



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT İNME TANISI ALAN HASTALARDA KALP TİPİ YAĞ
ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN DÜZEYİNİN NÖROLOJİK
SKORLAMA SİSTEMLERİ VE İNME DOKU VOLÜMLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Ferda ÇAĞLAYAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Ahmet AK**

Konya-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT İNME TANISI ALAN HASTALARDA KALP TİPİ YAĞ
ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN DÜZEYİNİN NÖROLOJİK
SKORLAMA SİSTEMLERİ VE İNME DOKU VOLÜMLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ferda ÇAĞLAYAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ahmet AK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araşma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 14102042 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2015

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
UZMANLIK TEZİ DEĞERLENDİRME FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Fenda Cöplayan Tarih: 7/9/2015

Uzmanlık Dalı : Acil Tıp

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet Ak

Tezin Adı : "Akut Yeme Tanısı Alan Hastalarda Karp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Düzeyinin Norolojik Skorlara Sistemleri ve Yeme Doku Volumleri ile Korileştirilmesi"

1. Sayfa Sayısı : 56

2. Tablo Sayısı : 2

3. Şekil/Grafik Sayısı: 11

4. İstatistik Sayısı : 10

5. Kaynaklar : 118

- | | | | |
|---------------------------------|---|---|--------------|
| a. Sayısı | : | Yeterli ☒ | Yetersiz () |
| b. Kaynak Kullanımında Uygunluk | : | Yeterli ☒ | Yetersiz () |
| c. Yeni Kaynaklardan Yararlanma | : | Yeterli () | Yetersiz () |

6. YAZI DÜZENİ

- | | | |
|--------------------|--|-------------------------------------|
| a. Konu I. Kapsamı | Retrospektif (Olgu Sunumu) | () |
| | Prospektif (Klinik Çalışma) | ☒ |
| | Deneyisel | () |
| II. Orijinallik | Orijinal ☒ | Orijinal değil () |

b. Özet: Çalışmanın ana hatlarını kapsıyor

Evet Hayır
☒ ()

c. Giriş ve Amaç:

a) Amaç ve dayandığı bilimsel düşünceler ifade edilmiş ☒ ()

b) Kapsamı yeterli (gereğinden uzun ya da kısa ise belirtiniz) ☒ ()

d. Genel Bilgiler: Genel bilgiler kaynaklarla desteklenmiş ☒ ()

e. Gereç ve Yöntem:

a) Gereçler yeterli ve çalışmanın amacına yönelik ☒ ()

b) Yöntem ayrıntılarıyla açıklanmış ve kaynaklarla desteklenmiş () ()

f. Bulgular:

a) Olgu, gözlem ve deney sayısı yeterli ☒ ()

b) Bulgular ölçüm ve istatistik açıdan yeterli ve güvenilir () ()

g. Tartışma ve Sonuç: Bulguların yeterince analizi yapıp yorumlanmış () ()

SONUÇ:

BAŞARILI ☒

BAŞARISIZ ()

BAŞARISIZ İSE TEZDE YAPILMASI İSTENEN DEĞİŞİKLİKLER BİR RAPOR
BELİRTİLMELİ!

HALİNDE

TEZ JÜRİLERİ;

Prof. Dr. Ahmet AK

Doç. Dr. Ayşe BAYIR

Doç. Dr. Sedat

KOLYAK

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Fenda Çağlayan.
Uzmanlık Dalı : Acil Tıp.
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmed Ak.
Tezin Adı : Akut İnme Tanısı Alın Hastalarda
Kalp Tıpi Yag Asıdı Bağlayıcı Protein Düzeyinin Nörolojik
Skorlano Sistemleri ve İnme ile Korrelasyonlanması

Dr. Fenda Çağlayan hazırlamış olduğu tezini 7.19.2015 tarihinde aşığıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI (X)

TEZ BAŞARISIZ ()

Prof. Dr. Ahmed Ak
Jüri

Doc. Dr. Ayşe Gül
BAYIR
Jüri

Doc. Dr. Seadet
KOCAK
Jüri

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübelerini, hoşgörölü ve teşvik edici desteklerini esirgemeyen; saygıdeğer hocalarım Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet AK'a, Doç. Dr. Ayşegöl BAYIR'a ve Yrd. Doç. Dr. Hasan KARA'ya;

Acil kliniğinde birlikte çalıştığım, derdimi ve sevincimi rahat paylaştığım, desteklerini esirgemeyen, yanlarında hep mutlu olduğum asistan doktor arkadaşlarıma, destek ve güler yüzünü esirgemeyen sekreterimiz Ayşe Yıldız'a, hemşire, sağlık memuru ve diğer klinik çalışanlarına;

Huzur, güven ve desteğin anlamı olan fedakâr aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
1.1 İnme	2
1.1.1. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma	5
1.1.2. Epidemiyolojisi	6
1.1.3. İnme Sınıflandırması	7
1.1.4. Risk Faktörleri	10
1.1.5. İskemik İnme Sendromları	14
1.1.6. İnme Tedavisi	16
1.1.7. İnme Tanı ve Takibinde Kullanılan Radyolojik Yöntemler	26
1.1.8. İnme Tanı ve Takibinde Kullanılan Yeni Biyobelirteçler	29
2. GEREÇ ve YÖNTEM	33
2.1. Biyokimyasal analiz	33
2.2. Radyolojik inceleme	34
2.3. İstatistiksel analiz	34
3. BULGULAR	35
4. TARTIŞMA	40
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
ÖZET	53
SUMMARY	54
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ	56

