90'ında T2 ağırlıklı imajda sinyal intensite farklılığı izlenirken T1 ağırlıklı imajda bu oran yaklaşık %50 bulunmuştur. (40) Bu sinyal intensite değişiklikleri en iyi kortikal gri cevherde ve talamus veya bazal ganglionlar gibi derin gri cevher alanlarında izlenmektedir. Çoğu kez ilk 24 saatte serebral beyaz cevherde belirgin bir sinyal intensite farklılığı izlenmez. Ancak nadir olmayarak T2 ağırlıklı imajda subkortikal beyaz cevherde hipointens görünüm izlenmekte olup bu görünümün demir birikimi, serbest radikaller (41), deoksijenize kırmızı kan hücrelerinin birikimi ve hatta manyetizasyon transfer etkilerine bağlı olabileceği söylense de kesin nedeni bilinmemektedir.

Vazojenik ödemin gelişmesiyle SE sekansında morfolojik değişiklikler eş zamanlı izlenmektedir. Vazojenik ödemin artmasıyla beyinde şişme olur ve T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda kortikal giruslarda şişme ve sulkuslarda silinme izlenir. Bu görünüm infarkt sonrası ilk gün izlenebilmekle birlikte 24-48 saat sonrasında daha belirgindir. Bu dönemde beynin büyük bir bölümü infarkttan etkilenmişse infarkt alanı kitle etkisi ve herniasyon ile kendini gösterebilir. İnfarkt alanının kitle etkisi infarkt sonrası 3-4. günler maksimumdur. Birçok merkezde konvansiyonel MR sekanslarının yerini hızlı spin eko sekansları almıştır. Bu sekanslarda çok sayıda 180 derece puls kullanılmaktadır ve manyetik suseptibilite değişikliklerine daha az duyarlıdır, dolayısıyla akut kanama ürünlerini göstermede daha az duyarlıdır. Bu nedenle iskemik inme hastalarının MR ile değerlendirilmesinde hızlı spin eko sekanslara manyetik suseptibilite değişikliklerine oldukça duyarlı olan gradient eko sekanslarının eklenmesi önemlidir (33). Serebral infarktın karakterize edilmesinde intravenöz kontrast madde kullanımı 1990'lardan bu yana uygulanmaktadır (42). İnfarkt sonrası hiperakut dönemde başlayan ve 5-7. günlere kadar devamlılık gösteren arteriyel kontrastlanma tanımlanmıştır. Bu dönem içerisinde parankimal kontrastlanma yoktur ya da çok azdır. İnfarkt sonrası 5-7. günlerde yoğun kortikal kontrastlanma izlenmektedir (42). Bu görünümün arteriyel oklüzyona ve yetersiz kollateral sirkülyasyona sekonder infarkt alanına kontrast maddenin ulaşamamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bazı hastalarda infarkt sonrası ilk birkaç gün içerisinde, yani erken kortikal kontrastlanma izlenmekte olup bu görünüm yeterli miktarda gelişen kollateral vasküler yapıların kontrast maddeyi infarkt alanına taşımasına bağlanmıştır (42). Kortikal infarkta komşu leptomeninkslerde kontrast tutulumu akut dönemde ortaya çıkar ve olguların yaklaşık üçte birinde görülür. Serebral

infarktın akut döneminde kontrast madde kullanılmasının yerini günümüzde difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme almıştır. Ancak konvansiyonel MR sekanslarında kontrast kullanımı subakut infarkt tanısında hala önemli bir yere sahiptir. Giral parenkimal kontrastlanma tipik olarak infarkt sonrası 1. haftanın sonunda kitle etkisinin azalmasıyla birlikte başlar ve yaklaşık 6-8 hafta devam eder. Kontrastlanma ve kitle etkisi arasında izlenen bu uyumsuzluk aslında oldukça kullanışlı bir radyolojik işarettir. Belirgin kontrastlanma gösteren ve anlamlı kitle etkisi olan bir lezyon serebral infarkt tanısından uzaklaşmamızı sağlayacaktır. Subakut dönemde T2 ağırlıklı imajda başlangıçtan bu yana olan gri cevherdeki hiperintens görünümde minimal değişiklik olurken akut dönemde izlenmeyen beyaz cevher sinyal intensite değişiklikleri artık izlenmektedir. Yaklaşık %20 vakada T1 ağırlıklı imajda hiperintens görünüm izlenmekte olup hemorajik komponente işaret etmektedir (33).

Serebral infarktın kronik dönemi kan beyin bariyerinin bütünlüğünün sağlandığı, ödemin ortadan kalktığı, nekrotik dokunun rezorbsiyonunun neredeyse tamamlandığı dönemdir. Geniş infarktlarda bu döneme ulaşması daha fazla zaman almakla birlikte yaklaşık 6 haftada tamamlanmaktadır. Kronik dönemde MRG'de akut dönemde izlenen alandan daha küçük ve iyi sınırlı bir alanda sinyal intensite değişikliği izlenmektedir. Selüler elemanlarda kayıp ve fokal atrofi alanı mevcuttur, sulkuslarda genişleme ve ventriküler genişleme mevcuttur, kontrast tutulumu izlenmemektedir. Geniş infarkt alanlarında rezidüel dokuda kistik kavitasyon gelişimi ve su içeriğinin artımına bağlı artmış sinyal intensitesi izlenirken, çok küçük infarkt alanları MRG ile izlenmeyebilir ve eski atağa sadece atrofi bulguları işaret eder. Kronik infarktlara sekonder Wallerian dejenerasyon gelişebilir. Proksimal nöron ve/veya akson hasarına sekonder distal akson ve myelin kılıflarının dejenerasyonuna Wallerian dejenerasyon denilmektedir. İnfarkt gelişiminden 5-12 hafta sonra piramidal traktus boyunca T2 sinyal artışı görülür, 8-12 ay içinde de ipsilateral beyin sapı atrofi gelişir (33).

FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) sekansı beyin-omurilik sıvısı (BOS) sinyalini baskılamaktadır ve güçlü bir T2 ağırlıklı sekans özelliğindedir. FLAIR ekansı BOS ile dolu boşluklar olan ventriküler sistem ve kortikal sulkuslara komşu yapılardaki patolojileri saptamada yardımcıdır. T2 ağırlıklı sekansa kıyasla periventriküler alan ve kortikal yerleşimli iskemik lezyonları saptamada FLAIR sekansı daha duyarlı bulunmuştur. Akut ve subakut dönemde FLAIR sekansı ile T2 ağırlıklı hızlı SE sekanstan daha fazla sayıda infarkt saptanabilmektedir ancak difüzyon ağırlıklı MRG'den daha az duyarlıdır (46). FLAIR sekansı ile oklüde vasküler yapı ya da yavaş akım hiperintens olarak izlenmektedir. Bu sekansın T2

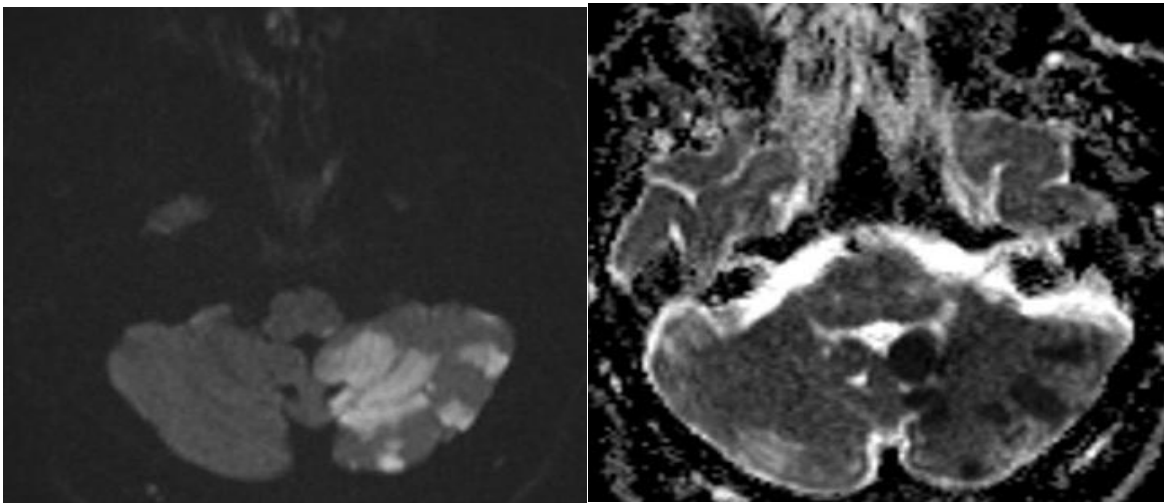
ağırlıklı sekans ile karşılaştırıldığında limitasyonu hipointens izlenen akut hemorajiye spesifitesinin olmamasıdır; su içerikli kistik lezyonlar ile karışabilir (33).

2.6.2.3 Difüzyon Ağırlıklı MRG

Difüzyon ağırlıklı MRG moleküllerin rutin olarak yaptığı gelişigüzel (brownian) harekete dayanır. (43) Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilir (44). Difüzyon iki çevre arasındaki konsantrasyon farkından kaynaklanmaktadır. Hücre membranları arasında taşınan maddenin büyüklüğünü göstermekte 'diffusion coefficient-D' olarak bilinen değer kullanılmaktadır. Biyolojik sistemlerin perfüzyonlarının sürekli olması dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir (45,46). Moleküller üzerine bir gradient uygulandığında difüzyon spin eko amplitüdünde azalmaya yol açar. Normal spin eko (SE) sekanslarda moleküllerin difüzyonları görüntülenemez. Difüzyon hareketlerini görüntülemek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler gereklidir. Bunun için SE sekansında 180 derece radyofrekans pulsu göndermeden önce ve sonra güçlü gradientler uygulanır (44). Bu şekilde elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradientin gücü (b değeri) ve uygulama süresi belirler. Difüzyon ağırlıklı görüntü elde etmek için uygulanan yüksek amplitüdü gradientler kısa süreli uygulanmalıdır (44).

ADC (apparent diffusion coefficient) biyolojik yapılarda difüzyon katsayısı yerine kullanılan bir deyimdir. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdaki farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere bağlıdır. Su molekülünün hareketi ölçülerek, dokuların ADC haritası oluşturulabilir (47).

Resim 2: Akut serebellar infarkt difüzyon MR görünümü



Difüzyon iki şekilde gerçekleşir: izotropik ve anizotropik. İzotropik difüzyonda moleküllerin hareketleri her yöne doğrudur. İzotropik difüzyon mikroyapıları rasgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen ortamlarda gerçekleşir. Mikroyapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir ve bu anizotropik difüzyondur.

Difüzyon ağırlıklı MRG'de temel sekans spin eko'dur. Konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar SE T2 sekansının kullanılmasıyla inceleme zamanı kısalmış ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılmıştır (48). Ekoplanar SE T2 sekansına birbirine eşit büyüklükte ama ters yönde iki gradient eklenir. Birinci gradient faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradient ise hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonların T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; çünkü protonların bir kısmı ortamı terk etmiş ikinci gradiente maruz kalmamıştır. Bu protonlarda başlangıçtaki T2 sinyalinde difüzyon katsayısı ile orantılı bir şekilde azalma olur (47). Difüzyon ağırlıklı MRG'de hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz olan protonlar T2 sinyalleri fazla değişmediği için yüksek sinyallidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar.

Difüzyon tekniklerinde, molekül hareketinin duyarlılığı b değeri ile belirlenir. B değeri gradientin gücü ve süresini yansıtan sn/mm² birimine sahip bir parametredir. Yüksek kaliteli görüntüleme b değeri yüksek olmalıdır (b=1000 sn/mm² gibi). Yüksek b değeri için uzun süreli ve uzun zaman aralıklı gradientler kullanılmalıdır. ADC değeri yüksek olan dokularda gradient pulsları arasında hareket eden protonların sayısı fazladır. Bu nedenle protonlarda toplanan sinyalin şiddeti az olacağından sinyal kaybı belirgindir. ADC değeri düşük olan dokularda ise sürekli hareket eden proton sayısı az olduğu için görüntüdeki sinyal kaybı daha azdır. Dokuların dizilim yönüne bağlı olarak difüzyonun yönü ve hızı farklılaşır. Ölçüm eksenine paralel doğrultuda seyreden liflerde difüzyon hızlıdır (düşük sinyal), ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızının değişmesine difüzyonal anizotropi denir ve dokunun yapısı hakkında bilgi vermesi açısından faydalıdır. Difüzyon ağırlıklı MRG'de kontrastı oluşturan faktörler difüzyonun yönü, hızı ve T2 sinyalidir (44,45).

