

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI



SERUM FOSFOR DÜZEYİNİN AKUT SEREBROVASKÜLER OLAY
İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Sami ATAMAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. A. Sadık GİRİŞGİN

KONYA 2024

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI



SERUM FOSFOR DÜZEYİNİN AKUT SEREBROVASKÜLER OLAY
İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Sami ATAMAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. A. Sadık GİRİŞGİN

KONYA 2024

ÖNSÖZ

Asistanlık süreci boyunca tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım, herdaim bana destek veren, tez sürecinde bana yol gösteren, çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. A. Sadık GİRİŞGİN'e

Acil servis yönetimini hakkıyla gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sedat KOÇAK'a

Bilgisiyle herdaim bizi eğiten, yürüyen literatür Sayın Prof. Dr. Z. Defne DÜNDAR'a,

Hekimliğin sadece hasta bakmak olmadığını aynı zamanda merhamet göstermek olduğunu öğreten Sayın Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN'a

Akıl hocam, değerli büyüğüm, abim Sayın Doç. Dr. M. Kürşat AYRANCI'ya

Acil serviste beraber çalıştığımız tüm asistan, intern doktor, hemşire, sekreter, güvenlik ve personel arkadaşlara,

Bugünlere gelmemde emekleri ve destekleri ile hep yanımda olan babam Mustafa ATAMAN, annem Ayşe ATAMAN ve ablalarım Betül BAYRAKCI ve Hatice DUYAR'a, kardeşim Enes ATAMAN'a, sevgili yeğenlerime,

Hayatıma girdiği andan itibaren beni bambaşka biri haline çeviren biricik eşim ve meslektaşım Uzm. Dr. Şeyma ATAMAN'a,

Güzeller güzeli bir tanecik kızım Zeynep'ime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sami ATAMAN

KONYA-2024

ÖZET

Giriş

Akut inme, dünya çapında ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Ayrıca yaşam kalitesini düşüren erişkin bağımlılığının en sık nedeni de akut inmedir. Akut inmenin sebeplerinde biriside kardiyovasküler hastalıklardır. Fosfor, hücre metabolizması, hücre içi sinyalizasyon, kemik yapısı ve protein sentezi gibi fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynayan insan vücudunda önemli bir elementtir. Artmış serum fosfor düzeyleri ile olumsuz kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişkide tartışmalar vardır. Çalışmalar, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda artmış mortalite ve kardiyovasküler olaylarla güçlü bir şekilde ilişkili olarak yüksek serum fosfor düzeylerini bildirmiştir. İlişki ve altta yatan biyolojik mekanizmalar belirsizliğini korusa da, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi çeşitli potansiyel faktörler öne sürülmüştür. Bizde çalışmamızda serbrovasküler olay (SVO) ile serum fosfor düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda Mart 2023 –Aralık 2023 arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi acil servise başvuran ve beyin bilgisayarlı tomografi (BT), difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilen 299 hasta çalışmaya prospektif olarak dâhil edildi. Hastaların ilk başvurusundaki laktat, wbc, hgb, nötrofil, lenfosit, üre, kreatin, fosfor değerleri kaydedildi. Hastaların acil servis sonlanımları ve hastane sonlanımları kaydedildi. Hastalar SVO grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların laboratuvar parametreleri gruplara göre karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 164 tanesi (% 54,8) erkekti. Tüm hastaların ortanca yaşları 64 (20-94) idi. Hastaların en sık ek hastalık olarak birinci sırada hipertansiyon (% 39,8) ikinci sırada diyabet (%22,7)'in eşlik ettiği görüldü. SVO grubunda laktat, üre ve fosfor değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Laboratuvar parametrelerinin SVO tanısını tahmin etmedeki gücünü değerlendirmek adına yapılan ROC analizinde fosfor 0.935, laktat 0.620, üre 0.596 AUC değerleri elde edildi. Fosfor için optimal

cut off değeri 3,47(mg/dl) olarak hesaplandı ve bu cut-off değerin sensitivitesi %89, spesifitesi %86,9, pozitif prediktif değeri (ppv) %77,4, negatif prediktif değeri (npv) %94 olarak bulundu.

Sonuç

Bu çalışmayla akut iskemik serebrovasküler olay geçiren hastalarda, serum fosfor düzeyinin bulduğumuz cut off değerimizden yüksek olduğunu bulduk.Serum fosfor düzeyi cut off değeri olan3,47 (mg/dl)'yegre değerlendirildiğinde negatif prediktif değerinin yüksek olmasına bağlıolarak akut serebrovasküler olayı dışlamada faydalı olacağı kanaatindeyiz. Fosforun inmede biyobelirteç olarak kullanılabilirliği için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler:Fosfor, İnme, İskemik SVO, Laboratuvar

ABSTRACT

Introduction

Acute stroke is the second most common cause of death worldwide. In addition, the most common cause of adult addiction, which reduces the quality of life, is acute stroke. One of the causes of acute stroke is cardiovascular diseases. Phosphorus is an important element in the human body, playing an important role in physiological processes such as cell metabolism, intracellular signaling, bone structure and protein synthesis. There is controversy regarding the relationship between increased serum phosphorus levels and adverse cardiovascular outcomes. Studies have reported high serum phosphorus levels to be strongly associated with increased mortality and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease. Although the relationship and underlying biological mechanisms remain unclear, several potential factors have been suggested, including vascular calcification, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. In our study, we aimed to investigate the relationship between cerebrovascular disease (CVD) and serum phosphorus level.

Materials and Methods

In our study, 299 patients who applied to Necmettin Erbakan University emergency department between March 2023 and December 2023 and had brain computed tomography (CT) and diffusion magnetic resonance imaging (MRI) were prospectively included in the study. Lactate, wbc, hgb, neutrophil, lymphocyte, urea, creatine and phosphorus values at the patients' first admission were recorded. Emergency room outcomes and hospital outcomes of the patients were recorded. The patients were divided into two groups: CVD group and control group. Laboratory parameters of the patients were compared according to groups.

Results

164 (54.8%) of the patients included in the study were male. The median age of all patients was 64 years (20-94). The most common comorbidities were hypertension (39.8%) and diabetes (22.7%). Lactate, urea and phosphorus values were found to be significantly higher in the CVD group than in the control group. In the ROC analysis performed to evaluate the power of laboratory parameters in predicting the diagnosis of CVD, AUC values of

phosphorus 0.935, lactate 0.620, and urea 0.596 were obtained. The optimal cut-off value for phosphorus was calculated as 3.47 (mg/dl) and the sensitivity of this cut-off value was found to be 89%, specificity 86.9%, positive predictor value (ppv) 77.4%, and negative predictor value (npv) 94%.

Conclusion

With this study, we found that serum phosphorus levels were higher than our cut-off value in patients with acute ischemic cerebrovascular accident. We believe that serum phosphorus level will be useful in excluding acute cerebrovascular disease due to its high negative predictive value when evaluated according to the cut-off value of 3.47 (mg/dl). More studies are needed to determine whether phosphorus can be used as a biomarker in stroke.

Keywords: Phosphorus, Stroke, Ischemic CVD, Laboratory

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	IX
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	XI
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serebrovasküler Olay	3
2.1.1. İnme Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Serebrovasküler Anatomi.....	4
2.1.4. İnme Patofizyolojisi	6
2.1.5. İnmede Etyoloji ve Sınıflandırma.....	7
2.1.6. Risk Faktörleri.....	9
2.1.8. İnmenin Tedavisi	16
2.2. Fosfor.....	18
2.2.1. Gastrointestinal Emilim	18
2.2.2. Fosforun Taşınması.....	18
2.2.3 Renal Emilim.....	19
2.2.4. Fosfor Emilimine Etki Eden Faktörler	19
2.2.5. Fosforun Biyolojik Fonksiyonları.....	20
2.2.6. Hiperfosfatemi.....	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriteri	22
3.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	22
3.3. Araştırma Evreni Ve Örneklemi	22
3.4. Araştırma Planı	22
3.5. Veri Analizi – İstatiksel Yöntem	23
4. BULGULAR	24
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	24
4.2. Hastaların Özgeçmişleri Ve Öyküleri	25
4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	26
4.4. Hastaların Görüntüleme Bulguları.....	28
4.5. Verilen Tedavi.....	29
4.6. Sonlanım.....	29
4.7. SVO Grubundaki Mortal Seyreden Hastalar	30
5. TARTIŞMA	31
6. KISITLILIKLAR	36
7. SONUÇ	37
8. KAYNAKLAR	38

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Monogenik iskemik hastalıklar.....	11
Tablo 2. Acil servise başvuran hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı.....	244
Tablo 3. Tüm hastaların, kontrol grubunun ve SVO grubunun komorbideteleri.....	2255
Tablo 4. Hastaların hemogram değerleri	26
Tablo 5. Hastaların biyokimyasal değerleri.....	27
Tablo 6. Fosforun cut-off, spesifite, sensitivite, ppv ve npv değeri	28
Şekil 1. Serebrovasküler Arterler	5
Şekil 2. Hipertansiyon komplikasyonları ve mekanizmaları.....	13
Şekil 3. Acil servise başvuran hastaların cinsiyet dağılımı.....	244
Şekil 4. Hastaların semptom başlama süresinin dağılımı.....	25
Şekil 5. Fosfor, laktat, üre'nin SVO'yu tahmin etme gücü açısından ROC eğrisi.....	27
Şekil 6. SVO grubundaki hastaların difüzyon MRG'deki enfarkt lokalizasyonları	28
Şekil 7. SVO grubundaki hastaların acil ve hastane sonlanımları.....	29

KISALTMALAR

ACA: Anterior serebral arter

AF: Atriyal fibrilasyon

AHA: Amerika Kalp Derneği

A-S-C-O: Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

CCA: Common carotid arter

CCS: Causative classification system

CISS: Chinese ischemic stroke subclassification

DM: Diabetes mellitus

FDA: Federal İlaç İdaresi

FGF-23: fibroblast büyüme faktörü-23

FGF-7: fibroblast büyüme faktörü-7

GBD: Global Burden of Disease

HGB: Hemoglobin

ICA, İKA: İnternal karotis arter

IV: İntravenöz

KAH: Koroner arter hastalığı

KBB: kan beyin bariyeri

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LACI: laküner enfarktüs

LYN: Lenfosit

MCA: Orta serebral arter

MHC: Majör doku uyumluluk kompleksi

MI: Miyokard infarktüsü

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NA-1: Nerinetin

NEU: Nötrofil

NIHSS: The National Institutes Of Health Stroke Scale

NINDS: Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü

NLR: Negatif olasılık oranı

NPV: Negatif prediktif değer

OCSP: Oxfordshire Toplum İnme Projesi

PACI: Ön dolaşım enfarktleri

PCA: Posterior serebral arter

PLR: Pozitif olasılık oranı

PPV: Pozitif prediktif değer

POCI:Arka dolaşım enfarktları

PTH: Parathormon

SIRI: Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi

SVO: Serebrovasküler olay

TACI:Total ön dolaşım enfarktları

TLR: Toll benzeri reseptörler

tPA:Doku plazminojen aktivatörünü

VA: Vertebral arter

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WSO: Dünya İnme Örgütü

1.GİRİŞ

Yaşlı nüfusun artması ile ilişkili olarak nörolojik hastalıklar da önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. Serebrovasküler olay (SVO) ise %47-67 oranı ile nörolojik hastalıklar arasında en büyük paya sahiptir.¹ Emboli, kanama, anormal damarsal oluşum, damar duvarındaki hasarlanma gibi serebrovasküler hastalıklar (SVH) fokal veya yaygın serebral disfonksiyona neden olarak inmeye sebep olabilmektedir. Dünya üzerindeki ölümlerin %11,6'sını oluşturan inme Küresel Hastalık Yükü Araştırması'nın raporuna göre mortalitede 2, engellilikte 3. sırada yer almaktadır.²

İnmeyi sınıflandırmak uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi, çalışmalarda hastaların gruplandırılması gibi nedenlerden dolayı önemlidir. Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü (UNBİE, NINDS) İnme Veri Bankası inmeyi beş ana gruba ayırmıştır; beyin kanamaları, beyin enfarktüsleri (aterotrombotik ve tandem arteriyel patolojiler), kardiyembolik inme, laküner inme, belirlenemeyen veya nadir nedenler.³

İnmelerin çoğu iskemik kökenli olup tedavide farmakolojik ajanların yanısıra trombolitik tedavi uygulanabilmektedir.⁴Federal İlaç İdaresi'nin (FDA) IV doku plazminojen aktivatörünü (IV-tPA) 1995 yılında onaylamasının ardından 2015 yılında endovasküler tedavi çalışmalarının olumlu sonuç vermesiyle akut inmede tedavi seçenekleri önemli ölçüde değişmiştir.⁵

İnme risk faktörlerinin bilinmemesi, kontrolsüz olması, tanı anında bilişsel fonksiyonlardaki değişim, aspirasyon pnömonisi, derin ven trombüsü inmede mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır.⁶ Beyin lezyonlarının öncülü olan nötrofillerin iskemik SVH sonrası periferik kanda artması, yüksek Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) değerleri iskemik inmede artan mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir.⁷

Fosfor vücutta hücre metabolizması, hücre arası haberleşme, osteoblast yapımı gibi çeşitli görevlerde yer alır.⁸ Serum konsantrasyonları sirkadiyen ritim gösteren fosforun plazma düzeyi infantlarda en yüksek konsantrasyonda (Normal; 4.5-8.3 mg/dl) olup, yaşla beraber (Normal; 2.5-4.5 mg/ dl) azalır.⁹ Toplam fosforun %80-85'i hidroksiapatit şeklinde kemikte, %14-15'i yumuşak dokuda ve %1'den azı hücre dışı boşlukta bulunur.¹⁰

Günlük diyetle ortalama 1000 mg kadar alınan fosforun büyük kısmı jejunumdan emilir. Barsaktan emilim, nefronlarda glomeruler filtrasyona uğrama ve hücre içi sıvı ile kemik arasında meydana gelen transselüler hareket fosforun homeostazisini oluşturur.¹¹ Fosfor homeostazisinde Tirokalsitonin, parathormonu (PTH) ve kalsitriol (1,25-dihidroksi kolekalsiferol/1,25(OH) 2D3) gibi hormonların yanısıra son yüzyılda dikkati çekmeye başlayan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve a-klotho da rol oynamaktadır.¹² Son yıllarda yapılan çalışmalarda a-klotho seviyelerinde azalma, FGF-23 düzeyinde artış ve hiperfosfateminin çeşitli mekanizmalarla vasküler kalsifikasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca fosfatın zamana bağlı bir şekilde vasküler kalsifikasyonu ve apoptozise yol açtığı gösterilmiştir.¹³ Fosforun damarsal patolojilere yol açmasının gösterilmesi ile miyokard infarktüsü (MI) üzerine yapılan çalışmalarda yüksek serum fosfor seviyeleri mortaliteyle ilişkilendirilmiştir.¹⁴

Fosfor seviyeleri ve MI üzerine yapılan çok sayıda çalışma olmasına karşılık SVO ve fosfor ilişkisi için az sayıda çalışma vardır. Biz bu çalışmamızda SVO hastalarında fosfor düzeyleriyle mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiyi incelemek, SVO’da fosforun prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına bakmak, cinsiyetin fosfor üzerindeki etkisi nedeniyle SVO geçiren hastalarda fosforun cinsiyete bağlı seviye farklılığını incelemek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Olay

2.1.1. İnme Tanımı

İnme tıbbı hakkında ilk yazarlardan olduğu düşünölen Hipokrat (MO 400 civarı) "İnsanlar en çok kırk ila altmış yaşları arasında felce maruz kalır ve uyuşukluk atakları "yaklaşan felci" yansıtabilir. " demiştir. İnme prognozu ile ilgilenmiş ve beyne giden çok sayıda damardan iki tanesi hariç (karotis) diğerlerinin kalın olduğunu gözlemlemiştir. Bu iki damarın kesilmesiyle bilinç kaybına yol açacağını bulan Yunanlılar, kalın bu iki damara Yunancada "derin uyku" anlamına gelen Karos'tan esinlenerek Karotis adını vermişlerdir. Daha sonraki yıllarda ise inme çalışmaları hız kazanmıştır.¹⁵

