



KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

**AKUT İSKEMİK İNME VAKALARINDA TENASCİN-C
PARAMETRESİ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2021



KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ

T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİğİ

**AKUT İSKEMİK İNME VAKALARINDA TENASCİN-C
PARAMETRESİ DÜZEYİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat ÇELİK

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BOL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, tez çalışmamda bana en büyük yardımı sağlayan tez danışmanım ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bol'a,

Eğitim sürecimde desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanarak çok şey öğrendiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Taner Şahin'e,

Tecrübeleriyle bize yol gösteren, her zaman desteğini hissettiren idari sorumlumuz ve abimiz Uzm. Dr. Mükerrer Altuntaş'a,

Tez sürecindeki katkılarından ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Derya Koçer ve Uzm. Dr. Oğuz Arslan'a

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan zevk aldığı değerli asistan arkadaşlarım ve tüm acil servis personeline,

Beni bu günlere getiren ve her koşulda destekleyen kıymetli aileme,

Her zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen, her türlü olumsuzlukta yanımda olan sevgili eşim Dr. Ayşegül Çelik'e, hayatımıza girdiği günden itibaren evimizin neşesi olan ve gülümsemesiyle motivasyon kaynağım olan sevgili kızım Azra'ya,

Çalışmam boyunca katkısı olan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat ÇELİK,

Nisan 2021, KAYSERİ

AKUT İSKEMİK İNME VAKALARINDA TENASCİN-C PARAMETRESİ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, acil servisimize başvuran ve iskemik inme tanısı alan hastalarda inmenin tanısı, inmenin yaklaşık başlangıç zamanı, etkilenen beyin dokusunun boyutunu öngörebilmek için bir biyobelirteç olarak Tenascin-C (Tn-C)'yi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 01/08/2020 ile 31/12/2020 tarihleri arasında başvuran akut iskemik inme tanısı konulan 64 hasta dahil edildi. Kontrol grubu, iskemik inme tanısı almamış ve hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet özelliklerine sahip olan hasta grubuyla aynı sayıda katılımcı ile oluşturuldu. Katılımcıların demografik özellikleri, hastalık özgeçmişleri, muayene bulguları, semptomların başlangıç zamanı ve süresi, radyolojik görüntülemeleri, başvuru vital değerleri, inmenin ayırıcı tanısı için hemogram, kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, koagülasyon parametreleri, arter kan gazı ve ek olarak araştırmaya özel bakılacak olan serum Tn-C düzeyi ve klinik sonlanım değerlendirildi; elde edilen veriler çalışmaya özel olarak hazırlanan Hasta Takip Formu'na işaretlendi. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda, katılımcıların yaş ortalaması $71,5 \pm 11,7$ yıl olarak belirlendi. Vücudun tek tarafında güçsüzlük en sık semptomdu ve 46 hastada (%71,9) vardı. Hasta grubunda ortalama Tn-C değeri (110,2) kontrol grubuna göre (98,6) anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hastaların yaşı ve semptom süresi ile Tn-C düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Hasta grubuna ait NIHSS'na göre Tn-C değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: İskemik inmenin tanı sürecinde belirlenmiş bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Tn-C parametresi, yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar sayesinde iskemik inmenin süresini ve şiddetini belirlemede yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılması acil serviste tanı koyma ve tedaviye başlama süresini kısaltabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: iskemik inme, subaraknoid kanama, tenascin-c, trombolitik tedavi

EVALUATION OF TENASCIN-C PARAMETER LEVEL IN ACUTE ISCHEMIC STROKE CASES

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to investigate Tenascin-C as a biomarker in order to predict the diagnosis of stroke, approximate onset time of stroke, and the size of the affected brain tissue in patients admitted to our emergency department and diagnosed with ischemic stroke.

Materials and Methods: This prospective study included 64 patients who applied to the Emergency Medicine Clinic of Kayseri City Training and Research Hospital of Health Sciences University between 01/08/2020 and 31/12/2020 whose consent was obtained and who was diagnosed with acute ischemic stroke. The control group consisted of the same number of participants who were not diagnosed with ischemic stroke, and who had similar age and gender characteristics with the patient group. Demographic characteristics of the participants, disease histories, examination results, onset time and duration of symptoms, radiological imaging, vital values at admission, routinely examined complete blood count, blood glucose, kidney function tests, electrolytes, coagulation parameters, arterial blood gas, and serum Tn-C levels, and clinical outcome to be investigated were evaluated and the data obtained were marked in the Patient Follow-up Form prepared specifically for the study. The obtained data were compared using appropriate statistical methods.

Results: The mean age of the participants was 71.5 ± 11.7 years in our study. Loss of strength on one side of the body was the most common symptom in patients and 46 patients (71.9%) had it. The mean Tn-C value (110.2) was significantly higher in the patient group compared to the control group (98.6). There was a significant correlation between the age value and duration of symptom and Tn-C levels of the patients. The differences between Tn-C values were found to be statistically significant according to the NIHSS of the patient group.

Conclusion: There is no biomarker determined in the diagnostic processes of ischemic stroke. It was concluded that the Tn-C parameter could be used as an auxiliary biomarker to determine the duration and severity of ischemic stroke by means of more extensive studies could shorten the time to diagnose and start treatment in the emergency department.

Keywords: ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage, tenascin-c, thrombolytic therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnmenin Tanımı.....	3
2.2. İnmenin Epidemiyolojisi.....	3
2.3. İnmenin Patofizyolojisi	4
2.4. İskemik İnme Risk Faktörleri	6
2.4.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri	6
2.4.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	7
2.5. İskemik İnmenin Sınıflandırılması.....	9
2.6. İskemik İnmenin Tanı ve Görüntülemesi.....	11
2.6.1. Klinik Değerlendirme.....	12
2.6.2. İnmede Görüntüleme	15
2.7. İskemik İnmenin Tedavisi.....	17
2.7.1. tPA Endikasyonları.....	18
2.7.2. tPA Kontrendikasyonları	18
2.7.2.1. Mutlak kontrendikasyonlar	18
2.7.2.2. Göreceli kontrendikasyonlar.....	19
2.7.2.3. 3–4,5 Saatlik Pencere İçin Ek İstisnalar	20
2.7.3. Endovasküler Tedaviler.....	21
2.7.4. Genel Destekleyici Tedaviler	21
2.7.4.1. Hava yolu yönetimi ve oksijen desteği	22
2.7.4.2. Hasta konumu	22
2.7.4.3. Vücut sıcaklığı	22
2.7.4.4. Kardiyak izlem	22
2.7.4.5. İntravenöz sıvı yönetimi	23

2.7.4.6. Kan Şekeri ve Hiperglisemi.....	23
2.8. Tenascin-C ve İnme ile İlişkisi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hasta Grubu	26
3.2. Kontrol Grubu	26
3.3. Verilerin Toplanması ve Ölçümlerin Yapılması	27
3.4. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	40
7. KAYNAKLAR	41
EKLER	51
EK 1: Hasta Takip Formu	51
EK 2: Orijinallik Raporu.....	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AHA/ASA	: Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği
aPTT	: aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AVM	: Arteriovenöz Malformasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: BT Anjiyografi
CADASIL	: Serebral subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birliktelik gösteren serebral otozomal dominant arteriyopati
CDC	: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
DALY	: Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EGF-L	: Epidermal Büyüme Faktörü Benzeri Tekrar
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzim Bağlı İmmunassay
FAST	: Yüzde kayma, Kolda güçsüzlük, Konuşma anormallikleri, Acil tıbbi hizmetleri arama zamanı
FBG	: Fibrinojen Benzeri Küre
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörleri
FNIII	: Fibronektin Tip III Benzeri
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GMEM	: Glial/Mezenkimal Hücre Dışı Matris Proteini
INR	: Uluslararası Standardize Edilmiş Oran
MAP	: Ortalama Arteriyel Basınç
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NIHSS	: ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü İınme Skalası
NINDS	: ABD Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İınme Enstitüsü
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörleri
PT	: protrombin zamanı
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TIA	: Geçici İskemik Atak
TLR-4	: Toll Like Reseptör-4
Tn-C	: Tenascin-C
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Risk faktörlerine göre CHA ₂ DS ₂ -VAsC skoru hesaplanması.....	8
Tablo 2.	CHA ₂ DS ₂ -VAsC skoruna göre yıllık inme riski oranları(28).....	8
Tablo 3.	NINDS (ABD Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü) tarafından, acil servise başvuran inme hastalarına yönelik hedef süreler önerilmiştir.....	11
Tablo 4.	İnmeye benzeyen klinik durumların özellikleri(4).....	12
Tablo 5.	NIHSS (ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası)(41).....	14
Tablo 6.	Glasgow Koma Skalası (GKS)(42).....	15
Tablo 7.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Hastalıkla İlişkili Özellikleri.....	29
Tablo 8.	Hasta grubuna ait (n=64) bazı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları.....	30
Tablo 9.	Hasta ve Kontrol grubuna göre bazı demografik, klinik ve laboratuvar ve hastalık öykülerinin karşılaştırması.....	31
Tablo 10.	Hasta grubuna (n=64) ait demografik ve klinik özellikleri ile tenascin değerlerinin korelasyonu.....	31
Tablo 11.	Hasta grubuna (n=64) ait Tenascin-C değeri ile Difüzyon MR enfarkt hacminin korelasyonu.....	32
Tablo 12.	Hasta grubuna ait (n=64) Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)'na göre Tenascin-C değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 13.	Çoklu karşılaştırmalar (tablo 6 için).	33
Tablo 14.	Hasta grubunda (n=64) cinsiyet ve bazı hastalık özelliklerine göre medyan Tenascin-C değerlerinin karşılaştırılması.....	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yaptığı tanıma göre; hızlı başlayan ve 24 saat veya daha uzun sürebilen ayrıca ölüme sebep olabilen, serebral işlevlerin fokal veya global kaybına bağlı durumlar olarak bildirilmiştir(1).

İnme, dünya çapında 2. sıklıktaki ölüm nedenidir. İnme, engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı (Disability Adjusted Life Years, DALY) ölçümlerinde, yeti kaybı sebepleri arasında dünyada üçüncü sırada bulunmaktadır(2).

Tüm inmelerin %85'i iskemik inme olarak sınıflandırılmıştır. Bu hastalar için günümüzde kanıtlanmış en etkin tedavi yöntemleri damar içi pıhtı çözücü ilaç verilmesi veya oluşan pıhtının mekanik olarak çıkarılmasıdır. Etkinliği kanıtlanmış olan trombolitik tedavi protokolünün uygulanabilmesi için hastalara en kısa sürede tanı konmalı, endikasyon ve kontrendikasyonlar değerlendirilmelidir. Tüm bu süreç olması gereken en hızlı şekilde yönetilse dahi birçok hasta tedavinin uygulanabileceği son süre geçtiği için bu seçenekten mahrum kalmaktadır.

Teknolojinin gelişmesi ile daha da güçlenen görüntüleme yöntemleri sayesinde inmenin tanı koyma süreci hızlansa da; inme tanısını, bulguların ortaya çıkış zamanını ve beyindeki hasarın boyutlarını belirleyebilecek bir belirteç halen bulunmamaktadır. Bu sebeple inme hastaları için halen ek zaman kayıpları yaşanmaktadır.

Bir hemorajik inme tipi olan spontan subaraknoid kanama hastalarında yapılmış çalışmalarda, hastalar kontrol grupları ile karşılaştırıldığında; bir ekstraselüler matriks glikoproteini olan serum Tenascin-C'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak tanısız bir sınır değeri belirlenememiştir(3). Ayrıca bir iskemik inme alt tipi olan geniş arter aterosklerotik inme türünde serum Tenascin-C'nin kontrol grubuna göre hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(4).

Subaraknoid kanamalı hastalarda, kanayan bölgenin çevresindeki dolaşımı bozulmuş dokuda üretimi artan Tenascin-C'nin kan dolaşımında yükseldiğini gösteren çalışmalar göz önüne alındığında, iskemik inme hastalarının kanlanması bozulmuş beyin dokusunda da benzer süreçler sonucunda Tenascin-C'nin kanda artmış olabileceğini düşündük. Hipotezimize yönelik yapılan bu çalışmayla inmenin tanısı,

inmenin yaklaşık başlangıç zamanı, etkilenen beyin dokusunun boyutunu öngörebilmek için bir biyobelirteç olarak Tenascin-C'yi araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnmenin Tanımı

İnme, yaygın tanımının dışına çıkılarak yakın zamanda “beyin enfarktüsü” olarak adlandırılmaya başlanmıştır(5). Herhangi bir sebeple beyin bir kısmına kan akışı engellediğinde veya beyindeki bir kan damarı yırtıldığında ortaya çıkan bir durumdur. Her iki durumda da, beyin bazı bölümleri hasar görür veya ölür(6).

İnme, genellikle beyine kan akışı durduğunda oluşur, çünkü bir pıhtı tarafından engellenmiştir. Yakın bölgedeki beyin hücreleri ölmeye başlar, çünkü çalışmaları için gereken oksijen ve besin maddelerini alamazlar. İnme sonrası gelişen beyin hasarı tüm vücudu etkileyebilir. Sonuçta uzun süreli sakatlığa ve hatta ölüme neden olabilir (7).

2.2. İnmenin Epidemiyolojisi

Tüm dünyada genel inme prevalansı yaklaşık olarak %2,5 olarak hesaplanmıştır. Ancak yaş ilerledikçe bu oran daha da artmaktadır. 2018 ABD (Amerika Birleşik Devletleri) Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) verilerine göre: 18 yaşın üzerindeki erkeklerin %2,9'u, kadınların %2,8'inde felç öyküsü vardır(8).

45 yaş üstü nüfusun yaklaşık %6 ila %28'inde yaşla birlikte artan oranda sessiz serebral enfarktüs görülür(9). İnme veya geçici iskemik atak (TIA) tanısı konulmamış genel bir popülasyonda yapılan bir kohort çalışmasına katılan 18.462 katılımcının verilerine dayanarak, 45 yaşın üzerindeki nüfusun %17,8'i en az bir semptom bildirmiştir(10).

2016 yılında serebrovasküler hastalıkların genel prevalansı 80 milyon kişi iken, bunun yaklaşık 70 milyonu iskemik inme vakalarıydı. Doğu Avrupa, Orta ve Doğu Asya ülkelerinde iskemik inme oranları daha yüksek prevalansta karşımıza çıkmaktadır. Yine 2016 yılında dünyada toplam 2.7 milyon kişinin iskemik inme nedeniyle öldüğü bildirilmiştir(11).

Ülkemizde kayıt sistemi aksaklıklarından ötürü epidemiyolojik veriler çok güvenilir olmasa da güncel Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizdeki ölüm nedenlerinin başında %38,45 ile dolaşım sistemi hastalıkları gelmektedir; dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin ise %19,42'sini serebrovasküler hastalıklar oluşturmaktadır.

Ayrıca engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı (DALY) sınıflamasında inme 5. sırada yer almaktadır(12).