Trace Difüzyon Görüntüleme: Difüzyon vektörünün x, y ve z eksenlerindeki izdüşümleri hesaplanarak elde olunan görüntüye trace difüzyon ağırlıklı MRG denir. Bunun

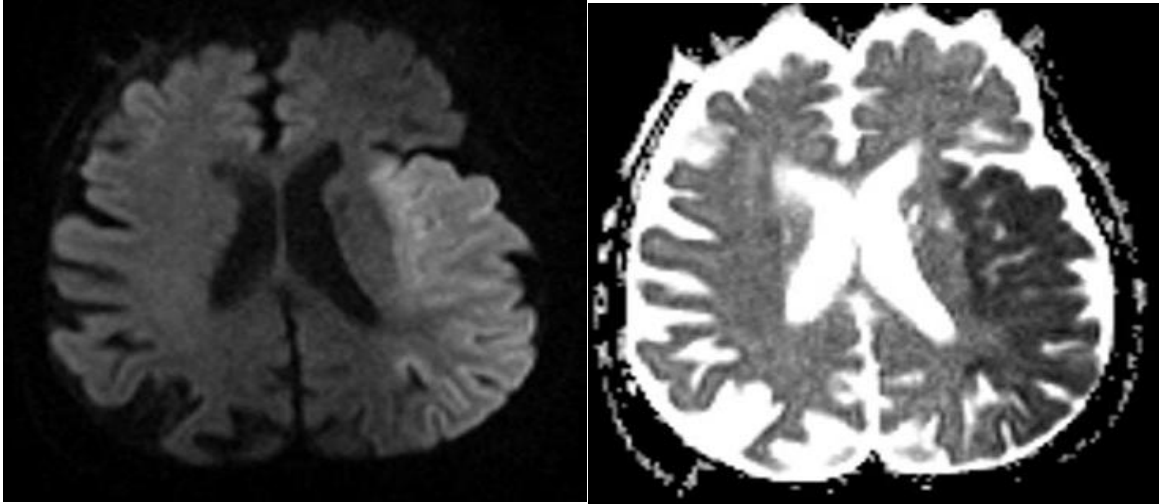
için x, y, z düzlemlerindeki vektörlerin çarpımının küp kökü alınır. Bu şekilde elde edilen difüzyon ağırlıklı MRG'de yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkar. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinylidir. B değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2 etkisine bağımlılık azalır (49). Pratikte 800-1000sn/ mm²'lik b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar (50-51).

T2 parlaması (T2 shine-trough): Difüzyon ağırlıklı MRG'de kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak difüzyon ağırlıklı MRG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinylidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile difüzyon ağırlıklı MRG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder (52,53).

ADC Haritası: T2 parlaklaşma sorununu önlemek için difüzyon ağırlıklı MRG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldırtan matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon=düşük ADC değeri=düşük sinyal, hızlı difüzyon=yüksek ADC değeri=yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritasındaki değerler difüzyon ağırlıklı MRG'dekininki tam tersidir. Klinik uygulamada difüzyon ağırlıklı MRG, ekoplanar (EP) T2 ve ADC haritası ile birlikte yorumlanmalıdır. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin en önemli ve en sık kullanım alanı iskemik inme görüntülemesidir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içerisinde tüm sekanslar normal iken ADC değerlerinde belirgin düşme olduğu saptanmıştır (54). İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100'e yakın olduğu bildirilmektedir. İnsan çalışmalarında difüzyon ağırlıklı MRG, duyarlılık ve özgüllüğü %100'e yakın olan ve invaziv işlem gerektirmeyen bir teknik olarak tanımlanmaktadır (55). Difüzyondaki azalmanın intra ve ekstraselüler mesafedeki sıvı dengesinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. İskemi sonrası hücre içine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem) (56), intraselüler kompartmanın hacmi artarken ekstraselüler kompartmanın hacmi azalır. Ekstraselüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır, yani difüzyon kısıtlanır. İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzüşmesi sonucu ekstraselüler mesafe genişler, dolayısı ile su moleküllerinin hareketi kolaylaşır yani difüzyon artar. Serebral iskeminin başlangıcından sonraki bir ya da iki hafta içerisinde infarkta uğramış alanda ADC değerlerinin normal doku ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde azalmış olduğu görülür. (%25-40) (57). İnfarkt yaşlandıkça infarkt alanı içerisinde düşük olan ADC değerinde değişiklikler

görölmeye başlar. Lezyon T2 ağırlıklı görüntülerde homojen olsa bile bazı alanlarda normal dokuya göre düşük ADC değerleri gözlenirken bazı alanlarda yüksek ADC değerleri gözlenir (58). T2 ağırlıklı MR görüntülerinde bu doku içerisinde infarktı temsil eden anormal sinyal intensitesi görülüyor olsa bile inme başlangıcından sonraki 7-14 gün sonra ADC değerleri normale dönmeye başlar (59). Bu fenomen psödonormalizasyon olarak adlandırılır. Bu, zamanla infarktın progresyonuna rağmen normal ADC değerlerinin görülebildiğini ifade etmektedir. ADC değerlerinin normalizasyonuna kadar geçen süre infarktan infarkta değişir. Bu değişkenlik iskemik olayın süresine, reperfüzyon hızına ve kollateral bölgesel kan akımının yeterli olup olmadığına bağlıdır (60). İnfarkt başlangıcından 7-14 gün sonra normalden yüksek ADC değerlerine geçiş başlar. Geç subakut ve kronik fazda su mobilitesinin daha yüksek olduğu ansefalomalazi ve gliosis geliştikçe ADC değerleri daha da artar (58). İnfarkt alanı içerisindeki farklı bölgeler, bu alanların ADC değerlerinin farklı hızda değişmesi nedeniyle heterojen olabilir (59).

Resim 3: Akut iskemik inmenin difüzyon MR görünümü



İskemik hasardan hemen sonra ADC azalmaya başlar. 1-4. günler arasında ADC' deki azalma maksimum olup %30-60'ı bulabilir. 5-10. günler arasında ADC azalması ilk günlerdekine göre daha hafiftir. Onuncu günden sonra ADC normal değere yaklaşır. 1. aydan sonra ise normalden yüksektir (53).

2.6.2.4 Akut Serebral İskeminin Zamanla Evolüsyonu:

Hayvanlarda vasküler oklüzyon sonrası akut iskemiye eşlik eden difüzyonda kısıtlanma 10 dakika ila 2 saat arasında ortaya çıkmaktadır (61). Bu zamanda ölçülen ADC değerleri normal dokudan %16-68 daha düşük bulunmuştur. Hayvanlarda ADC değerlerinin psödonormalizasyonu yaklaşık 2 günde olmakta daha sonra yükselmektedir. Erişkin

insanlarda ise bu zamanlar daha uzundur. Bir çalışmada iktustan 30 dakika sonra difüzyon kısıtlanması tespit edilmiştir (62). ADC değeri düşmeye başlamış ve en düşük seviyeye 8-32 saatte ulaşmıştır. ADC değerindeki belirgin düşüş 3-5 gün sürmüştür. Bu difüzyondaki azalma difüzyon ağırlıklı MRG'de belirgin hiperintens, ADC görüntülerde hipointenstir. ADC değeri normal seviyesine 1-4 haftada gelmektedir. Bu en çok sitotoksik ödemin devam ettiğini yansıtmaktadır (difüzyonda azalma eşlik etmektedir). Daha sonra vazojenik ödem gelişir ve hücre membranında bozulma meydana gelir Ekstraselüler sıvı artar (difüzyonda artma eşlik eder). Bu noktada infarkt sıklıkla difüzyon ağırlıklı MRG'de T2 komponentine bağlı olarak hafif hiperintens, ADC görüntülerde ise izointenstir. Bundan sonra ise ekstraselüler sıvının daha da artmasıyla, dokuda kavitasyon ve gliosis gelişmesiyle birlikte difüzyonda artma meydana gelecektir. Ancak zaman süreci her zaman alışageldiği gibi ilerlememektedir. Erken reperfüzyon ile birlikte psödonormalizasyon çok daha erken olabilir (akut iskeminin başlangıcından 3 saat içerisinde intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü verilen hastalarda 1-2 gün kadar erken dönemde) (63). Nagesh ve arkadaşları çalışmalarında iskemik lezyonun ortalama ADC değerinde 10 saat içerisinde düşme saptamışlardır. İskemik bölgede düşük, psödonormal ve yüksek ADC değerleri içeren farklı zonlar bulunduğunu ve bunun infarkta karşı farklı doku evolüsyon hızlarından kaynaklandığını ortaya koymuşlardır. Bu varyasyonlara rağmen insanlarda ADC değerinde başlangıçtaki düşme neredeyse her zaman infarkta sonuçlanır (62).

2.6.2.5 Akut Serebral İskemi Evolusyonunun Değerlendirilmesinde Difüzyon ve Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme:

İki tekniğin kombine kullanımı her birinin tek başına sağlayacağı bilgiden daha fazlasını vermektedir. Arteriyel oklüzyon ile birlikte beyinde izlenen difüzyon ve perfüzyon kısıtlaması ölü dokuyu temsil etmektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde iskemik lezyonların çoğunluğu hacimsel artış gösterir ve maksimum hacime 2-3 günde ulaşmaktadır (62).

Difüzyon ve perfüzyon görüntüleme yapılan akut iskemik inme hastalar sıklıkla tanımlanmış 3 paternden birini gösterirler. Bu 3 patern: 1. Difüzyon ağırlıklı MRG'de izlenen lezyon perfüzyon görüntülemelerde izlenen aynı lezyondan küçük olabilir, 2. Difüzyon ağırlıklı MRG'de izlenen lezyon perfüzyon görüntülemesindeki lezyon ile eşit büyüklükte ya da ondan daha büyüktür 3. Difüzyon ağırlıklı MRG'de izlenen lezyon perfüzyon görüntülemelerde izlenmemektedir. Büyük damar infarktlarında (örneğin orta serebral arter proksimal kesimi)

perfüzyon görüntülemeledeki lezyon difüzyon ağırlıklı MRG'dekinden büyüktür. Normal difüzyon, kısıtlı perfüzyon izlenen periferik bölge erken reperfüze olmadıkça infarkta progrese olacaktır. Akut aşamada difüzyon ağırlıklı MRG ve perfüzyon görüntülemenin kombine kullanımı iskemik penumbra veya infarkt için riskli alanı ortaya koymaktadır (62). Küçük damar infarktında (perforan dal infarktları veya distal orta serebral arter infarktları) difüzyon ağırlıklı MRG ve perfüzyon görüntülemelede başlangıç lezyon hacimleri benzerdir ve difüzyon ağırlıklı MRG'de lezyon hacimi zamanla çok az artar. Erken reperfüzyonda ise lezyon boyutu difüzyon ağırlıklı MRG'de perfüzyon görüntülemeye göre büyüktür veya difüzyon ağırlıklı MRG'de izlenen lezyon perfüzyon görüntülemelede izlenmemektedir.