Dünya sağlık örgütü (WHO) inmeyi "24 saatten uzun süreli, vasküler olay dışında başka bir sebeple açıklanamayan, ölüme yol açan, ani başlangıçlı, fokal nadiren jeneralize serebral fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır.¹⁶ İnme en basit haliyle iskemik ve hemorajik inme şeklinde sınıflandırılır. Çoğunluğunu iskemik (yaklaşık %80) inme oluşturmakla beraber, bu oran etnik kökene göre değişebilir. Her iki inme çeşidi de kendi aralarında etiyolojik alt gruplara ayrılmaktadır.¹⁷

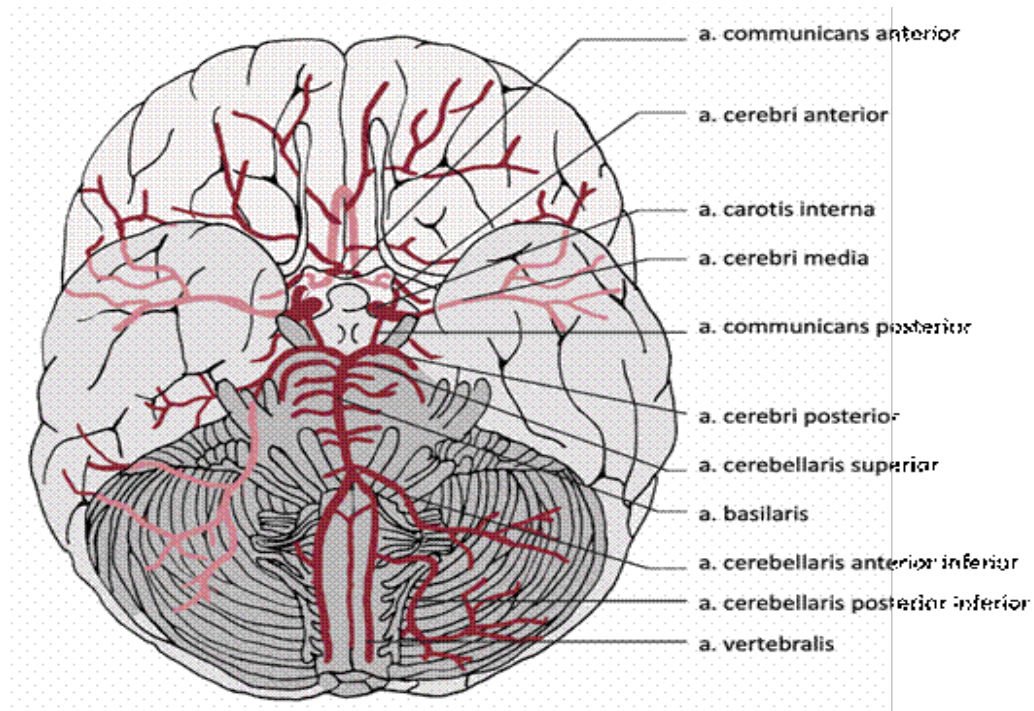
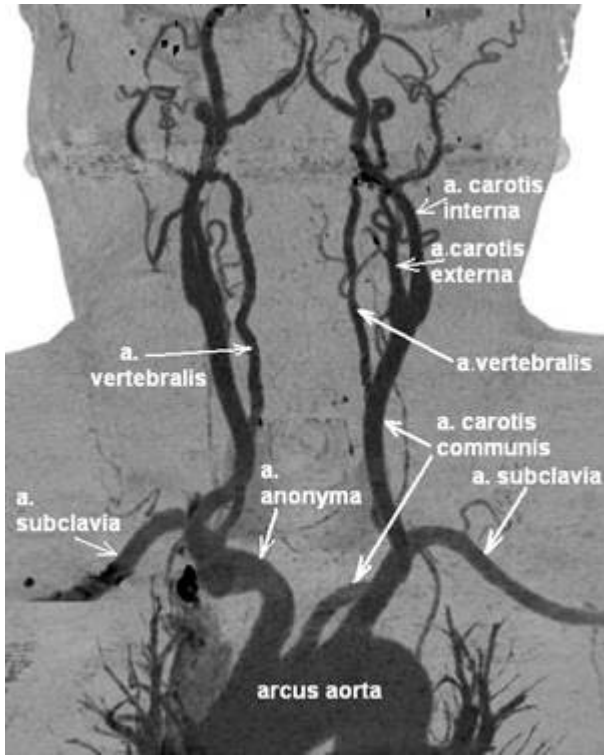
2.1.2. Epidemiyoloji

İnmenin inmeye sebebiyet veren hastalıkların yükünün ve zamana göre değişimlerinin tahmin edilmesi, sağlık politikası planlanmasında ve sağlığın yönetimi için önemlidir. ¹⁸ Nörolojik hasara en çok neden olan hastalıklardan birisi olan inme, azalan ölüm ve sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yıllarının başında yer alan sebeplerdendir. ¹⁹ Dünya İnme Örgütü (WSO) Küresel İnme Bilgi Sayfası 2022 verilerine göre 2019 yılında 7,6 milyondan fazla yeni iskemik inme gelişti. Bu sayı tüm inme vakalarının % 62'sine karşılık geliyor. İskemik inme geçiren hastaların prevalansı 77.192.498, inmeye bağlı ölüm ise 3.293.397 olarak hesaplanmıştır. Tüm inmelerin küresel maliyeti ise 891 milyar ABD dolarının üzerindedir.²⁰ "Küresel Hastalık Yüğü ["Global Burden of Disease": (GBD)], "Institute for Health Metrics and Evaluation", "at the University of Washington, Seattle (USA)" öncülüğünde uluslararası olarak yapılan gözlemsel bir epidemiyolojik çalışmadır. GBD 'ye göre 2019 yılında

Türkiye'deki iskemik inme verileri ise şöyledir: iskemik inme geçiren toplam 838.000 vaka vardır. Bunların 81.500'ü yeni akut iskemik inme olgusudur ve bu rakam tüm inmelerin %65,1'ini oluşturur. Akut inmelerin % 55,7'si 70 yaş altıdır ve %46,9'u erkek cinsiyettir.2019 yılında ülkemizde inmeye bağlı toplam 30000 mortalite mevcuttur, yarım milyon sağlıklı yaşam, iskemik inmeye bağlı ölüm ve engellilik nedeniyle kaybedilmiştir.²¹

2.1.3. Serebrovasküler Anatomi

İnsan beyni vücut ağırlığının % 2' si kadardır. Kardiyak debinin % 15 kadarı beyin perfüzyonu için kullanılır. Memelilerde internal (IKA, ICA) ve eksternal karotid, vertebral (VA) ve anterior spinal arter beyni besleyen ana damarlardır.²² Sistol sırasında sol ventrikülden aorta atılan oksijenden zengin kan aort içerisinde ilerler. Aort beyne doğru ilerledikçe çıkan aort adını alır ve 3 ana dala ayrılır: 1) brakiosefalik trunkus 2)sol ana karotis arter (CCA) 3) sol subklavyen arter. Sağ common karotid arter ise brakiosefalik trunkustan çıkar. Ana karotis arterler dördüncü servikal vertebra seviyesinde internal ve eksternal karotis arterlere ayrılır.²³ Anterior beyin dolaşımı internal karotid arter tarafından beslerken, posterior beyin dolaşımı vertebral arterler tarafından sağlanır. Her iki sistem subaraknoid aralıkta Wills poligonu aracılığıyla birbirine bağlanır.²⁴Fischer'in IKA'yı ilk anjiyografik olarak görüntülemesinden sonra arteri Gibo dört, Bouthiller ve arkadaşları ise yedi bölüme ayırmışlardır. Bunlar; servikal, petroz, laserum, kavernöz, klinoidal, oftalmik ve komünikan segmenttir.²⁵ Bifurkasyondan sonra karotis kılıf boyunca devam eden internal karotid arter temporal kemikteki karotis kanalına girer. Kavernöz sinüsten geçerken ilk dalını, oftalmik arteri verir. Daha sonra orta serebral artere (MCA) ve anterior serebral artere (ACA) ayrılır. Orta serebral arterler Broca ve Wernicke alanını, üst ekstremiteler ve yüz için motor ve duyu kortekslerini besler. Anterior serebral arterler ise alt ekstremitelerin motor ve duysal işlevleriyle ilgili beyin alanlarını besler.²⁶Vertebral arterler ise subklavyen arterin birinci servikal parçasından ayrılır. Daha sonra foramen magnumdan geçen vertebral arter servikal transvers çıkıntılarının foramen transversa boyunca yükselir. Ponsun alt kısmında diğer VA ile birleşerek baziller arteri oluşturur.²⁷ İskemik inmenin %20'sinden sorumlu olan vertebrobasiller sistem, oksipital lob, beyin sapı ve serebellumun beslenmesinden sorumludur.²³



Şekil 1.Serebrovasküler Arterler (resimler İstanbul üniversitesi tıp fakültesi nöroloji kitabından alınmıştır.)

2.1.4. İnme Patofizyolojisi

Tüm inme vakalarının %87'sini oluşturan iskemik inme, serebral arter embolisi sonucu arter sulama alanlarında oluşan iskemi ve hipoksiyle oluşur. Nöronal apoptozun gelişimiyle de irreversible nörolojik hasara neden olur.²⁸ Enerji yetersizliğinin ana mekanizma olduğu iskemide; kan akışının kesilmesiyle beraber oksijen ve glukozun hücrelere ulaşamaması sonucu iyonik pompaları (Na^+ / K^+ ATP ase) beslemek için gereken ATP üretilemez. Na^+ / K^+ ATP ase'in üretilmemesiyle sitoplazmada biriken Na^+ ve Ca^{2+} ; organellerin şişmesine ve dejenerasyonuna, membran bütünlüğünün kaybına ve nekrotik hücre ölümüne yol açar.²⁹

Glukoz ve oksijen eksikliğinin glutamat salınımını artırmasıyla N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR)'yle ilişkili $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ kanalları uyarılır. İyonik dengenin bozulmasıyla beraber mitokondri ve sitozolde Ca^{2+} birikimi, çeşitli proteazları, lipazları, kinazları, fosfatazları, endonükleazları aktifler ve serbest radikalleri, kalpain aktivasyonunu, oksidatif stresle eksitotoksikite sonucu hücre ölümüne sebep olur. NMDAR'ların GluN2B alt birimi nöronal apoptozu kolaylaştırırken, GluN2A alt birimi ise nöroprotektif etki göstermektedir.³⁰ Perfüzyonun yeniden sağlanması iskemi reperfüzyon hasarı ile süreci şiddetlendirir. Perfüzyon sırasında artan oksijen ve glukoz ihtiyacı oksidazı aktive eder. Doku oksidasyonun artması reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olarak nöronal apoptozu, inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonuna ve kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulmasına yol açar.²⁸ KBB bozulması nötrofiller ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin iskemik dokuda birikmesine neden olur. Ölmekte olan hücrelerin hasarlı hücre zarından salınmasıyla beyindeki mikroglia aktive olur. Uyarılan mikroglia, sitokinler gibi proinflamatuvar ajanları salgılar ve fagositik majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II ile sınırlı antijen sunan özellikler geliştirir. Bu süreç nöronal hücre ölümünün artırarak enfarktüs sahasının büyümesine yol açar.³¹ İskemik inmede rol oynayan daha birçok patolojik sinyal yolağı olup, yeni klinik çalışmalar bu yolları hedef almaktadır. GluN2B-PSD95-nNOS kompleksinin inhibitörü olan nerinetin (NA-1), Neu2000, sodil, S1P reseptörleri ve Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler)ni hedef alan yaklaşımlar bunlardan bazılarıdır.³⁰

2.1.5. İnmede Etiyoloji ve Sınıflandırma

Bilgisayarlı tomografinin (BT) iskemik inme tanısında kullanımına başlanmadan önce inme klinik tanıya ve serebral anjiyografi görüntülerine dayanıyordu. Harvard kooperatif inme kaydı ilk inme sınıflamasını oluşturuyordu. Bu kaydın tek bir kurumdan gelmesi, yalnızca beyazları içermesi neden ile Ulusal Nörolojik Hastalık ve İnme Enstitüsü tarafından İnme Veri Bankası oluşturuldu. Beyin BT ve ekokardiyografi tanı araçlarını oluşturuyordu.³² 1991’ de oluşturulan ilk sınıflandırma sistemlerinden Oxfordshire Toplum İnme Projesi (OCSP) iskemik inmeyi ya sadece klinik semptom yada BT ile kombinasyonuna bağlı sınıflandırıyordu. OCSP’ ye göre iskemik inme total ön dolaşım enfarktleri (TACI), kısmi ön dolaşım enfarktleri (PACI), laküner enfarktüsler (LACI) ve arka dolaşım enfarktleri (POCI) olmak üzere 4 sınıfa ayrılıyordu.³³ Tüm bu sınıflandırma sistemleri iskemik inmeyi etiyojije göre subgruplara ayırarak tedavi ve takip için önem arzetmektedir. Org 10172 Denemesi (TOAST) bu amaçla geliştirilen sistemlerden biridir. TOAST Büyük arter ateroskleroza (emboli veya tromboz), Kardiyoembolik, küçük damar tıkanıklığı (lakün), belirlenen diğer bir nedene bağlı inme veya olağandışı neden, nedeni belirlenemeyen felç olmak üzere 5 kategoriye ayırır.³⁴ A-S-C-O (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause) etiyojije odaklı diğer sistemlerdendir. Bunlardan başka görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle causative classification system (CCS, nedensel sınıflandırma sistemi) ve Chinese ischemic stroke subclassification (CISS) gibi yeni sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir.³²

TOAST sınıflamasına göre;

1)BÜYÜK ARTER ATEROSKLEROZU

- Muhtemel ateroskleroza bağlı majör beyin damarlarında (ICA, CCA) %50’ den fazla darlık veya oklüzyon (kortikal veya serebellar disfonksiyon; kortikal, serebellar, beyin sapı, subkortikal infarkt alanı >1.5 cm)
- Laküner sendrom olmayacak
- Kardiyak emboli kaynağı olmayacak³

2) KARDİYOEMBOLİK: Rekürrens oranı ve mortalitesi yüksek olan kardiyoembolik inme iskemik inmelerin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır.³⁵ Klinik olarak beyin,

serebellum, subkorteks, beyin sapı ile uyumlu bulgular ve ilgili beyin bölgesinde >1.5 cm lezyon kardiyembolik inme ile uyumludur.³⁶

TOAST'a göre kardiyembolik inme sınıflaması şöyledir:

- Yüksek risk [mekanik protez kapak, AF ile mitral darlık, sol atriyal/atriyal apendiks trombüsü, hasta sinüs sendromu, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (<4 hafta), sol ventriküler trombüs, dilate kardiyomiyopati, akinetik sol ventriküler segment, atriyal miksoma, enfektif endokardit]
- Orta risk [mitral kapak prolapsusu, mitral halka kalsifikasyonu, AF olmadan mitral darlığı, sol atriyal türbülans, atriyal septal anevrizma, patent foramen ovale, atriyal flutter, biyoprotetik kalp kapağı, bakteriyel olmayan trombotik endokardit, konjestif kalp yetmezliği, hipokinetik sol ventriküler segment, miyokard enfarktüsü >4 hafta ve <6 ay]³

3) KÜÇÜK DAMAR TIKANIKLIĞI (LAKÜN):