2.3. İnmenin Patofizyolojisi

İnsan beyni son derece hassastır ve kısa süreli iskemiye bile duyarlıdır. Beyin, vücut metabolizmasının büyük bir kısmından sorumludur ve toplam vücut ağırlığının sadece yüzde 2'si olmasına rağmen kardiyak debinin yaklaşık yüzde 20'sini alır. Bu akışta kısa süreli azalma bile etkilenen beyin dokusunun ölümüne yol açabilir. İnme sırasında, beynin bir kısmına veya tümüne kan akışının azalması glikoz ve oksijenin dokulara ulaşamamasına neden olur.

Çoğu inme, tipik olarak tek bir kan damarı ve dallarını içeren beynin sadece bir bölümünü etkileyen fokal iskemiden kaynaklanır. Damarı doğrudan çevreleyen bölge en çok etkilenen bölgedir. Bu bölgede, merkezi bir doku çekirdeğindeki hücreler, iskemi süresi yeterince uzunsa geri dönüşümsüz hasar görür ve nekroz nedeniyle ölür. Etkilenen damardan daha uzak mesafelerde, bazı hücreler kollateral damarlardan difüzyon yoluyla az miktarda oksijen ve glikoz alabilir. Bu hücreler hemen ölmez ve kan akışı zamanında geri döndürülürse iyileşebilir. Ölmek üzere olan veya zaten ölü olan doku içeren merkezi doku çekirdeğine enfarkt adı verilir. Potansiyel olarak kurtarılabilir doku bölgesi penumbra olarak adlandırılır (13).

İnmenin patofizyolojisinin anlaşılabilmesi için öncelikle serebral otheregülyasyondan bahsetmek gerekir. Normal şartlar altında, serebral kan akımının hızı öncelikle, çapları ile doğrudan ilişkili olan serebral kan damarlarındaki direnç miktarı ile belirlenir. Damarların genişlemesi, beyindeki kan hacminin artmasına ve serebral kan akışının artmasına neden olurken, damarların daralması ise kan hacminin ve kan akışının azalmasına neden olur. Ayrıca serebral kan akışı, serebral perfüzyon basıncındaki değişikliklerle de düzenlenir (14).

Serebral otheregülyasyon, perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen serebral kan akışının nispeten sabit bir seviyede tutulması olgusudur. Bu mekanizma birden fazla yol içerebilir. Yapılan çalışmalar, serebral damarlardaki düz kasın perfüzyon basıncındaki değişikliklere doğrudan tepki verebileceğini, basınç arttığında kasılıp basınç düştüğünde gevşeyebileceğini göstermektedir. Serebral kan akışındaki azalma,

vazoaktif maddelerin salınması yoluyla kan damarlarının genişlemesine de yol açabilir (15).

Otoregülasyon ile serebral kan akışının korunması tipik olarak ortalama 60 ile 150 mmHg arteriyel basınç aralığında gerçekleşir. Bununla birlikte, üst ve alt sınırlar kişiden kişiye değişir. Beyin, bu aralığın dışında perfüzyon basıncındaki değişiklikleri telafi edemez ve serebral kan akışı basınçtaki değişikliklerle karşı pasif olarak artar veya azalır. Bu da sonuç olarak düşük basınçlarda iskemi ve yüksek basınçlarda ödem riskine neden olur. Serebral otoregülasyon, öncelikle iskemik inme olmak üzere bazı hastalık durumlarında bozulmaktadır (16).

Perfüzyon basıncında beynin telafi etme yeteneğinin ötesinde bir azalma, serebral kan akışında bir azalmaya neden olur. Başlangıçta, beyne oksijen verme seviyelerini korumak için oksijen ekstraksiyon fraksiyonu arttırılır. Serebral kan akışı düşmeye devam ettikçe, diğer mekanizmalar devreye girer. Protein sentezinin inhibisyonu dakikada 50 mL / 100 g'nin altındaki akış hızlarında meydana gelir. Dakikada 35 mL / 100 g'da protein sentezi tamamen durur ve glikoz kullanımı geçici olarak artar. Dakikada 25 mL / 100 g'de, glikoz kullanımı anaerobik glikolizin başlamasıyla ciddi bir şekilde düşer ve bu da laktik asit birikimine ve asidoza neden olur. Nöronal elektriksel bozulma dakikada 16 ila 18 mL / 100 g'de meydana gelir ve membran iyon homeostazında başarısızlık dakikada 10 ila 12 ml / 100 g'da meydana gelir. Bu seviye tipik olarak enfarkt gelişimi eşliğini gösterir(17).

Ortalama arteriyel basıncı (MAP) >140 mm Hg olan hastalarda, serebral hiperperfüzyon ve ödemi yansıtan derece III ila IV retinopati ve nadiren hipertansif ensefalopati varlığı, serebral otoregülatuar kapasiteyi gösterir. Bu varsayımdan, kan basıncında ilk azalmanın, serebral hipoperfüzyonu önlemek için tedavinin ilk saatlerinde mevcut seviyenin % 25'ini geçmemesi gerektiği kabul edilmiştir. Normotansif bireylerde, MAP <60 mm Hg'nin altına düştüğünde, serebral otoregülasyonun alt sınırı olarak kabul edilir, serebral kan akışı arteriyel kan basıncı ile orantılı olarak azalır. Malign hipertansiyonu olan hastaların çoğunda kronik hipertansiyon öyküsü vardır ve bu hastalarda serebral otoregülasyonun alt limiti, daha yüksek basınçlara orantılı olarak değişmiştir. Kronik hipertansif bireylerde serebral otoregülasyonun limitleri yaklaşık 115 ila 165 mm Hg arasında değerlendirilmiştir(18).

Hipertansif bireylerde, otoregölasyon daha yüksek arteriyel basınçlarda gerçekleşmeye adapte olduğu için kan basıncının normal seviyelere düşürülmesi, inme sırasında meydana gelen otoregölasyon bozulmasını daha da kötüleştirir ve serebral kan akışında daha da azalmaya yol açabilir.

2.4. İskemik İnme Risk Faktörleri

İnme heterojen bir sendromdur; risk faktörlerini ve tedaviyi belirlemek inmenin spesifik patogeneze bağlıdır. İnme için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak kategorize edilebilir. Yaş, cinsiyet ve ırk/etnik köken inmenin hemorajik ve iskemik olan iki alt tipinde de değiştirilemez risk faktörleri olarak bildirilmiştir; hipertansiyon, sigara içme, diyet ve fiziksel hareketsizlik ise en sık bildirilen değiştirilebilir risk faktörlerinden bazılarıdır (19).

	Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
İskemik İnme	Yaş Cinsiyet İrk/Etnik köken Genetik	Hipertansiyon Sigara Bel-kalça oranı Diyet Fiziksel aktivite Diyabetes mellitus Alkol alımı Kardiyak sebepler

2.4.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

İnme için değiştirilemeyen risk faktörleri (risk belirteçleri olarak da bilinir) yaş, cinsiyet, ırk-etnik köken ve genetikdir. Genel olarak, inme yaşlanma hastalığıdır. İnme insidansı yaşla birlikte artar, 55 yaşından sonra her on yılda insidans iki katına çıkar(20).

Cinsiyetin inme riski ile ilişkisi yaşa bağlıdır. Genç yaşlarda, kadınlar erkekler kadar yüksek veya daha yüksek inme riskine sahiptir, ancak daha büyük yaşlarda erkekler için göreceli risk biraz daha yüksektir. Genç yaştaki kadınlar arasında daha yüksek inme riski, hamilelik ve doğum sonrası durum ile ilgili risklerin yanı sıra

hormonal kontraseptif kullanımı gibi diğer hormonal faktörleri de yansıtır. Genel olarak, kadınların erkeklere kıyasla daha uzun ömürleri nedeniyle kadınlarda erkeklerden daha fazla inme meydana gelir(21).

İnmede iyi belgelenmiş ırksal farklılıklar vardır. Siyahlar, beyaz muadillerine kıyasla iki kez inme riski altındadır ve inme ile ilişkili mortalite daha yüksektir. İrksal eşitsizliklerin bir nedeni, siyahlar arasında hipertansiyon, obezite ve diabetes mellitus gibi inme risk faktörlerinin daha yüksek prevalansı olabilir. Bununla birlikte, bu ek risk faktörleri, bu ırksal-etnik gruplarda görülen artan riski tam olarak açıklamamaktadır (22).

Genetik faktörlerin, ebeveyn öyküsü ve aile öyküsü olan inme için inme riskini artıran değiştirilemez risk faktörleri olduğu bilinmektedir. İnme için diğer risk faktörlerinde olduğu gibi, inmenin genetik riskleri yaşa, cinsiyete ve ırka göre değişir (23).

2.4.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Değiştirilebilir risk faktörleri çok önemlidir, çünkü bu faktörleri azaltmaya yönelik müdahale stratejileri daha sonra felç riskini azaltabilir. Risk faktörlerinin erken tanımlanması ve değiştirilmesi zorunludur.

Hipertansif olarak tanımlanmayanlar arasında bile, kan basıncı ne kadar yüksek olursa inme riski de o kadar yüksek olur. ≥ 65 yaşındaki kişilerin üçte ikisinden fazlası hipertansiftir(24). Hipertansiyon kontrolü için ilaç veya yaşam tarzı değişiklikleri, inme riskini azaltmada en etkili stratejilerden biri olmaya devam etmektedir.

Diyabetes mellitus, diyabetik hastalar için inme riski 2 kat artmış inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve inme, diyabet hastalarında ölümlerin \approx % 20'sini oluşturmaktadır. Prediyabetikler de artmış inme riski altındadır. İnme geçiren diyabetik hastalar daha genç olma eğilimindedir ve diğer inme riski faktörlerinin prevalansı daha yüksektir. Diyabet hastalarında kombine davranış değişikliği ve tıbbi tedavinin kullanımının inme riskini azalttığı gösterilmiştir(25).

Atriyal fibrilasyon (AF), inme için yüksek öneme sahip bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. AF ile ilgili inme olayı son otuz yılda neredeyse üç kat

artmıştır(26). AF ve inme arasındaki ilişkinin, fibrilatör sol atriyumda kanın göllenmesi nedeniyle tromboz oluşumuna ve beyine embolizasyona neden olduğu varsayılmıştır.

Atriyal fibrilasyonun inme ile ilişkisini araştıran çalışmalar sonucunda AF hastalarında inme riskini hesaplayabileceğimiz CHA₂DS₂-VASc isimli skorum sistemi geliştirilmiştir (Tablo 1)(27). Günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve güncel kılavuzların birinci sırada önerdiği skorum sistemidir.

Tablo 1. Risk faktörlerine göre CHA₂DS₂-VASc skoru hesaplanması

CHA ₂ DS ₂ -VASc Skoruması	Puan
C: Konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu	1
H: Hipertansiyon	1
A₂: Yaş ≥75	2
D: Diabetes mellitus	1
S₂: İnme / Geçici iskemik atak / Sistemik emboli	2
V: Vasküler hastalık (Eski miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı)	1
A: Yaş (65-74 arası)	1
Sc: Cinsiyet kategorisi (Kadın cinsiyet yüksek risklidir)	1

Tablo 2. CHA₂DS₂-VASc skoruna göre yıllık inme riski oranları(28)

CHA ₂ DS ₂ -VASc Skoru	İnme Riski
0	% 0,2
1	% 0,6
2	% 2,2
3	% 3,2
4	% 4,8
5	% 7,2
6	% 9,7
7	% 11,2
8	% 10,8
9	% 12,2

Dislipidemi ve inme riski arasındaki ilişki karmaşıktır, artan toplam kolesterol ile iskemik inme riski artar buna karşı artmış yüksek yoğunluklu lipoprotein ile iskemik inme riski azalır(29). Trigliseritlerin inme riski üzerindeki etkisi net olarak tanımlanamamıştır. Yükselen kolesterol düzeylerinin büyük arter iskemik inme ile diğer iskemik inme alt tiplerinden daha güçlü bir ilişkiye bağlı olduğu izlenmiştir.

Fiziksel hareketsizlik, inme de dâhil olmak üzere birçok kötü sağlık etkisiyle ilişkilidir. Fiziksel olarak aktif olan kişilerin inme ve inme mortalitesi riski aktif olmayanlardan daha düşüktür. Fiziksel aktivite ve inme arasındaki ilişki, kan basıncındaki azalma, diyabet seyri ve aşırı vücut ağırlığındaki azalma nedeniyledir.

Diyet inme riskini ve diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer inme risk faktörleri riskini etkiler. Tuz alımı artmış hipertansiyon ve inme riski ile ilişkilidir, artmış potasyum alımı azalmış inme riski ile ilişkilidir. Akdeniz diyeti veya meyve ve sebzelerde yüksek bir diyet, inme riskini azaltır(30).

Metabolik sendrom kavramı obezite, dislipidemi, prehipertansiyon ve prediyabet içerir. Metabolik sendromdan iskemik inme riski iki kat gibi görünmektedir ve sendromdaki bileşen sayısı arttıkça risk artmaktadır(31).

Sigara içmek inme için önemli bir risk faktörü olmaya devam etmekte olup, paket yılları ile inme riski arasındaki doz-yanıt ilişkisi ile riski neredeyse iki katına çıkarmaktadır. Sigara içmenin yıllık inme ölümlerinin \approx % 15'ine katkıda bulunduğu düşünülmektedir(32). Sigarayı bırakma, inme riskini hızla azaltır ve yüksek risk sigarayı bıraktıktan 2 ila 4 yıl sonra neredeyse kaybolur.

2.5. İskemik İnmenin Sınıflandırılması

İnmeler radyolojik, kardiyak, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile değerlendirilip sınıflandırılmaları yapılır. Temel olarak iskemik inme, intraserebral ve subaraknoid kanama şeklinde gruplandırılmıştır. Burada, çalışmamızın da konusu olan, iskemik inme alt tiplerini inceleyeceğiz.

İskemik inmenin etiyolojik ve patogenetik sınıflaması uygun tedavinin uygulanabilmesi için elzemdir. Güncel pratikte en çok bilinen ve halen en yaygın kullanılan sınıflama yöntemi TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır.

TOAST sınıflandırma sistemi beş kategori içerir:

- 1) Büyük arter ateroskleroza,
- 2) Kardiyembolizm,
- 3) Küçük arter oklüzyonu (lakünler),
- 4) Belirlenen diğer nedenlere bağlı inme ve
- 5) Nedeni belirlenemeyen inme (33).

Teşhisler klinik özelliklere, beyin görüntülenmesine (BT [Bilgisayarlı Tomografi] veya MRG [Manyetik Rezonans Görüntüleme]), kardiyak incelemelere (ekokardiyografi vs.), karotis arterlerin doppler görüntülenmesi ve protrombotik durum için laboratuvar değerlendirmeleri gibi testlerle toplanan verilere dayanır(33).

1. Büyük Arter Ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin yaklaşık yarısını oluşturur. Beyine kan sunumu yapan ana damarlardan birinde ya da bir kortikal dalında yarıdan fazla darlık ya da tıkanma vardır. Klinik tablo tıkanan artere göre değişir ve yüksek serebral fonksiyon bozuklukları, motor ve duysal etkilenmeler, serebellar ve beyin sapı bulguları görülür. Lezyon 1,5 cm'den büyüktür (34).