Hayvan deneylerinde orta serebral arter okluzyonundan sonra nöroprotektif ajanlar ile tedaviden sonra seri difüzyon görüntülemelede infarkt haciminde beklenen artışta azalma izlenmektedir. Bu etki insanlarda inandırıcı bir biçimde gösterilememiştir. (62)

2.6.2.6. Serebral İskemide Difüzyon Ağırlıklı MRG'nin Güvenilirliği:

Konvansiyonel BT ve MRG ile serebral infarkt erken dönemde saptanamaz. BT'de hipoatenüasyonun, MRG'de T2 ağırlıklı imajda hiperintens görünümün saptanabilmesi için doku su içeriğinde belirgin artışa ihtiyaç vardır. Serebral iskele başlangıcından ilk 6 saat içerisinde sensitivite BT için %38-45 iken MRG için %18-46' dır (64). Diğer bir çalışmada ilk 24 saatte görüntülemelede sensitivite BT için %58, MRG için %82 bulunmuştur (36). Difüzyon ağırlıklı MRG'nin hiperakut ve akut infarkt için sensitivitesi %88-100, spesifitesi %86-100'dür. (65) Azalmış difüzyon gösteren bir lezyon irreversible infarkt ile güçlü bir şekilde korelasyon gösterir. Difüzyon kısıtlaması olmayan inme benzeri akut nörolojik defisiti bulunan hastalarda durum sıklıkla geçici iskemik atak, periferik vertigo, migren, nöbet, intraserebral hemoraji, demans, fonksiyonel bozukluklar, amiloid anjiyopati, metabolik bozukluklardır (66).

T2 ağırlıklı sekans ile %69 hastada akut-kronik beyaz cevher iskemik lezyon ayrımı yapılamayan bir çalışmada difüzyon ağırlıklı MRG'nin akut subkortikal infarkt saptamadaki sensitivitesi %94.9, spesifitesi %94.1 bulunmuştur (68). Beyin sapı ve derin gri cevher yerleşimli çok küçük laküner infarktı olan bazı hastalarda difüzyon ağırlıklı MRG'de yanlış-negatiflik yayınlanmıştır (67). Bu lezyonların bir kısmı takip difüzyon görüntülemelede görülmüştür, geri kalanı ise klinik olarak düşünülmüştür. Yanlış-negatif difüzyon ağırlıklı MRG ayrıca düşük perfüzyon alanlarında (artmış ortalama geçiş zamanı ve düşük bölgesel serebral kan akımı) izlenmektedir ve bu alanlar takip difüzyon ağırlıklı MRG'lerde

hiperintens olarak izlenmektedir. Bir başka deyişle bu hastalarda başlangıçta iskemik ancak canlı doku alanları bulunmakta iken bu alanlar daha sonra infarkta progrese olmaktadır. Bu bulgular erken difüzyon ağırlıklı MRG'si normal olan ancak inme benzeri nörolojik defisiti devam eden hastalarda erken dönemde takip difüzyon ağırlıklı MRG'nin önemini vurgulamaktadır (69).

2.6.2.7 Difüzyon Ağırlıklı MRG'nin Diğer Kullanım Alanları İskemik İnmeyi Taklit eden diğer klinik durumlar:

Bunlar Difüzyon ağırlıklı MRG'de lezyon oluşturmayan non iskemik lezyonlar ve konvansiyonel MRG sekanslarında akut infarktı taklit eden vazojenik ödem sendromlarıdır. Potansiyel reversibl vazojenik ödem sendromları eklampsi, hipertansif ensefalopati, siklosporin toksisitesi, posterior lökoensefalopatiler, venöz tromboz, HIV ensefalopati ve karotid endarterektomi sonrası hiperperfüzyon sendromudur. Konvansiyonel MRG ile vazojenik ödem akut infarktın eşlik ettiği sitotoksik ödemden ayrılamaz. Sitotoksik ödemde T2 ağırlıklı görüntülemelerde gri ve/veya beyaz cevherde yüksek sinyal intensitesi oluşacaktır. Vazojenik ödemde T2 ağırlıklı görüntülemelerde beyaz cevherde yüksek sinyal olur ancak hiperintensite komşu gri cevherde kapsayabilir. Difüzyon ağırlıklı MRG ile sitotoksik ve vazojenik ödem güvenli bir şekilde ayrılmaktadır. Difüzyon Ağırlıklı MRG'de sitotoksik ödemde difüzyonda kısıtlanma izlenirken vazojenik ödemde difüzyonda artma olacaktır (69).

Kitleler

a) **Ekstraaksiyel kitleler:** Konvansiyonel MRG sekansları ile epidermoid tümörler araknoid kistlerden ayrılamamaktadır. Her iki lezyonda T1 ağırlıklı sekanslarda beyin parankimine göre belirgin hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda belirgin hiperintens izlenmektedir. Epidermoid tümörler solid kitleler olup ADC değerleri gri cevherin ADC değerlerine benzerken, beyin-omurilik sıvısının (BOS), ADC değerlerinden düşüktür (69). Difüzyon ağırlıklı MRG'de epidermoid tümörler T2 ve difüzyon etkisinin kombine etkisi ile BOS ve beyin dokusu ile karşılaştırıldığında belirgin hiperintensdir. Araknoid kistler sıvı ile dolu olup çok yüksek ADC değerlerine sahiptir ve difüzyon ağırlıklı MRG'de BOS'a benzer görünümde dirler (70).

b) **İntraaksiyel Kitleler:** Tümör ve ödem normal beyin dokusuna göre daha yüksek ADC değerine sahiptir, santral nekroz ise tümör, ödem ve normal beyin dokusundan daha yüksek ADC değerine sahiptir (71).

Intrakranial Enfeksiyonlar

a) **Pyojenik Enfeksiyon:** Abse kavitesi ve ampiyem difüzyon ağırlıklı MRG'de belirgin hiperintensdir. Abse kavitesinin normal beyin dokusuna sinyal intensite oranı 2.5- 6.9 arasında iken ADC oranları 0.36-0.46 arasındadır (72). Rölatif difüzyon kısıtlanması daha çok pü nün yüksek viskozite ve selüleritesinden kaynaklanmaktadır. Konvansiyonel MRG sekanslarında intrakranial abse ve intrakranial neoplazmların benzer görünüm özelliklerine karşın difüzyon ağırlıklı MRG'de abse kavitesinin sinyal intensitesi nekrotik tümöre göre daha yüksek, ADC oranları daha düşüktür (71). Bakteriyel menenjit subdural efüzyon veya subdural ampiyem ile komplike olabilir ve bu ikisini konvansiyonel MRG ile ayırt etmek güçtür. Ampiyem difüzyon ağırlıklı MRG'de hiperintensdir ve kısıtlanmış ADC değerlerine sahiptir, steril efüzyon ise hipointensdir ve ADC değerleri BOS ile benzerdir. Bu yüzden menenjite eşlik eden ekstraaksiyel sıvı koleksiyonlarında tedaviye (drenaj veya konservatif yaklaşım) karar vermede difüzyon ağırlıklı MRG önemlidir.

b) **Herpes Ensefalit:** Herpes ensefalit lezyonları difüzyon ağırlıklı MRG'de belirgin hiperintensite ile karakterize olup bu lezyonların normal beyin parankimine ADC oranları 0.48-0.66 arasındadır. Kısıtlanmış difüzyon nekroza giden dokudaki sitotoksik ödem ile açıklanmaktadır. Difüzyon ağırlıklı MRG herpes ensefalitini, infiltratif temporal lob tümörlerinden ayırmada yardımcıdır. Herpes lezyonlarında ADC değerleri düşük iken birçok tümörde ADC değerleri yükselmiştir veya normal sınırlardadır (68).

c) **Creutzfeld Jakob Hastalığı:** Creutzfeld Jakob hastalığında difüzyon ağırlıklı MRG'de korteks ve bazal ganglionlarda hiperintens lezyonlar izlenir. Konvansiyonel MRG görüntüleri ile bu hastaların %21'inde anormallik saptanmamıştır (73). Lezyonlarda ADC değerleri düşüktür; bu bulgu, spongiform değişiklik, nöronal kayıp ve gliozise bağlıdır (73).

Travma

Difüzyon ağırlıklı MRG travmatik yaralanmaların uzanımının değerlendirilmesinde, irreversible hasarın derecesinin belirlenmesinde (düşük ADC değeri gösteren lezyonların sayısı sitotoksik ödemi göstermektedir) ve uzun dönem prognozunu değerlendirilmesinde önemlidir (66).

Hemoraji

Difüzyon ağırlıklı MRG'de hemorajinin görünümü oldukça komplekstir ve farklı hemorajik ürünlerin miktarı ve kullanılan puls sekansında dahil olmak üzere bir çok faktör etkilidir. Oksihemoglobin difüzyon ağırlıklı MRG'de hiperintensite ve normal beyin dokusundan düşük ADC değerine sahiptir, bu kırmızı kan hücresi içerisinde su hareketinin rölatif kısıtlılığını göstermektedir (74). Ekstraselüler methemoglobin normal beyin dokusundan daha yüksek ADC değerine sahiptir ve bu da ekstraselüler mesafede suyun hareketinin arttığını göstermektedir. Ekstraselüler methemoglobin ile birlikte sıvının T2 komponentinde uzama difüzyon ağırlıklı MRG'de hiperintensite ile sonuçlanmaktadır. Deoksihemoglobin, intraselüler methemoglobin ve hemosiderin içeren hemoraji manyetik duyarlılık etkisine sekonder difüzyon ağırlıklı MRG'de hipointensite. Bu ürünler nedeniyle T2 ağırlıklı sekansda sinyal intensitesi çok düşüktür ve ADC değeri doğru bir şekilde ölçülememektedir.

Demyelinasyon:

a) Multiple Skleroz: Deneysel alerjik ensefalomyelit oluşturulan hayvanlarda (multiple skleroz modeli) ve multiple sklerozlu insanlarda çoğu plak artmış difüzyon göstermektedir. İnsanlarda akut plaklar kronik plaklara kıyasla belirgin yüksek ADC değerlerine sahiptir. Difüzyonda artma akut dönemde ödeme sekonder ekstraselüler mesafenin artmasına ve demyelinasyona bağlı iken kronik dönemde aksonal kayıp ve gliozise bağlıdır. Nadir durumlarda akut plaklarda difüzyonda kısıtlanma vardır. Bu artmış inflamatuvar selüler infiltrasyon ve minimal ekstraselüler ödem nedeniyledir. Normal görünen beyaz cevherde hafif ADC yüksekliği vardır (75).

b) Akut dissemine ensefalomyelit: Akut dissemine ensefalomyelit lezyonları demyelinasyon ve artmış ekstraselüler sıvıya sekonder normal beyaz cevhere göre artmış ADC değerlerine sahiptir. Difüzyon ağırlıklı MRG ile multiple skleroz ile akut dissemine ensefalomyelit ayrımı yapılamaz çünkü her ikisinde de artmış difüzyon izlenmektedir (64).

2.6.2.8 Manyetik Rezonans Spektroskopi

Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) iskemik inmeninde dahil olduğu bir çok hastalıkta beyindeki biyokimyasal işaretleri değerlendirebilen non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. İskemik inmede en sık ölçülen kimyasallardan anaerobik metabolizma ürünü olan Laktat iskemik inme için güçlü bir belirteçtir ve laktat yüksekliği inmenin kronik fazında da

devam etmektedir. N-asetil aspartat ise nöronal bütünlüğün bir değeri olup inmenin akut fazında konsantrasyonu düşer ve bu düşüş subakut dönemde de sürebilir. Kolin lipidlerde bulunan bir maddedir ve glioziste artar. Akut iskemik inmede kolin düzeylerinde düşme veya yükselme olabilir. İlk MRS sonuçları akut iskemik inmede düşük ADC değeri olan bölgelerde belirgin metabolik değişkenlik olduğunu göstermektedir. Bu reversible difüzyon ağırlıklı MRG fenomeninin biyokimyasal bağlantısı olabilir (76). Penumbradaki dokunun canlılığı bu alandaki laktat konsantrasyonu ile değerlendirilebilir (78). MRS ile ayrıca iskemik inmenin prognozu öngörülebilir (77).

2.6.3 Laboratuvar

Nörotoksisite ve oksidatif stres biyomarkırlarının serebral iskeminin değerlendirilmesinde gerekli olabileceği öne sürüldü.

2.6.3.1 Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)

İskemik inmenin erken fazında hastalığı tanımlayacak biyomarkırlar çalışılmıştır (79). Kafa içi kanama belirteci olan biyomarkır verileri çok nadirdir ve genelde glial hücrelerden daha çok salınan GFAP gibi proteinleri içerir (80).

GFAP astroglial hücrelerden salınan, 50 kDa ağırlığında intraselüler bir proteindir yapı ve hücre göçünden sorumlu filament yapıda beyin dokusuna spesifik bir proteindir. Fizyolojik koşullar altında GFAP hücrelerden salgılanmaz ve sağlıklı bireylerde plazmada saptanmaz (81).