- Klinik laküner sendromlardan biri (serebral kortikal fonksiyon bozukluğu olmayacak)
- Diyabet veya hipertansiyon öyküsü tanıyı destekler
- BT/MRI incelemesi normal olmalı veya ilgili beyin subkortikal hemisferik lezyonun çapı <1,5 cm olmalı
- Büyük arter ateroskerozu veya kardiyembolizm kriterlerini karşılamamalıdır.³

4) BELİRLENEN DİĞER NEDENLERE BAĞLI İNME:

- Aterosklerotik olmayan vaskülopatiler
- Hiperkoagülopati durumları
- Hematolojik bozukluklar
- Emboli veya büyük arter aterosklerozunun kardiyak kaynağı dışlanmalıdır.³

5) NEDENİ BELİRLENEMEYEN FELÇ:

- Tespit edilen iki veya daha fazla neden
- Olumsuz değerlendirme
- Eksik değerlendirme³

Geleneksel tanı araçlarının yanı sıra son yıllarda yapay zekânında iskemik inme tanısında ve alt gruplara ayırmada kullanılabileceği gösterilmiştir. Yapay zekâ normal karotis arteri (%91, %86 ve %92) ve kritik karotis stenozunu (%92, %87 ve %94) saptamada olduğu gibi kardiyembolik inmelerde aritmileri saptamada da başarılı bulunmuştur. Çalışmalarda endovasküler tedavi öncesi kullanıldığında daha hızlı ve uzun süreli rekanalizasyon sağlamak için en uygun tedaviyi göstermiştir.³⁷

2.1.6. Risk Faktörleri

Artan yaşla beraber inmeye bağlı sakatlık ve ölümün artması inme ihtimalinin hesaplanmasıyla geriye çevrilebilir. Epidemiyolojik çalışmalar inme risk faktörlerini ve göreceli etkilerini öngörebilmeyi amaçlamıştır.³⁸ 1991’de oluşturulan Framingham İnme Risk Profili 10 yıllık inme riskini tahmin etmeye dayanıyordu.³⁹ 36 yıllık gözleme dayanan Framingham kohortu kullanılarak yapılan bu profilde inme riskini artıran yaş, sistolik tansiyon, antihipertansif tedavi, kan basıncı x tedavi etkileşimi, diabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalık, atriyal fibrilasyon (AF), sol ventrikül hipertrofisi kullanılmış, inme riski profili oluşturulmuştur. Hipertansiyonun iskemik inmede majör risk faktörü olduğu gösterilmiştir.³⁸

Değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörlerine ek olarak tetikleyiciler (enfeksiyon, sepsis, stres vs.), orta vadeli risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi) ve uzun vadeli inme risk faktörleri (cinsiyet, ırk) de bulunmaktadır.¹⁷ Değiştirilebilen risk faktörlerinin inme riskinin % 90’nı oluşturduğunu gösteren INTERSTROKE çalışmasında hipertansiyon öyküsü, sigara içimi, bel-kalça oranı, diyet, düzenli fiziksel aktivite, diyabet, alkol alımı, psikososyal stres, depresyon, kardiyak nedenler, apolipoprotein B'nin A1'e oranı iskemik inmeyle ilişkili bulunmuştur.⁴⁰

Değiştirilebilen risk faktörlerinin yanında yaş, cinsiyet, etnik köken, genetik gibi değiştirilemeyen risk faktörleri de bulunmaktadır.⁴¹

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:

Yaş

İnme riski yaşla beraber artma eğilimi göstermektedir. 55 yaş üstünde her on yılda ikiye katlanır. İleri yaşlarda erkeklerde inme riski daha fazla iken genç popülasyonda risk kadınlarda erkeklere eşit veya daha fazladır.¹⁷Büyük Cincinnati/Kuzey Kentucky'de yapılan bir çalışmada 1993'ten 2005'e kadar geçen zamanda yaş ortalaması 71,2'den 69,2'ye düştüğü gösterilmiştir.55 yaşın altındaki tüm felçlerin oranı ise %12,9'dan 2005'te %18,6'ya çıkmıştır.

42

Cinsiyet

Bir yılda meydana gelen inmelerin yarısından fazlası kadınlarda görülmektedir. Dünyada inme kadınlarda 3. önde gelen mortalite nedeni iken erkeklerde 2. en sık mortalite nedenidir.⁴³ 10 yaşın altında menarş, oral östrojen kullanımı, kombine oral kontraseptif kullanımı, gebelik, 45 yaş altında menopoz vs. gibi daha birçok durum kadınlarda inme riskini artıran nedenlerdendir.⁴⁴Cinsiyet farklılığındaki değişimlerden kaynaklanan nedenler haricinde kadınların erkeklere göre daha fazla vasküler risk faktörüne sahip olması (hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı ve obezite), migren ve DM inme riskini artırır. Kadınlarda daha fazla engellilik, hastane içi mortalitenin daha fazla olması, inme sonrası yaşam kalitesinin daha kötü olması gibi sebeplerden dolayı inme riskinin tahmini önemlidir.⁴⁵

Etnik köken

İnme riskinde göz önüne alınması gereken bir diğer durumda etnik kökendir. Hispanik Amerikalılar ve Siyah Amerikalılarda Avrupalılara göre inme riski %50 daha fazladır. Etnik kökenin riski artırmasındaki sebepler arasında bölgesel farklılıkları, ekonomik eşitsizlik, sağlık hizmetlerine erişimi inmeyi önlemek için yapılan müdahaleler yer almaktadır.¹⁷⁴⁶ Farklı etnik kökenlerdeki inme riskini araştıran bir çalışmada hipertansiyon ve diyabet en çok siyahi hastalarda, büyük damar ateroskerozu ve küçük damar hastalığı, yüksek gelirli ülkelerde ve "diğer belirlenmiş felç" ve "belirlenmemiş felç" ise düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴⁶

Genetik

Monogenik bozukluklar (CADASIL, CARASIL, Fabry, MELAS vs.) inme etyolojisinin % 7 'sini oluştururken poligenik bozukluklar % 38'ini oluşturmaktadır. Genetik kusurların bilinmesi risk skorunun kişiselleştirilmesine olanak sağlayarak inmeden daha iyi korunmaya ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine zemin hazırlar.⁴⁷ Bilinen genetik kusurların yanında MEGASTROKE çalışmasında 32 yeni gen lokusu daha bulunmuştur. Bunlardan bazıları büyük arter ateroskleroza, kardiyembolik inmeyle yüksek oranda ilişkilendirilirken, küçük bir grup hipertansiyon gibi vasküler risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁸

Hastalık	Gen	Kalıtım	İnme mekanizması	Klinik	Laboratuvar test
CADASIL	NOTCH 3	OD	Küçük damar hastalığı	Auralı migren	Genetik test, cilt biyopsisi
CARASIL	HTRA 1	OR	Küçük damar hastalığı	Rekürren inme, vasküler demans, sırt ağrısı	Genetik test
Fabry hastalığı	GAL	X bağlı	Büyük damar hastalığı, Küçük damar hastalığı	Anjiokeratom, böbrek ve kalp yetmezliği, karın ağrısı	Genetik test, Agalaktosidaz aktivitesi
MELAS	MtDNA	Anneden	Mikrovasküler ve nöronal faktörler	Nöbet, baş ağrısı, ataksi, işitme kaybı, kas zayıflığı	Kas biyopsisi, mtDNA analizi
RVCL	TREX1	OD	Küçük damar hastalığı	Görme kaybı, migren, kognitif bozukluk	Genetik test

Tablo 1. Monogenik iskemik hastalıklar⁴⁹

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

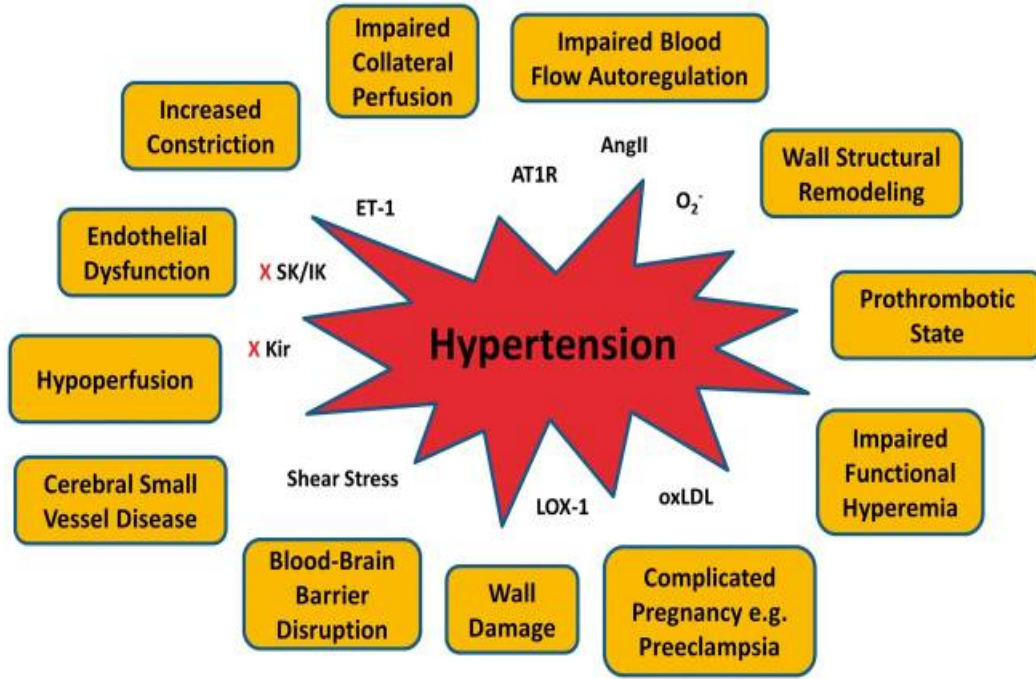
Hipertansiyon

Yetişkin dönemin genelinde kan basıncının düzeyi ile inme arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur.³⁸ Diyastolik hipertansiyonun tedavisi ile inme insidansındaki azalma

sistolik hipertansiyonun inme ile ilişkisini incelemeyi gerekli kılmıştır. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP-PS) çalışmasında izole sistolik hipertansiyonun (sistolik >160 mmHg diyastolik < 90 mmHg) iskemik inme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁰ Yaş ve nabız dalgası değişikliği ile izole sistolik ht prevalansı artmaktadır. Sistolik ht olan kişilerde iskemik inme 2-4 kat daha fazla görülmektedir.⁵¹ Hipertansiyon inme alt grupları arasında laküner sendrom ve parsiyel anterior dolaşım sendromlarına sebep olmaktadır.⁵² Ht leptomeningeal kollateral oluşumunu azaltarak enfarktüs alanının artmasına ve daha kötü klinik sonuçlara sebep olmaktadır.⁵³

Ht ak madde hasarı, kan beyin bariyerinin bozulması ve ödeme neden olabilmektedir.⁵⁴ Hipertansiyonda arteriollerde meydana gelen monosit adezyon ve invazyonunu, fibrin birikmesi, damar çeperinde bozulması, perivasküler alanın genişlemesi ve luminal tromboz izler.⁵⁵ Prehipertansif sıçanlarda yapılan deneysel modelde tuz yüklemesi ile endotelial sıkı bağlantılarda değişme, protein azalımı ve kan beyin bariyerinde geçirgenlik artışı olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Patolojik değişiklikleri sınırlandırmak için damar duvarında kalınlaşma, vazoaaktif maddelerin salınımında artış meydana gelir. otoregülasyon kaybıyla hasar daha da artar.⁵⁵ Vazodilatör rezervin azalmasıyla beyin perfüzyonunda azalma meydana gelir. Damar duvarındaki elastinin azalmasıyla büyük arterlerde sertleşme oluşur.⁵⁷

İnmenin önlenmesinde kan basıncı kontrolü önem arz etmektedir. Sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık azalma ve diyastolik kan basıncındaki her 5 mmHg'lık azalma inme riskini %41 azaltmaktadır.⁵⁸



Şekil 2.Hipertansiyon komplikasyonları ve mekanizmaları

Diabetes Mellitus

DM inmenin bağımsız değiştirilebilir risk faktörlerindedir. Vasküler endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik, inflamasyon ve kılcal bazal membranın kalınlaşması gibi mekanizmlar aracılığıyla inmeye neden olur.⁵⁹ İnflamasyon ve oksidatif strese ek olarak kronik hiperglisemi ve ileri glikozilasyon son ürünleri “hızlandırılmış ateroskleroza” neden olur. Vasküler sistem üzerindeki etkileri nedeniyle DM serebrovasküler hastalık oluşumunu 2-6 kat artırır. Mortalite ve morbidite oranları da DM’ ye bağlı inmede artmaktadır.⁶⁰ Hiperglisemi tedavisiyle mikrovasküler komplikasyonlarda azalma görülse de inme insidansında azalma görülmemektedir.⁶¹

Atriyal Fibrilasyon

İskemik inmelerin %25’ini kardiyembolik inmeler oluşturmaktadır. Kardiyembolik inmenin en yaygın nedeni olan atriyal fibrilasyonda (AF) yaşla beraber risk artar. Valvüler olmayan AF, inme riskini 5 kat artırırken, mitral darlığına bağlı AF, inme riskini 20 kat artırır.⁶¹ Genellikle proksimal arterlerde tam veya kısmi stenoza bağlı büyük infarktlara neden olan AF sol atriyal trombüs oluşumuna neden olarak inmeye sebep olmaktadır. Tedavisi CHA2DS2-VASc (C- Konjestif kalp yetmezliği, H-Hipertansiyon, A2- Yaş≥75, D-Diyabet,

V-damar hastalığı, A-Yaş 65-74, Sc-Cinsiyet) skorlamasına göre yapılmakta olup 2 puan üstünde oral antikoagülan önerilmektedir.⁶²

Dislipidemi

İnme risk faktörlerinden olan dislipidemi farklı mekanizmalarla inmeye neden olmaktadır. Yüksek serum HDL düzeyleri inmeye karşı korurken, trigliserit ateroskleroza ve aterotrombozu tetiklemektedir.⁶³ Serumdaki yüksek LDL kolesterol düzeyleri endotel disfonksiyonuna neden olur. Daha sonra LDL parçacıkları oksitlenme, glikozilasyon gibi işlemlerle değişime uğrar. Makrofajlar tarafından alınan değiştirilmiş LDL parçacıkları içeriğindeki yüksek serum kolesterol düzeyi nedeniyle köpük hücrelerine dönüşerek oksidatif strese neden olur. İnflamatuvar sitokinlerin salınımı vasküler düz kas hücre proliferasyonuna, aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Tüm bu süreç arter çapının azalması ve plak rüptürüyle iskemi ve tromboza ilerleyebilir.⁶⁴ HMG CoA redüktaz inhibitörü statinler LDL kolesterol düzeylerini azaltarak kardiyovasküler olay riskini azaltmaktadır.⁶⁵

Sigara

Gündeher 5 sigaralık artış inme riskini %12 artırmaktadır. Sigara homosistein, fibrinojen, kolesterol düzeylerini artırmakta ve karotis stenozuna neden olabilmektedir. Çalışmalarda pasif içicilikte bile inme riskinin arttığı gösterilmiştir.⁶⁶ Elektronik sigara kullanımı ile inme arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.⁶⁷

2.1.7. İnmenin Tanısı

İskemik inmenin tanısını koymak için ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme tetkikleri gereklidir. İskemik inme semptomları ile başvuran hastalarda hızlı tanı ve tedavi önem arz etmektedir. Ayırıcı tanılar içerisinde bulunan hipoglisemi, hipotansiyon, nöbet gibi klinik tablolardan ayırt edilmesi ve hızlı tedavinin başlanması klinik komplikasyonların önlenmesi için gereklidir.⁶⁸

Anamnez ve Fizik Muayene

İnme semptomları ile başvuran hastalarda semptom başlangıç süresi, ek hastalık varlığı, geçirilmiş cerrahi öyküsü, kullandığı ilaçlar tedavi protokollerini değiştirdiği için

sorgulanması gerekir.^{69,70} Hastaların nabız, tansiyon, ateş, oksijen saturasyonu gibi vital parametreleri hızlıca bakılmalıdır. Ayrıca nörolojik muayenesi hızlıca değerlendirilip intravenöz doku plazminojen aktivatörü (tPA) tedavisi uygunluğu bakılmalıdır.⁷⁰ Hastaların tPA tedavisi uygunluğu için The National Institutes Of Health Stroke Scale (NIHSS) inme ölçeği gibi ölçekler kullanılmaktadır.