2. Kardiyembolizm: İskemik inmelerin % 20'sini oluşturur. Tekrarlanma olasılığı oranı en yüksek inme tipidir. Klinik başlangıç akut olup ilerleyici değildir. Başlangıçta bilinç bozukluğu, diğer organlara embolizm, çarpıntı görülebilir. Klinik ve lokalizasyon özellikleri büyük damar ateroskleroza grubuna benzer. Kardiyembolik inmeler için atriyal fibrilasyon, yeni anterior miyokard infarktüsü, mekanik kapak, romatizmal mitral stenozu, trombüs/miksoma yüksek düzeyde risk oluştururken sol ventrikül hipokinezi/anevrizması, biyoprotetik kapak, konjestif yetmezlik, kardiyomiyopati, miksömatöz mitral kapak prolapsusu orta düzeyde risk oluşturur(34).

3. Küçük Arter Oklüzyonu (Lakünler): İskemik inmelerin % 25'ini oluşturur. Derin bir arterin bazal ganglionlar, talamus, korona radiata, internal kapsül, beyin sapı gibi sulama alanında infarkt vardır. Lezyon 1.5 cm'den küçüktür. Mortalitesi düşük, kısa dönem prognozu iyidir. Uzun dönem rekürrens riski diğer inme alt tiplerine benzerdir. Klinik bulgular sıklıkla saf motor inme, saf duysal inme, dizatri-beceriksiz el sendromu, ataksik hemiparezi, duysal-motor inme ile karşımıza çıkabilir. Lakünler mikro-aterom ve lipohyalinozise bağlı olarak ortaya çıkar(34).

4. Belirlenen Diğer Nedenlere Bağlı İnme; İlk üç gruba ilişkin tipik özelliklerin bulunmadığı, ancak iskemik inme tanısının bulunduğu olguları içine alır. Vaskülitler, arteriyel disseksiyon, fibromusküler displazi, sakküler anevrizma, arteriovenöz malformasyon, serebral venöz tromboz, polisitemi, trombositemi gibi hematolojik hastalıklar, migren, CADASIL (Serebral subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birliktelik gösteren serebral otozomal dominant arteriyopati) belirlenen nedenlere bağlı inmeye yol açabilir. Tedavi çoğu kez nedene yöneliktir(34).

5. Nedeni Belirlenemeyen İnme ise iskemik inmenin nedeninin bulunamadığı durumlar için kullanılır. Ya ayrıntılı testlerle etiyojoloji saptanamamıştır ya da aynı olayı açıklayabilecek birden fazla etiyojoloji söz konusudur(34).

2.6. İskemik İnmenin Tanı ve Görüntülemesi

Akut başlangıçlı inmenin acildeki tanı ve tedavisi için çok kısa bir süre olduğundan, erken değerlendirme çok önemlidir. Fokal nörolojik defisit aniden başlaması iskemik inmenin en tipik sunumudur.

İnme farkındalığını artırmaya yönelik halk sağlığı kampanyaları, inme tedavisinin kritik bir bileşenidir ve hastane öncesi inme tanıma için çeşitli araçlar geliştirilmiştir. FAST kısaltması (yüzde kayma, kolda güçsüzlük, konuşma anormallikleri, acil tıbbi hizmetleri arama zamanı) geliştirilmiş araçların en etkilisi ve en kabul göreni konumundadır, Amerikan Kalp Derneği / Amerikan İnme Derneği (AHA / ASA) tarafından da onaylanan kısaltmadır(35). Acil servisler aracılığıyla hastaneye yatış ve olası bir inmenin yolda olduğuna dair hastane öncesi bildirim, daha hızlı hastaneye varış ve reperfüzyon tedavilerinin başlangıcından daha kısa süre ile ilişkilidir(36).

Tablo 3. NINDS (ABD Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü) tarafından, acil servise başvuran inme hastalarına yönelik hedef süreler önerilmiştir (37).

Olay	Süre
Kapı – doktor	≤10 dk
Kapı – inme takımı	≤15 dk
Kapı – BT çekilmesi	≤25 dk
Kapı – BT değerlendirilmesi	≤45 dk
Kapı – ilaç	≤60 dk
Kapı – inme ünitesine nakil	≤3 saat

Hastanın hikâyesinden elde edilecek en önemli bilgi, semptomların başlama zamanıdır. Bu durum, kişinin sağlıklı olarak görüldüğü son zaman olarak tanımlanır (38).

Akut aşamada öykü alma ve fizik muayenenin amacı, öncelikle semptomların gerçekten bir inme belirtisi olup olmadığını veya başka bir durumdan mı kaynaklandığını kontrol etmektir. Bazı durumlarda klinik bulgular inmeyi düşündürüyor olsa da ayırıcı tanıda aşağıdaki tabloda bahsedilen tanılar dikkatle irdelenmelidir (Tablo 4).

Tablo 4. İnmeye benzeyen klinik durumların özellikleri(4)

Psikojenik	Kraniyal sinir bulgularının olmaması, vasküler olmayan dağılımda nörolojik bulgular
Nöbetler	Epilepsi öyküsü, tanıklı nöbet, postiktal durum
Hipoglisemi	Diyabet öyküsü, düşük kan glikozu
Migren	Benzer baş ağrı öyküsü, öncesinde aura
Hipertansif ensefalopati	Baş ağrısı, hipertansif durum, beyin ödemi, konvülsiyon
Wernicke ensefalopatisi	Alkol kullanım öyküsü, ataksi, oftalmopleji
MSS apsesi	Endokardit, medikal implant ile beraberinde ateş yüksekliği
İlaç toksisitesi	Lityum, fenitoin, karbamazepin

2.6.1. Klinik Değerlendirme

Acil tıp pratiğinde öncelikle hastaların havayolu, solunum ve dolaşımı değerlendirilir ve kalp hızı, kan basıncı, oksijen saturasyonu, vücut ısısı ve kan şekeri gibi bulgular kaydedilir. Hasta stabil olduktan sonra detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. İlk muayenemiz hastadan anamnez almaktır. Hastada meydana gelen bulgular, bu bulguların başlama zamanı, ne kadar sürdüğü hekim tarafından sorgulanmalıdır. Bu bilgiler bilinci açık olan hastanın kendisinden, bilinci kapalıysa yakınlarından alınmalıdır. Hekim aldığı öyküden vücudun tek tarafında olan hissizlik veya güç kaybı, bilinçte bozulma, konuşma ve anlama yetisinde azalma, yürüme bozukluğu, baş dönmesi, denge kaybı, görme kaybı, çift görme ve şiddetli baş ağrısı bulunup bulunmadığını belirleyebilir (39).

Genel nörolojik muayenede ilk aşamada hastanın uyku-uyanıklık derecesi, bilinç durumu, yer-zaman-kişi oryantasyonu ve kooperasyonu değerlendirilir. Bir sonraki aşamada konuşma bozukluğu: hastanın anlaması, konuşma, tekrarlama, isimlendirme, okuma ve yazması değerlendirilir. Meninks irritasyon bulguları değerlendirilir. Kranial sinirlerin muayenesi yapılır. Motor sistem muayenesinde kas gücü, kas tonusu değerlendirilir. Duyu muayenesinde dokunma, ağrı, ısı gibi yüzeysel duyular ve vibrasyon, derin ağrı, pasif hareket, eklem pozisyonu gibi derin duyular değerlendirilir. Refleks muayenesinde derin tendon refleksleri, patolojik refleksler (babinski işareti ve eşdeğerleri) ve yüzeysel refleksler (karın cildi, kremester ve anal refleks) değerlendirilir. Serebellar sistem muayenesinde parmak-burun testi, diz-topuk testi, ardışık hareketler muayenesi, tandem yürüyüşü ve rebound fenomeni değerlendirilir. Hastanın duruşu, yürüyüşü ve dengesi muayene edilir. Son olarak istemsiz hareketlerin varlığı (kore, atetoz, tremor) incelenir(40).

İskemik inmenin yönetiminde hastanın semptomlarını, iskemik inmeye sebep olan potansiyel durumları, eşlik eden hastalıkları ve ayrıca iskemik inmenin tedavisini etkileyebilecek durumları belirlemek çok önemlidir. Standart bir nörolojik muayenenin kullanılması, gerekli tüm durumların değerlendirilmesi ve hekimler arasındaki iletişimin daha güvenli olması için önem arz etmektedir. İnmenin sebep olduğu beyin hasarının şiddetini ölçmede tüm dünyada kabul gören NIHSS (ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası) (Tablo 5) ve GKS (Glasgow Koma Skalası) (Tablo 6) skorlama sistemleri kullanılır. Standart bir değerlendirme yöntemi kullanmak, nörolojik kaybın derecesini belirleme, tıkanan damarın yerini saptama, erken tanıya ulaşma, uygulanacak tedavi yöntemi için hasta ve komplikasyon riskini belirlemede önemlidir(39).

Tablo 5. NIHSS (ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası)(41)

Test	Soru		Cevap ve skorlar
1A	Bilinç durumu		0 : Uyanık 1: Ukuya meyilli 2: Uyarıcı ile uyanır 3: Koma/cevap yok
1B	Oryantasyon soruları (Kaç yasındasınız?, Yılın hangi ayında olduğunuz?)		0: İki soruya da doğru cevap 1: Yalnız bir soruya doğru cevap 2: İki soruyu da cevaplayamaz
1C	Emirlere cevaplar (Gözünü aç-kapa, avucunu aç-kapa)		0: İki görevi de doğru yapar 1: Bir görevi doğru uygular 2: İki görevi de yapamaz
2	Bakış		0: Normal horizontal bakış 1: Parsiyel bakış kusuru 2: Total bakış kusuru
3	Görme alanı		0: Görme alanı kaybı yok 1: Parsiyel hemianopsi 2: Komplet hemianopsi 3: Bilateral hemianopsi, körlük
4	Yüz hareketleri		0: Normal 1: Hafif derecede yüzde güçsüzlük 2: Parsiyel yüzde güçsüzlük 3: Tek tarafta yüzde felci
5	Motor fonksiyon (kol)		0: Normal 1: Tutuyor ancak güçlü değil 2: Yerçekimine karşı kaldıramıyor 3: Minimal hareket var 4: Hiç hareket yok
	Sağ	Sol	
6	Motor fonksiyon (bacak)		0: Normal 1: Tutuyor ancak güçlü değil 2: Yerçekimine karşı kaldıramıyor 3: Minimal hareket var 4: Hiç hareket yok
	Sağ	Sol	
7	Ekstremitelerde ataksi		0: Ataksi yok 1: Bir ekstremitede ataksi 2: İki ekstremitede de ataksi
8	Duyu kaybı		0: Duyu kaybı yok 1: Hafif duyu kaybı var 2: Ciddi duyu kaybı var
9	Konuşma bozukluğu		0: Normal konuşma 1: Hafif afazi 2: Ciddi afazi 3: Sessiz veya global afazi
10	Artikülasyon		0: Normal 1: Hafif dizartri 2: Ciddi dizartri
11	İhmal		0: İhmal yok 1: Bir duyu modalitesinde kayıp 2: İki veya daha fazla kayıp

Tablo 6. Glasgow Koma Skalası (GKS)(42)

GÖZ AÇMA	MOTOR CEVAP	VERBAL CEVAP
1. Açmıyor, yanıtız	1. Hareket yok	1. Ses yok
2. Ağrılı uyarın ile açıyor	2. Deserebre postür, ekstansör yanıt	2. Tanımsız sesler çıkar
3. Sözle açıyor	3. Dekortike postür, anormal fleksiyon	3. Kelimeler anlaşılır ama uygunsuz
4. Spontan açık, normal	4. Ağrılı uyarandan çekerek yanıt	4. Konfüze cevaplar verir
	5. Ağrıyı lokalize eder	5. Normal konuşma, oryante
	6. Komutlara uyar, normal	

İskemik inme düşünölen vakalarda, bazı testler hızlıca yapılmalıdır. Buradaki amaç, inmeyi taklit edebilecek alternatif durumları dışlamak, inmenin ciddiyetini tespit etmek, tedavi şeklini belirlemek ve inmenin akut komplikasyonlarını saptamaktır. Güncel Amerikan İnme Derneği (ASA) kılavuzları, akut iskemik inme şüphesi olan bir hastada acil kullanım için gerekli teşhis çalışmaları hakkında net değildir. Acil serviste aşğıdaki testlerin yapılması tavsiye edilir, ancak hasta tPA tedavisi için belirlenmiş kriterleri karşılıyorsa diğer sonuçlar beklenmemelidir(43).

Tüm hastalardan kontrastsız beyin BT veya beyin MRG, kan glikozu, serum elektrolitleri, böbrek / karaciğer fonksiyon testleri, EKG (Elektrokardiyografi) ve kardiyak takip, trombosit sayısı dahil tam kan sayımı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testleri; hastaların büyük çoğunluğundan vasküler görüntöleme, ekokardiyografi testleri ve bazı seçilmiş hastalardan kardiyak iskemi belirteçleri, toksikoloji paneli, kan etanol düzeyi, gebelik testi, arteriyel kan gazı testleri (hipoksiden şüpheleniliyorsa), göğüs radyografisi (akciğer hastalığından şüpheleniliyorsa), lomber ponksiyon (subaraknoid kanamadan şüpheleniliyorsa ve BT hemoraji için negatif ise), elektroensefalogram (nöbetlerden şüpheleniliyorsa) testleri istenmelidir(43).

2.6.2. İnmede Görüntöleme

Acil Serviste gerçekleştirilen ilk görüntölemenin amacı, akut inme şüphesi olan hastanın iskemik veya hemorajik olaydan muzdarip olup olmadığını veya inme taklitleri olarak ortaya çıkabilecek alternatif bir tanı olup olmadığını hızlı ve güvenilir bir şekilde belirlemektir.

İskemik inme tedavisinin seçilmesi, akut kanamayı dışlayan ilk beyin taramasının sonuçlarına bağlıdır. Daha sonra, iskemik yükün boyutu görüntümeden değerlendirilmelidir. Akut inmenin görüntülemesinde kontrastsız BT'nin en önemli rollerinden biri, intrakraniyal kanama varlığını dışlamaktır çünkü intrakraniyal kanamalı bir hasta intravenöz tPA (doku plazminojen aktivatörü) veya endovasküler tedavi alırsa kanama riski daha da artar. Neredeyse her merkezde bulunabilir olması, diğer yöntemlere göre kolay ve hızlı yorumlanması nedeniyle, akut iskemik inmenin görüntülemesinde en çok kullanılan tetkiktir. Ancak kontrastsız BT, hiperakut inmeli hastalarda erken iskemik değişiklikleri tanımlamada oldukça sınırlı bir duyarlılığa sahiptir. Beyin BT, hiperakut iskemik inmesi olan bir hastada genellikle "normal" olarak okunabilir. Bu genellikle çalışma erken yapıldığında ve akut inme şüphesi olan bir hastada o sırada kontrastsız BT ile saptanabilen erken iskemik değişikliklerin çok az olduğu veya hiç olmadığı durumlarda olur(44).

Serebral iskeminin ilk 3-6 saatinde elde edilen BT bulguları genellikle belirsizdir. Erken serebral iske mi sırasındaki önemli BT bulguları, gri cevher yapılarının hipoatenüasyonu ve bir veya daha fazla hiperdens arterin varlığı olarak sınıflandırılabilir. Bu bulguların herhangi bir kombinasyonu mevcut olabilir veya hiçbiri olmayabilir (45).