Yapılan çalışmalarda GFAP'ın akut intraserebral kanamada hızlı salındığı ama akut fazı geçen geç iskemik inmede de salındığı ortaya konulmuştur. Bu gecikmiş salınım iskemik inmede histopatolojik olarak hücre nekrozu ve ölümünün intraserebral kanamadan daha kademeli olmasından kaynaklanır. GFAP bu yüzden akut stroke düşündüren bulguları olan hastalarda intraserebral kanamayı belirlemede biyomarkır olabilir (82).

2.6.3.2 Heparin Binding Protein (HBP)

HBP antimikrobiyal bir protein olup nötrofil granülleri içinde yer almaktadır. Kendisi güçlü bir inflamatuvar bir protein olup birçok inflamatuvar süreçte rol alabilir.

19.kromozomun kısa kolundan sentezlenen bu protein, serin proteaz gen ailesinden olup aktif serin ve histidin kısımları değiştirilmiş olduğundan gerçek bir serin proteaz değildir. HBP monositler ve T-hücrelerinin, vasküler geçirgenliği ve kemotaksis indüksiyonu gibi pro-enflamatuar etkileri, olan çok fonksiyonlu bir proteindir. HBP'in yüksek plazma seviyeleri, hastanın dolaşım kollapsı ile sepsis gelişiminin riskinin yüksek olduğunu gösterir (83).

Doku hasarı ve enfeksiyonun her tipine cevap olarak vücudumuz bu hasarı düzeltmek için çeşitli mekanizmaları devreye sokar. HBP'nin uyarılara karşı duyarlılığı, sentez hızı, serum konsantrasyonu ve katabolizması farklılık gösterebilir. Akut olaylarda serum düzeylerindeki artışlar genellikle inflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken; kronik inflamasyonlarda sentezde baskılanma veya tüketimde artışa bağlı olarak değişen dengeler oluşabilir ve oluşan cevabı ve yaygınlığını tam olarak yansıtmayabilir. HBP sepsis, akut respiratuar distres sendromu, travma hastalarında çalışılmasına rağmen serebrovasküler hastalık popülasyonunda yapılmış bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır (84).

2.6.3.3 Troponin I (TR-I)

TR-I, TNNI3 geninden sentezlenen bir proteindir ve troponin kompleksinin bir parçasıdır. Troponin allosterik olarak tropomiyozini düzenler. Normal olarak tropomiyozin miyozinin aktine bağlanmasını engeller. Kalsiyuma bağlanan troponin C, tüm troponin kompleks proteininin şeklinin değişmesine ve TR-I'nın yer değiştirmesine yol açar. Böylece troponin T de tropomiyozinin hareketine ve aktinin miyozine bağlanma yerinin açılmasına sebep olur. troponin I daki 'I' harfi ise İngilizcedeki inhibition kelimesinin baş harfinden esinlenerek verilmiştir (85).

Literatürde yapılan çalışmalarda artmış kardiyak TR-I seviyesi hastaneye yatmış serebrovasküler hastalıklı hastaların artmış mortalite ile ilişkili olduğunu tespit etmişler. Yine aynı çalışmada artmış TR-I seviyelerinin hastaların nörolojik fonksiyonlarının geri dönüşünün azlığı ile ilişkili bulunmuş (86). Özellikle iskemik inme hastalarında artmış TR-I seviyeleri intraserebral kanmalı hastalardakine göre 7 kattan daha fazla oranda (16,3-2,3) mortalite ile ilişkili bulunmuş (87).

2.6.3.4 NR-2 peptidi

Son zamanlarda mikrovasküler yapıların yüzeyinde bulunan N-methyl-D-aspartate (NMDA) eksitator reseptörlerinin vazokonstriksiyon/vazodilatasyon ve göze çarpmayan

nörovasküler disfonksiyonları regüle ettiği gösterildi. NR-2 peptidi de akut serebral iskemi için bir plazma biyomarkırı olarak tanımlandı. İskemik kaskadın akut fazında, glutamatu regüle eden eksitotoksik NMDA reseptörlerinin özellikle serebral mikrovasküler yapıların endotel hücrelerinden masif salınımı tespit edildi. NR-2 subünitesinin N-terminal parçaları serin-proteazlar tarafından hızlıca bölünüp dolaşıma salınmıyor ve yaklaşık 5kD moleküler ağırlığa sahip NR2 peptid parçaları olarak tespit edilebiliyor. (88,89)

2.7 Akut İskemik İnme Tedavisi

2.7.1 Rekanalizasyon

Rekanalizasyon tedavisi intravenöz trombolitik ajanlar, intra-arteriyel trombolitik ajanlar veya intra-arteriyel mekanik tromboliz yöntemleri ile tıkalı damarın açılmasına yönelik tedavileri kapsar.

a.İntra-Venöz (İV) Tromboliz: Çalışmanın içeriği gereği intravenöz tromboliz ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

b. İntra-Arteryel Tromboliz: Trombolitik ajanın direkt hedefe (tıkalı arter bölgesine) ve trombüsün içine verilebilmesini mümkün kılar. “Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)” çalışmasında, anjiyografi ile OSA’da tıkanıklık gösterilmiş olan hastalarda intra-arteriyel olarak mikrokateterden verilen pro-ürokinazın %66 oranında rekanalizasyon sağladığı ve 90 günlük iyi prognoz oranında plaseboya göre anlamlı derecede artış sağladığı gösterilmiştir (90). İV ve intra-arteriyel tedavinin kombine uygulandığı Emergency Management of Stroke (EMS), the Interventional Management of Stroke (IMS) I ve II çalışmalarında kombine intra-venöz ve intra-arteriyel tedavinin güvenli ve etkili olabileceği gösterilmiştir (91). Bu tedavi için donanımlı merkezlere, ekiplere ihtiyaç vardır ve FDA tarafından henüz onaylanmamıştır. Bu tedavinin olumlu tarafı, inme sonrası 3- 6. saatler arasında gelen hastalar için bir fırsat olmasıdır (91).

c. İntra-Arteryel Mekanik Tromboliz: Özellikle distal karotis T oklüzyonu, proksimal OSA oklüzyonu gibi pıhtı yükünün fazla olduğu vakalarda intra-venöz trombolitik tedavi ile rekanalizasyon oranı düşüktür. Özellikle İV tedaviye dirençli ve farmakolojik tromboliz için kontrendike vakalarda mekanik trombektomi stratejileri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden ilki; pıhtının, mikrokateter, balon anjiyoplasti, lazer ve ya ultrasonografi dalgaları ile damar içinde fragmente edilmesi olan tromboreksis, ikincisi; tıkaçıcı trombüsün cihazlar yardımı ile dışarı alınmasını hedefleyen endovasküler trombektomidir (92). Son

olarak, geri çekilebilen stent sistemlerinin kullanıldığı mekanik yaklaşımlarda %90'a yakın rekanalizasyon oranı elde edilmiştir (90). Şu an için randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmedikleri için, seçilmiş vakalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaları gerekmektedir (92).

2.7.2 Erken Sekonder Profilaksi

Amaç; emboli tekrarını engellemek, stabil olmayan intra-arteryel tromboza bağlı inmelerde pıhtı ilerlemesini sınırlandırmak ve kısmi tıkanıklıklarda lümen açıklığını devam ettirmektir. İV rt-PA sonrası ilk 24 saat kullanılmaları kontrendikedir (92).

a. Antikoagulan Tedavi: Kardiyoembolizme sekonder inme geliştiği düşünülen ve kanıtlanan hastalarda antikoagulan tedavi başlanmalıdır (91). AF hastalarında warfarinin inmeyi önlemede plaseboya ve aspirine kıyasla gösterilmiş belirgin üstünlüğü olmasına rağmen, koagülasyon yolundaki farklı faktörlere etki eden yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, apixaban ve rivaroxaban gibi) ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların warfarine kıyasla benzer oranda etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir (93).

Tablo 10: İnmenin nörolojik ve sistemik komplikasyonları.

İnmenin Komplikasyonları
Nörolojik
Beyin ödemi Hidrocefali Konvülsiyon Hemorajik transformasyon Tekrarlayıcı iskemik inme Akut konfüzyonel durum Depresyon
Akciğer
Hava yolu obstrüksiyonu Hipoventilasyon Atelektazi Aspirasyon Pnömoni
Kardiyovasküler
Miyokard infaktusu Kardiyak aritmiler Periferik iskemi Pulmoner ödem Ortostatik hipotansiyon Derin ven trombozu Pulmoner emboli
Beslenme/Metabolik/Gastrointestinal
Stres ülserlerine bağlı gastrointestinal kanama Konstipasyon Gastroparezi

Dehidratasyon Elektrolit imbalansı Beslenme bozukluğu Hiperglisemi
Üriner
İnkontinans Üriner sistem infeksiyonu
Ortopedik/Dermatolojik
Bası yarası Kontraktür Omuz subluksasyonu Düşme ve kırıklar

b. Antiagregan Tedavi: Büyük veya küçük arterlerin aterosklerozuna bağlı inme geçiren hastalarda profilaksi için antiagreganlar kullanılmalıdır. Türkiye’de en sık kullanılan antiagregan ilaçlar aspirin ve klopidogreldir (91). The International Stroke Trial (IST) ve Chinese Acute Stroke Trial (CAST) çalışmalarının birleşik analizlerine göre, akut iskemik inmeli hastalarda, ilk 48 saat içerisinde 160-325 mg aspirin başlanması ile inme mortalite ve morbiditesinde hafif ama anlamlı bir azalma meydana gelmektedir (92).

2.7.3 Nöroproteksiyon

Amaç, iskemik hasardan etkileniş ancak henüz ölmemiş dokuların rekanalizasyon/reperfüzyon elde edilinceye kadar sağ kalımlarının sağlanmasıdır (92). Nöroprotektif ajanların etki mekanizmaları, eksitatör aminoasitlerin postsinaptik reseptörlerinin blokajı, glutamat salınımının inhibisyonu, kalsiyum ve serbest radikallerin etkilerinin azaltılması ve NO oluşumunun inhibisyonudur (94). Henüz yararlılığı kanıtlanmış bir ajan mevcut değildir. Ancak akut dönemde kan basıncı, vücut sıcaklığı, oksijenizasyon ve glisemi kontrolü doğrudan nöroproteksiyon ile ilgilidir ve akut iskemik inme hastalarında çok dikkatli düzenlenmelidir (92).

2.7.4 Komplikasyonlara Yönelik Tedaviler

İnmenin ciddiyeti ile orantılı olarak inme sonrası bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi inme prognozunda önemlidir. Gelişebilecek nörolojik ve sistemik komplikasyonlar tablo 10’ da belirtilmiştir (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tasarımı, Evreni Ve Örneklem Seçimi

Çalışmamıza 01/02/2014 - 01/02/2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisine 18 yaş üstü yetişkinlerden, akut inme semptomlarının başlangıcından 72 saat içinde başvuran, acil serviste değerlendirilmeleri sonucunda akut iskemik inme tanısı alan hastalar çalışma grubu olarak alınmıştır.

Çalışmamıza 01/02/2014 - 01/02/2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisine 18 yaş üstü yetişkinlerden, acil serviste değerlendirilmeleri sonucunda akut iskemik inme tanısı almayan hastalar kontrol grubu olarak alınmıştır.

3.2 Çalışma Grubu Ve Kontrol Grubu Hastaların Değerlendirilmesi

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 07.02.2014 tarih ve 2014/575 sayılı kararı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü 141518022 proje numarası ile onaylanıp, Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri) birimi tıpta uzmanlık tez projesi 141518022 proje numarası ile onaylanarak malzeme temini sağlanarak çalışmaya başlanmıştır.

3.2.1 Çalışma Grubu

Çalışmamıza 01/02/2014 - 01/02/2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisine 18 yaş üstü yetişkinlerden, akut inme semptomlarının başlangıcından 72 saat içinde başvuran, acil serviste değerlendirilmeleri sonucunda akut iskemik inme tanısı alan 101 hasta vaka çalışma grubu olarak alınmıştır.