Laboratuvar

SVOsemptomları ile başvuran hastalardan istenilen laboratuvar tetkikleri nedeniyle hastaların tedavileri geciktirilmemelidir. Hastalardan istenilen laboratuvar parametreleri genellikle ayırıcı tanı ve tPA tedavi uygunluğu için istenmektedir. İnme kliniğini taklit eden elektrolit bozuklukları için sodyum, kalsiyum gibi elektrolitler, hipoglisemi için glukoz, intoksikasyonlar için serum alkol düzeyi ve ilaç düzeyleri istenilmektedir.⁷¹ Ayrıca tPA tedavisi verilmesi açısından değerlendirilir iken koagülasyon bozukluğu için protombin zamanı görülmesi gereklidir.

Görüntüleme Yöntemleri

İnmenin tanısı ve tedavisi için görüntüleme en önemli basamaktır. Yapılan görüntülemeler neticesinde iskemi-kanama ayrımı yapılabilmekte, görülen iskeminin lokalizasyonu ve boyutu değerlendirilmektedir. Ayrıca reperpüzyon tedaviler için uygunluk belirlenmektedir.⁷²

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Hızlı bir görüntüleme yöntemi olmasının yanı sıra genellikle hemorajik inmenin tanısını koymak veya dışlamak için kullanılır.⁷³ Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde iskemik çekirdek ve penumbra ayrımının yapılamaması ise en büyük dezavantajlarından birisidir.

BT Anjiyografi (BTA)

Bilgisayarlı anjiyografi intrakranial ve ekstrakranial arterlerin, intravenöz kontrast madde verilerek değerlendirildiği bir görüntüleme yöntemidir. İskemik SVO tanısını koymada dijital anjiyografiye (DSA) kıyasla %98 spesifitesi %98,4 sensitivitesi bulunmuştur.⁷²

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

İnme için temel görüntüleme yöntemi olan MRG parankimi, penumbra ve perfüzyon alanlarını, damar yapıları değerlendirebilmektedir. İskemik SVO tanısında en sık kullanılan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI). Ayrıca perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI), MR anjiyografi gibi görüntülemelerde yapılabilmektedir.^{74,75} İskemik SVO'da hücre içindeki su hücre dışına çıkmakta ve sitotoksik ödem oluşmaktadır. DWI bu hareketi saptar ve parlak sinyal verir. DWI iskemik SVO tanısı koymada BT'ye göre sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksektir.⁷⁶

2.1.8. İnmenin Tedavisi

Akut İskemik İnme Tedavisi

İskemik inmenin tedavisinde reperfüzyon tedavileri, antikoagülan tedavi ve antiplatelet tedavi yer almaktadır. Reperfüzyon tedavilerini intravenöz (IV) trombolitik tedavi vemekanik trombektomi tedavisi oluşturmaktadır.⁷⁷ Reperfüzyon tedavilerinde semptom başlangıç süresi önem arz etmektedir. Bu tedaviler iskemik SVO ile başvuran hastaların yaklaşık üçte birinde uygulanabilmektedir.⁷⁸ Hastalara uygulanacak olan üriner kataterizasyon, arter kataterizasyonu gibi invaziv işlemlerintedavi sonrası kanama riski oluşturacağından dolayı bu tedaviler uygulanmadan önce yapılması önerilmektedir. İnme hastalarında perfüzyonun sağlanması için hipotansiyondan kaçınılmalıdır.⁷¹ Ayrıca yapılan çalışmalarda hipertansiyonun kanama riskini artırdığı bulunmuştur.⁷⁹ İv trombolitik tedavi planlanan hastaların kan basıncının tedavi öncesi 185/110 mmHg altında tutulması önerilmektedir.⁸⁰

İV Trobolitik Tedavi

İlk defa 1993 yılında kullanılan tPA, FDA tarafından onay verilen ilk ve tek ilaçtır.^{81,82} Rekombinant tPA'lar ürokinaz, streptokinaz, alteplaz gibi ilaçları içermektedir. Aralarından sadece alteplazın tedavi lisansı mevcuttur.⁸³

Semptom başlangıç süresi 3-4,5 saati geçmeyen ve tPA kontraendikasyonları olmayan hastalarda uygulanan iv alteplaz tedavisi kilograma 0,9 mg olarak hesaplanır. Maksimum doz 90 mg geçmez. Hesaplanan dozun %10'u iv bolus şekilde verilir. Geriye kalan doz ise 1 saate iv infüzyon olarak uygulanır. Nörolojik muayenede gerilme olması durumunda ilaç

infüzyonu durdurulmalıdır. İv alteplaz tedavisini takiben ilk 24 saatte antiplatelet ve antikoagulan tedavi verilmemelidir.⁷¹

Amerika Kalp Derneği (AHA) 2018 kılavuzuna göre semptom başlangıç süresinin bilinmemesi, akut intrakraniyal kanama varlığı, son 3 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi öyküsü gibi birçok kontrendikasyonları vardır.⁷¹

Mekanik Trombektomi

Mekanik trombektomideki temel amaç intraarteriyel girişimle tıkalı olan arterin rekanalizasyonunu sağlamaktır.⁷⁸ Mekanik trombektomi daha uzun bir semptom başlangıç süresinin olması, kontrendikasyonlarının daha az olması nedeniyle trombolitik tedaviye nazarandaha avantajlıdır.⁸⁴ Mekanik trombektomi uygulanması planlanan hastalar tPA tedavisi için kontraendike değilse tPA tedavisi uygulanması sonrası mekanik trombektomi yapılabilir.⁸⁵ Mekanik trombektomi sonrası hastaların tansiyonun <180/110 mmHg olması gerekmektedir.

Antiplatelet Tedavi

Antiplatelet ajanlar akut iskemik SVO'da inme riskini azaltılması ve tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardır. Aspirin ve klopidogrel en sık kullanılan antiplatelet ajanlardandır.⁸⁶ İskemik inmede tPA sonrası ilk 24 saatte antiplatelet tedavisinin verilmesi önerilmemektedir.⁷¹

Antikoagulan Tedavi

Kardiyoembolik inmelerde antikoagulan tedavi kullanımı daha sıktır. Özellikle AF'li hastalarda inme riski 5 kat artmıştır.⁸⁷ AF'si olan hastalarda yapılan çalışmalarda antikoagulan tedavinin antiplatelet tedaviye göre inmenin önlenmesinde daha üstün olduğu görülmüştür.⁸⁸

2.2. Fosfor

Fosfor atom numarası 15 olan periyodik cetvelde azot grubunda bulunan bir ametaldir. Fosfor ilk defa 1669 da alman simyacı Henning Brand tarafından bir element olarak tanımlanmıştır. Fosfor kalsiyumdan sonra insan vücudunda en fazla bulunan kimyasal elementtir. İnsan vücudunda DNA, kemik ve ATP metabolizmasında, böbrek fonksiyonlarında önemli rol alır.^{89,90}Fosforun %85'i kemik dokuda fosfat formunda depolanır. İntrasellüler sıvının ana anyonudur.

Fosfat vücutta organik ve inorganik olmak üzere iki formda bulunur. İnorganik formu çoğunlukla kemiklerde ve dişlerde bulunurken, organik formu ağırlıklı olarak hücrelerde bulunur.⁹¹Serum fosfor düzeyi yaşa bağlı değişmekle birlikte erişkinde 2,5-4,5 mg/dL'dir.⁹²

Fosfor, proteinden zengin hayvansal ve bitkisel gıdalarda bolca bulunur. Fosforun diyetteki alımı yaklaşık 800-1400 mg'dır. Diyetteki diğer mineraller fosforun emilimini değiştirir. Fosforun emilimi duodenum ve jejunumda olur. Emilen fosfat böbrek glomerüllerinden süzülerek proksimal tübüllerden yeniden emilir. Fosfatın atılımı ise %90 renal yol ile gerçekleşirken %10 civarlarında gastrointestinal kayıp şeklinde olur.⁹³

2.2.1. Gastrointestinal Emilim

Diyetteki inorganik fosfat %80 oranında duodenum ve jejunumdan emilir. Günlük yeterli fosfor diyeti 20mg/kg olarak tanımlanmıştır. Diyette alınan fosforun 16 mg/kg'ı jejunumda emilir. Emilen fosforun 3 mg/kgkadarı sekresyonlarla bağırsağa geri salınır. Bu yüzden net fosfor emilimi yaklaşık olarak 13 mg/kg'dır. Kalan 7 mg/kg'lık fosfor dışkıdan atılır. Emilen fosfor hücre dışı havuzda bulunur. Hücre dışı havuzdaki fosfor kemik metabolizmasında yaklaşık olarak 3 mg/kg ile emilim ve mineralizasyon ile sürekli denge halindedir. Hücre dışı havuzdaki fosfor böbrekten atılır. İdrardan atılan fosfor miktarı yaklaşık olarak 13 mg/kg civarlarındadır.

2.2.2. Fosforun Taşınması

Fosforun taşınmasında sodyum fosfor bağımlı taşıyıcılar rol alır. İki grup gen ailesi fosfor taşınmasında aktif rol alır. Bunlar Na/Pi bağımlı aktif taşıma proteinleri olan SCL34 ve SCL20'dir. NaPi-IIa/SCL34A1 ve NaPi-IIc/SCL34A3 proksimal tübüllerde, NaPi-

Iİb/SCL34A2 ise bağırsak bazal membranında fosforun taşınmasında görev alır.^{94,95} SCL20 ailesinin alt grubundan olan PİT2 proksimal tübül fırçamsı hücrelerde bulunmaktadır.⁹⁶

2.2.3 Renal Emilim

Fosfat renal proksimal tübüllerden yeniden emilir. Bu yeniden emilim sodyum bağlı üç farklı protein üzerinden sağlanır. Bunlar Tip II a sodyum fosfat taşıyıcı (Npt2a, SCL34A1), Tip II c sodyum fosfat cotransporter (Npt2c, SCL34A3) ve Tip III sodyum fosfat cotransporter (Pit-2, SCL20A2) dir. Glomerüllerden süzülen fosfatın yaklaşık %80'i proksimal tübüllerde SCL34A1 ve SCL34A3 tarafından emilir. Fosfor ekstraselüler dolaşıma girdikten sonra ise kemik ve diğer dokulara NaPi Tip III aracılığıyla girer.⁹⁷

2.2.4. Fosfor Emilimine Etki Eden Faktörler

Vitamin-D

D vitamini bağırsakta etkinlik göstererek fosfor ve kalsiyumun emilimini artırır. 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25-DHCC) NaPi II a taşıyıcısının aktivasyonunu artırarak aktif fosfat taşımını artırır. Aynı zamanda 1,25 DHCC paratiroid hormonu sentezi baskılar ve fibroblast büyüme faktör 23 (FGF-23) üretimini de artırır.⁹⁷

Parathormon Ve Kalsitonin

Parathormon proksimal renal tübül hücrelerde NaPi-IIa ve NaPi-IIc proteinlerini azaltarak serum fosfatını azaltır. Serum kalsiyum düzeyinde azalmayı takiben uyarılan paratiroid hormon salınımı kalsiyumun böbreklerden emilimine neden olur. Böylece böbreklerden kalsiyum atılımı azalmış ve fosforun geri emilimi azalmış olur. Serum kalsiyum seviyeleri yükseldiğinde ise kalsitonin salınımıyla böbreklerden kalsiyum atılımı artar ve fosfat geri emilimi artmış olur.⁹⁸

Fosfatoninler

Fosfatoninler böbreklerden fosfatın emilimini azaltır. Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), fibroblast büyüme faktörü 7 (FGF-7) gibi alt grupları mevcuttur.⁹⁵ FGF-23 böbrek ve paratiroid bezlerinde FGF reseptörüne bağlanarak serum fosfor seviyelerini düşürür. Ayrıca paratiroid hormon sentezini inhibe ederek D vitamini sentezini azaltır. D vitaminin sentezinin

azalması sonucu bağırsaklardan fosfor emilim azalır. FGF-23 böbrek proksimal tübülünde ise serum fosfat atılımını artırır.^{99,100}

2.2.5. Fosforun Biyolojik Fonksiyonları

Fosfor vücutta hücre zarları, nükleik asitler, nükleer proteinler gibi birçok maddenin ana bileşenlerinden biridir. Fosfor; kemikler, böbrekler, kaslar ve sinir dokularında birçok biyolojik fonksiyon için gereklidir.

Kemiklerde mineralizasyon için hidroksiapatit ($CA_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) kristalinin bileşeni olan fosfat gereklidir. Kemik hücre dışı matriksi iki kısımdan oluşur. Bunlar organik ve mineral kısım olarak adlandırılır. Mineral kısım hidroksiapatit kristallerinden ($CA_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) oluşur. Bu kristaller kemik dokunun sertliği ve sağlamlığından sorumludur. Hidroksiapatit kristalleri vücuttaki fosforun en çok depolandığı yerdir.⁹⁵ Fosfolipit formundaki fosfor hücre zarının yapısına katılarak hücreye hareketlilik kazandırır.¹⁰¹ Ayrıca fosfor ATP üretiminde, DNA ve RNA oluşumunda, hücre içi haberleşmede, sinir sistemi iletiminde, enzim inhibisyonları ve aktivasyonlarında, serum ve idrar asit-baz dengesinin korunmasında aktif rol alır.^{102,103}

2.2.6. Hiperfosfatemi

Serum fosfor düzeyinin 4,5 mg/dl'nin üzerinde olmasına hiperfosfatemi denir. İnfantlarda ve çocuklarda kemik büyümesi ve yumuşak doku oluşumu için serum fosfor düzeyleri normalden daha yüksek değerlerdedir. Hiperfosfatemi artmış ekzojen alımı, artmış endojen fosfor üretim, azalmış üriner atılım ve pseudohiperfosfatemi olmak üzere dört ana sebepten meydana gelir.

Artmış ekzojen fosfor alımının en sık nedenleri arasında D vitamini intoksikasyonu, akut fosfor zehirlenmeleri, inek sütü ile beslenen prematüre bebekler ve fosfor içeren enemaların fazla kullanımı görülmektedir. Bunlara rağmen artmış ekzojen alıma bağlı hiperfosfatemi oldukça nadir görülmektedir. Artmış endojen fosfor üretimi ise genellikle kemik maligniteleriyle ilişkilendirilmiş olup en sık tümör lizis sendromu, rabdomiyoliz, kemik enfarktleri, malign hipertensi görülmektedir. Azalmış üriner atılım hiperfosfateminin en sık sebebidir ve bunun temel nedeninin böbrek yetmezliğidir. Ayrıca hipoparatiroidizm,

akromegali, tümöral kalsinozis, D vitamini intoksikasyonu, bifosfonat tedavisi de artmış üriner atılıma neden olur. Multiple myelom ve hipertrigliseridemi ise pseudohiperfosfateminin en sık nedenlerindedir.¹⁰⁴

Hiperfosfatemide en fazla sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem etkilenir. Parestezi, delirium, tetani, kas krampları, koma gibi sinir sistemi bulguların yanı sıra uzamış elektrokardiyografide QT ve hipotansiyon gibikardiyovasküler bulgular izlenebilir.