Nöbetler, metabolik anormallikler ve nöropsikiyatrik durumlar gibi inme taklitçilerini tamamen klinik bulgularla akut serebral iskemiden ayırt etmek zor olabilir. Bu nedenle, tedaviden önce intrakraniyal damar tıkanmalarını teyit etmek için objektif bir yöntem gerekliliği doğmuştur. BT anjiyografi (BTA), hızlı olması, kolayca yorumlanabilmesi, operatör becerilerinden nispeten bağımsız olması ve yaygın kullanılabilirlik potansiyeline sahip olması nedeniyle en uygun yöntem olarak görülmektedir. BTA, bir arteriyel oklüzyonun yerini, kapsamını ve yönünü görselleştirme imkanı sunar, kollateral dolaşım hakkında önemli bilgiler ortaya koyar ve aortik arkta n itibaren detaylı olarak ekstrakraniyal damarları gösterir. BTA'nın kontrastsız BT'ye eklenmesi, akut inmeli hastalarda tPA ile tedavi olasılığını ve tanısal duyarlılığı anlamlı derecede artırmıştır (46).

Multimodal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akut iskemik alanları göstermesi, kanamayı dışlaması, penumbranın varlığı ve kapsamını belirtmesi ve ayrıca

intravasküler pıhtının yerini ve kapsamını tanımlaması gibi özellikleri nedeniyle akut iskemik inme hastaları için çok önemli bir tetkiktir. Ayrıca MRG, akut dönemde tedavi stratejilerinin belirlenmesinde de yol göstericidir. BT, inme görüntülemesinde en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen bazı kapsamlı inme merkezleri iki ana nedenden dolayı BT yerine inme MRG'yi seçmektedir. Birincisi, hiperakut iskeminin saptanması için MR görüntülemenin daha yüksek duyarlılığı ve özgüllüğüdür. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), akut enfarktüsü görüntülemenin en spesifik yolunu sağlar. İkincisi ise, MRG'de radyasyonun olmamasıdır (47).

MRG'nin avantajlarının yanında birçok dezavantajı da bulunmaktadır. Özellikle BT cihazlarına göre daha az merkezde bulunmaktadır ve maliyeti daha yüksektir. Ayrıca metal implant bulunduran hastalar ve kloströfobisi olan hastalar kullanılamaması ve bunları belirleyene kadar geçen süre de önemli bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

İntravenöz trombolitik tedavi için hasta seçiminde de MRG kullanımıyla ilgili çeşitli sorunlar bulunmaktadır. Trombolitik tedavi akut kanama varlığında kontrendike olsa da kronik serebral mikrokranamalar, serebral amiloid anjiyopati veya kavernoöz malformasyonların tesadüfi bulguları olan hastalarda güvenliğiyle ilgili yerleşik bir kılavuz yoktur. Ek olarak, iskemik inmenin hiperakut aşamasında, MRG hala yanlış negatif sonuçlar sağlayabilir. Bu tür bulgular, bir doktoru yanlışlıkla hastaları intravenöz trombolitik tedaviden hariç tutmaya sevk edebilir. Basitçe ifade etmek gerekirse, kontrastsız beyin BT genellikle yeterli bilgi sağlamazken, MRG akut inme kılavuzlarının gerektirdiğinin ötesinde çok fazla bilgi verir(48).

2.7. İskemik İnmenin Tedavisi

İskemik inmeden sonra sonucu iyileştirdiği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi, arteriyel tıkanıklığı gidererek beyni yeniden canlandırmaktır. Tüm hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar, arter tıkanıklığından sonra düşük kan akımına maruz kalan beyin dokusunun, akımdaki azalmayla orantılı olarak hızla öldüğünü göstermektedir. Akımda en büyük azalmanın olduğu beyin dokusu (iskemik çekirdek) dakikalar içinde ölür. Akımın daha az ciddi şekilde azaldığı bölgelerde (iskemik penumbra), doku ölümü; kollateral akışın yeterliliğine bağlı olarak, daha kademeli olarak gerçekleşir. Normal

akım ne kadar hızlı yeniden sağlanabilirse, doku ölümü o kadar az olur ve sonuçta daha az sakatlık meydana gelir.

İntravenöz tPA, NINDS tPA İnme Çalışmasına dayanan akut iskemik inme için FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı tek tıbbi tedavidir(49). 1996'daki onayından bu yana, tPA'nın kullanımı dünya çapında istikrarlı bir şekilde artmıştır. ABD'de, tüm inmelerde tPA kullanım oranı 2003'te % 4 iken 2011'de % 7'ye çıkmıştır(50).

Uygun hastalara intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (tPA) hızlı uygulanması, akut iskemik inmenin erken tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ulusal ve uluslararası uygunluk kılavuzlarını karşılayan hastalar için intravenöz tPA, iskemik inme başlangıcından sonraki 4,5 saat içinde verildiğinde 3 ila 6 ayda fonksiyonel sonuçları iyileştirir ve uygulanmalıdır. Tedavinin başlangıcındaki herhangi bir gecikmeyi kısaltmak için her türlü çaba gösterilmelidir çünkü erken başlanan tedaviler artan fayda ile ilişkilidir. İntravenöz tPA için uygun olan hastalar, başlangıç değerlendirmelerinin bir parçası olarak intrakraniyal vasküler görüntülemeye sahip değilse, ek görüntüleme için nakledilmeden veya endovasküler tedavi için transfer edilmeden önce intravenöz tPA almaya başlamalıdır. Bu yaklaşım, tPA için önemli bir etkinlik faktörü olan tedaviye başlama sürelerini en aza indirmeye yardımcı olacaktır (51).

2.7.1. tPA Endikasyonları

1. 18 yaş veya üstü - Çocuklarda tedaviye rehberlik edecek veri yoktur.
2. Ölçülebilir bir nörolojik hasara neden olan iskemik inmenin klinik tanısı - Her durumda olmasa da çoğu vakada, NIHSS ≥ 3 olması.
3. Tedaviye başlamadan önce, inme semptomlarının başlangıcının 180 dakikadan az (veya Avrupa'da 270 dakika [4,5 saat]) olduğunun saptanması (52).

2.7.2. tPA Kontrendikasyonları

2.7.2.1. Mutlak kontrendikasyonlar

- a. Bilinen intrakraniyal kanama öyküsü - Uzak (> 3 aylık) bir intrakraniyal kanaması olan hastalar, kanamanın nedeni artık mevcut olmadığı sürece, tedavi edilecektir.

- b. Subaraknoid kanamayı düşündüren semptomlar olması
- c. Tedavi öncesi çekilen BT görüntülemesinde herhangi bir kanama kanıtı
- d. İntrakraniyal neoplazm, tedavi edilmemiş arteriyovenöz malformasyon (AVM) veya kanama riski taşıyan anevrizma
- e. Tedavi öncesi BT'de belirgin hipodansite veya kitle etkisi - BT'de erken iskemik değişiklikler kontrendikasyon değildir. Bununla birlikte, inmenin 3 saatten daha eski olduğunu düşündüren açıkça sınırları belirli hipodansite tedaviye engel teşkil eder.
- f. Son 3 ay içinde geçirilmiş kafa içi ameliyatı veya ciddi kafa travması.
- g. Sistolik kan basıncı > 185 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 110 mmHg seyretmesi.
- h. Aktif internal kanama.
- i. 48 saat içinde heparin almış ve PT (protrombin zamanı) değeri yükselmiş.
- j. Trombosit sayısı <100 000.
- k. INR (uluslararası standardize edilmiş oran) > 1.7 veya PT > 15sn.
- l. Bilinen kanama diyatezi.
- m. Doğrudan trombin inhibitörlerinin veya faktör Xa inhibitörlerinin son 48 saat içinde kullanılması veya koagülasyon parametrelerinin bozulması.
- n. Şüpheli veya bilinen aortik ark diseksiyonu
- o. Şüpheli veya bilinen septik embolizasyon / enfektif endokardit - Endokarditten kaynaklanan embolik serebral enfarktlar yüksek oranda spontan hemorajik dönüşüme sahip olabilir (52).

2.7.2.2. Göreceli kontrendikasyonlar

- a. Minör veya hızla ilerleyen semptomlar olması.
- b. Son 3 ayda iskemik inme geçirmiş olması - En yüksek inme tekrarlama riski ilk 3 ay içinde olduğundan, hastaların bu göreceli kontrendikasyon ile başvurması yaygındır. Bu hastalarda tPA tedavisi uygulaması, önceki inmenin hemorajik dönüşümü riskini arttırmaktadır.

c. Son 21 gün içinde mide-bağırsak veya idrar yolu kanaması - Kanama riski olan bir hastayı tedavi etme kararı verilirse, hemorajik komplikasyonu yönetmeye yardımcı olabilecek uygun cerrahi konsültasyon istenmelidir.

d. Önceki 14 gün içindeki büyük cerrahi operasyon veya ciddi ekstrakraniyal travma - tPA uygulamasından önce bir cerrahi konsültasyon istenmesi tavsiye edilir.

e. İnme başlangıcında nöbet - Hasta nöbet geçirmiş olsa bile, sakatlığa yol açan bir nörolojik hasara neden olan bir inme meydana geldiğinden eminseniz ve hasta başka kriterlere göre uygunsa (özellikle nöbetle birlikte kafa travması kanıtı yoksa BT’de kitle etkisi görülüyorsa) o hastanın tedavi edilmesi uygundur.

f. Kan şekeri <50 mg/dL veya >400 mg / dL - Yüksek veya düşük glikoz normalize edildikten sonra inme açısından halen semptomatik olan bir hastanın dışlanmasına gerek yoktur.

g. Önceki 3 ayda miyokard enfarktüsü

h. Gebelik - Gebelikte tPA kullanımıyla ilgili endişe, teratojenik etki (sınıf C) değil uterus kanaması riskidir. Ek olarak, tPA, plasentayı geçemeyecek kadar büyük bir moleküldür.

i. İntrakraniyal arter diseksiyonu (52)

2.7.2.3. 3–4,5 Saatlik Pencere İçin Ek İstisnalar

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), hastanın en son iyi bilindiği andan itibaren 3 saatten fazla zaman geçmiş akut iskemik inmeler için tPA kullanımını onaylamamıştır. Ancak Avrupa'da tPA, birkaç istisnaya rağmen 3 – 4,5 saatlik zaman aralığı için onaylanmıştır(53) ve ABD'deki birçok tıp merkezi bu genişletilmiş pencerede tedavi uygulamaktadır.

a. 80 yaşından büyük hastalar (artık bir dışlama değildir) - tPA uygulaması, genç hastalarda olduğu kadar yaşlılarda da güvenli ve etkilidir.

b. INR'den bağımsız olarak warfarin kullanımı (artık bir dışlama değildir) - tPA, genişletilmiş pencerede INR <1.7 olan hastalarda yararlı ve güvenlidir.

c. Diyabet ve beraberinde geçirilmiş inme öyküsü (artık bir dışlama değildir)

d. Başlangıç NIHSS >25 gibi şiddetli inme - Daha sonraki zaman aralığında, azalan fayda / risk oranıyla, büyük damar tıkanıklığına bağlı şiddetli inmelerin tPA'dan yararlanma olasılığı düşüktür. Benzer şekilde, bu zaman penceresinde BT'de bulunan kapsamlı erken iskemik değişiklikler, çok fazla yerleşik hasarı gösterir ve tPA uygulanmamalıdır (53).

2.7.3. Endovasküler Tedaviler

Tek başına kullanıldığında intravenöz ve intraarteriyel tromboliz, proksimal büyük damar tıkanmalarında nispeten düşük rekanalizasyon oranlarına sahiptir. Merci retriever ve Penumbra aspirasyon sistemi gibi birinci nesil cihazları kullanan endovasküler çalışmalar, mekanik trombektominin intravenöz tPA'ya üstünlüğünü göstermede başarısız olmuştur(54). 2015 yılından sonraki zamanda kullanılan yöntemler sayesinde bugün geniş damar oklüzyonlarının akut yönetiminde köklü değişimler yaşanmıştır. Bu yöntemleri inceleyen çalışmaların tümünde sonuç olarak; spesifik görüntüleme kriterlerini karşılayan ve en son iyi bilindikleri andan itibaren 6 saat içinde başvuran hastalarda tromboliz ile birlikte endovasküler trombektomi, tek başına intravenöz tPA'ya göre açık şekilde üstün bulunmuştur(55). Yakın zamanlarda yapılan çok merkezli büyük çalışmalar sonucunda geniş damar oklüzyonlu hastalarda mekanik trombektomi kullanımı için zaman aralığı, eğer spesifik görüntüleme kriterlerini halen karşıyorlarsa, son iyi bilindiği andan itibaren 24 saate kadar uzatılmıştır(56).

2.7.4. Genel Destekleyici Tedaviler

Trombolitikler veya endovasküler tedavi ile inme ünitesi bakımı uygulanarak tıkalı arterin reperfüzyonu, inmenin sonucunu iyileştirmek için tek etkili yaklaşım olarak yaygın şekilde kabul edilir. Bununla birlikte, başarılı reperfüzyon çoğu akut iskemik inme vakasında oluşturulamaz; bu nedenle, reperfüzyon tedavilerine uygun olmayan hastaların yönetiminde etkili stratejiler geliştirmek, komplikasyonları azaltmak ve klinik sonucu iyileştirmek için önemlidir.

Akut iskemik inmenin genel yönetimi, aşağıdaki parametrelerin sürdürülmesiyle ilgilidir: hava yolu açıklığı, hasta pozisyonu, vücut sıcaklığı, kardiyak aktivite, intravenöz sıvı dağılımı, kan basınç seviyesi ve kan şekeri seviyesi (57).

2.7.4.1. Hava yolu yönetimi ve oksijen desteği

Oksijen desatürasyonunu veya solunum bozukluğunu tespit etmek için inme hastalarının sürekli izlenmesi gereklidir. Ayrıca, bozulmuş bilinç veya beyin sapı disfonksiyonu olan hastalar, bozulmuş orofaringeal hareketlilik ve koruyucu reflekslerin kaybı nedeniyle hava yolunun bozulması açısından yüksek risk altındadır. Bu nedenle, hava yolu desteği ve ventilatör yardımı, bilinç bozukluğu veya bulbar disfonksiyonu olan akut inme hastalarının tedavisi için önerilmektedir (58). Genellikle, nazal kanül ile 2-4 L/dk uygulama yeterlidir, ancak oksijen satürasyonunu >%94'te tutmak için maske ile ventilasyon gerekli olabilir. Entübasyon endike ise işlem sırasında beyin kan akımının azalması riski yüksek olduğu için önceden planlanmalı ve deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır. Beyin kan akımındaki azalma istenmeyen otonomik refleksleri ve kan basıncı değişikliklerini tetikleyebilir.

2.7.4.2. Hasta konumu

İnme hastasının yatma pozisyonu oksijen satürasyonunu, serebral perfüzyon basıncını ve intrakraniyal basıncı etkileyebilir. Sırtüstü yatarken oksijen satürasyonunu koruyabilen hastalarda, mevcut pozisyon serebral perfüzyonu destekleyebilir (59).