Çalışmaya katılım onamı alındı. Hastalardan onam alınması mümkün olmadığı durumlarda, hastaların birinci derecede yakınından veya hukuki vasisinden alındı. Onam alınmadığı takdirde hasta çalışma dışında tutuldu.

Akut inme semptomlarıyla acil servise başvuran hastalardan yapılan rutin tetkikler (hemogram, PT, PTT, INR, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT) ve

radyolojik görüntülemeleri (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans) sonuçları ile değerlendirildi.

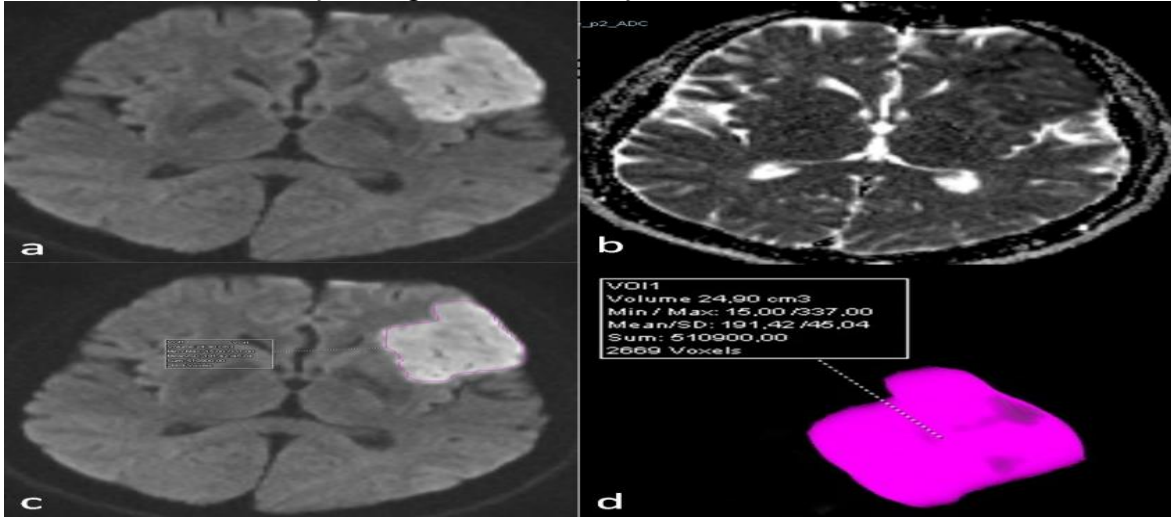
Klinik tespit gerçekleştirilen hastalardan, rutin tetkikler için alınan kan numunesinden arta kalan numune kullanıldı. Çalışmaya alınan hastanın demografik bilgileri hasta yakınından, hastane öncesi yapılan müdahale ve girişimler ise hasta yakını veya 112 ASH Ambulans görevlisinden öğrenildi.

Çalışma zaman aralığı içinde akut inme semptomlarıyla gelen ve acil serviste değerlendirilmeler sonucunda akut iskemik inme tanısı alan her hastadan tablo 8 National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS), tablo 7 Glaskow Koma Skalası(GKS) ile standart nörolojik ve genel medikal değerlendirmeye tabi tutuldu.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi enlil –HIS versiyon 3.0 hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS); hastaların klinik bilgileri, demografik verileri, laboratuvar verileri elde edilmiştir. Radyolojik incelemeler enlil-PACS radyolojik görüntüleme sistemi üzerinden program ölçüm teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

Enlil-PACS sisteminden elde edilen diffüzyon MR görüntülemelerinde volümetrik ölçüm leanorda programı aracılığı ile otomatik ölçümleri yapılmıştır.

Resim 4: Volümetrik ölçüm değerinin elde edilişi



Hastaların hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde yatış süreleri ve mortalite bilgileri açısından takip edildi.

Klinik tespit gerçekleştirilen hastalardan, rutin tetkikler için alınan kan numunesinden arta kalan numune kullanıldı. Kan örnekleri ven ponksiyonu ile sodyum EDTA (Becton Dickinson) içeren vakum tüplerine alındı ve buza konuldu. Her katılımcıdan alınan plazma 5 dakika 4 derecede 3,000 rpm de santrifüjle ayrıldı. Örnek işlenmesi NR-2 peptidin endojen serin proteazlarla tükenmesini önlemek için kan alımından 30 dk içinde tamamlandı. Hemoliz olmuş plazma, hemoglobinle çarpaz reaksiyon vermesinden dolayı çalışma dışı bırakıldı. İşlenmiş örnekler laboratuvara getirilmeden önce çoklu 0,5-mL parçalar halinde -80 derecede depolandı. Örneklerden elde edilen 0,5 mL lik parçalar üreticinin kılavuzuna uygun şekilde Necmettin Erbakan üniversitesi meram tıp fakültesi biyokimya anabilimdalı araştırma laboratuvarında kör bir çalışmacı tarafından NR-2 peptidi analizi yapıldı. Örnek parçası test edilmek için eritilip kullanıldıktan sonra kalan miktar atıldı.

Dışlanma kriterleri:

- Hemorajik inme (beyin kanaması, subaraknoid kanama),
- Vasküler demans,
- Hipertansif ensefalopati,
- Geçici iskemik ataklar (GİA),
- Hamile,
- Emziren bayanlar,
- Hemolizli numune

Bu kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2.1 Kontrol Grubu

Çalışmamıza 01/02/2014 - 01/02/2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servisine 18 yaş üstü yetişkinlerden, acil serviste değerlendirilmeleri sonucunda akut iskemik inme tanısı almayan 57 hasta kontrol çalışma grubu olarak alınmıştır.

Çalışmaya katılım onamı alındı. Hastalardan onam alınması mümkün olmadığı durumlarda, hastaların birinci derecede yakınından veya hukuki vasisinden alındı. Onam alınmadığı takdirde hasta çalışma dışında tutuldu.

Akut inme semptomlarıyla acil servise başvuran hastalardan yapılan rutin tetkikler (hemogram, PT, PTT, INR, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT) ve

radyolojik görüntülemeleri (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans) sonuçları ile değerlendirildi.

Klinik tespit gerçekleştirilen hastalardan, rutin tetkikler için alınan kan numunesinden arta kalan numune kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastanın demografik bilgileri hasta yakınından, hastane öncesi yapılan müdahale ve girişimler ise hasta yakını veya 112 ASH Ambulans görevlisinden öğrenildi.

Çalışma zaman aralığı içinde akut inme semptomlarıyla gelen ve acil serviste değerlendirilmeler sonucunda akut iskemik inme tanısı alan her hastadan tablo 8 National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS), tablo 7 Glaskow Koma Skalası(GKS) ile standart nörolojik ve genel medikal değerlendirmeye tabi tutuldu.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi enlil –HIS versiyon 3.0 hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS); hastaların klinik bilgileri, demografik verileri, laboratuvar verileri elde edilmiştir. Radyolojik incelemeler enlil-PACS radyolojik görüntüleme sistemi üzerinden program ölçüm teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

Klinik tespit gerçekleştirilen hastalardan, rutin tetkikler için alınan kan numunesinden arta kalan numune kullanıldı. Kan örnekleri ven ponksiyonu ile sodium EDTA (Becton Dickinson) içeren vakum tüplerine alındı ve buza konuldu. Her katılımcıdan alınan plazma 5 dakika 4 derecede 3,000 rpm de santrifüjle ayrıldı. Örnek işlenmesi NR-2 peptidin endojen serin proteazlarla tükenmesini önlemek için kan alımından 30 dk içinde tamamlandı. Hemoliz olmuş plazma, hemoglobinle çarpaz reaksiyon vermesinden dolayı çalışma dışı bırakıldı. İşlenmiş örnekler laboratuvara getirilmeden önce çoklu 0,5-mL parçalar halinde -80 derecede depolandı. Örneklerden elde edilen 0,5 mL lik parçalar üreticinin kılavuzuna uygun şekilde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı Araştırma Laboratuar'ında kör bir çalışmacı tarafından NR-2 peptidi analizi yapıldı. Örnek parçası test edilmek için eritilip kullanıldıktan sonra kalan miktar atıldı.

Dışlanma kriterleri:

- Akut iskemik inme
- Hemorajik inme (beyin kanaması, subaraknoid kanama),
- Vasküler demans,
- Hipertansif ensefalopati,

- Geçici iskemik ataklar (GİA),
- Hamile,
- Emziren bayanlar,
- Hemolizli numune

Kişiler kontrol çalışma grubuna dahil edilmeyecektir.

3.3 İstatistiki Yöntem

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS™ (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 versiyon programı kullanıldı. Numerik verilerde normallik analizi yapıldı. Bağımlı gruplarda Wilcoxon Sign Testi, normal dağılıma uymayan ikiden fazla bağımsız gruplarda Kruskal-Wallis Testi uygulandı. Gereken durumlarda normal dağılıma uymayan bağımsız iki grup arasında Mann-Whitney U Testi yapıldı. Numerik verilerde Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi olarak 0,05'in altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 130 vakadan 12 vakanın ağır hemolize uğramış plazma örnekleri güvenilir bir şekilde analiz edilemediği, 5 vakanın kronik böbrek yetmezliği, 6 vakanın ise karaciğer yetmezliği olması ve 6 vakanın da geçici iskemik atak tanısı konulduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma grubu olarak 101 vaka dahil edilmiştir.

Kontrol grubuna ise 73 vakadan 7 tanesi geçici iskemik atak çıkması ve 9 tanesinde ağır hemolize uğramış plazma örnekleri güvenilir bir şekilde analiz edilemedi ve bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak 57 vaka çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada n:101 çalışma grubu ve n:57 kontrol grubu şeklinde 2 gruba istatistik yöntemler uygulanarak veriler elde edildi.

Tablo 11: Gruplar arası yaş ortalaması karşılaştırılması

Yaş	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş ortalaması	72,35±13,33	62,95±15,41	0,001

Çalışma grubunun yaş ortalaması 72,35±13,33, kontrol grubunun yaş ortalaması 62,95±15,41 idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiki açıdan fark vardır (p=0,001). Çalışma grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Tablo 12: Gruplar arası cinsiyet karşılaştırılması

Cinsiyet	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P değeri
Erkek	46 (%45,5)	32 (56,1)	0,133
Kadın	55 (%54,5)	25 (43,9)	0,133
	101 (%100)	57 (%100)	

Çalışma grubunun %45,5 i erkek,%54,5 i kadındı. Kontrol grubunun %56,1'i erkek, %43,9'u kadındı. Çalışma ve grubu arasında cinsiyet açısından istatistiki fark yoktur(p=0.133).

Tablo 13: Gruplar arası vital bulguların karşılaştırılması

Vitaller	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P değeri
Ateş (°C)	36,524±0,33	36,584±0,35	0,291
Nabız (/dakika)	83,28±20,03	90,72±18,19	0,006
Sistolik kan basıncı (mmHg)	144,70±31,31	137,11±28,91	0,134
Diastolik kan basıncı (mmHg)	84,81±17,79	82,46±14,45	0,47

Çalışma ve kontrol grubunda nabız yönünden istatistiki fark vardır(p=0.006). Kontrol grubunda çalışma grubuna göre nabız değeri daha yüksekti. Ateş (p=0.291), sistolik kan basıncı (p=0.134) ve diastolik kan basıncı (p=0.47) yönünden fark yoktur.

HT çalışma grubunda %64,4, kontrol grubunda %29,8 ve istatistiki açıdan fark vardır(p=0,001). DM çalışma grubunda %19,8, kontrol grubunda %15,8'dır. Karaciğer yetmezliği çalışma ve kontrol grubunda yoktu. Kardiyak hastalıklar çalışma grubunda %25,7, kontrol grubunda %26,3'dır. Kronik akciğer patolojileri (KOAHA, astım) çalışma grubunda %1, kontrol grubunda yoktu. Geçirilmiş serebrovasküler olay çalışma grubunda %30,7, kontrol grubunda yoktu. Malignite hasta ve kontrol grubunda yoktu. AF hasta grubunda %14,9, kontrol grubunda yoktu. Demans her iki grupta da yoktu.