Ayrıca hiperfosfatemide; fosfor kalsiyum ile birleşir ve kalsiyum fosfat çökeltisi oluşturur. Bu çökelti dokularda kalsifikasyona neden olur. Serum fosfor ve kalsiyumunun çarpımının 70 in üzerinde olduğu durumlarda dokularda patolojik kalsifikasyonlar görülmektedir. Bu kalsifikasyonlar sıklıkla kardiyak, vasküler, peritartiküler ve oküler dokularda görülmektedir.¹⁰⁵

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na 1 Mart 2023 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran ve santral görüntüleme yapılan hastalarda serebrovasküler olay ve fosfor ilişkisini değerlendirmek için prospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriteri

Acil servise başvuran tanı ve tedavisi acil serviste planlanan,18 yaşının üzerinde, çalışmayı kabul eden ve onam veren hastalar çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

18 yaşından küçük, gebe, travma, akut mezenter iskemi tanısı konulan, akut miyokardiyal enfarktüs tanısı konulan, diyabetik ketoasidoz varlığı, solunumsal alkaloz varlığı, akut veya kronik böbrek yetmezliği olan, karaciğer yetmezliği olan, bifosfonat kullanımı olan, diüretik kullanımı olan, glukokortikosteroid kullanımı olan, D vitamini kullanımı olan, kalsiyum preparatı kullanımı olan, hipotirodi veya hipertirodi tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Araştırma Evreni Ve Örneklemi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis Anabilim Dalı'na 1 Mart 2023 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran ve santral görüntüleme yapılan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya 299 hasta dâhil edilmiş olup bunların 199 tanesi kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubundaki hastalar dışlama kriterlerini içermemekte olup herhangi bir sebepten dolayı acil serviste santral görüntüleme yapılan hastalardır. Hastaların tanı ve tedavilerinde gecikmeye neden olunmamıştır.

3.4 Araştırma Planı

Çalışmaya dâhil edilmeden önce hastalardan veya yakınlarından “Bilgilendirilmiş Onam Formu” alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların verileri hasta kartına kaydedildi. Bunlar arasında hastanın yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri,diabetes mellitus,

hipertansiyon gibi komorbidite varlıkları, fosfor, laktat, kreatin gibi laboratuvar parametreleribulunmaktadır. Çalışmaya dâhil edilen hastalar çekilen beyin BT ve beyin difüzyon MRG sonuçlarına göre iskemik serebrovasküler olay hastaları ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. İskemik SVO hastaları çekilen difüzyon MRG deki enfarkt yerine göre MCA, ACA, PCA ve laküner olarak 4 gruba ayrıldı. İskemik SVO hastaları semptom başlangıç sürelerine göre 0-2 saat, 2-4 saat, 4-8 saat, 8-12 saat, 12-24 saat ve 24 saat üzeri olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak her iki grubun da acil servis sonlanımı, hastane sonlanımı ve hastane içi mortalite olup olmadığı not edildi.

3.5 Veri Analizi – İstatiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama \pm standart sapma, medyanve yüzde dağılım biçiminde gösterildi.

Normal dağılımlı parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T testi, normal dağılımlı olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, nominal verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

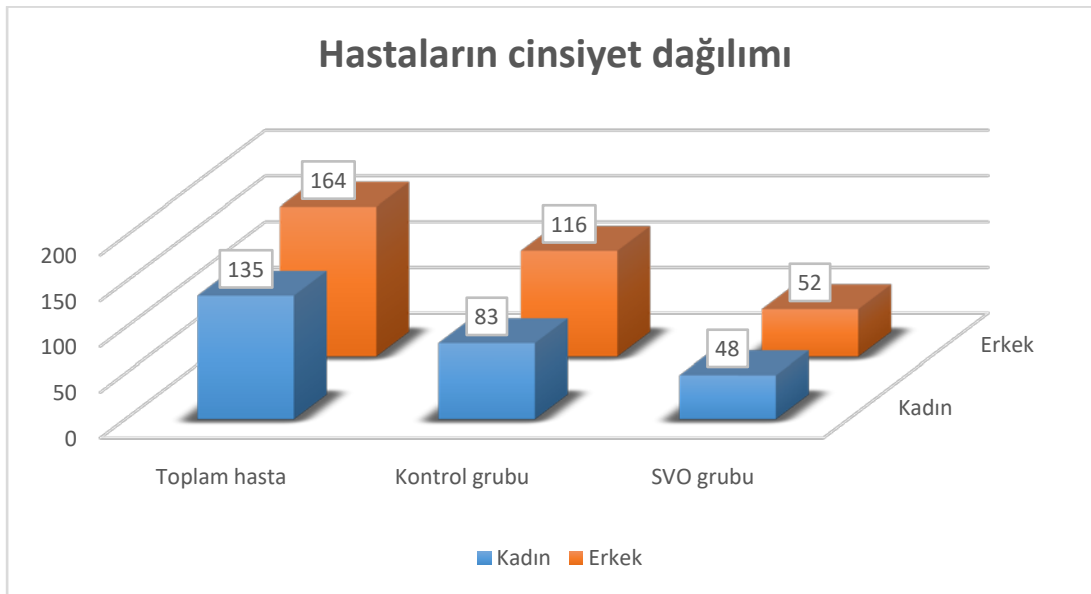
Laboratuvar parametrelerinin klinik tanıyı tahmin etme gücünü değerlendirmek için ROC analizi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

P <0.05 değeri tüm analizlerde istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza toplam 299 hasta dâhil edilmiştir. Tüm hastaların 164 tanesi (%54,8) erkek, 135 tanesi (%45,2) kadın cinsiyettedir. Kontrol grubunda hastaların 116 tanesi (%58,3) erkek, 83 tanesi (%41,7) kadın cinsiyettedir. SVO grubunda ise hastaların 48 tanesi (%48) erkek, 52 tanesi (%52) kadın cinsiyettedir. Cinsiyet dağılımlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p:0,092$). Tüm hastaların yaş ortalaması $60,92\pm17,86$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması $57,27\pm19,04$ olarak bulunmuştur. SVO grubunun yaş ortalaması ise $68,18\pm12,46$ olarak bulunmuştur. Yaş ortalamasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,01$). Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 3'te ve yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.



Şekil 3. Acil servise başvuran hastaların cinsiyet dağılımı

Değişkenler	Kontrol grubu N=199	SVO grubu N=100	P değeri
Yaş	$57,27\pm19,04$	$68,18\pm12,46$	<0,001
Cinsiyet			
Erkek	116	52	0,092
Kadın	83	48	0,092

Tablo 2. Acil servise başvuran hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

4.2. Hastaların Özgeçmişleri Ve Öyküleri

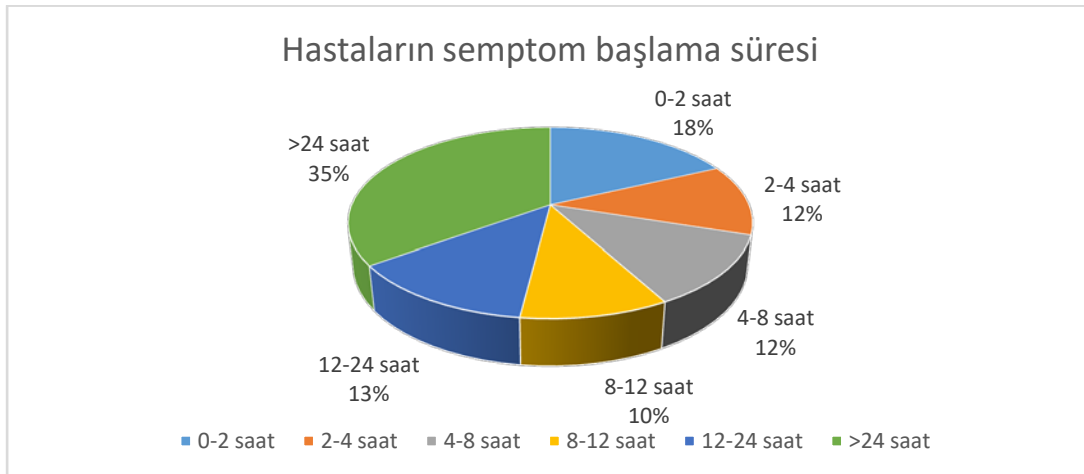
Tüm hastaların özgeçmişini sorgulandığında en sık ek hastalık olarak birinci sırada hipertansiyon (% 39,8) ikinci sırada diyabet (%22,7) eşlik etmektedir. Kontrol gruptaki hastalarda en sık ek hastalık olarak birinci sıradahipertansiyon (%28,6) ikinci sırada diyabet (%14,6) görülmektedir. SVO grubundaki hastalarda da sıra aynı şekilde en sık hipertansiyon (%62) ve diyabet (%39) olarak bulunmuştur. Hastaların özgeçmişindeki hastalıkların dağılımı **Tablo3**'te verilmiştir.

Komorbidite	Tüm hastalar N= 299	Kontrol grubu N=199	SVO grubu N=100	P değeri
Diyabet	68	29	39	<0,001
Hipertansiyon	119	57	62	<0,001
KAH	42	16	26	<0,001
Kalp yetmezliği	9	6	3	0,989
Astım-KOAH	21	12	9	0,061
Malignite	29	25	4	<0,001

* KAH: koroner arter hastalığı,* KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tablo 3.Tüm hastaların, kontrol grubunun ve SVO grubunun komorbideteleri

SVO grubundaki hastaların şikâyetlerinin başlama süresi sorgulandığında en fazla 35 hasta ile 24 saatten sonra hastaneye başvurdukları öğrenildi. Kümülatif yüzdesine baktığımızda ise 30 tanesinin(%30) ilk 4 saatte, 52 tanesinin(%52) ilk 12 saatte hastaneye başvurduğu görülmüştür. (**Şekil 4**)



Şekil 4.Hastaların semptom başlama süresinin dağılımı

4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tüm hastaların hemogram değerlerine bakıldığında WBC ortalama $8,94 \pm 3,71 (10^3 \text{ mm}^3)$, hemoglobin ortalama $13,5 \pm 2,26 \text{ g/dl}$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastaların WBC ortanca değeri $8,03 (6,41-9,82) (10^3 \text{ mm}^3)$, hemoglobin ortanca değeri $13,9 (12,8-15,1)$ olarak bulunmuştur. SVO grubundaki hastaların WBC ortanca değeri $8,65 (6,76-10,82) (10^3 \text{ mm}^3)$, hemoglobin ortanca değeri $13,9 (11,95-15) (\text{g/dl})$ olarak bulunmuştur. Gruplar arası WBC ve hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,137$ $p:0,173$). Hemogram sonuçlarının ayrıntılı değerlendirmesi **Tablo 4'**te gösterilmiştir.

Hemogram parametreleri	Tüm hastalar N= 299	Kontrol grubu N=199	SVO grubu N=100	P değeri
Wbc($10^3/\text{uL}$)	8,21(6,56-10,31)	8,03(6,41-9,82)	8,65(6,76-10,82)	0,137
Neu($10^3/\text{uL}$)	5,34(3,90-7,53)	5,29(3,72-7,07)	5,62(4,23-8,11)	0,093
Lyn($10^3/\text{uL}$)	1,79(1,19-2,37)	1,79(1,17-2,37)	1,75(1,21-2,45)	0,670
Hgb(g/dl)	13,8(12,3-15,0)	13,9(12,8-15,1)	13,4(11,9-15,0)	0,173
Nlr	2,96(1,84-5,09)	2,76(1,90-5,03)	3,30(1,83-5,79)	0,388

*Neu: nötrofil, Lyn: lenfosit, Hgb:hemoglobin Nlr:nötrofil lenfosit oranı

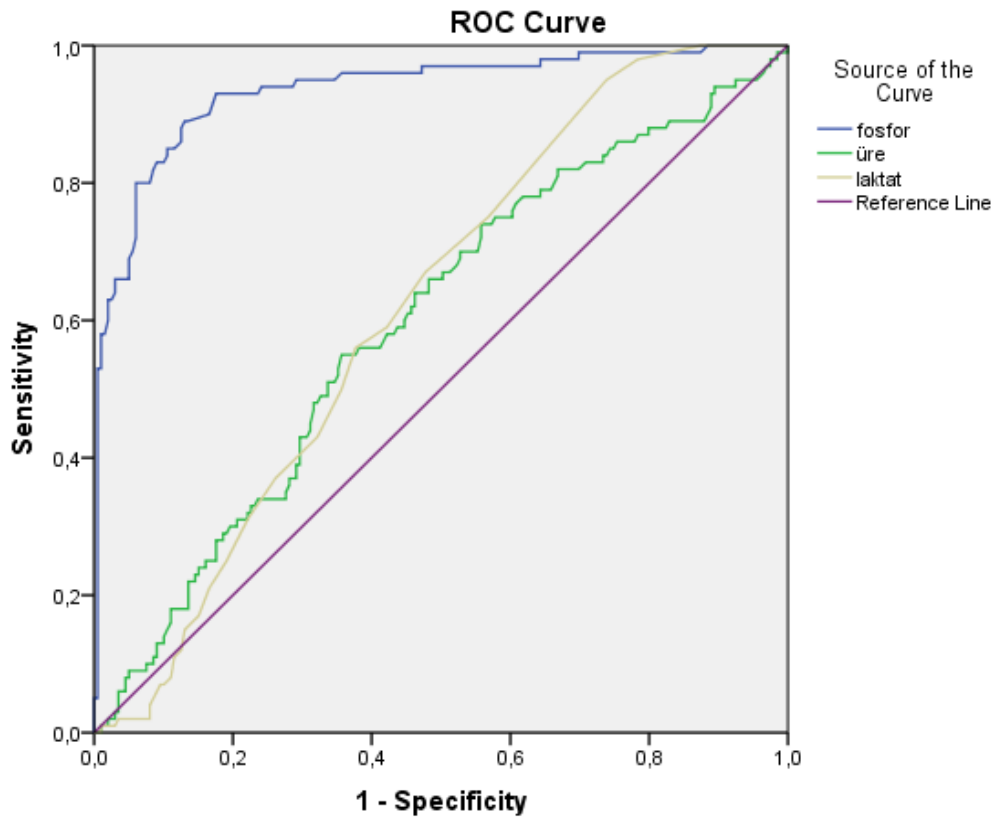
Tablo 4.Hastaların hemogram değerleri

Kontrol grubundaki hastaların üre, laktat ve kreatin değerleri sırasıyla $31,7 (24,6-43,8) (\text{mg/dl})$, $1,3 (1-2) (\text{mmol/L})$, $0,84 (0,73-1,02) (\text{mg/dl})$ olarak bulunmuştur. SVO grubundaki hastalarda ise üre, laktat ve kreatinin sırasıyla $37,8 (29,07-49,62) (\text{mg/dl})$, $1,65 (1,22-2,17) (\text{mmol/L})$, $0,89 (0,76-1,06) (\text{mg/dl})$ olarak bulunmuştur. Gruplar arası üre, laktat ve kreatin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0,007$, $p:0,001$, $p:0,037$). Kontrol grubundaki hastaların fosfor değeri $2,96 \pm 0,54 (\text{mg/dl})$ olarak bulunmuştur. SVO grubundaki hastaların fosfor değeri ise $3,96 \pm 0,52 (\text{mg/dl})$ olarak bulunmuştur. Gruplar arası fosfor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Biyokimya sonuçlarının ayrıntılı değerlendirmesi **Tablo 5'**te gösterilmiştir.