Hava yolu obstrüksiyonu veya aspirasyon riski taşıyan hastalar ve intrakraniyal basınç yüksekliği şüphesi olan hastalar, yatağın başı 15-30° 'ye yükseltilmiş olarak yatmalıdır.

2.7.4.3. Vücut sıcaklığı

İnme ile yatırılan hastaların yaklaşık üçte biri inme başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içinde hipertermik (vücut sıcaklığı >37.6°C) olabilir. Akut iskemik inme vakalarında hipertermi, muhtemelen artan metabolik taleplere, artmış nörotransmitter salınımına ve artan serbest radikal üretimine ikincil olarak kötü nörolojik sonuçla ilişkilidir (60).

Hipertermi kaynaklarının belirlenmesi ve tedavi edilmesi ve hipertermik inmeli hastalarda vücut ısısını düşürmek için ateş düşürücü ilaçların verilmesi zorunludur.

2.7.4.4. Kardiyak izlem

İnmeye sekonder kardiyak aritmiler ve miyokardiyal iskemiler yaygındır. Her inme hastasında elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli ve ardından sürekli EKG takibi

yapılmalıdır. Kardiyak izlem, atriyal fibrilasyon ve acil kardiyak müdahaleleri gerektirebilecek diğer potansiyel ciddi kardiyak aritmileri takip etmek için önemlidir. Kardiyak izlem, hastaneye yatıştan itibaren en az ilk 24 saat yapılmalıdır (37).

2.7.4.5. İntravenöz sıvı yönetimi

Hipovolemi, hastaları hipoperfüzyona yatkın hale getirebilir, iskemik beyin hasarını şiddetlendirebilir, böbrek yetmezliğine neden olabilir ve trombozu arttırabilir (61). Başvuru sırasında hipovolemik olan inme hastaları için, azalmış intravasküler hacmin hızlı bir şekilde yerine koyulması ve ardından intravenöz sıvılar ile idame ettirmek gerekmektedir. Olağandışı kayıplar olmazsa, yetişkinler için günlük sıvı idamesi 30 mL/kg olarak hesaplanıp uygulanmalıdır. %5 dekstroz veya %0.45 salin gibi hipotonik solüsyonların önemli bir kısmı hücre içi boşluklara dağılır ve bu da iskemik beyin ödemi şiddetlendirebilir. Bu nedenle, %0.9 salin gibi izotonik solüsyonlar hücre dışı boşluklara (interstisyel ve intravasküler) daha eşit bir şekilde dağılır ve akut iskemik inmeli hastalar için güvenle kullanılabilir (55).

2.7.4.6. Kan Şekeri ve Hiperglisemi

İskemik inmenin akut döneminde hiperglisemi sık görülür. Birçok çalışmada, akut iskemik inmeli hastaların önemli bir kısmında (% 40'a kadar) başvuru sırasında hipergliseminin kaydedildiği ve normoglisemiden daha kötü bir klinik sonuç doğurduğu görülmüştür. Hiperglisemi bazen önceden var olan ancak bilinmeyen diyabeti yansıtabilir, ancak çoğunlukla akut stres tepkisinin bir parçası olarak ortaya çıkar (62).

Akut inmede hipergliseminin agresif düzeltilmesinden kaynaklanan ana risk hipoglisemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunu göz önünde bulundurarak, hastanede yatan tüm hastalarda kan şekerini 140-180 mg/dL aralığında tutmak önerilmektedir.

2.8. Tenascin-C ve İnme ile İlişkisi

Hücre dışı matriksteki maddeler, hayatta kalma, farklılaşma, yapışma, yer değiştirme ve bunlara ek olarak nörit büyümesi ve sinaps oluşumu gibi sinir sistemine özgü olaylar gibi bir dizi önemli görevi düzenler. Çalışmamızın odak noktasındaki Tenascin-C, bahsi geçen görevlerde rol oynayan büyük bir heksamerik hücre dışı glikoproteindir (63).

Tenascin terimi, fetal dokudaki tomurcuklanan epitel çevresinde tenascin-C'nin varlığını tanımlayan Latince "tenere" (tutmak için) ve "nasci" (doğacak) kelimelerinden türetilmiştir. Tenascin-C (Tn-C) aynı zamanda glial/mezenkimal hücre dışı matris proteini (GMEM), miyotendinöz antijen, hekzabrachion, sitotaktin, J1 glikoprotein, J1-220/200, nöronektin ve tenasin olarak da bilinir (64).

Tenascin-C, dört farklı alan içeren multimodüler bir proteindir: bir N-terminal bağlantı alanı, bir dizi epidermal büyüme faktörü benzeri tekrar (EGF-L), bir dizi fibronektin tip III benzeri tekrar (FNIII) ve bir C-terminal fibrinojen benzeri küre (FBG) (65). Tenascin-C, tenasin ailesinin prototip ve en iyi karakterize edilmiş üyesidir. Tenascin-C, modüler yapısı aracılığıyla integrinler, Toll like reseptör-4 (TLR-4) ve sindekan-4 dahil olmak üzere çok sayıda hücre yüzeyi reseptörüne bağlanarak hücre yapışmasının düzenlenmesi, göçü, büyümesi ve farklılaşması dahil olmak üzere çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Tenascin-C ayrıca fibroblast büyüme faktörleri (FGF), platelet kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) ailesi üyeleri gibi sitokinlere de bağlanır, böylece hücre dışı matriksin hücrel davranışını ve organizasyonunu düzenler (66).

Tenascin-C, fetal dönemde dişler, meme bezleri ve sinir sistemi gibi çok çeşitli gelişen organlarda üretilir. İnsan büyüdükçe ekspresyon seviyeleri düşer; sağlıklı yetişkin dokularda yok denecek kadar az miktarda Tenascin-C saptanmıştır. Doku hasarı üzerine geçici olarak yeniden üretilir ve doku onarımı tamamlandıktan sonra üretimi durur (67).

Kronik inflamasyonun ateroskleroz ilişkili komplikasyonlarda önemli bir etken olduğu bilinmektedir, ancak bu immün mekanizmaları kontrol eden faktörler tam olarak belirlenememiştir. Toll like reseptör-4 (TLR-4), vücudun immün yanıt oluşturmada anahtar sinyal molekülüdür ve inflamasyon, proteoliz ve trombozu teşvik etme yeteneği sayesinde aterosklerozda önemli rol oynamaktadır. Tenascin-C, fibrinojen benzeri alanı (FBG) aracılığıyla TLR-4'e bağlanmaktadır. Anstabil insan ateromunda hem Tenascin-C hem de TLR-4 ekspresyonu artar (4). Akut serebral iskemiye karşı inflamatuvar tepki, inme patofizyolojisi ve sonucu üzerinde önemli bir faktördür. İmmün yanıt, tıkalı ve kanlanması azalmış damarlarda ve iskemik beyin parankiminde lokal olarak başlarken, hücrelerde üretilen inflamatuvar faktörler, organizmanın bütününe yayılır

(68). İnflamasyon ile çok yakın ilişkili olan iskemik inme vakalarında Tenascin-C'nin etkisini inceleyen araştırmalar çok sınırlı sayıdadır.

Yakın zamanda yayınlanmış olan Tenascin glikoprotein ailesinin santral sinir sistemi üzerine etkilerini inceleyen bir makalede özellikle Tenascin-C'nin, santral sinir sistemi hasarından sonra artmış seviyeleri gözlenmiştir. Buna bağlı olarak santral sinir sisteminde meydana gelen çeşitli patolojik durumlar için yararlı bir belirteç olduğu ifade edilmiştir (69). Diğer bir çalışmada ise intraserebral kanamalı hastalarda yükselmiş Tenascin-C seviyeleri ile hematoma alanı ve başvuru anındaki NIHSS skorları ile korelasyon olduğu izlenmiştir. Yine bu çalışmada serum Tenascin-C seviyesinin yüksekliği ile hastalığın kötü prognozu arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (3).

Literatürdeki mevcut yayınlar ışığında iskemik inme vakalarında Tenascin-C'nin önemini ortaya koymak için tez çalışmamızı tasarladık. Çok önemli bir morbidite ve mortalite oranına sahip olan iskemik inme vakalarının tanısını koyma sürecini hızlandırmayı ve en doğru tedavi yöntemini belirlemek için inmenin başlangıç zamanını tahmin edebilmeyi öngören bir biyobelirteç olarak Tenascin-C'yi inceledik.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sunduğumuz tez çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde 01/08/2020 ile 31/12/2020 tarihleri arasında 5 aylık süre boyunca prospektif olarak yürütüldü. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.07.2020 tarih ve 115 sayılı kararı ile gerekli izinler alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Acil servisimize ayaktan ya da ambulans ile başvuran, 18 yaş üzeri, onamı alınan, vücudun tek tarafında yüz, kol ve/veya bacakta olan hissizlik ve/veya kuvvet kaybı, bilinç bulanıklığı veya konuşma ve/veya anlamada güçlük, yürüme güçlüğü, baş dönmesi, denge ve koordinasyon kaybı, tek veya iki taraflı görme kaybı, çift görme, şiddetli baş ağrısı semptomlarıyla gelip laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile desteklenerek akut iskemik inme tanısı konulan 64 hasta çalışmaya dahil edildi.

18 yaş altı, çalışmaya onam vermeyen, tedaviyi reddeden, travmaya sekonder ortaya çıkan beyin damar hasarı (travmatik beyin hasarı) bulunan hastalar, ilk çekilen BT'sinde serebral hematom ve subaraknoid kanama tespit edilen hastalar, ayrıca literatürde daha önceki çalışmalarda Tenascin-C'yi arttırdığı düşünülen sepsis, malignite, akut böbrek yetmezliği, ciddi hepatik yetmezlikli hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmek için her bir grupta gerekli minimum hasta sayısı 64 olarak belirlenmiştir (alfa:0.05, 1-beta: 0.80). Analiz, GPower 3.1 (Düsseldorf Üniversitesi/Almanya) programı ile yapılmıştır.

3.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu; 18 yaş üzeri, onamı alınan vücudun tek tarafında yüz, kol ve/veya bacakta olan hissizlik ve/veya kuvvet kaybı, bilinç bulanıklığı veya konuşma ve/veya anlamada güçlük, yürüme güçlüğü, baş dönmesi, denge ve koordinasyon kaybı, tek veya iki taraflı görme kaybı, çift görme, şiddetli baş ağrısı semptomlarından hiçbiri olmayan ve vaka grubu ile benzer yaş, cinsiyet özelliklerine sahip olan, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmış acil servise başka sebepler ile başvuran 64 kişiyle oluşturuldu.

3.3. Verilerin Toplanması ve Ölçümlerin Yapılması

Katılımcıların demografik özellikleri, hastalık özgeçmişleri, muayene bulguları, semptomların başlangıç zamanı ve süresi, radyolojik görüntülemeleri, başvuru vital değerleri, kanda inmenin ayırıcı tanısı için rutin olarak bakılan hemogram, kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, koagülasyon parametreleri, arter kan gazı ve ek olarak araştırmaya özel bakılacak olan serum Tenascin-C düzeyi ve klinik sonlanımı değerlendirildi; elde edilen veriler çalışmaya özel olarak hazırlanan Hasta Takip Formuna işaretlendi.

Akut iskemik inme tanısı konulan hastalar anamnez ve fizik muayene bulguları ile ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)'na göre gruplandırıldı. Katılımcılar, 1.grup; 0-6 puan hafif-orta, 2.grup; 7-15 puan orta-ağır ve 3.grup; 16-42 puan ağır-çok ağır şeklinde inme ciddiyetine göre üç alt gruba ayrıştırıldı. Gruplar arasında inmenin şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla plazma Tenascin-C düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların NIHSS skorları ile plazma Tenascin-C düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anında Tenascin-C ölçmek için antikoagülan içermeyen bir biyokimya tüpüne 3 ml kan alındı. Alınan kan 30 dakika oda sıcaklığında bekletilmesinin ardından 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum eppendörf tüplerine alınıp hasta sayısı tamamlanana kadar -80°C'de muhafaza edildi. Tn-C düzeyi hastanemiz tıbbi biyokimya laboratuvarında BioTek ELx800 otomatik mikroplyt okuma cihazı (BioTek Corporation/ABD) ve ELISA (Enzim Bağlı İmmunassay) ölçüm yöntemi ile ölçüldü. Kontrol grubunun kanları da aynı şekilde alınıp Tenascin-C düzeyi ölçümü yapıldı.

MR görüntülemeye 3T Siemens Magnetom Skyra Manyetik Rezonans Sistemi (Siemens Healthineers, Erlangen/Almanya) kullanıldı (çekim değerleri TR(ms): 6600; TE(ms): 87; Flip:90°). Hastaların tanısal sürecinde elde edilen MRG görüntüleri ve difüzyon ağırlıklı imajlarda etkilenen lob, enfarkt alan bölgesi ve iskemik beyin doku hacmi ölçümü yapıldı. Bu ölçümlerin sonuçları ile hastalardan alınan kandaki Tenascin-C düzeyleri kıyaslanıp aralarında istatistiksel olarak ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Tüm hastaların difüzyon ağırlıklı görüntüleri değerlendirilerek, enfarkt alanının büyüklüğüne göre değişen sayıda kesitlerde serbest çizim tekniği ile enfarkt alanlarının

çevresi işaretlendi. Ölçümler Syngo Via (Siemens Healthineers, Erlangen/Almanya) programı ile otomatik olarak yapılarak enfarkt hacimleri belirlendi. Birden fazla enfarkt olması durumunda; tüm enfarkt alanlarının volümleri toplanarak total enfarkt volümü uzman radyoloji hekimi tarafından hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak *ortalama ± standart sapma* veya *medyan, minimum ve maksimum* olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler *sayı ve yüzde* olarak özetlendi.

Sayısal değişkenlerin normallik durumları; *Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov* ve *Anderson-Darling* testleri ile kontrol edildi.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda *Independent Samples T-Test*, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U test* kullanıldı.

Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Kruskall Wallis H* testi kullanıldı. Parametrik olmayan testlerde gruplar arasındaki farklılıklar *Dwass-Steel-Critchlow-Fligner* testi ile değerlendirildi.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda *Pearson Ki-Kare*, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise *Fisher's Exact Test* kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise *Fisher Freeman Halton test* kullanıldı.

Sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Spearman's Rho* korelasyon Katsayısı kullanıldı.

İstatistiksel analizler “Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.6.13.0) [Computer Software] (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) ve JASP (Version 0.14.1.0) (Retrieved from <https://jasp-stats.org>) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan katılımcıların yaş ortalaması $71,5 \pm 11,7$ yıl ve 69'u (%53,9) kadın idi. Hastalardan 62'si (%96,9) ambulansla hastaneye getirilmişti.