Tablo 14: Gruplar arası laboratuvar değerleri ile karşılaştırılması

Laboratuvar	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P değeri
NR-2	6,32±8,30	3,91±1,64	0,006
HGB	13,51±1,88	13,59±2,63	0,832
HCT	40,23±6,38	41,61±7,73	0,228
RBC	4,66±0,60	4,79±0,85	0,296
WBC	9,33±3,25	9,41±4,46	0,901
Nötrofil	6,65±3,13	7,01±4,15	0,542
Lenfosit	1,91±0,85	1,76±1,15	0,358
PLT	251,07±66,84	251,28±93,01	0,988
PT	14,27±1,84	16,86±4,59	0,016
İNR	1,11±0,19	1,38±0,50	0,152
PTT	30,15±6,67	27,05±4,68	0,227
Glukoz	140,37±62,79	151,53±88,35	0,402
Üre	45,40±21,08	37,61±19,62	0,024
Kreatinin	1,54±6,79	0,87±0,53	0,463
Sodyum	139,14±3,58	137,82±4,18	0,039
Potasyum	4,33±0,63	4,58±0,65	0,019
AST	36,53±74,46	26,11±10,67	0,170
ALT	27,30±58,83	20,77±18,22	0,416
CKMB	3,92±7,56	3,69±6,75	0,864
TROPONİN-I	0,04±0,09	0,02±0,02	0,077

NR-2:NR2 antikor peptid (ng/dl), HGB:hemogloblin g/dL, RBC:kırmızı kan hücresi 10⁶/uL HCT:hemotokrit %, WBC:beyaz kan hücresi 10³/uL, NÖTROFİL:10³/uL, LENFOSİT:10³/uL, PLT:trombosit sayısı 10³/uL, PT:Protrombin Zamanı saniye(sec), PTT:Parsiyel Tromboplastin Zamanı saniye(sec) İNR:Uluslararası Düzeltme Oranı iu, GLUKOZ:mg/dL ÜRE:mg/dL, KREATİNİN:mg/dL SODYUM: mmol/L POTASYUM:mmol/L, AST: Aspartat Aminotransferaz u/L, ALT:Alanin Aminotransferaz u/L, CKMB:Kreatin Kinaz-MB ng/ml, TROPONİN-I: ng/ml

NR-2 çalışma grubunda $6,32 \pm 8,30$, kontrol grubunda $3,91 \pm 1,64$ idi. Gruplar arasında NR-2 için istatistiki olarak anlamlı farkı vardır($p:0,006$). Çalışma grubunda daha yüksektir. PT çalışma grubunda $14,27 \pm 1,84$, kontrol grubunda $16,86 \pm 4,59$ idi. Gruplar arasında PT için istatistiki olarak fark vardır($p:0,016$). Kontrol grubunda daha yüksektir. Sodyum çalışma grubunda $139,14 \pm 3,58$, kontrol grubunda $137,82 \pm 4,18$ idi. Gruplar arasında sodyum için istatistiki olarak fark vardır($p:0,039$). Çalışma grubunda daha yüksektir. Potasyum çalışma grubunda $4,33 \pm 0,63$, kontrol grubunda $4,58 \pm 0,65$ idi. Gruplar arasında potasyum için anlamlı istatistiki fark vardır($p:0,019$). Kontrol grubunda daha yüksektir. Üre çalışma grubunda $45,40 \pm 21,08$, kontrol grubunda ise $37,61 \pm 19,62$ 'dir. Gruplar arasında üre için istatistiki anlamlı fark vardır($p:0,024$). Çalışma grubunda daha yüksektir. Diğer laboratuvar değerlerinde gruplar arasında istatistiki fark yoktur.

Tablo 15: Çalışma grubunda volümetrik ölçümleri

	n:99
Sol MCA	41(%40,6)
Sağ MCA	32(%31,7)
Sol ACA	2(%2)
Sağ ACA	2(%2)
Sol PCA	10(%9,9)
Sağ PCA	9(%8,9)
Sol Serebellar arter	8(%7,9)
Sağ Serebellar arter	7(%6,9)
Sol PICA	5(%5)
Sağ PICA	5(%5)
Talamoperforatör arter	2(%2)
AICA	2(%2)
Laküner	2(%2)

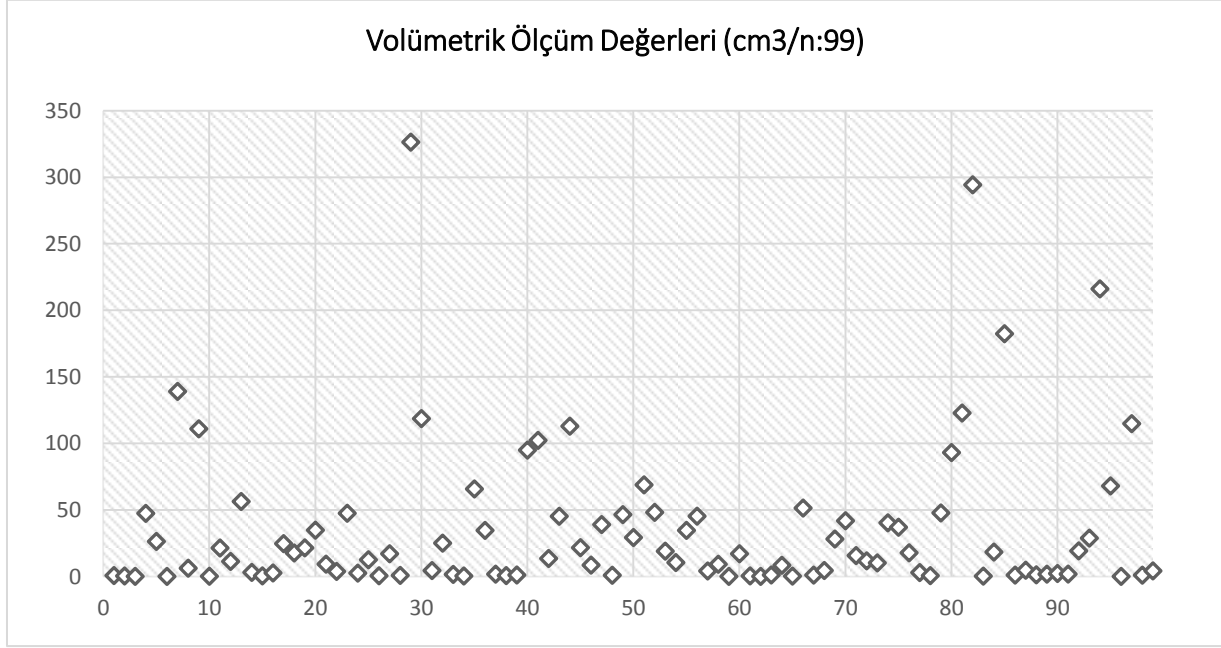
MCA: a. cerebri media, **ACA:** a. cerebri anterior, **PCA:** a. cerebri posterior, **PICA:** a. cerebellaris posterior inferior, **AICA:** a. cerebellaris anterior inferior

İki vakanın volümetrik ölçümü uygun olmadığı için yapılamamıştır.(n:99)

Volümetrik ölçüm değerleri sonuçları; Sol MCA %40,6, sağ MCA %31,7, sol ACA %2, sağ ACA %2, sol PCA %9,9, sağ PCA %8,9, sol serebellar %7,9, sağ serebellar %6,9, sol PICA %5, sağ PICA %5, talamoperferator %2, AICA %2, lakuner %2'dir.

Bu sonuçlara göre $35,16 \pm 57,20 \text{ cm}^3$ (minimum $0,19 \text{ cm}^3$, maximum $326,45 \text{ cm}^3$, medyan $13,66$)'dir. En çok sol MCA'dır. En büyük volüm ise sol MCA'da $326,45 \text{ cm}^3$ mean: $39,50 \pm 62,47 \text{ cm}^3$ dir. En sık %40,6 ile sol MCA'da görüldü.

Grafik 1: volümetrik ölçüm değerleri dağılımı



Tablo 16: Semptom başlangıç süreleri, servis yatış süreleri, yoğun bakım yatış süreleri, servis ve yoğun bakım yatış süreleri ortalamaları

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama
Başlangıç	101	1	68	13,87±14,47
Servis	68	2	37	11,18±5,73
YBÜ	45	1	71	12,71±14,34
Servis ve YBÜ	25	1	71	15,68±11,04

YBÜ: yoğun bakım ünitesi yatış süresi(gün), **Servis:** serviste yatış süresi(gün) **Başlangıç:** Semptomların başlangıcından başvuru süresine kadar geçen süre(saate), **Servis ve YBÜ:** Yoğun bakım ve serviste her ikisinde de yatan hastaların süreleri(gün)

Çalışma grubunda semptomların başlangıcından hastaneye başvuru süresi, arasındaki geçen süre ortalaması 13,87±14,47'dir.

Serviste yatan hasta sayısı 68'dir. Yatış süreleri ortalaması ise 11,18±5,73' dir.

Yoğun bakımda yatan hasta sayısı 45'dir. Yatış süreleri ortalamaları ise 12,71±14,34'dir.

Yoğun bakım ve serviste her ikisinde de yatan hastaların sayısı 25'dir yatış süresi ortalamaları ise 15,68±11,04'dir.

Tablo 17: GKS, NR-2, volümetrik ölçüm değerleri, NIHSS, Servis yatış süreleri, Yoğun bakım ünitesi yatış süreleri, semptomların başlangıç süresi

		GKS	NR-2	Volüm	NIHSS	Servis	YBÜ	Başlangıç
GKS	r	1	-0,073	-0,102	-0,666	0,265	-0,417	-0,093
	p değeri		0,470	0,315	0,001	0,011	0,001	0,357
	n	101	101	99	101	92	92	101
NR-2	r	-0,073	1	-0,070	0,053	0,023	0,023	0,015
	p değeri	0,470		0,493	0,597	0,830	0,831	0,865
	n	101	101	99	101	92	92	101
Volüm	r	-0,102	-0,070	1	0,290	-0,190	0,198	0,205
	p değeri	0,315	0,493		0,004	0,071	0,060	0,042
	n	99	99	99	99	91	91	99
NIHSS	r	-0,666	0,053	0,290	1	-0,318	0,602	-0,020
	p değeri	0,001	0,597	0,004		0,002	0,001	0,845
	n	101	101	99	101	92	92	101
Servis	r	0,265	0,023	-0,190	-0,318	1	-0,420	-0,025
	p değeri	0,011	0,830	0,071	0,002		0,001	0,812
	n	92	92	91	92	92	92	92
YBÜ	r	-0,417	0,023	0,198	0,602	-0,420	1	-0,023
	p değeri	0,001	0,831	0,060	0,001	0,001		0,827
	n	92	92	91	92	92	92	92
Başlangıç	r	-0,093	0,015	0,205	-0,020	-0,025	-0,023	1
	p değeri	0,357	0,865	0,042	0,845	0,812	0,827	
	n	101	101	99	101	92	92	101

r: korelasyon katsayısı **NR2:** NR2 peptid (ng/dl), **YBÜ:** yoğun bakım ünitesi yatış süresi(gün), **Servis:** serviste yatış süresi(gün) **Başlangıç:** Semptomların başlangıcından başvuru süresine kadar geçen süre(saat), **VOLÜM:** volümetrik ölçüm değerleri(cm³), **NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale, **GKS:** Glaskow koma skalası,

GKS değeri düşerken NIHSS değeri düşüş şeklinde negatif korelasyon vardır(r:-0,666, p:0,001). GKS yüksek olanlarda serviste yatış süreleri uzundur. GKS ve servis yatış süreleri arasında pozitif korelasyon vardır(r:0,265, p:0,011). GKS düşük olanlar yoğun bakım yatış süreleri uzamaktadır. GKS ve yoğun bakım yatış süreleri arasında negatif korelasyon vardır(r:-0,417, p:0,001).

NIHSS yükselirken volümetrik ölçüm değerleri de yükseliyor. NIHSS ile volümetrik ölçüm değerleri arasında pozitif korelasyon vardır(r:0,290, p:0,004). NIHSS değeri yüksek olanların servis yatış süreleri kısalıyor. NIHSS ile servis yatış süreleri arasında negatif korelasyon vardır(r:-0,318, p:0,002). NIHSS yükselirken yoğun bakım yatış süreleri de artmaktadır. NIHSS ile yoğun bakım yatış süreleri arasında pozitif korelasyon vardır(r:0,602, p:0,001).