Biyokimya parametreleri	Tüm hastalar N= 299	Kontrol grubu N=199	SVO grubu N=100	P değeri
Üre(mg/dl)	34,0(26,5-45,6)	31,7(24,6-43,8)	37,8(29,1-49,6)	0,007
Kreatin(mg/dl)	0,86(0,73-1,04)	0,84(0,73-1,02)	0,89(0,76-1,06)	0,037
Laktat(mmol/L)	1,4(1,1-2,1)	1,3(1,0-2,0)	1,7(1,3-2,2)	0,001
Fosfor(mg/dl)	3,29 ± 0,71	2,96 ± 0,54	3,96 ± 0,52	<0,001

Tablo 5.Hastaların biyokimyasal değerleri

Laboratuvar parametrelerinin SVO tanısını tahmin etmedeki gücünü değerlendirmek adına yapılan ROC analizinde fosfor 0.935, laktat 0.620, üre 0.596 AUC değerleri elde edilmiştir (**Şekil 5**). Fosfor için optimal cut off değeri 3,47(mg/dl) olarak hesaplanmıştır ve bu cut-off değerin sensitivitesi %89, spesifitesi %86,9,pozitif prediktif değeri (ppv) %77,4, negatif prediktif değeri (npv) %94, pozitif olasılık oranı (plr) 6,793, negatif olasılık oranı (nlr) 0,126 olarak bulunmuştur. Fosforun 3,47 (mg/dl)'nin üzerinde olması altında olmasına göre SVO tanısı 53.83 kat daha fazla olarak hesaplanmıştır (**Tablo 6**).



Şekil 5.Fosfor, laktat, üre'nin SVO'yu tahmin etme gücü açısından ROC eğrisi

Fosfor	
AUC(95% CL)	0,935(0,904-0,967)
Cut-off değeri	>3,47
Sensitivite	% 89
Spesifite	% 86,9
Ppv	% 77,4
Npv	% 94
Plr	6,739
Nlr	0,126

Tablo 6.Fosforun cut-off, spesifite, sensivite, ppv ve npv değeri

Serum fosfor değerinin yaş ile korelasyonu bakıldığında her iki grupta da korelasyon saptanmamıştır(SVO grubu p:0,865, kontrol grubu p:0,551). Cinsiyet ile serum fosfor değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması için her iki grupta ayrı ayrı erkek ve kadın hastaların serum fosfor düzeyleri karşılaştırıldı ve her iki grupta da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(kontrol grubu p:0,530, SVO grubu p:0,946).

4.4. Hastaların Görüntüleme Bulguları

Difüzyon MRG görüntüleme iskeminin tespit edildiği patolojik damar alanları sırasıyla MCA(%67) PCA (%19) ACA(%7) ve laküner(%7) sulama alanlarıdır.Hastaların enfarkt alanı ile fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hastaların difüzyon MRG'deki enfarkt lokalizasyonları **Şekil 6**'da gösterilmiştir.



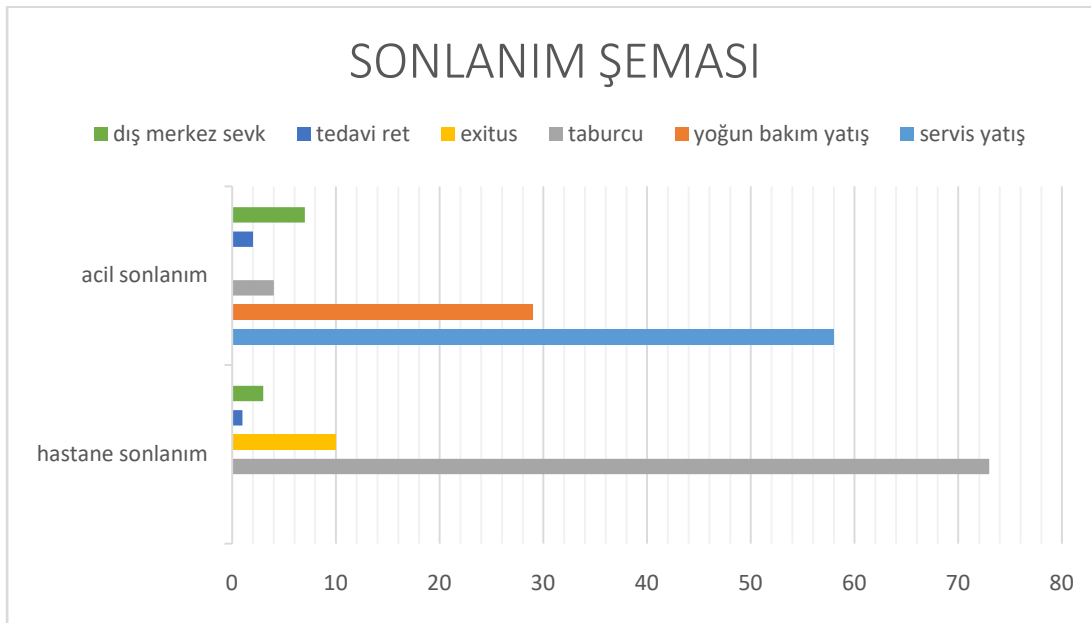
Şekil 6.SVO grubundaki hastaların difüzyon MRG'deki enfarkt lokalizasyonları

4.5. Verilen Tedavi

SVO grubundaki hastaların acil servisindeki takibi sırasında NIHSS'e göre ve nöroloji konsültan hekimin önerisiyle 9 hastaya trombolitik tedavi verilmiştir. Nöroloji konsültan hekimi ve girişimsel radyoloji konsültan hekiminin ortak kararı ile 4 hastaya mekanik trombektomi uygulanmıştır.

4.6. Sonlanım

Acil servise başvuran SVO grubundaki hastalardan acil serviste tedavileri aldıkları süre zarfında mortal seyreden hasta olmamıştır. Başvuran hastalardan 58 tanesinin servis yatışı yapılmıştır. Hastalardan 29 tanesinin yoğun bakım ünitesini yatışı yapılmış olup 7 tanesi dış merkeze sevk edilmiştir. 4 hasta nöroloji konsültan hekimin konsültasyon notu ile ayaktan tedavi olarak ileri araştırma için nöroloji poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edilmiştir. 2 hasta ise servis yatışını kabul etmemiş olup tedavi ret formu imzalayarak kendi isteğiyle taburcu olmuştur. Servise yatan hastalardan 1 tanesi tedavi ret formu imzalayarak kendi isteğiyle taburcu olmuştur. Servis ve yoğun bakım ünitesine yatan hastalardan 73 tanesini tamamlayarak taburcu olmuş, 3 tanesi palyatif bir yoğun bakıma sevk edilmiştir. Yoğun bakıma yatan hastaların 10 tanesi ise hayatını kaybetmiştir(Şekil 7).



Şekil 7.SVO grubundaki hastaların acil ve hastane sonlanımları

4.7. SVO Grubundaki Mortal Seyreden Hastalar

SVO grubundaki mortal seyreden hastaların ayrıntılı istatistiksel analizi yapıldığındakadın hastalar 6 hasta ile %60'ını oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 72 olarak bulundu. Hastalarda ek hastalık olarak %60'ında hipertansiyon %50'sinde diyabet vardı. Mortal seyreden SVO hastalarının başvuru sürelerine bakıldığında en sık başvuru %40 oran ile ilk 2 saate başvurmuştur.Laboratuvar parametrelerine bakıldığında üre ve kreatin değerlerinde mortal seyreden grup ile mortal seyretmeyen grup arasında anlamlı fark bulunmuştur($p<000$, $p:00,7$).Serum fosfor değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p:0,865$). Difüzyon MRG görüntülerine baktığımızda en sık enfrakt yerinin 7 hasta ile MCA olduğunu bulduk. Trombolitik tedavi verilen 9 hastadan 2 tanesi mortal seyretmiştir. Trombektomi yapılan 4 hastadan ise 1 tanesi mortal seyretmiştir. Mortal seyreden hasta grubunun hastane yatış süresi ortalama 21 gün olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda acil servise başvuran hastalarda iskemik SVO ile serum fosfor düzeyinin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda acil servise başvuran herhangi bir sebepten dolayı beyin BT ve difüzyon MRG çekilen hastalar dâhil edilmiştir. SVO grubunu çekilen difüzyon MRG görüntülemelerinde enfarkt saptanan ve dâhil edilme kriterlerini karşılayan 100 hasta oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise çekilen difüzyon MRG’de enfarkt saptanmayan, beyin BT’de kanaması görülmeyen ve dâhil edilme kriterlerini karşılayan 199 hasta oluşturmaktadır.

Çalışmamızdaki tüm hastaların %54,8’ni erkekler, %45,2’sini kadınlar oluşturmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumunun 2022 verilerine göre nüfusun %49,9’unu kadınlar %50,1’ni erkekler oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı ülke nüfus dağılımına benzerlik göstermektedir. Çalışmamızdaki kontrol grubunun %58,3’ünü erkekler, %41,7’sini kadınlar oluştururken, SVO grubunun %48’ini erkekler, %52’sini kadınlar oluşturmaktaydı. Gruplar arası cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p:0,092). Altıparmak ve ark. SVO hastaları üzerine yaptığı çalışmada hastaların %56’sı erkek, %44’ü kadın olarak bulunmuştur.¹⁰⁶ Betaş ve ark. yaptığı çalışmada iskemik SVO geçiren hastaların %53’ü erkek, %47’si kadın olarak bulunmuştur.¹⁰⁷ Biz çalışmamızda literatürden farklı olarak SVO grubundaki kadın cinsiyet oranını daha yüksek bulduk. Bunun sebebini ise SVO grubundaki kadın hastalarda diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi iskemik SVO için majör risk faktörlerinin daha yüksek oranda bulunması olarak değerlendirdik.

Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması 57,3 iken SVO grubunun yaş ortalaması ise 68,1 olarak bulunmuştur. Yaş ortalamasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,01). Ülkemizde Altıparmak ve ark. yaptığı iskemik SVO hastaların prognozuyla ilgili bir çalışmada ortalama yaş 67,6 olarak bulunmuştur.¹⁰⁶ Karpal ve ark. SVO ile ilgili yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 71 olarak bulunmuştur.¹⁰⁸ Çalışmamız literatürle uyumludur. SVO grubunun yaş ortalamasının kontrol gruba göre daha yüksek bulunmasının sebebi yaş artışıyla beraber SVO sıklığının artması olarak düşünülmüştür. Her 10 yaşta iskemik SVO riskinin erkeklerde 1,66 kat, kadınlarda 1,93 kat arttığı bildirilmiştir.¹⁰⁹ Amerikan Kalp Derneği’nin 2012’de SVO ile ilgili yayınladığı kılavuz

güncellemesinde SVO insidansının yaşla beraber arttığını ve 55 yaşından sonra her 10 yılda bir ikiye katlandığının bildirmiştir.¹¹⁰

Çalışmamızın kontrol grubundaki hastalarda en sık ek hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%28,6), diyabet (%14,6) olarak bulunmuştur. SVO grubundaki hastalarda da sıra aynı şekilde hipertansiyon (%62) ve diyabet (%39) olarak bulunmuştur. Gruplar arası hipertansiyon ve diyabetgörülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır($p<0,01$, $p<0,01$).

Hipertansiyon iskemik SVO için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür.¹¹¹ İskemik SVO için tüm risk faktörleri arasında yaştan sonra en önemli ikinci risk faktörüdür.¹¹² Normal tansiyon basıncına sahip kişilerde ortalama arteriyel basınçtaki artış serebral arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olur. Serebral kan akışı böylece sabit kalır ve kan beyin bariyerindeki kan akışı korunur. Hipertansif hastalarda ise bu otoregülasyon mekanizması daha yüksek ortalama arter basıncı değerlerinde etki eder.¹¹² Li-A ve ark. hipertansiyon tanısı ile hastanede yatan 223,097 hasta ile yaptığı bir çalışmada komplikasyon olarak hastaların %4,99'unda serebrovasküler olaymeydana gelmiştir ve bunların %71,18'i iskemik SVO olarak sınıflandırılmıştır.¹¹³ Chang ve ark yaptığı retrospektif bir çalışmada iskemik SVO geçiren hasta grubunda ek hastalık olarak %59,7 oranında hipertansiyon var iken kontrol grubunda bu oranı %43,3 olarak bulmuşlardır.¹¹⁴

Diyabet iskemik SVO için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden birisidir. Kronik hiperglisemi endotel hasarına yol açar ve ateroskleroza zemin hazırlar. Diyabet hiperglisemi, serbest yağ asitlerinin artması ve insülin direnci ile birlikte oksidatif strese, protein kinaz c ve gelişmiş glikasyon son ürünleri reseptörü aktivasyonuna neden olur. Bu moleküler ürünler nedeniyle vazokonstüksiyon, inflamasyon ve tromboz riski artar.¹¹⁵ Framingham çalışmasında diyabetik erkeklerde iskemik inme insidansı 2,5 kat, diyabetik kadınlarda ise 3,6 kat daha fazla olarak bulunmuştur.¹¹⁶ Yapılan çalışmalarda SVO geçiren bilinen diyabeti olan hastaların ek hastalık olarak hipertansiyona sahip olma oranları oldukça yüksekti.^{117,118} Diyabet ile SVO ilişkisini araştıran bir çalışmada diyabeti olan ve olmayanlara göre SVO geçirme insidansını sırasıyla %0,538, %0,151 olarak bulmuşlardır.¹¹⁹ Kuusisto ve ark. yaptığı bir çalışmada diyabeti olan hastaların SVO geçirme oranı %6,1 bulunurken diyabeti olmayan hastalarda bu oran %3,4 olarak bulunmuştur.¹²⁰ Bu çalışmada ayrıca SVO

insidansının diyabeti olan kadınlarda diyabeti olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.¹²⁰ Banerjee ve ark yaptığı bir araştırmada diyabet iskemik inme riski ile ilişkili bulunmuştur.¹²¹ Çalışmamız literatürle uyumludur.

İskemik SVO'da semptomların başlangıç süresi tedavi belirleme açısından önemlidir. Literatürde semptom başlangıç süresi ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Wang ve ark yaptığı iskemik SVO ile ilk 24 saate başvuran hastalarda yaptığı bir çalışmada hastaların semptomlarının başlangıç süresi ortalaması 13 saat olarak bulunmuştur.¹²² Biz de çalışmamızda acil servise başvuran SVO hastalarının ilk 12 saatte %52 sinin başvurduğunu bulduk. Çalışmamız literatürle benzerlik göstermektedir.

Laboratuvar analizlerinin iskemik SVO'da tanı amaçlı kullanımı yaygın değildir. Genel olarak laboratuvar parametreleri trombolitik tedavi veya mekanik trombektomi uygunluğu için kullanılır.

Çelikkilek ve ark. yaptığı çalışmada SVO ile WBC arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır.¹²³ Nayak ve ark yaptığı çalışmada iskemik SVO ile WBC arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.¹²⁴ Çalışmamızda da SVO ile WBC arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kazmierski ve ark. yaptığı iskemik SVO hastalarının hastane içi mortalitesini öngörmede başvuru sırasındaki WBC değerlerinin anlamlı korelasyon bulmuşlardır.¹²⁵ Çalışmamızda mortal seyreden grup ile hayatta kalan grup arasında başvuru anındaki WBC değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Bunun sebebi olarak mortal seyreden hasta grubunun örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması olarak değerlendirdik.