Hastaların 57'sinde (%89,1) eski bir hastalık öyküsü vardı ve bu hastalıklarda ilk 3 sırada hipertansiyon (45 hasta; %78,9), diyabetes mellitus (28 hasta; %49,1) ve koroner arter hastalığı (18 hasta; %31,6) yer alıyordu. Hastalarda medyan hastalık sayısı 2 (0-5) idi. Medyan semptom süresi 5 saattir (1-96 saat). NIHSS skoru medyan 8 idi (0-26). GKS skoru medyan 14,5 idi (3-15) (Tablo 1).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Hastalıkla İlişkili Özellikleri

Grup	
Hasta	64 (50)
Kontrol	64 (50)
Yaş	71,5 ± 11,7
Cinsiyet	
Erkek	59 (46,1)
Kadın	69 (53,9)
Başvuru şekli	
Ambulans	62 (96,9)
Ayaktan	2 (3,1)
Hastalık öyküsü, var	57 (89,1)
Diyabetes mellitus, var	28 (49,1)
Hipertansiyon, var	45 (78,9)
Koroner arter hastalığı, var	18 (31,6)
Periferik arter hastalığı, var	3 (5,3)
Atriyal fibrilasyon, var	9 (15,8)
Hiperlipidemi, var	9 (15,8)
Serebrovasküler hastalık, var	10 (17,5)
Kronik böbrek yetmezliği, var	1 (1,8)
Konjestif kalp yetmezliği, var	1 (1,8)
Hastalık öyküsü sayısı	2 [0 – 5]
Semptom süresi	5 [1 – 96]
NIHSS skoru	8 [0 – 26]
GKS	14,5 [3 – 15]

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama ± standart sapma veya medyan[minimum-maksimum]; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

Tablo 2’de hastaların ortalama sistolik kan basıncı $142,7 \pm 28,8$ mmHg, ortalama diastolik kan basıncı $79,1 \pm 16,6$, medyan nabız sayısı 81 (40-155), ortalama ateş ($36,5 \pm 0,3$) °C, medyan O₂ satürasyonu 96 (84-100), medyan kan şekeri 133,5 (64-500) idi.

Vücutun tek tarafında yüz, kol ve/veya bacakta hissizlik ve/veya kuvvet kaybı hastalardaki en sık semptom kombinasyonuydu ve 46 hastada (%71,9) vardı. Medyan tenascin-C değeri 104,6 (11,1-777,6) pikogram/mililitre ve Difüzyon MR enfarkt hacmi 5 (0,5-400) mm³ idi (Tablo 2).

Tablo 8. Hasta grubuna ait (n=64) bazı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Sistolik KB (mmHg)	142,7 ± 28,8
Diastolik KB (mmHg)	79,1 ± 16,6
Nabız (atım/dakika)	81 [40 – 155]
Ateş (°C)	36,5 ± 0,3
sPO₂	96 [84 – 100]
Kan şekeri	133,5 [64 – 500]
Semptomlar	
Vücutun tek tarafında yüz, kol ve/veya bacakta olan hissizlik ve/veya kuvvet kaybı, <i>var</i>	46 (71,9)
Bilinç bulanıklığı veya konuşma ve/veya anlamada güçlük, <i>var</i>	23 (35,9)
Yürüme güçlüğü, baş dönmesi, denge ve koordinasyon kaybı, <i>var</i>	18 (28,1)
Tek veya iki taraflı görme kaybı, çift görme, <i>var</i>	3 (4,7)
Şiddetli baş ağrısı, <i>var</i>	1 (1,6)
Tenascin-C değeri (pg/mL)	104,6 [11,1 – 777,6]
Difüzyon MR enfarkt hacmi (mm ³)	5 [0,5 – 400]

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama ± standart sapma veya medyan[minimum-maksimum]; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

Kısaltmalar: KB, kan basıncı; sPO₂, Parsiyel O₂ basıncı; MR, Manyetik Rezonans.

Hastalık öykülerinden serebrovasküler hastalık hasta grubunda (10; %17,5) kontrol grubundan (2; 3,7%) anlamlı düzeyde daha sık görülürken (p=0,019); kronik böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği oranları kontrol grubunda (sırasıyla %14,8 ve %18,5), hasta grubuna göre (sırasıyla %1,8 ve %1,8) anlamlı düzeyde daha sıklıkla (sırasıyla p=0,015 ve p=0,003).

Hasta grubunda medyan Tenascin-C değeri (110,2 [64,4 – 777,6]) kontrol grubuna göre (98,6 [11,1 – 176,6]) anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,002). Hastalık öyküsü sayısı iki grup arasında benzer bulundu (p=0,581) (Tablo 3).

Tablo 9. Hasta ve Kontrol grubuna göre bazı demografik, klinik ve laboratuvar ve hastalık öykülerinin karşılaştırması

	Hasta (n=64)	Kontrol (n=64)	p
Yaş	72,3 ± 11,4	70,6 ± 12	0,407***
Cinsiyet			
Erkek	30 (46,9)	29 (45,3)	0,859*
Kadın	34 (53,1)	35 (54,7)	
Hastalık öyküsü, var	57 (89,1)	54 (84,4)	0,435*
Diyabetes mellitus, var	28 (49,1)	20 (37)	0,199*
Hipertansiyon, var	45 (78,9)	40 (74,1)	0,545*
Koroner arter hastalığı, var	18 (31,6)	25 (46,3)	0,112*
Periferik arter hastalığı, var	3 (5,3)	6 (11,1)	0,313*
Atriyal fibrilasyon, var	9 (15,8)	8 (14,8)	0,887*
Hiperlipidemi, var	9 (15,8)	13 (24,1)	0,274*
Serebrovasküler hastalık, var	10 (17,5)	2 (3,7)	0,019*
Kronik böbrek yetmezliği, var	1 (1,8)	8 (14,8)	0,015*
Konjestif kalp yetmezliği, var	1 (1,8)	10 (18,5)	0,003*
Tenascin-C değeri	110,2 [64,4 – 777,6]	98,6 [11,1 – 176,6]	0,002**
Hastalık öyküsü sayısı	2 [0 – 4]	2 [0 – 5]	0,581**

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan[minimum-maksimum]; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test kullanıldı.

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

***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Kısaltmalar: GKS, Glasgow Koma Skalası; NIH, National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)

Tablo 4'te hastaların yaş değeri ile tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı, doğrusal, aynı yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki olduğu tespit edildi (p=0,316; r=0,011). Semptom süresi ile tenascin-C düzeyi arasında ise anlamlı, doğrusal, ters yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki vardı (r=-0,371; p=0,013). Diğer yandan Sistolik KB, Diastolik KB, NIHSS skoru ve GKS düzeyleri ile Tenascin-C değeri arasında anlamlı ve doğrusal bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 4; her biri için p>0,05).

Tablo 10. Hasta grubuna (n=64) ait demografik ve klinik özellikleri ile tenascin değerlerinin korelasyonu

	Tenascin-C değeri	
	r	p
Yaş	0,316	0,011
Semptom süresi	-0.371	0.013
Sistolik KB (mmHg)	-0.004	0.976
Diastolik KB (mmHg)	0.062	0.626
NIHSS skoru	0.227	0.072
GKS	-0.240	0.056

Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

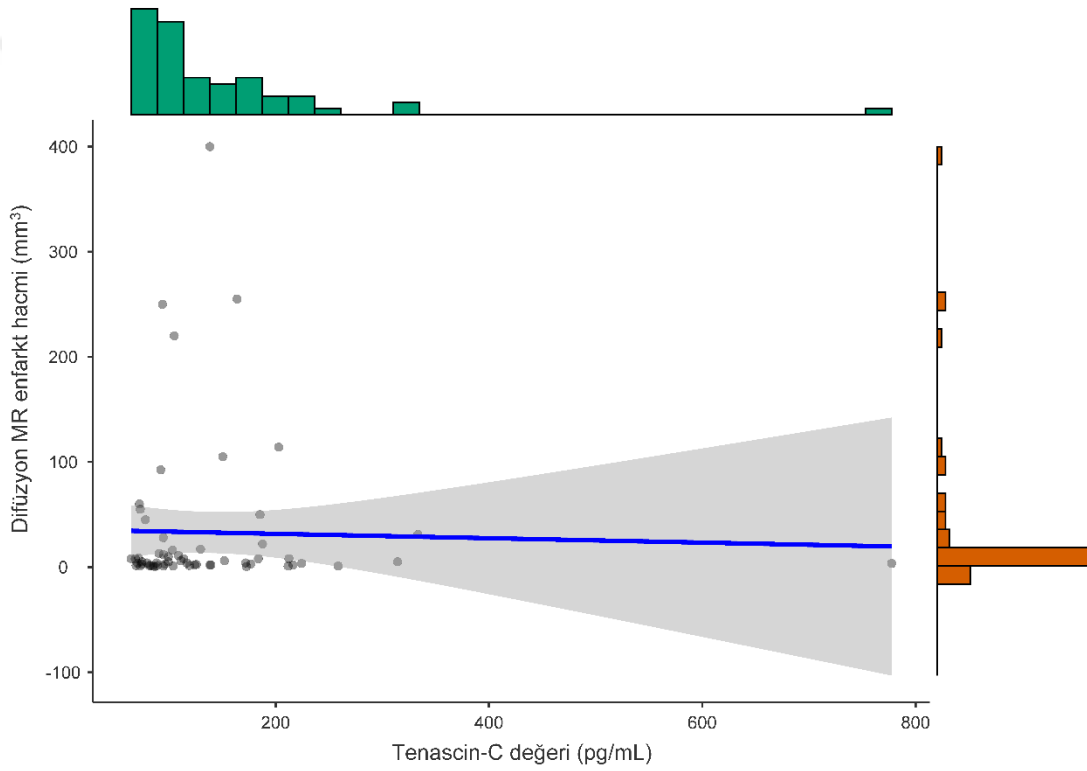
Kısaltmalar: KB, kan basıncı; GKS, Glasgow Koma Skalası; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale (Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası)

Tablo 5’te hasta grubuna ait Difüzyon MR enfarkt hacmi ile Tenascin-C değeri arasında anlamlı ve doğrusal bir ilişki bulunamadı (Tablo 5; $p=0,800$) (şekil 1).

Tablo 11. Hasta grubuna (n=64) ait Tenascin-C değeri ile Difüzyon MR enfarkt hacminin korelasyonu

	Tenascin-C değeri	
	r	p
Difüzyon MR enfarkt hacmi	0,034	0,800

Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.



Tablo 6’da Hasta grubuna ait (n=64) Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)’na göre Tenascin-C değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi (tablo 6; $p=0,05$) (şekil 2). Buna göre Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS) 2. gruptaki hastaların Tenascin-C değeri, 1. Gruptaki hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (tablo 7; $p=0,007$).

Tablo 12. Hasta grubuna ait (n=64) Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)'na göre Tenascin-C değerlerinin karşılaştırılması

NIHSS skoru	Tenascin-C değeri	p*
1. grup; NIHSS, 0-6 puan hafif-orta	94,63 [64,39 – 333,42]	0,005
2. grup; NIHSS, 7-15 puan, orta-ağır	163,88 [68,37 – 777,57]	
3. grup; NIHSS, 16-42 puan, ağır-çok ağır	104,98 [72,35 – 212,44]	

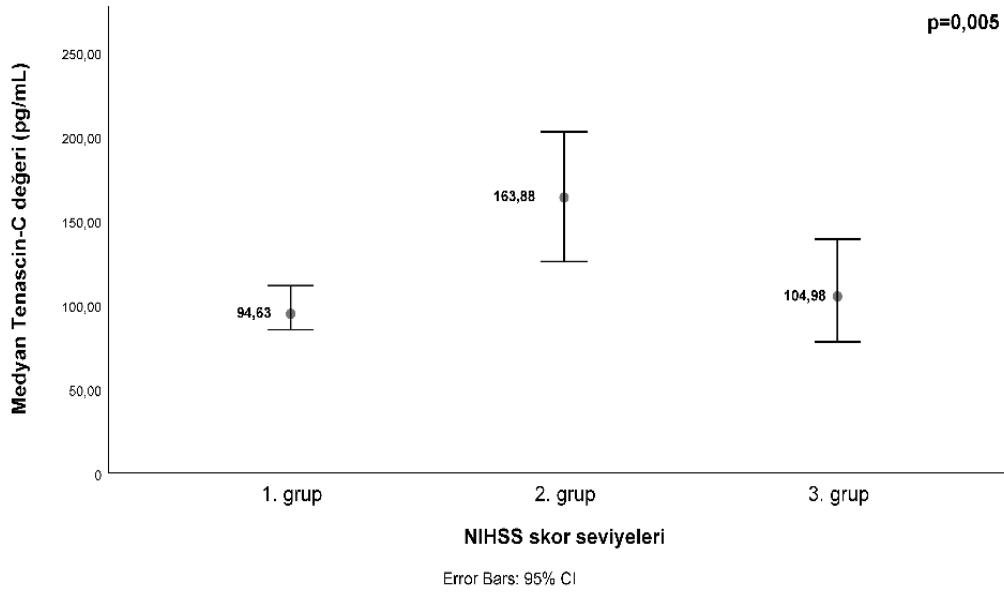
Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan[minimum-maksimum] şeklinde verildi.

*. Kruskal-Wallis H testi kullanıldı.

Tablo 13. Çoklu karşılaştırmalar (tablo 6 için).

		p
1. grup; NIHSS, 0-6 puan hafif-orta -	2. grup; NIHSS, 7-15 puan, orta-ağır	0,007
1. grup; NIHSS, 0-6 puan hafif-orta -	3. grup; NIHSS, 16-42 puan, ağır-çok ağır	0,586
2. grup; NIHSS, 7-15 puan, orta-ağır -	3. grup; NIHSS, 16-42 puan, ağır-çok ağır	0,061

Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test kullanıldı.



Tablo 8'de hasta grubundaki olgularda; erkeklerin medyan tenascin C-düzeyi (112,54 [73,14 – 333,42]) kadınlara göre (106,97 [64,39 – 777,57]) yüksekti, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,451).

Periferik arter hastalığı (212,44 [154,33 – 216,42]) olanların tenascin-C medyan değerleri ise, Periferik arter hastalığı olmayanlardan anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,047).

Diğer yandan cinsiyet, hastalık öyküsü varlığı, Hipertansiyon, Koroner arter hastalığı, Atriyal fibrilasyon, Hiperlipidemi, Serebrovasküler hastalık, Kronik böbrek yetmezliği ve Konjestif kalp yetmezliği hastalıklarda medyan tenascin-C düzeyleri arasında fark bulunmadı (Tablo 8; her biri için p>0,05).