Yoğun bakımda yatış süreleri artan vakaların servis yatış süreleri daha azdır. Yoğun bakım yatış süreleri ile servis yatış süreleri arasında negatif korelasyon vardır(r:-0,402, p:0,001). Semptomların başlangıcı ile başvuru süresi ne kadar uzun ise volümetrik ölçüm değerleri de yüksektir. Semptomların başlangıç süresi ile volümetrik ölçüm değerleri arasında pozitif korelasyonu vardır(r:0,205, p:0,042).

Tablo 18: Sonuç

	Taburcu	Exitus	Sevk	Kendi isteği ile taburcu	Toplam
Sıklık	69(%68,3)	13(%12,9)	9(%8,9)	10(%9,9)	101(%100)

Çalışma grubundaki 101 vakanın 69(%68,3) taburcu edildi. 13(%12,9) exitus oldu. 9(%8,9) ise hastanede yer olamadığı için sevk edildi. 10(%9,9) yatışı sonrasında hasta kendi isteği ile taburcu edildi. Kendi isteği ile taburcu olanların NIHSS skoru 2-5 arasında idi.

Tablo 19: Sonuç ile volümetrik ölçüm karşılaştırılması

	n	ortalama	P değeri
Taburcu	69(%68,3)	26,39±50,57	0,03
Exitus	13(%12,9)	73,38±91,13	
Sevk	9(%8,9)	54,60±48,03	
Kendi isteği ile taburcu	10(%9,9)	34,31±38,69	

Çalışma grubunda volümetrik ölçüm değerleri ve sonuç arasında istatistiki anlamlı fark vardır(p:0,03). Taburcu olanların exitus olanlara göre volümetrik ölçüm değerleri daha azdır. Taburcu olanların ise sevk olanlara göre volümetrik ölçüm değerleri daha azdır.

Tablo 20: Sonuç ile üre karşılaştırılması

	n	ortalama	P değeri
Taburcu	69(%68,3)	40,9±16,7	0,01
Exitus	13(%12,9)	59,4±28,5	
Sevk	9(%8,9)	65,9±28,5	
Kendi isteği ile taburcu	10(%9,9)	39,3±20,7	

Sonuç kriterleri (taburcu, exitus, sevk, kendi isteği ile taburcu) ile laboratuvar sonuçları arasında sadece üre değerinde istatistiki fark vardır(p:0,01). Exitus olanlar ve sevk olanlarda taburcu olanlara göre üre değerleri daha fazladır. Taburcu 40,9±16,7, exitus 59,4±28,5, sevk 65,9±28,5 ve kendi isteği ile taburcu 39,3±20,7' dir.

Tablo 21: Sonuca göre NR-2 karşılaştırılması

	n	ortalama	P değeri
Taburcu	69(%68,3)	5,71±7,82	0,462
Exitus	13(%12,9)	5,47±5,99	
Sevk	9(%8,9)	9,68±10,43	
Kendi isteği ile taburcu	10(%9,9)	8,59±11,73	

Sonuç kriterleri (taburcu, exitus, sevk, kendi isteği ile taburcu) ile NR-2 arasında istatistiki bir anlam yoktur(p:0,462).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İskemik inme tanısı büyük ölçüde klinik değerlendirme ve nöro-görüntülemeye dayanır. Fakat tüm inme hastalarının %40'ına ya kontrendike ya da imkan dışı olduğundan acil bir MRI yapılamaz. İnme hastaları için sensitif bir biyomarkır tahlilinin ulaşılabilir olması büyük bir öneme sahiptir. İskemik inmenin zamanında değerlendirilmesi inme şüphesi olan hastayı ilk karşılayan multidisipliner uzman hekimlerin ve hemşirelerin dikkatini gerektiriyor. Akut iskemik inmenin geçici iskemik atak/inme semptomlarıyla gelen hastada hızlı ve doğru değerlendirilmesi mümkün olan en iyi bakımın yapılabilmesi için şarttır. MRI kontrendike olduğunda, metal implant medikal instabilite obezite ve klostrofobiye bağlı olarak birçok hastada, özellikle ihtiyaç duyulur. Akut iskemik inme için bir biyomarkır olması bu hastaların daha güvenli ve etkili bir şekilde tanı konması ve tedavi edilmesine yardımcı olabilir. İskemik inme hastalarının zamanında ve doğru bir şekilde tanınması optimal hasta triajı ve tedavi strateji seçimi için gereklidir. Hızlı ve fiyatı uygun, inme sonrası kandaki beyin kaynaklı biyomarkırları değerlendirebilen ve İskemik inmeyi inme dışı durumlardan ayırabilen bir tetkik gereksiz yatışlar ve tanısal işlemlerin sebep olduğu masrafları azaltabilir.

Nörotoksisite ve oksidatif stres biyomarkırlarının serebral iskeminin değerlendirilmesinde gerekli olabileceği öne sürüldü. Son zamanlarda mikrovasküler yapıların yüzeyinde bulunan N-methyl-D-aspartate (NMDA) eksitator reseptörlerinin vazokonstriksiyon/vazodilatasyon ve göze çarpmayan nörovasküler disfonksiyonları regüle ettiği gösterildi. NR-2 peptidi de akut serebral iskemi için bir plazma biyomarkırı olarak tanımlandı. İskemik kaskadın akut fazında, glutamati regüle eden eksitotoksik NMDA reseptörlerinin özellikle serebral mikrovasküler yapıların endotel hücrelerinden masif salınımı tespit edildi.NR2 subünitesinin N-terminal parçaları serin-proteazlar tarafından hızlıca bölünüp dolaşıma salınıyor ve yaklaşık 5kD moleküler ağırlığa sahip NR-2 peptid parçaları olarak tespit edilebiliyor.

İskemik inme hastalarında ayrıntılı nörolojik muayene ve radyolojik değerlendirmeyle beraber kullanıldığında kanda NR-2 peptidi ölçümünün tanısal faydası yakın zamanda bir vaka rapor çalışması olarak yayınlandı. NR-2 ile akut iskemik inmenin prognozu arasında literatürde herhangi bir çalışma tespit edilmemiştir.

Bu çalışmada NR-2 peptid biyomarkır tahlilinin akut iskemik inmeyi tanısal ve prognostik değeri üzerinde duruldu. Çalışma grubu (akut iskemik inme olan) ve kontrol grubu (akut iskemik inme olmayan) şeklinde iki grup oluşturuldu. İki grup arasındaki korelasyona

bakıldı. NR-2 çalışma grubunda $6,32 \pm 8,30$ (minimum:1,35-maximum:42,13), kontrol grubunda $3,91 \pm 1,64$ (minimum:1,24-maximum:9,91) idi. Gruplar arasında NR-2 için istatistiki olarak anlamlı farkı tespit edildi (p:0,006). Akut iskemik inme vakalarında literatüre uygun olarak tanısal olarak değerli bulunmuştur.

Kontrol grubunda çalışma grubunda göre NR2 değerlerindeki yükseklikler bildirilmemiş kronik inflamatuvar hastalığa bağlı olabilir. Otoimmün hastalıklar (lupus eritematosus, romatoid artrit), nörovaskülitler ve renal bozukluklar belli vakalarda NR-2 peptid seviyesini yükseltmiş olabilir ve NMDA reseptörleri mikrovasküler yapıların yüzeyinde lokalize olduğu için inflamasyona cevap vermeleri gerekir. Bu hastalıklarda inme riskinin yüksek olduğu iyi bilinmektedir.

Dambinova et ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NR-2 peptidinin akut iskemik inme değerlendirilmesi için beyne spesifik bir biyomarkır olarak kullanılabileceğini gösterdi. Yaptığımız çalışmayı desteklemektedir.

NR-2 peptid değerleriyle yeni iskemik lezyon volümetrik ölçüm değeri arasında istatistiki bir korelasyon gösterilememiştir. Bu durum birkaç nedene atfedilebilir: kan örneğinin semptom başlangıcından 24 saat sonra biyomarkır seviyeleri düşmüşken alınması, NR-2 biyomarkırını iskemik çekirdekdeki nekroza cevap vermeyip iskemik penumbadaki oligemiye sensitif olabilir, NR2 değerleri inmenin etkenine (trombotik, embolik, küçük damarların tıkanması) bağlı olabilir, yanlış negatif bir sonuç olabilir. Biyomarkırın hiperakut ve akut inmede ileri DWI/MRI eşliğinde değerlendirilmesi düşük NR2 peptid değerlerinin sebebini ortaya çıkarabilir.

Dambinova et ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NR-2 peptid değerleriyle yeni iskemik kortikal lezyon boyutu arasında 200 ml altında ılımlı bir korelasyon bulunmuş. Bizim yaptığımız çalışma ile volümetrik değer ile NR-2 arasında korelasyonda farklılık göstermektedir.

Çalışma grubunda semptomların başlangıcından hastaneye başvuru süresi, arasındaki geçen süre ortalaması $13,87 \pm 14,47$ 'dir. Ortalama 13 saattir. Çalışma grubundaki vakaların 4 tanesine acil serviste acil uzmanlarınca erken trombolitik tedavi uygulanmıştır. 3 tanesi sekelsiz iyileşme ile taburcu edilmiştir. Bu da acil serviste erken trombolitik teavinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Ülkemiz şartlarında akut iskemik inme semptomlarını başlangıcından acil servise başvuru süresi uzundur. Bunun içinde akut iskemik inme konusunda sağlık personeli ve halk eğitimi önem arz etmektedir. Sadece 4 vakada uygun trombolitik vakası tespit edilmiştir. Trombolitik uygulanan vakalarda ise başarı oranı %75'tir.

Akut iskemik inme vakalarının komplikasyonları da düşünüldüğünde bu oranın sosyoekonomik olarak önemi görülmektedir.

NR-2 ile GKS, NIHSS, servis yatış süreleri, yoğun bakım süreleri, volümetrik ölçüm değerleri arasında istatistiki bir korelasyon tespit edilememiştir. NR-2 ile sonuç kriterleri (taburcu, exitus, sevk, kendi isteği ile taburcu) arasında istatistiki bir fark tespit edilmemiştir.

NR-2 değerleri ile hastanın prognozu arasında bir korelasyon tespit edilememiştir.

Bu sonuçlara göre NR-2 akut iskemik inmede prognostik bir gösterge olarak kullanılamaz. Bunun nedeni ise hastaların acil servise ilk başvuruları sırasında alınan değerler üzerinde yapılmasıdır. Akut iskemik inme hastalarının takip sürecinde belirli aralıklarla alınan kan numunelerinden yapılacak testlerle prognostik değerinin tespiti için ayrı araştırma yapmak gerekmektedir.

Çalışma grubunda volümetrik ölçüm değerleri ve sonuç arasında istatistiki anlamlı fark tespit edildi ($p:0,03$). Taburcu olanların exitus olanlara göre volümetrik ölçüm değerleri daha azdır. Taburcu olanların ise sevk olanlara göre volümetrik ölçüm değerleri daha azdır. Volümetrik ölçümlerin prognozla olan ilişkisi gösterilmiştir. Volüm değer, arttıkça hastalığın prognozu kötüleşiyor.

NIHSS yükselirken volümetrik ölçüm değerleri de yükseliyor. NIHSS ile volümetrik ölçüm değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r:0,290$, $p:0,004$). NIHSS değeri yüksek olanların servis yatış süreleri kısalıyor. NIHSS ile servis yatış süreleri arasında negatif korelasyon vardır ($r:-0,318$, $p:0,002$). NIHSS yükselirken yoğun bakım yatış süreleri de artmaktadır. NIHSS ile yoğun bakım yatış süreleri arasında pozitif korelasyon vardır ($r:0,602$, $p:0,001$).

Volümetrik ölçüm değerleri ve NIHSS prognostik bir ölçüt olabileceği tespit edildi. Bu durum literatürle uyumlu çıkmıştır.