Yüksek hemoglobin düzeyinin iskemik SVO riskini artırdığına dair eski çalışmalar mevcuttur.¹²⁶ Nayak ve ark.yaptığı çalışmada SVOtanısı ile hemoglobin arasındaki anlamlı ilişki bulunmamıştır.¹²⁴ Çalışmamızda hemoglobin değeri ile SVOtanısı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda SVO grubu ile kontrol grubu arasında üre değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p:0,007).Literatüre baktığımızda SVO tanısı ile üre arasındaki ilişkiyi inceleyen çok fazla çalışma bulunamamıştır. Jingfeng ve ark. bilinen tip 2 diyabet ek hastalığı olan SVO ve kontrol grubu arasında risk faktörlerini incelediği çalışmada iki grup arasında üre değerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.¹²⁷ Swerdel ve ark. atriyal fibrilasyonlu

hastalarda dehidratasyonun SVO ile ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada dehidratasyonun kısa vadede SVO ile ilişkisi bulunmuştur.¹²⁸ Ürenin sadece böbrek yetmezliğinde yükselmediği; sepsis, dehidratasyon gibi hastalıklarda da yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.¹²⁹ Li ve ark. yaptığı bir çalışmada üre değerleri düşük olan hastaların SVO geçirme riskinin üre değeri yüksek olan hastalara göre daha yüksek olduğunu bulmuştur.¹³⁰ Çalışmamızda akut veya kronik böbrek yetmezliğinin fosfor şiftini değiştirip ana amacımızdaki fosfor SVO ilişkisindeki istatistiksel analizi değiştireceği için üre ve kreatin değerleri laboratuvar üst sınırından yüksek olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Üre ile SVOtanısı arasındaki ilişki için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Laktat doku hipoksisine ve zayıf doku perfüzyonuna bağlı olarak vücutta yükselen bir moleküldür. Yapılan birçok çalışma nekroz ve iskemiye bağlı laktatın önemli ölçüde yüksek seviyelerde seyrettiğini göstermektedir.^{131,132} Biz çalışmamızda laktat seviyelerini kontrol gruba göre daha yüksek bulduk. Laktat ile ilgili travma, dehidratasyon, şok, hipertermi, epilepsi, sepsis, hipoksi gibi birçok durumda hastalık şiddeti ve mortalite öngörücü olarak çalışmalar yapılmıştır.¹³³⁻¹³⁸ Sakal ve ark. SVO hastalarında başvuru anındaki yüksek laktat seviyelerini mortalite ile ilişkisi ile ilgili yaptığı çalışmada mortal seyreden hasta grubunda laktat seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır.¹³⁹ Bizim çalışmamızda SVO grubundaki hastaların laktat seviyelerinin mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun sebebi olarak SVO grubundaki mortal seyreden hasta sayısının örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması olarak düşünmekteyiz.

Fosfor vücuttaki asit baz dengesini düzenleyen makro elementlerden birisidir.¹⁴⁰ Canlılığın temel yapıtaşlarından biri olan ATP'de enerji üretiminde aktif rol alır. Serum fosfor düzeyleri biyolojik ve çevresel faktörlere bağlı değişiklik göstermektedir. Yüksek serum fosfor düzeyinin vasküler kalsifikasyon için risk faktörü olduğuyla ilgili çalışmalar mevcuttur.^{141,142} Yapılan in vitro çalışmalarda vasküler düz kas hücrelerinin kültürde kendiliğinden mineralleşmediğini, ancak kültür ortamının fosfor düzeyinin hiperfosfatemik hastalardaki düzeye (>2 mmol) çıkarıldığında ise mineralleşmenin başladığı gösterilmiştir.¹⁴¹⁻¹⁴⁶ Bu çalışmalarda yüksek fosfat düzeyinin osteokondrojik belirteçleri artırdığı ve fosfat birikimine bağlı kemik oluşturucu fenotipe geçişi ve apoptozu indükleyeceği bulunmuştur.^{147,148} Fosfor metabolizmasında böbrek fonksiyonları önemlidir. Akut veya kronik böbrek yetmezliğinde serum fosfor düzeyleri yükselir. Park ve ark. böbrek

fonksiyonları normal olan 6329 hastada serum fosfor düzeyi ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada serum fosfor düzeyinin artması ile koroner kalsifiye plak görülme riski artmış bulunmuştur. Bu çalışmada serum fosfor düzeyleri 4 çeyreğe ayrılmış olup bunlar sırasıyla $\leq 3,0$ mg/dL, 3,1-3,3 mg/dL, 3,4-3,7 mg/dL, $\geq 3,8$ mg/dL dir. Birinci çeyrek referans kabul edilmiş ve çeyrekler arası kalsifiye plak riski ikinci (OR: 1,27; %95 CL: 1,07, 1,51; P = 0,006), üçüncü (OR: 1,39; %95 CL: 1,17, 1,64; P < 0,001), ve dördüncü çeyreklerle (OR: 1,50; %95 CL: 1,24, 1,82; P < 0,001) karşılaştırılmıştır.¹⁴⁹ Park ve ark. akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda serum fosfor düzeylerinin hastane içi kalp yetmezliği, taburculukta kalp yetmezliği, hastane içi mortalite, taburculukta mortalite ile pozitif korelasyon izlenmiştir¹⁵⁰. Karabulut ve ark. deney hayvanları üzerinde yaptığı mezenter iskemi ve serum fosfor düzeyi arasındaki ilişki ile ilgili çalışmada kontrol grubu ile iskemi grubu arasında serum fosfor düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.¹⁵¹ Literatürde serum fosfor düzeyi ile SVO arasındaki ilişkinin araştırıldığı çok fazla çalışma yoktur. Talebi ve ark. SVO ile fosfor arasındaki ilişkiyi incelediği bir çalışmada kontrol grubunun ortalama serum fosfor düzeyini 4,2 mg/dl, SVO grubunun ortalama serum fosfor düzeyini 3,6 mg/dl olarak bulmuşlardır.¹⁵² Biz ise çalışmamızda kontrol grubunun ortalama serum fosfor düzeyini 2,96 mg/dl, SVO grubunun ortalama serum fosfor düzeyini 3,96 mg/dl olarak bulduk. Çalışmamız literatür ile farklılık göstermektedir. Bu farkın sebebi olarak Talebi ve ark. yaptığı çalışmadaki çalışmadan dışlanma kriterlerinin yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Serum fosfor düzeyini yükseltmesi muhtemel olan akut veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, karaciğer yetmezliği olan hastalar, fosfor metabolizmasını değiştiren hipotiroidili veya hipertiroidili hastalar, bifosfonat kullanımı, diüretik kullanımı, glukokortikosteroid kullanımı, D vitamini kullanımı, kalsiyum preparatı kullanımı olan hastaların çalışmadan dışlanmadığı düşünülebilir. Ayrıca Talebi ve ark. yaptığı çalışmada kontrol grubunun katarakt ameliyatı için seçilen hastalardan oluşturulduğunu gördük. Yapılan çalışmalarda kataraktı olan hastaların serum fosfor düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir¹⁵³.

Kim ve ark. yaptığı bir çalışmada enfarktlerin %77,2'sinin MCA, %16,6'sının PCA, %6,1'nin ACA'nın suladığı alanlarda olduğunu bulmuşlardır.¹⁵⁴ Bizde çalışmamızda sırasıyla MCA(%67), PCA (%19), ACA(%7), laküner(%7) olarak bulduk. Çalışmamız literatürle benzerlik göstermektedir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Bunlardan ilki SVO grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı vardı. Gruplar arası yaş farkı olmayan çalışmalarda daha sağlıklı veriler elde edilecektir. Ancak gruplar arası yaşa göre fosfor değerleri incelendiğinde fosfor ile yaş arasında korelasyon saptanamamıştır.

İkinci olarak hastaların serum fosfor düzeyleri başvuru anındaki alınan kan numunelerinden bakılmıştır. Acil servis işleyişi gereği tekrar kontrol serum fosfor düzeyi görülmemiştir. Serum fosfor düzeylerinin semptom başladıktan sonra ne kadar süre yüksek seyredeceğinin kontrolü yapılmamıştır.

SVO grubunun mortalite oranı literatürle uyumlu olmasına rağmen sayıca göreceli olarak düşüktür. SVO'daki mortalitenin laboratuvar parametreleri ile ilişkisini açıklamak için daha büyük örneklem gerekmektedir.

Serum fosfor düzeylerinin SVO ile ilişkilendirilmesi için SVO grubundaki hastaların semptomlarının başlamadan önceki sağlıklı dönemdeki serum fosfor düzeyleri değerlendirilememiştir. SVO'nun mu serum fosfor düzeylerini yükselttiği yoksa yüksek serum fosfor düzeyinin mi SVO'ya neden olduğunu araştırmak için hastaların bazal serum fosfor düzeylerinin bilinmesi literatüre katkı sağlayacaktır.

7.SONUÇ

Çalışmamızda akut iskemik serebrovasküler olay ile serum fosfor düzeyinin arasındaki ilişkiyi araştırdık. Akut serebrovasküler olay geçiren hastalarda serum fosfor düzeyinin daha yüksek olduğunu gösterdik.

Çalışmamızın serum fosfor düzeyi cut off değeri olan 3,47 (mg/dl)'ye göre değerlendirildiğinde bu değerin altındaki serum fosfor düzeylerinde %94 oranında npv olduğunu bulduk. Yani düşük serum fosfor düzeyi akut SVO'yu dışlamak için kullanılabilen kanaatindeyiz.

Çalışmamızda akut SVO'da enfarkt lokalizasyonu ile serum fosfor düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Aynı zamanda serum fosfor düzeyinin akut SVO'lu hastalarda mortaliteyle de ilişkisi yoktu. Yaş ve cinsiyete göre serum fosfor düzeyleri karşılaştırıldığında ise serum fosfor düzeyinin ne yaş ile ne de cinsiyet ile ilişkisinin olmadığı da görülmektedir.

Çalışmamızda serum fosfor düzeyi başvuru anında alınan kanlardan bakılmış, tekrarlayan ölçümler yapılmamıştır. Bununla ilgili yapılacak çalışmalar tekrarlayan serum fosfor değerlerinin SVO tanısında faydalı olup olmadığını gösterebilecektir. SVO ile fosfor arasındaki ilişkiyi anlamak için çok merkezli birden çok çalışma yapılması gereklidir.

8.KAYNAKLAR

1. Akinyemi RO, Owolabi MO, Ihara M, et al. Stroke, cerebrovascular diseases and vascular cognitive impairment in Africa. *Brain Research Bulletin*. 2019;145:97-108. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.05.018
2. Yan F, Yan S, Wang J, et al. Association between triglyceride glucose index and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:226. doi:10.1186/s12933-022-01664-9
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovascular Diseases*. 2009;27(5):493-501. doi:10.1159/000210432
4. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging Neuroprotective Strategies for the Treatment of Ischemic Stroke: An Overview of Clinical and Preclinical Studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518. doi:10.1016/j.expneurol.2020.113518
5. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1654-1663. doi:10.1097/CCM.0000000000004597
6. Nutakki A, Chomba M, Chishimba L, et al. Predictors of In-Hospital and 90-Day Post-Discharge Stroke Mortality in Lusaka, Zambia. *J Neurol Sci*. 2022;437:120249. doi:10.1016/j.jns.2022.120249
7. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The Predictive Role of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in the Prognosis of Stroke Patients. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1997-2007. doi:10.2147/CIA.S339221
8. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease - Felsenfeld - 2015 - Seminars in Dialysis - Wiley Online Library. Accessed December 29, 2023. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/sdi.12411>
9. Önal H. Phosphate Metabolism. *Cocuk Dergisi*. Published online 2019. doi:10.5222/j.child.2019.43650
10. Zhu GH, Sun XP, Liu Z, et al. The relation between serum phosphorus levels and long-term mortality in Chinese patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(10):775-781. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.004
11. Goyal R, Jialal I. Hyperphosphatemia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed December 29, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551586/>
12. Mattoo RL. The Roles of Fibroblast Growth Factor (FGF)-23, α -Klotho and Furin Protease in Calcium and Phosphate Homeostasis : A Mini-Review. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(1):8-12. doi:10.1007/s12291-013-0324-1
13. Kendrick J, Chonchol M. The Role of Phosphorus in the Development and Progression of Vascular Calcification. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(5):826-834. doi:10.1053/j.ajkd.2011.07.020
14. Cao W, Li Y, Wen Y, et al. Higher serum phosphorus and calcium levels provide prognostic value in patients with acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:929634. doi:10.3389/fcvm.2022.929634
15. Caplan LR, ed. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. 5th ed. Cambridge University Press; 2016. doi:10.1017/CBO9781316095805
16. Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*. 1996;27(3):550-558. doi:10.1161/01.str.27.3.550
17. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
18. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0

19. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the Global Burden of Stroke. *World Neurosurgery*. 2011;76(6, Supplement):S85-S90. doi:10.1016/j.wneu.2011.07.023
20. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18-29. doi:10.1177/17474930211065917
21. Topçuoğlu MA. Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. *tnd*. 2023;28(4):200-211. doi:10.4274/tnd.2022.31384
22. Traystman RJ. Chapter 1 - Cerebrovascular Anatomy and Hemodynamics. In: Caplan LR, Biller J, Leary MC, et al., eds. *Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition)*. Academic Press; 2017:5-12. doi:10.1016/B978-0-12-803058-5.00001-1
23. Chandra A, Li WA, Stone CR, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circ*. 2017;3(2):45-56. doi:10.4103/bc.bc_10_17
24. Mastorakos P, McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Sci Immunol*. 2019;4(37):eaav0492. doi:10.1126/sciimmunol.aav0492
25. Ökten Aİ, Güzel A. Beynin Arteriyel Anatomisi. Published online 2012.
26. Charlick M, M Das J. Anatomy, Head and Neck: Internal Carotid Arteries. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed January 4, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556061/>
27. Tudose RC, Rusu MC, Hostiuc S. The Vertebral Artery: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Current Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(12):2036. doi:10.3390/diagnostics13122036
28. Su Z, Ye Y, Shen C, et al. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Noncoding RNA Role in Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:5815843. doi:10.1155/2022/5815843
29. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011;17(7):796-808. doi:10.1038/nm.2399
30. Qin C, Yang S, Chu YH, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:215. doi:10.1038/s41392-022-01064-1
31. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454. doi:10.3390/ijms21186454
32. Chen P, Gao S, Wang Y, Xu A, Li Y, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(6):452-456. doi:10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x
33. Tei H, Uchiyama S, Ohara K, Kobayashi M, Uchiyama Y, Fukuzawa M. Deteriorating Ischemic Stroke in 4 Clinical Categories Classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 2000;31(9):2049-2054. doi:10.1161/01.STR.31.9.2049
34. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(6):1093-1108. doi:10.1016/j.rcl.2019.07.007
35. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *The Lancet Neurology*. 2003;2(3):177-188. doi:10.1016/S1474-4422(03)00324-7
36. Fure B, Wyller TB, Thommessen B. TOAST criteria applied in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(4):254-258. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00470.x
37. Miceli G, Basso MG, Rizzo G, et al. Artificial Intelligence in Acute Ischemic Stroke Subtypes According to Toast Classification: A Comprehensive Narrative Review. *Biomedicines*. 2023;11(4):1138. doi:10.3390/biomedicines11041138
38. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-318. doi:10.1161/01.str.22.3.312
39. Hong C, Pencina MJ, Wojdyla DM, et al. Predictive Accuracy of Stroke Risk Prediction Models Across Black and White Race, Sex, and Age Groups. *JAMA*. 2023;329(4):306. doi:10.1001/jama.2022.24683

40. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-123. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3
41. Murphy SJX, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48(9):561-566. doi:10.1016/j.mpmed.2020.06.002
42. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, et al. Age at stroke. *Neurology*. 2012;79(17):1781-1787. doi:10.1212/WNL.0b013e318270401d
43. Nimjee SM, Akhter AS, Zakeri A, Herson PS. Sex differences in thrombosis as it affects acute ischemic stroke. *Neurobiology of Disease*. 2022;165:105647. doi:10.1016/j.nbd.2022.105647
44. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke Risk Factors Unique to Women. *Stroke*. 2018;49(3):518-523. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018415
45. Florijn BW, Bijkerk R, Kruyt ND, van Zonneveld AJ, Wermer MJH. Sex-Specific MicroRNAs in Neurovascular Units in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11888. doi:10.3390/ijms222111888
46. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults—A Worldwide Meta-analysis. *Neurology*. 2022;98(6):e573-e588. doi:10.1212/WNL.00000000000013195
47. Ekkert A, Šliachtenko A, Grigaitė J, Burnytė B, Utkus A, Jatužis D. Ischemic Stroke Genetics: What Is New and How to Apply It in Clinical Practice? *Genes (Basel)*. 2021;13(1):48. doi:10.3390/genes13010048
48. Malik R, Chauhan G, Traylor M, et al. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 2018;50(4):524-537. doi:10.1038/s41588-018-0058-3
49. Gj F, R M, M D, J R. Current concepts and clinical applications of stroke genetics. *The Lancet Neurology*. 2014;13(4). doi:10.1016/S1474-4422(14)70029-8
50. Furberg C. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke*. Published online January 1, 1989. Accessed January 22, 2024. https://www.academia.edu/26277117/Morbidity_and_mortality_in_the_Systolic_Hypertension_in_the_Elderly_Program_SHEP_pilot_study
51. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA*. 1981;245(12):1225-1229.
52. Ambawatte SB, Weerathunga DN, Dissanayake A, Somaratne SC, Athukorala K, Wijewickrama PSA. Ischemic Stroke Subtypes: Socio-demographic Factors, Risk Factors, and Outcomes in Southern Sri Lanka. *Ethn Dis*. 31(4):509-518. doi:10.18865/ed.31.4.509
53. Lima FO, Furie KL, Silva GS, et al. The Pattern of Leptomeningeal Collaterals on Computed Tomography Angiography is a Strong Predictor of Long Term Functional Outcome in Stroke Patients with Large Vessel Intracranial Occlusion. *Stroke*. 2010;41(10):2316-2322. doi:10.1161/STROKEAHA.110.592303
54. O'Collins VE, Donnan GA, Macleod MR, Howells DW. Hypertension and experimental stroke therapies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(8):1141-1147. doi:10.1038/jcbfm.2013.88
55. Bailey EL, Smith C, Sudlow CLM, Wardlaw JM. Is the Spontaneously Hypertensive Stroke Prone Rat a Pertinent Model of Sub Cortical Ischemic Stroke? A Systematic Review. *International Journal of Stroke*. 2011;6(5):434-444. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00659.x
56. Bailey EL, Wardlaw JM, Graham D, Dominiczak AF, Sudlow CLM, Smith C. Cerebral small vessel endothelial structural changes predate hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: a blinded, controlled immunohistochemical study of 5- to 21-week-old rats. *Neuropathology Appl Neurobio*. 2011;37(7):711-726. doi:10.1111/j.1365-2990.2011.01170.x
57. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2129-2149. doi:10.1177/0271678X18800589

58. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(15):1804-1818. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.072
59. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):380-386. doi:10.1016/j.amjms.2016.01.011
60. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2397. doi:10.3390/ijms23042397
61. Elsheikh S, Hill A, Irving G, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions. *Current Problems in Cardiology*. 2024;49(1, Part C):102181. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102181
62. Aamodt AH, Sandset PM, Atar D, Tveit A, Russell D. Atrieflimmer og hjerneslag. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. Published online August 6, 2013. doi:10.4045/tidsskr.12.0850
63. Chang Y, Eom S, Kim M, Song TJ. Medical Management of Dyslipidemia for Secondary Stroke Prevention: Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(4):776. doi:10.3390/medicina59040776
64. Su L, Mittal R, Ramgobin D, Jain R, Jain R. Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer. *J Lipids*. 2021;2021:9883352. doi:10.1155/2021/9883352
65. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
66. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14872. doi:10.1097/MD.00000000000014872
67. Bricknell RAT, Ducaud C, Figueroa A, et al. An association between electronic nicotine delivery systems use and a history of stroke using the 2016 behavioral risk factor surveillance system. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(36):e27180. doi:10.1097/MD.00000000000027180
68. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. *American family physician*. 2009;80(1):33.
69. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubituz G, et al. Canadian stroke best practice recommendations for acute stroke management: prehospital, emergency department, and acute inpatient stroke care, update 2018. *International Journal of Stroke*. 2018;13(9):949-984.
70. Waqas M, Vakharia K, Munich SA, et al. Initial emergency room triage of acute ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2019;85(suppl_1):S38-S46.
71. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
72. De Camargo ECS, Koroshetz WJ. Neuroimaging of ischemia and infarction. *NeuroRx*. 2005;2(2):265-276.
73. Campbell BC, Lansberg MG, Broderick JP, et al. Acute stroke imaging research roadmap IV: imaging selection and outcomes in acute stroke clinical trials and practice. *Stroke*. 2021;52(8):2723-2733.
74. Burgess RE, Kidwell CS. Use of MRI in the assessment of patients with stroke. *Current neurology and neuroscience reports*. 2011;11:28-34.
75. Jadhav AP, Desai SM, Liebeskind DS, Wechsler LR. Neuroimaging of acute stroke. *Neurologic Clinics*. 2020;38(1):185-199.
76. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *European neurology*. 2014;72(5-6):309-316.

77. Bhalla A, Patel M, Birns J. An update on hyper-acute management of ischaemic stroke. *Clinical Medicine*. 2021;21(3):215.
78. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2016;353.
79. Hu X, Zhang JH, Qin X. *Risk Factors of Early Death in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage during Hospitalization*. Springer; 2011.
80. TOPÇUOĞLU M, ARSAVA E, ÖZDEMİR A, Gurkas E, Orken D, Öztürk Ş. Intravenous thrombolytic therapy in acute stroke: frequent systemic problems and solutions. *Turkish Journal of Neurology*. 2018;24(1).
81. Wang A, Schmidt MH. Neuroendovascular surgery for the treatment of ischemic stroke. *Cardiology in review*. 2017;25(6):262-267.
82. Smith WS, Furlan AJ. Brief history of endovascular acute ischemic stroke treatment. *Stroke*. 2016;47(2):e23-e26.
83. Roaldsen MB, Lindeklev H, Mathiesen EB. Intravenous thrombolytic treatment and endovascular thrombectomy for ischaemic wake-up stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;(12).
84. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a systematic review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43(4):455-460.
85. Ellis JA, Youngerman BE, Higashida RT, Altschul D, Meyers PM. Endovascular Treatment Strategies for Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke*. 2011;6(6):511-522. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00670.x
86. Kamarova M, Baig S, Patel H, et al. Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2022;56(10):1159-1173. doi:10.1177/10600280211073009
87. Caturano A, Galiero R, Pafundi PC. Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K Antagonists and Novel Oral Anticoagulants. *Medicina*. 2019;55(10):617. doi:10.3390/medicina55100617
88. Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV. Potential new uses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants to treat and prevent stroke. *Neurology*. 2015;85(12):1078-1084. doi:10.1212/WNL.0000000000001817
89. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(21):1987-1998.
90. Şan ES, Erdoğan S, Boşnak M, Şan M. Hypophosphatemia associated risk factors in pediatric intensive care patients. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2017;59(1).
91. Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2018;32(5):685-706.
92. Penido MGM, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatric nephrology*. 2012;27:2039-2048.
93. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney international*. 2006;70(9):1548-1559.
94. Wagner CA, Hernando N, Forster IC, Biber J. The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2014;466:139-153.
95. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Annals of clinical biochemistry*. 2014;51(6):631-656.
96. Collins JF, Bai L, Ghishan FK. The SLC20 family of proteins: dual functions as sodium-phosphate cotransporters and viral receptors. *Pflügers Archiv*. 2004;447:647-652.
97. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annual review of medicine*. 2010;61:91-104.

98. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(9):5253-5259.
99. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(12):4003-4008.
100. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(4):561-568.
101. Miller DW, Slovis CM. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *The American journal of emergency medicine*. 2000;18(4):457-461.
102. Bugg NC, Jones JA. Hypophosphataemia Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1998;53(9):895-902.
103. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired phagocyte dysfunction: a complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *New England Journal of Medicine*. 1974;290(25):1403-1407.
104. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney international*. 2008;74(2):148-157.
105. Azzam I, Kovalev Y, Storch S, Elias N. Life threatening hyperphosphataemia after administration of sodium phosphate in preparation for colonoscopy. *Postgraduate medical journal*. 2004;80(946):487-488.
106. Altiparmak T, Nazliel B, Caglayan HB, Tokgoz N, Gurses AA, Ucar M. Baseline Factors Affecting the Prognosis of Ischemic Cerebellar Stroke Patients in Turkey: A Cross-Sectional Study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2023;26(11):1677. doi:10.4103/njcp.njcp_302_23
107. Betaş S, Ünlütürk Z, Öncel Ç. Epidemiology, aetiology and clinical characteristics of ischaemic stroke in young adults: a retrospective study from Denizli, Türkiye. *Pam Med J*. 2023;16(2):188-194. doi:10.31362/patd.1142810
108. Kapral MK, Fang J, Hill MD, et al. Sex Differences in Stroke Care and Outcomes. *Stroke*. 2005;36(4):809-814. doi:10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5
109. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992;23(11):1551-1555. doi:10.1161/01.str.23.11.1551
110. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188-197. doi:10.1161/CIR.0b013e3182456d46
111. Pedelty L, Gorelick PB. Management of Hypertension and Cerebrovascular Disease in the Elderly. *The American Journal of Medicine*. 2008;121(8, Supplement 1):S23-S31. doi:10.1016/j.amjmed.2008.05.019
112. Veglio F, Paglieri C, Rabbia F, Bisbocci D, Bergui M, Cerrato P. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):331-341. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.028
113. Li A le, Zhu S, Hu Z hao, Peng Q, Fang X, Zhang Y ying. The distribution and epidemic characteristics of cerebrovascular disease in followed-up hypertension patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):9366. doi:10.1038/s41598-021-88127-5
114. Chang YL, Hung SH, Ling W, Lin HC, Li HC, Chung SD. Association between Ischemic Stroke and Iron-Deficiency Anemia: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2013;8(12):e82952. doi:10.1371/journal.pone.0082952
115. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2397. doi:10.3390/ijms23042397

116. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-2038. doi:10.1001/jama.241.19.2035
117. Megherbi SE, Milan C, Minier D, et al. Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke. *Stroke*. 2003;34(3):688-694. doi:10.1161/01.STR.0000057975.15221.40
118. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: Differences, subtype distribution and outcome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008;18(2):152-157. doi:10.1016/j.numecd.2007.02.003
119. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1077-1083. doi:10.2337/diacare.22.7.1077
120. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994;25(6):1157-1164. doi:10.1161/01.STR.25.6.1157
121. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43(5):1212-1217. doi:10.1161/STROKEAHA.111.641381
122. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(1):11-19. doi:10.1056/NEJMoa1215340
123. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Ischemic Cerebrovascular Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2014;28(1):27-31. doi:10.1002/jcla.21639
124. Nayak AR, Kashyap RS, Kabra D, et al. Evaluation of routinely performed hematological and biochemical parameters for the prognosis of acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2011;32(5):855-860. doi:10.1007/s10072-011-0718-x
125. Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, Ciesielska A, Moskal J, Kozubski W. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):38-43. doi:10.1016/j.clineuro.2004.03.003
126. Di Mascio R, Marchioli R, Vitullo F, Tognoni G. A Positive Relation between High Hemoglobin Values and the Risk of Ischemic Stroke. *European Neurology*. 2008;36(2):85-88. doi:10.1159/000117214
127. Liu J, Li X, Qu J. Risk factors for acute ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(47):e36114. doi:10.1097/MD.00000000000036114
128. Swerdel JN, Janevic TM, Kostis WJ, et al. Association Between Dehydration and Short-Term Risk of Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Transl Stroke Res*. 2017;8(2):122-130. doi:10.1007/s12975-016-0471-9
129. Han T, Cheng T, Liao Y, et al. Analysis of the Value of the Blood Urea Nitrogen to Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis. *Journal of Inflammation Research*. 2022;15:1227-1235. doi:10.2147/JIR.S356893
130. Li X, Zheng R, Zhang T, Zeng Z, Li H, Liu J. Association between blood urea nitrogen and 30-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(11):11653-11663.
131. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Gensini GF. Clinical significance of lactate in acute cardiac patients. *World J Cardiol*. 2015;7(8):483-489. doi:10.4330/wjc.v7.i8.483
132. Zymliński R, Biegus J, Sokolski M, et al. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(6):1011-1018. doi:10.1002/ejhf.1156
133. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients

- With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-664. doi:10.1001/jama.2019.0071
134. Marbach JA, Di Santo P, Kapur NK, et al. Lactate Clearance as a Surrogate for Mortality in Cardiogenic Shock: Insights From the DOREMI Trial. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(6):e023322. doi:10.1161/JAHA.121.023322
135. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, et al. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):582-589. doi:10.1164/rccm.201812-2342OC
136. James MFM, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*. 2011;107(5):693-702. doi:10.1093/bja/aer229
137. Velavan TP, Kieu Linh LT, Kreidenweiss A, Gabor J, Krishna S, Kreamsner PG. Longitudinal Monitoring of Lactate in Hospitalized and Ambulatory COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(3):1041-1044. doi:10.4269/ajtmh.20-1282
138. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
139. Sakal C, Ak R, Taşçı A, Kırkpantur ED, Ünal Akoğlu E, Cimilli Ozturk T. Admission blood lactate levels of patients diagnosed with cerebrovascular disease effects on short- and long-term mortality risk. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(8):e14161. doi:10.1111/ijcp.14161
140. Soetan KO, Olaiya CO, Oyewole OE. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *African journal of food science*. 2010;4(5):200-222.
141. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000;87(7):E10-17. doi:10.1161/01.res.87.7.e10
142. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res*. 2005;96(7):717-722. doi:10.1161/01.RES.0000161997.24797.c0
143. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of Vascular Calcification. *Circulation Research*. 2005;96(7):717-722. doi:10.1161/01.RES.0000161997.24797.c0
144. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth Muscle Cell Phenotypic Transition Associated With Calcification. *Circulation Research*. 2001;89(12):1147-1154. doi:10.1161/hh2401.101070
145. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human Vascular Smooth Muscle Cells Undergo Vesicle-Mediated Calcification in Response to Changes in Extracellular Calcium and Phosphate Concentrations: A Potential Mechanism for Accelerated Vascular Calcification in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(11):2857. doi:10.1097/01.ASN.0000141960.01035.28
146. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro¹ See Editorial by Towler, p. 2467. *Kidney International*. 2004;66(6):2293-2299. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.66015.x
147. Lei Y, Sinha A, Nosoudi N, Grover A, Vyavahare N. Hydroxyapatite and calcified elastin induce osteoblast-like differentiation in rat aortic smooth muscle cells. *Exp Cell Res*. 2014;323(1):198-208. doi:10.1016/j.yexcr.2014.01.011
148. Sage AP, Lu J, Tintut Y, Demer LL. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. *Kidney Int*. 2011;79(4):414-422. doi:10.1038/ki.2010.390
149. Park KS, Lee Y, Park GM, et al. Association between serum phosphorus and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic Korean individuals without kidney dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):66-73. doi:10.1093/ajcn/nqaa091

150. Cao W, Li Y, Wen Y, et al. Higher serum phosphorus and calcium levels provide prognostic value in patients with acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:929634. doi:10.3389/fcvm.2022.929634
151. Karabulut K, Gül M, DüNDAR ZD, Cander B, Kurban S, Toy H. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and phosphorus in acute mesenteric ischemia. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011;17(3):193-198. doi:10.5505/tjtes.2011.70493
152. Talebi A, Amirabadizadeh A, Nakhaee S, Ahmadi Z, Mousavi-Mirzaei SM. Cerebrovascular disease: how serum phosphorus, vitamin D, and uric acid levels contribute to the ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2020;20:116. doi:10.1186/s12883-020-01686-4
153. Nitturkar S, Channashetti RD, Bubanale SC. Estimation of serum calcium and phosphorus levels in male cataract patients: A case control study. *ijhs*. Published online July 8, 2022:3391-3396. doi:10.53730/ijhs.v6nS4.10495
154. Kim DE, Park JH, Schellingerhout D, et al. Mapping the Supratentorial Cerebral Arterial Territories Using 1160 Large Artery Infarcts. *JAMA Neurology*. 2019;76(1):72. doi:10.1001/jamaneurol.2018.2808