Tablo 14. Hasta grubunda (n=64) cinsiyet ve bazı hastalık özelliklerine göre medyan Tenascin-C değerlerinin karşılaştırılması

	Tenascin-C değeri	p*
Cinsiyet		
Erkek (n=30)	112,54 [73,14 – 333,42]	0,451
Kadın (n=34)	106,97 [64,39 – 777,57]	
Hastalık öyküsü		
Var (n=57)	113,74 [64,39 – 777,57]	0,561
Yok (n=7)	94,63 [72,35 – 211,64]	
Hipertansiyon		
Var (n=45)	119,31 [68,37 – 777,57]	0,618
Yok (n=12)	101,4 [64,39 – 216,42]	
Koroner arter hastalığı		
Var (n=18)	138,81 [73,14 – 333,42]	0,138
Yok (n=39)	104,18 [64,39 – 777,57]	
Periferik arter hastalığı		
Var (n=3)	212,44 [154,33 – 216,42]	0,047
Yok (n=54)	108,16 [64,39 – 777,57]	
Atriyal fibrilasyon		
Var (n=9)	154,33 [92,24 – 212,44]	0,134
Yok (n=48)	108,16 [64,39 – 777,57]	
Hiperlipidemi		
Var (n=9)	150,35 [64,39 – 314,32]	0,314
Yok (n=48)	112,54 [68,37 – 777,57]	
Serebrovasküler hastalık		
Var (n=10)	115,33 [77,92 – 333,42]	0,883
Yok (n=47)	113,74 [64,39 – 777,57]	
Kronik böbrek yetmezliği		
Var (n=1)	183,78 [183,78 – 183,78]	0,316
Yok (n=56)	112,54 [64,39 – 777,57]	
Konjestif kalp yetmezliği		
Var (n=1)	93,84 [93,84 – 93,84]	0,564
Yok (n=56)	115,33 [64,39 – 777,57]	

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan[minimum-maksimum] şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Dünya çapında serebrovasküler hastalıklar, ikinci sırada ölüm nedeni ve üçüncü sırada sakatlık nedenidir (5). 2015 yılında serebrovasküler hastalık prevalansı 42,4 milyon kişiydi. İskemik inme 24.9 milyon ve hemorajik inme 18.7 milyon idi. 65 yaş altındaki 5,2 milyon kişide ilk inme meydana geldi. (70).

2015'te dünya çapında 6,3 milyon serebrovasküler hastalık ölümü meydana geldi ve inme, iskemik kalp hastalıklarının ardındaki ikinci önde gelen küresel ölüm nedeni haline geldi. Serebrovasküler hastalık ölümlerinin mutlak sayısı 1990 ile 2015 arasında% 36.4 arttı (70).

Küresel olarak, felçlerin % 70'i ve hem felce bağlı ölümlerin hem de engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarının % 87'si düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelir (71). Ülkemiz, orta gelirli ülkeler konumunda olduğundan inmeler sağlık sistemimizin iş yükü ve rehabilitasyon aşamasında yaşanan ekonomik kayıplar sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak incelenmektedir.

Tüm dünyada çok önemli bir ölüm ve sakatlık sebebi olan iskemik inmenin tanısı klinik olarak yüksek doğrulukla belirlenebilmektedir. İskemik inmeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen radyolojik görüntüleme yöntemleri ile doğrulanmadan kesin tanısı netleştirilemeyen bir hastalık olma özelliğini sürdürmektedir. Hastalara en uygun tedavinin en erken sürede verilmesi gereken iskemik inmelerde ideal sürede tanı koyma ve tedaviye başlama hızına ulaşamamıştır. Konu hakkında yapılan birçok çalışma olsa da tanısız bir biyobelirteç elde edilememiştir (72). Yaptığımız çalışmada Tenascin-C'nin iskemik inmenin tanısındaki değeri, enfarkt hacmi ve inmenin başlangıç zamanı gibi parametreler ile ilişkisi incelenmiştir.

Genel olarak inme, bir yaşlanma hastalığıdır. İnme insidansı yaşla birlikte artar ve insidans 55 yaşından sonra her on yılda iki katına çıkar. Bizim çalışmamızda, katılımcıların yaş ortalaması $71,5 \pm 11,7$ yıl olarak belirlendi. Hasta grubunun yaş ortalaması $72,3 \pm 11,4$ olarak hesaplandı. 2015 yılında Mozaffarian ve ark. yayınladığı inme istatistiklerini içeren rapora göre iskemik inme vakalarının ortalama yaşı 69.2 olarak bildirilmiştir (73). Yoneda ve ark. Japonya'da yaptıkları geniş popülasyonlu çalışmalarında iskemik inme tanılı hastaların yaş ortalamasını 70 ± 11 olarak bulmuştur

(74). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde hastalarımızın yaş ortalaması literatür ile benzer olarak bulunmuştur.

Hastaların yaş değeri ile Tn-C düzeyleri arasında anlamlı, doğrusal, aynı yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,316$; $r=0,011$). İlerleyen yaş ile birlikte toplumda aterotrombotik hastalıkların ve buna bağlı olarak iskemik inmenin görülme sıklığının arttığı ve daha ölümcül seyrettiği bilinmektedir (75). Rothwell ve ark. gerçekleştirdiği toplum temelli bir çalışmada iskemik inme insidansı 35-44 yaşlarında 100.000'de 35 iken 75-84 yaşlarında 100.000'de 952'ye yükseldiği bildirilmiştir (76). Ancak literatür incelendiğinde Tn-C düzeyleri ile vakaların yaşı arasında hiçbir çalışmada anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızın verilerinin daha geniş ölçekli çalışmalar ile doğrulanacağı kanaatindeyiz.

Cinsiyetin inme riskiyle ilişkisi yaşa bağlıdır. Premenopozal dönemde kadınlar, erkeklerden daha düşük inme insidansına sahiptir. Ancak yaş ilerledikçe durum tersine dönmektedir. Postmenopozal dönemde kadınlarda inme oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Genel olarak, kadınların erkeklere kıyasla daha uzun yaşam süreleri nedeniyle kadınlarda erkeklerden daha fazla inme meydana gelir (77). Bizim çalışmamızda hasta grubunda %53.1 kadın, %46.9 erkek katılımcı tespit edilmiştir. Reeves ve ark. yaptığı çalışmada 65 yaşa kadar iskemik inme prevalansında erkeklerin oranının daha fazla olduğu görülürken 65 yaş sonrasında kadınlarının oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (78). Bizim çalışmamızda hasta grubunda kadınların oransal olarak daha fazla olması katılımcıların büyük çoğunluğunun 65 yaş üstü dönemde olması ile açıklanmıştır.

Çalışmamızda vücudun tek tarafında yüz, kol ve/veya bacakta hissizlik ve/veya kuvvet kaybı hastalardaki en sık semptom kombinasyonuydu ve ikinci sırada bilinç bulanıklığı veya konuşma ve/veya anlamada güçlük geliyordu. Ülkemizde yakın dönemde iskemik inme ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde Çığşar ve ark.(79) ile Kıyan ve ark.(80) yayınladığı makalelerde çalışmamızdakine benzer olarak hastaların en sık başvuru semptomu tek taraflı güçsüzlük ikinci en sık semptom ise konuşma bozukluğu olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların sahip olduğu kronik hastalıklar da araştırılmıştır. Hastalık öykülerinden serebrovasküler hastalık hasta

grubunda (10; %17,5) kontrol grubundan (2; 3,7%) anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür ($p=0,019$). Tekrarlayan inme toplumunda yaygın olarak görülmektedir. Yaşam beklentisi arttıkça ve inme hastalarının ölüm oranları azaldıkça popülasyonda sıklığı daha da artmaktadır (81). O'Donnell ve ark. yaptığı INTERSTROKE çalışmasına göre bilinen değiştirilebilir inme risk faktörleri arasında hipertansiyon, sigara, obezite, ağır alkol tüketimi, bozulmuş glikoz toleransı ve fiziksel hareketsizlik yer alır (82). Ancak literatür incelendiğinde daha önce serebrovasküler hastalık geçirmiş olmanın iskemik inmenin tekrarlama riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu konuyla ilgili olarak Sloma ve ark. yaptığı çalışmada daha önce serebrovasküler hastalık geçirenlerde tekrar inmeye maruz kalma riskinin yaklaşık 5 kat arttığı bildirilmiştir (83).

Kronik inflamasyonun ateroskleroz ilişkili komplikasyonlarda hazırlayıcı bir etken olduğu bilinmektedir, ancak bu immün mekanizmaları kontrol eden faktörler tam olarak belirlenememiştir (84). Toll like reseptör-4 (TLR-4), vücudun immün yanıt oluşturmada anahtar sinyal molekülüdür ve inflamasyon, proteoliz ve trombozu teşvik etme yeteneği sayesinde aterosklerozda önemli rol oynamaktadır (85). Tenascin-C, fibrinojen benzeri alanı (FBG) aracılığıyla TLR-4'e bağlanır. Anstabil insan aterosklerozunda hem Tenascin-C hem de TLR-4 ekspresyonu artmaktadır (4). Etyopatogenezinde kronik inflamasyon ve ateroskleroz süreçlerinin ön planda olduğu diğer hastalıklar ile Tn-C ilişkisini inceleyen yayınlar dikkate alındığında çalışmamızdakine benzer şekilde hastaların Tn-C seviyeleri daha yüksek olarak görülmüştür. Gao ve ark. yapmış olduğu çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda Tn-C seviyesi, olmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Tn-C seviyesinin aterosklerozun şiddetini değerlendirmek için yararlı bir araç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (86). Kajiwara ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada akut koroner sendrom öyküsü olan hastalardan alınan insan ateroskleroz örneklerinde koroner plak bölgesinde Tn-C protein ekspresyonunda bir artış olduğunu gösterilmiştir. Tn-C, immün boyama yöntemiyle, insan koroner plağında makrofaj ve lenfosit birikiminin olduğu yerlerde en belirgin olarak tespit edilmiştir (87). Çelik ve ark. yaptığı bir çalışmada pulmoner tromboembolizm (PTE) öyküsü olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek Tn-C seviyeleri bulunmuş ayrıca PTE'nin şiddetinin belirlenmesinde faydalı olabileceği öngörülmüştür (88). Yaptığımız tez çalışmasında hasta grubunda medyan tenascin-C değeri (110,2 [64,4 – 777,6]) kontrol grubuna göre (98,6 [11,1 –

176,6]) anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,002$). Bu bağlamda literatür incelendiğinde Tn-C ile iskemik inme ilişkisini inceleyen yalnızca bir adet yayın tespit edildi. Clancy ve ark. 2014 yılında 336 iskemik inme hastası ile yaptığı retrospektif çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer olarak hasta grubunun medyan Tn-C değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (4). Literatürde konuya ilişkin yapılmış çalışmalar göz önüne alındığında Tn-C seviyelerinin iskemik inme hastalarında daha yüksek olmasının temel sebebinin kronik inflamasyon ve ateroskleroz süreçleri olduğunu düşünmekteyiz.

Semptom süresi ile Tn-C düzeyi arasında ise anlamlı, doğrusal, ters yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki vardı ($r=-0,371$; $p=0,013$). Suzuki ve ark. yaptığı subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm ile Tn-C ilişkisini inceleyen bir çalışmada, ölçülen Tn-C düzeylerinin kısa bir zaman içinde pik yapıp sonrasında giderek azaldığı görülmüştür (89). Suzuki ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada subaraknoid kanama sonrasında beyin-omurilik sıvısında Tn-C seviyeleri ölçülmüş ilk üç gün içinde en yüksek düzeylere ulaştığı sonrasında ise azalan bir seyir izlediği görülmüştür (90). Bu veriler doğrultusunda sonuçlarımız, ilerleyen süreçte daha kapsamlı çalışmalar yapıldıkça iskemik inmelerde Tn-C seviyelerinin bulguların ortaya çıkış zamanını tahmin etmede kullanılabileceğini göstermiştir.

Hasta grubuna ait Difüzyon MR enfarkt hacmi ile Tn-C değeri arasında anlamlı ve doğrusal bir ilişki bulunamadı ($p=0,800$). Daha büyük enfarktüs hacimli akut iskemik inmeli hastalarda semptomatik intrakraniyal kanama gelişme riski daha yüksektir ve daha kötü klinik sonuçlara sahiptir (91). Lansberg ve ark. iskemik inmede endovasküler tedaviler üzerine yaptıkları çalışmada 70-100 mL'den fazla bir difüzyon ağırlıklı MR enfarkt hacminin, daha yüksek hemorajik dönüşüm ve kötü sonuç riskine sahip bir malign profili temsil ettiği ileri sürmüştür (92). Ormstad ve ark. yaptığı inflamatuvar belirteçler ile iskemik inme ilişkisini inceleyen çalışmasında enfarktüs hacminin CRP seviyeleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini bulunmuştur (93). Yukarıda bahsedilen çalışmalar göz önüne alındığında iskemik inmelerde inflamatuvar belirteçlerin, difüzyon MR enfarkt hacmi ile ilişkili olduğu ve hastalığın şiddetinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda, vital bulguları stabil olmayan 3 hastaya MR görüntüleme yapılamadı, 4 hastamızın da MR uyumlu olmayan implantlar sebebiyle görüntülemeleri gerçekleştirilemedi ve bunlara bağlı olarak daha az

hastanın enfarkt hacmi hesaplandı. Sonuçlarda Difüzyon MR enfarkt hacmi ile Tn-C değeri arasında anlamlı ilişki bulunamamasının sebebinin verilerimizin sınırlı sayıda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Gelecekte daha fazla veri içeren çalışmalar ile Tn-C'nin bu konudaki değerinin ortaya konacağını düşünüyoruz.

Hasta grubuna ait (n=64) Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)'na göre Tn-C değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,05$). Buna göre Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS) 2. Gruptaki (7-15 puan) hastaların Tn-C değeri, 1. Gruptaki (0-6 puan) hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,007$). Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS), nörolojik muayenenin temel yönlerini kapsayan inme ile ilişkili nörolojik defisitinin nicel bir ölçüsüdür: bilinç düzeyi, dil işlevi, ihmal, görme alanları, göz hareketleri, yüz simetrisi, motor gücü, his ve koordinasyon. NIHSS, araştırmacılar arası ve değerlendiriciler arası güvenilirliği kanıtlamış bir testtir ve inme sonucu için öngörücü geçerliliğe sahiptir (94). Ülker ve ark. yaptıkları çalışmada başlangıç NIHSS skorlarının erken dönemde prognozu belirlemede oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir. NIHSS skoru 0 ile 6 arasında olan hastaların % 90'ı 2 hafta sonunda çok iyi ya da iyi düzelme sağlarken, buna karşılık NIHSS skoru 16 ve üzeri olan hastalarda bu oran yaklaşık % 10 olarak hesaplanmıştır (95). Çalışmamızda Tn-C'nin hastalığın şiddetini öngörmeye etkili olabileceği tespit edilmiştir. Verilerimizi incelediğimizde Tn-C'nin 3. Grupta (16-42 puan) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmamasının bu gruptaki hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Gelecekte daha fazla katılımcı sayılı çalışmalar ile Tn-C'nin bu konuda incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Tez çalışmamızın tek merkezli ve istatistiksel güç olarak minimum sayıda katılımcı ile gerçekleştirilmesi çalışmanın zayıf yönü olarak belirlenmiştir. Hastaların tamamının MR görüntülemelerinin olmaması istatistiksel değerlendirmeyi güçleştiren bir kısıtlılık olarak kabul edilmiştir. Ayrıca katılımcıların takiplerinde başvurudan sonraki günler içinde Tenascin-C parametresinin ölçülmemesi bir kısıtlılık olarak belirlenmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Akut iskemik inme kadınlarda ve ileri yaşlarda daha sık görülmektedir.
2. Hastalar en sık vücudun tek tarafında yüz, kol ve/veya bacakta hissizlik ve/veya kuvvet kaybı ile başvurumaktadırlar.
3. İskemik inme için risk faktörü olan hastalıklardan ilk 3 sırada hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı yer almaktadır.
4. Hasta grubunda ortalama Tn-C değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.
5. Hastaların yaşları ile Tn-C düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi.
6. İskemik inme semptomlarının başlangıcından itibaren geçen süre ile Tn-C düzeyi arasında ise anlamlı ve ters yönlü bir ilişki belirlendi.
7. İskemik inme grubuna ait NIHSS'na göre Tn-C değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
8. Literatürde çok sınırlı sayıda çalışmaya sahip olan Tn-C parametresi, ilerleyen süreçte yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar sayesinde iskemik inmenin süresini ve şiddetini belirlemede yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılarak acil serviste tanı koyma ve tedaviye başlama sürelerini kısaltabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. et al. Stroke: A global response is needed. *World Health Organization* 2016;94(9):634A-635A.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
3. Wang LG, Huangfu XQ, Tao B, Zhong GJ, Le Z Di. Serum tenascin-C predicts severity and outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Clin Chim Acta*. 2018;481(January):69–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.02.033>
4. Clancy P, Lincz LF, Maguire J, McEvoy M, Koblar SA, Golledge J. Tenascin-C is increased in atherothrombotic stroke patients and has an anti-inflammatory effect in the human carotid artery. *BioFactors*. 2014;40(4):448–57.
5. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
6. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37(9):2220–41.
7. Schwamm LH. What you need to know about strokes. *Health News*. 1998;4(7):1–2.
8. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 56–66 p.
9. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum Lifelong Learn Neurology* 2017;23(1):15–39.