NR-2 peptid ölçümünün, iskemik inme semptomlarıyla semptom başlangıcından 72 saat içinde gelen hastada acil tanı için inme/ inme-dışı ayırımında başka bir tanısal prosedür uygulanmadan yapılması potansiyel bir klinik endikasyon olabilir. Yeni bir geniş kapsamlı ve kontrol grupları artırılarak yapılacak bir çalışma ile cut-off değerleri tespit edilerek test akut iskemik inme olmayan bireyleri dışlamak için de kullanılabilir.

Bu çalışmada biyomarkır hasta başvurusunda bir defa alınan kandan ölçüldü. İlaçların NR-2 peptid düzeyi üzerine etkisini değerlendirmek hedeflenmemişti. Bu konu ayrı olarak araştırmak gerekmektedir.

Elde edilen veri NR-2 peptidinin akut iskemik inme değerlendirilmesi için beyne spesifik bir biyomarkır olarak kullanılabilceğini gösterdi. Klinik değerlendirme ve nöro-görüntüleme ile beraber kullanıldığında akut iskemik inme /inme dışı ayırımı acilde yapılabilir. NR-2 üzerine yapılacak çalışmalar başka potansiyel klinik kullanımlarını ortaya ıkarabilir.

8.KAYNAKLAR

1. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005; 365 (9478): 2160–1.
2. World.Health.Organization[online].WHO.http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf [10.12.2013].
3. Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification. WHO Offset Publ. No:43 Ceneva, 1978.
4. Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke*. 1989 Oct;20(10):1407-31.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller ESacco RL. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276-2293.
6. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1713–1716.
7. Elkind MSV, Sacco RL. Serebrovasküler Hastalığın Patogenezi, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Doğu o.(Çeviri Ed.) Merritt's Neurology. 12. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.2012; ss:250-263.
8. Sacco RL. Serebrovasküler hastalığın patogenezi, sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Baslo B, Gürses C (Çeviri Ed.). Merritt's Neurology. 11. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2008;ss:275-290.

9. Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2005. *Vital Health Stat* 10. 2006;(232):1–153.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of stroke: United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:469–474.
11. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
12. Neurological disorders; a public health approach. In *Neurological disorders A Public Health Challenge*. WHO 2006, WHO Press Switzerland, chap. 3, pp 151-163.
13. Türkiye hastalık yükü Çalışması 2004- (Ed) Ünivar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. Ankara 2006, RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Matbaacılık, 2007, pp 24-41.
14. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması, (Hastalık Yükü Final Raporu), Ankara 2004,pp:138-152 <http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/nbd/raporlar/hastalikyukuTR.pdf> Erişim: Haziran 2009.
15. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N ve ark (İzmir, Ege Üniv. Hastanesi). Türkiye’de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. *Türk BDH Derg* 2000;6:31-35.
16. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 1998 Sep-Oct;8(5):278-88.
17. Hallström B, Jönsson A-C, Nerbrand C, Norrving B, Lindgren A. Stroke incidence and survival in the beginning of the 21st century in southern Sweden comparisons with the late 20th century and projections into the future. *Stroke* 2008;39:10-15.
18. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: A review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13:581–598.

19. Marks MP. Cerebral ischemia and infarction. In: Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, ed, Atlas SW, pp 919-979, Lippincott Williams and Wilkins, Philedelphia, 2002.
20. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. Stroke.1993;24:35-41.
21. Arsava M. İnme Sınıflandırması. Emre M (Ed.). Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:692-695.
22. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacuner hypothesis: the Northern Manhattan stroke study experience. Neurology. 1997;48(5):1204-1211.
23. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları 2002;5:51-52.
24. Utku U, Çelik Y. İnmede etyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri Ed:Sevin Balkan.Güneş Tıp Kitapevleri 2009; s:51-62.
25. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel Lj, Brass LM, Bushnell CD, et al.Primary Prevention of İschemic Stroke. Stroke 2006;37:1583-1633.
26. Arsava EM, Topçuoğlu MA, Dalkara T. Akut iskemik inme tedavisi. Emre M (Ed.). Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:740-747.
27. Bombacı E, Boztepe A, Çizen A, Çevik Z ve ark. Bilinci kapalı yoğun bakım hastalarında bispektral indeks moniterizasyonu ile modifiye Glaskow koma ve Ramsey sedasyon skala puanları arasındaki ilişki, 2005, Bakırköy Tıp Dergisi, c1, s3
28. Türk.Nöroloji.Derneği [online]. <http://www.noroloji.org.tr/html/file/TND%20kilavuz%2002-2007.pdf> [16.01.2014].
29. Ninds [online] National Institute of Neurological Disorders and Stroke <http://www.ninds.nih.gov/> [20.12.2013]
30. Osborn AG. Stroke. In: Diagnostic neuroradiology, pp 330-398,St Louis: Mosby,1994.

31. Gelal F. İnme. Ed. Erden İ. Kraniospinal Manyetik Rezonans 2003:65-76. Manyetik Rezonans Derneği Sempozyum Kitabı.
32. Saatçi I. İnmede Görüntüleme Yöntemleri. Ed. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2005: 217-243. Güneş Kitabevi.
33. 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.
34. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, et al. Diagnostic of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR* 1991;12:611-620.
35. Marks MP. Cerebral ischemia and infarction. In: *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*, ed, Atlas SW, pp 919-979, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
36. Elster AD, Moody DM. Early cerebral infarction: gadopentetate dimeglumine enhancement. *Radiol* 1990; 177:627-632.
37. Unger E, Gado MH, Fulling KF, et al. Acute cerebral infarction in monkeys: an experimental study using MR imaging. *Radiology* 1987; 162:798-795.
38. Unger E, Littlefield J, Gado M. Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9:687-691.
39. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:423-429.
40. Yuh WTC, Crain MR, Loes DJ, et al. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:621-629.
41. Ida M, Mizunuma K, Hata Y, et al. Subcortical low intensity in early cortical ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1387-1393.
42. Crain MR, Yuh WT, Greene GM, et al. Cerebral ischemia: evaluation with contrastenhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:631-639.

43. Provenzale JR, Sorensen G. Diffusion weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications. *AJR* 1999;173:1459-1467.
44. Gelal F, Callı C, Kitis O, Yuntun Y. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Norol Bil D* 2001;18.
45. Brown MA, Richard CS. *MRI Basic principles and applications*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss.1999;141-143.
46. Le Bilhan D. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: Applications to functional MRI*. New York: Raven press,1995;8-33.
47. Gray L, MacFall JR. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am* 1998;6:125-138.
48. Turner R, Le Bihan D, Maier J, et al. Echo-planar imaging of intravoxel motion. *Radiology* 1990; 17:407-414.
49. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, et al. Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637-648.
50. Stejskal EO, Tanner JE. Use of spin echo in pulsed magnetic field gradient to study anisotropic restricted diffusion and flow. *J Chem Phys* 1965;43:3579-3603.
51. Castillo M, Mukherji SK. Practical applications of diffusion in acute cerebral infarction. *Emerg Radiol* 1997;4:249-254.
52. Grant PE. Diffusion imaging in clinical practice. In: *Diagnostic Radiology Postgraduate Course*. UCSF, San Francisco 1998.
53. Warach S, Gaa J, Siewart B, et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995;37:231-241.
54. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176:439-445.
55. Sorensen GA, Copen WA, Dawis TL. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology* 1999;212:785-792.

56. Servick RJ, Kanda F, Mintorvitch J, et al. Cytotoxic brain edema: assesment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1992;185:687-690.
57. Lutsep HL, Albers GW, de Crespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997; 41:575-580.
58. Chien D, Kwong KK, Gress DR, Bounanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR* 1992; 13:1097-1102.
59. Nagesh V, Welch KM, Windham JP, et al. Time course of ADC changes in ischemic
60. Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari H, Moseley M. Diffusion/perfusion MR imaging of acute cerebral ischemia. *Magn Reson Med* 1991;19:311-315.
61. Moseley M. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990;14:330-346.
62. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217:331-345.
63. Marks M, Tong DC, Beaulieu C, Albers GW, de Crespigny A, Moseley ME. Evaluation of early reperfusion and i.v. tPA therapy using diffusion and perfusion-weighted MRI. *Neurology* 1999; 52:1792-1798.
64. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210:155-162
65. Mohr J, Biller J, Hial S, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995 26:807-812.
66. Marks MP, De Crespigny A, Lentz D, Enzmann DR, Albers GW, Moseley ME. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1996;199:403-408.
67. Lowblad K, Laubach H, Baird A, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1061-1066.

68. Singer M, Chong J, Lu D, Schonewille W, Tuhim S, Atlas S. Diffusion weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke* 1998; 29:133-136.
69. Tsuruda J, Chew W, Moseley M, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extra-axial cysts and epidermoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:925-931.
70. Maeda M, Kawamura Y, Tamagawa Y, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI in intracranial, extra-axial tumors and cysts. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:514-518.
71. Tien R, Felsberg G, Friedman H, Brown M, MacFall J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:671–677.
72. Kim Y, Chang K, Kim H, Seong S, Kim Y, Han M. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1487–1490.
73. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996; 199:793–798.
74. Atlas SW, Dubois P, Singer MB, Lu D. Diffusion measurements in intracranial hematomas: implications for MR imaging of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1190–1194.
75. Larsson H, Thomsen C, Frederiksen J, Stubgaard M, Henriksen O. In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 1992; 10:7–12.
76. Sa de Camargo EC, Koroshetz WJ. Neuroimaging of Ischemia and Infarction. *NeuroRx* 2005;2:265-276.
77. Nicoli F, Lefur Y, Denis B, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Stroke* 34:e82-e87,2003.

78. Fiehler J. Editorial comment-ADC and metabolites in stroke: even more confusion about diffusion? *Stroke* 34:e87-e88,2003.
79. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC. Clinical usefulness of a biomarkerbased diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke* 2009;40:77– 85.
80. Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2008;39:2902–9.
81. Delgado P, Alvarez Sabin J, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A, Montaner J. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:2837–9.
82. Hu YY, Dong XQ, Yu WH, Zhang ZY. Change in plasma S100B level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. *Shock* 2010;33:134– 40.
83. 85. Chertov O, Michiel DF, Xu L, Wang JM, Tani K, Murphy WJ, Longo DL, Taub DD, Oppenheim JJ. Identification of defensin-1, defensin-2, and CAP37/azurocidin as T-cell chemoattractant proteins released from interleukin-8-stimulated neutrophils. *J Biol Chem.* 1996;271:2935–40
84. Linder A, Christensson B, Herwald H, Björck L, Akesson P (October 2009). "Heparin binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis". *Clin. Infect. Dis.* 49 (7): 1044–50
85. Jensen JK. Kristensen SR, Bak S, Atar D, Hoilund-Carlsen PF, Mickley H. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2007;99:108 –112.
86. Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti ML, Lorenzano S, Falcou A, Claria MV, Suppa M, Bonanni L, Bertazzoni G, et al. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:76 – 81.
87. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, Fitzsimmons B-F M, Connolly ES, Mayer SA. Cardiac troponin elevation,

cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112:2851–2856.

88. Dambinova SA, Bettermann K, Glynn T, Tews M, Olson D, et al. (2012) Diagnostic Potential of the NMDA Receptor Peptide Assay for Acute Ischemic Stroke. *PLoS ONE* 7(7): e42362. doi:10.1371/journal.pone.0042362 _ 2012 Dambinova et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.
89. Joseph D. Weissman , German A. Khunteev , Roslyn Heath , Svetlana A. Dambinova NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events *Journal of the Neurological Sciences* 300 (2011) 97–102
90. Furlan A, Higashida R, Wechsler, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-11.
91. Özdemir AÖ. Endovascular Treatment Strategies in Acute Ischemic Stroke. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(2):45-53 Işıkay CT. Akut İnmeYE Yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3(4):225-235.
92. Arsava EM, Topçuoğlu MA, Dalkara T. Akut iskemik inme tedavisi. Emre M (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:740-747.
93. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagulanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2013; 19(2): 35-45.
94. Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995;26: 503-13.
95. Krespi Y, Bahar SZ. İskemik beyin damar hastalıklarında tanı ve tedavi yaklaşımları. Öge AE (Ed.). *İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları-Nöroloji*. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;ss:261-277.