10. Howard VJ, McClure LA, Meschia JF, Pulley LV, Orr SC, Friday GH. High prevalence of stroke symptoms among persons without a diagnosis of stroke or transient ischemic attack in a general population: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Arch Intern Med.* 2006;166(18):1952–8.
11. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Birinci Ş, Başara BB, Çağlar İS, Aygün A, Özdemir TA. Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü; 2019. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0>
13. Hass WK. A journal of cerebral circulation. *Stroke.* 1977;8(3):299–301.
14. Doyle K, Simon R, Stenzel-Poore M. Mechanisms of Ischemic Brain Damage – Review Article. *Neuropharmacology.* 2008;55(3):310–8.
15. Atkins ER, Brodie FG, Rafelt SE, Panerai RB, Robinson TG. Dynamic cerebral autoregulation is compromised acutely following mild ischaemic stroke but not transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(3):228–35.
16. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(3):353–61.
17. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* 2010;17(3):197–218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001>
18. Immink R V., Van Den Born BJH, Van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemaker JM, Van Lieshout JJ. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation.* 2004;110(15):2241–5.
19. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. 2017;472–96.

20. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American heart association. *Circulation*. 2012;125(1):188–97.
21. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: Results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005;36(4):809–14.
22. Cruz-Flores S, Rabinstein A, Biller J, Elkind MSV, Griffith P, Gorelick PB, et al. Racial-ethnic disparities in stroke care: The American experience: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(7):2091–116.
23. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: The framingham study. *Circulation*. 2010;121(11):1304–12.
24. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Fields LE, et al. The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000: A Rising Tide. 2004;398–404.
25. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of Diabetes and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012 May;43(5):1212–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.111.641381>
26. Yiin GSC, Howard DPJ, Paul NLM, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Age-Specific Incidence, Outcome, Cost, and Projected Future Burden of Atrial Fibrillation–Related Embolic Vascular Events. *Circulation*. 2014 Oct 7;130(15):1236–44. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942>
27. Lip GYH, Halperin JL. Improving Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2010;123(6):484–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.013>

28. John Camm A, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–47.
29. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68(8):556–62.
30. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–90.
31. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970–83.
32. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths. Confounding in the courtroom. *J Am Med Assoc*. 2000;284(6):706–12.
33. Adams H., Bendixen B., Kappelle L., Biller J, Love B., Gordon D., et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1993;23(1):35–41.
34. Kekeç Z, Koç F. Tüm Yönleriyle Acil Tıp. In: *Akademisyen Tıp Kitabevi*. 3rd ed. Ankara; 2013. p. 922–3.
35. Hasan TF, Rabinstein AA, Middlebrooks EH, Haranhalli N, Silliman SL, Meschia JF, et al. Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(4):523–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.013>
36. Lin CB, Peterson ED, Smith EE, Saver JL, Liang L, Xian Y, et al. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):514–22.
37. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.

38. Uzuner N, Kutluk K, Balkan S. İnme Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Vol. 1. İstanbul: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği; 2015. 31 p. Available from: <https://bdhd.org.tr/egitim/kilavuzlar/>
39. Şahan M, Satar S, Koç F, Sebe A. İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 2010;19:85.
40. Pirgon Ö. Fizik Muayene Kitabı. Isparta: S.D.Ü Kitabevi; 2019. 117–128 p.
41. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang K-C, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. Neurology. 1999 Jul 1;53(1):126 LP – 126.
42. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. Lancet. 1974;304(7872):81–4.
43. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 49, Stroke. 2018. 46–110 p.
44. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet. 2007;369(9558):293–8.
45. Tomura N, Uemura K, Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. Radiology. 1988;168(2):463–7.
46. Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc. 2007;61(6):533–43.
47. Lövblad K-O, Laubach H-J, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. Am J Neuroradiol. 1998;19(6):1061–6.

48. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS. Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: Feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11):1525–7.
49. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke RT-PA stroke study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–7.
50. Schwamm LH, Ali SF, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Messe S, et al. Temporal Trends in Patient Characteristics and Treatment With Intravenous Thrombolysis Among Acute Ischemic Stroke Patients at Get With the Guidelines – Stroke Hospitals. 2013;543–9.
51. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. AHA / ASA Guideline 2015 American Heart Association / American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. 2015;3020–35.
52. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 47, *Stroke*. 2016. 581–641 p.
53. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29.
54. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914–23.
55. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20.
56. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21.

57. Hwang Y-H, Kim Y-W. General Management and Intensive Care in Acute Ischemic Stroke. In: *Acute Ischemic Stroke*. Springer; 2017. p. 73–83.
58. Martin JH, Diamond B, Aviv JE, Sacco RL, Keen MS, Blitzer DZA. Supraglottic and pharyngeal sensory abnormalities in stroke patients with dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(2):92–7.
59. Jurkiewicz MT, Crawley AP, Verrier MC, Fehlings MG, Mikulis DJ. Somatosensory cortical atrophy after spinal cord injury: a voxel-based morphometry study. *Neurology*. 2006;66(5):762–4.
60. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakamaya H, Jeppesen LL, Olsen TS, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*. 1996;347(8999):422–5.
61. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CDA, Rudd AG. Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke*. 2000;31(9):2043–8.
62. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):261–71.
63. Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, Sakakura T. Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell*. 1986;47(1):131–9.
64. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal*. 2009;3(3–4):287–310.
65. Orend G. Potential oncogenic action of tenascin-C in tumorigenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(5):1066–83.
66. Matsumoto K, Aoki H. The Roles of Tenascins in Cardiovascular, Inflammatory, and Heritable Connective Tissue Diseases. *Front Immunol*. 2020;11 (December): 1–10.
67. Garcion E, Halilagic A, Faissner A. Generation of an environmental niche for neural stem cell development by the extracellular matrix molecule tenascin C. *Development*. 2004;131(14):3423–32.

68. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):661–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-016-0483-x>
69. Roll L, Faissner A. Tenascins in CNS lesions. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;89:118–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.09.012>
70. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–724.
71. Owolabi MO, Arulogun O, Melikam S, Adeoye AM, Akarolo-Anthony S, Akinyemi R, et al. The burden of stroke in Africa: a glance at the present and a glimpse into the future. *Cardiovasc J Afr*. 2015;26(2 H3Africa Suppl):S27.
72. Jickling GC, Sharp FR. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):349–60.
73. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update A Report From the American Heart Association. 2015. 29–322 p.
74. Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, et al. Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers. *Health Policy (New York)*. 2005;73(2):202–11.
75. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535–46.
76. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366(9499):1773–83.
77. Haast RAM, Gustafson DR, Kiliaan AJ. Sex differences in stroke. 2012;(October):2100–7.

78. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):915–26.
79. Çığışar G, User NN. Analyse of acute stroke patients admitted to the emergency department. *Kafkas J Med Sci.* 2015;5(1):6–12.
80. Kıyan S. Acil Servise Başvuran Akut İskemik İnme 124 Hastanın Geriye Yönelik Bir Yıllık İncelenmesi. *Akad Acil Tıp Derg.* 2009;15–20.
81. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke. The framingham study. *Stroke.* 1982;13(3):290–5.
82. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112–23.
83. Sloma A, Backlund LG, Strender LE, Skånér Y. Knowledge of stroke risk factors among primary care patients with previous stroke or TIA: A questionnaire study. *BMC Fam Pract.* 2010;11.
84. Abdolmaleki F, Hayat SMG, Bianconi V, Johnston TP, Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: a perspective. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(6):363–71.
85. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019; 124(2):315–27.
86. Gao W, Li J, Ni H, Shi H, Qi Z, Zhu S, et al. Tenascin C: A potential biomarker for predicting the severity of coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(1):31–8.
87. Kajiwarra K, Ueda H, Yamamoto H, Imazu M, Hayashi Y, Kohno N. Tenascin-C is Associated with Coronary Plaque Instability in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Circ J.* 2004;68(3):198–203.
88. Celik A, Kocyigit I, Calapkorur B, Korkmaz H, Doganay E, Elcik D. Tenascin-C May Be a Predictor of Acute Pulmonary Thromboembolism. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(6):487–93.

89. Suzuki H, Kanamaru K, Suzuki Y, Aimi Y, Matsubara N, Araki T, et al. Tenascin-C is induced in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats and humans: A pilot study. *Neurol Res.* 2010;32(2):179–84.
90. Suzuki H, Kinoshita N, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Taki W. Cerebrospinal fluid tenascin-c increases preceding the development of chronic shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008;39(5):1610–2.
91. Payabvash S, Taleb S, Benson JC, McKinney AM. Acute ischemic stroke infarct topology: association with lesion volume and severity of symptoms at admission and discharge. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(1):58–63.
92. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): A prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):860–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70203-X)
93. Ormstad H, Aass HCD, Lund-Sørensen N, Amthor KF, Sandvik L. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. *J Neurol.* 2011;258(4):677–85.
94. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, Mcgarvey ML, et al. Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from Medical Records. 1999;1534–7.
95. Ülker M, Dayan C, Ho Y, Dirican A, Günaydın S, Arpacı B. İskemik inmede başlangıç National Institute of Health (NIH) Skorunun erken dönem prognozu belirlemedeki değeri: Geniş hasta gruplu retrospektif bir çalışma. *Düşünen Adam.* 2004;17:154–7.

EKLER

EK 1: Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU

İSİM-SOYİSİM :

T.C KİMLİK NO :

AKUT İSKEMİK İNME VAKALARINDA TENASCİN-C PARAMETRESİ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. BAŞVURU ŞEKLİ

- AYAKTAN
 AMBULANS

2.YAŞ:

3. CİNSİYET: KADIN

ERKEK

4.ÖZGEÇMİŞ

HT DM KAH ATRİYAL FİB. SVH SİGARA
DİSLİPİDEMİ PAH

5. SEMPTOMLAR (Hastanın tüm semptomları detaylıca işlenecektir)

6.SEMPTOMLARIN BAŞLANGICINDAN İTİBAREN GEÇEN SÜRE

- SAAT
 BİLİNMİYOR

7.VİTAL PARAMETRELER

TA: Nabız: Ateş:
SPO2: Kan Şekeri:

8. FİZİK MUAYENE BULGULARI

NIH İnme Skoru(EK-1'den bakılarak hesaplanacaktır):

Glasgow Koma Skoru:

9.İSTENEN LABORATUVAR TETKİKLER

- HEMOGRAM
- BİYOKİMYA (AKŞ, BFT, ELEKTROLİTLER)
- KOAGÜLASYON
- EKG
- ARTER KAN GAZI
- TENASCİN – C

10.İSTENEN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

- BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
- MR GÖRÜNTÜLEME

11.UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMİ

- ASETİLSALİSİLİK ASİT
- KLOPİDOGREL
- HEPARİN/DMAH
- WARFARİN
- İV TROMBOLİTİK
- MEKANİK TROMBEKTOMİ

12.KLİNİK SONLANIM

- TABURCU
- SERVİS YATIŞ
- YBÜ YATIŞ
- EXİTUS
- TEDAVİ RED

NIH İNME SKALASI (EK-1)

1a . Bilinç durumu	0= Uyanık
	1 = Hafif uyarıya hemen cevap veriyor
	2= Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor
	3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var
1b. Sorular (Kaç yaşındasınız, hangi aydayız)	0= İki soruya doğru cevap
	1 = Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, yabancı dil)
	2= iki soruya yanlış cevap, afazik veya koma
1c. Emirler (Gözlerini aç kapa) (Sağlam eli aç kapa)	0= İkisini de yapıyor
	1 = Birisini yapıyor
	2= Hiçbirini yapamıyor
2. Bakış	0= Normal
	1 =Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi
	2=Gözlerde forse deviasyon, total parezi (OCR ile düzelme yok)
3. Görme alanı	0=Vizüel kayıp yok
	1 = Parsiyel hemianopsi
	2=Komplet hemianopsi
	3=Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)
4. Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana mimik yanıtı)	0=Yok
	1=Hafif paralizi, NLS silik, asimetrik gülümseme
	2=Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın]
	3=Yüzün üst ve altında tek veya çift taraflı tam paralizi, koma
5a . Motor kol sol (Oturarak 90°, yatarak 45°) 10sn. havada tutulur	0= Normal
	1 = Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)
	2= Yer çekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
	3= Minimal hareket var
	4= Hiç hareket yok
	x= amputasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi
5b. Motor kol sağ	0= Normal
	1 = Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)
	2= Yer çekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
	3= Minimal hareket var
	4= Hiç hareket yok
	x= amputasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi
6a . Motor bacak sol	0= Normal
	1 = Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)
	2= Yer çekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
	3= Minimal hareket var
	4= Hiç hareket yok
	x= amputasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi
6b. Motor bacak sağ	0= Normal
	1 = Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz)
	2= Yer çekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)
	3= Minimal hareket var
	4= Hiç hareket yok
	x= amputasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi
7. Ataksi	0= Yok (afazik veya hemiplejik)
	1 = Tek ekstremitede var
	2= Üst ve alt ekstremitede var
	x= amputasyon, füzyon vb nedenlerle değerlendirilemedi
8. Duyu sistemi	0= Normal
	1 = Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu
	2=Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor] veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik

9. Konuşma	0= Normal
	1 = Hafif -orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)
	2= Ağır afazi (hiç bilgi alış verişi yok)
	3=Sözel ifade ve anlama yok veya komada
10. Dizartri	0=Yok
	1 = Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor
	2=Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm
	x= entübasyon veya mekanik engel
11. İhmal	0= normal, değerlendirilemedi (görme kaybı]
	1 =Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede söndürüyor
	2=Birden fazla modalitede ihmal



EK 2: Orijinallik Raporu

Akut İskemik İnme Vakalarında Tenascin-C Parametresi Düzeyinin Değerlendirilmesi

ORIJINALLIK RAPORU

% **11**

BENZERLIK ENDEKSI

% **10**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