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADMA	Asimetrik dimetilarginin
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
BT	Bigisayarlı Tomografi
CRP	C-reaktif protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DWI	Difüzyon-ağırlıklı görüntüleme
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
GFAP	Glial fibriller asidik protein
GİA	Geçici iskemik ataklar
h-FABP	Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
IL-6	İnterleukin-6
İKB	İntrakranial basınç
İSK	İntraserebral kanama
Lp-PLA2	Fosfalipaz A2 ile bağlantılı lipoprotein
MMP	Matriks metalloproteinazlar
MMP-9	Matriks metallopeptidaz-9
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NDKA	Nükloesid difosfat kinaz A
Ngb	Nöroglobin
NIHSS	Ulusal Sağlık Enstitüsü Strok Skalası
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N-metil-D-aspartik asid
NSE	Nöron spesifik enolaz
OAB	Ortalama arterial basınçtan
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
rt-PA	Alteplaz
SAK	Subaraknoid kanama
SDMA	Simetrik dimetilarginin
SITS-ISTR	Safe Implementation of Thrombolysis- International Stroke Thrombolysis Registry

SITS-MOST	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study
SKA	Serebral kan akımı
SPB	Serebral perfüzyon basıncı
SVH	Serebro vasküler hastalıklar
SVR	Serebral vasküler direnç
TİA	Transient iskemik ataklar
TNF-alfa	Tümör nekrozis faktör-alfa
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü

1. GİRİŞ

Akut inme dünyada sıklıkla rastlanan ortalama insidansı 10000’de 41–316 kişi olarak bildirilen, yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle giderek önemi artan bir hastalıktır (1). İnmenin hızlıca tanınması ve uygun tedavisinin başlanması prognoz açısından en önemli faktörlerdir. İskemik inmenin bildirilmiş tek etkili tedavisi intravenöz doku plazminojen aktivatörü (t-PA) iken, yan etkiler ve terapötik aralığının dar olması nedeniyle tüm hastaların %15’inden daha azı bu tedavi için uygun olmaktadır (2). Trombolitik tedavi için uygun olmayan hastalarda ise sekonder nörolojik hasarın azaltılması için gerekli tedavinin bir an önce başlatılması gerekmektedir.

Ulusal Sağlık Enstitüsü Strok Skalası (NIHSS) skora göre uzun dönem sonuçları öngörmede yaş ve başvuru anındaki bulgular en önemli klinik belirteçlerdir(3). Radyolojik olarak beyin görüntülemesi de nöronal hasarın derecesini göstermede oldukça önemli bir tanı aracıdır. Ancak beyin görüntüleme yöntemleri maliyetleri yüksek, her merkezde bulunması ya da tekrarlanması güç tetkiklerdir ve tek başlarına kullanımları yerine bazı laboratuvar belirteçleri ile birlikte kullanılmaları klinik pratikte daha etkili bulunmuştur(4). Bu nedenle inme ile başvuran hastalarda tanıda, prognozun belirlenmesinde ya da tedavinin takip edilmesinde kullanılabilecek belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla nöronal hasarı, astroglial hasarı, inflamasyonu gösteren belirteçler daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır (5,6).

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein(Heart-type fatty acid binding protein (h-FABP) küçük bir sitoplazmik proteindir ve yağ asidi metabolizmasında yağ asidlerinin oksidasyonu için onların hücre membranından mitokondriye taşınmasında aktif rol alır (7). H-FABP, miyokard dokusunda ve santral sinir sisteminde nöronal hücre gövdelerinde yoğun olarak bulunur ve iskemik olaylardan sonra dokulardan periferik kana salınır. Klinik olarak h-FABP akut miyokard enfarktüsünde sensitif bir belirteç olarak bilinmektedir (8). Özellikle iskemik inmede serum h-FABP düzeylerinin bir belirteç olarak kullanımı ile ilgili son dönemde çalışmalar yapılmaktadır (9,10). Ancak bu konuda tam bir görüş birliğine ulaşılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı acil servise inme ile başvuran hastalarda prospektif olarak ölçülen serum h-FABP düzeylerinin nörolojik skrolama sistemleri ve inme volümleri ile ilişkisinin belirlenmesidir.

1. 1. İnme

Serebro vasküler hastalıklar (SVH) patolojik süreçler sonucu oluşan fokal veya yaygın nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. Genellikle ani başlangıçlıdır ve beynin bir veya birden çok kan damarındaki patolojilere bağlı gelişir. Bu patolojik olaylar arasında damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombüs ile tıkanması, kan viskozitesindeki değişiklik, ateroskleroz, arterit, hipertansif değişiklikler yer alır (11).

Serebro vasküler hastalıkların klinik olarak sınıflandırılması çizelge 1.1 'de özetlenmiştir.

Çizelge 1.1. Serebrovasküler hastalıkların klinik sınıflaması (11).

A- Asemptomatik SVH
B- Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH
1. Geçici iskemik ataklar (GİA)
2. İnme
a) İskemik inme (serebral infarkt)
b) Kanayıcı inme (beyin kanaması, subaraknoid kanama)
C- Vasküler demans
D- Hipertansif ensefalopati

Asemptomatik SVH; serebral bulgular açısından asemptomatik olan ancak potansiyel olarak ileride serebrovasküler hastalık gelişimine predispozan olabilecek bulguları tanımlar.

Fokal serebral disfonksiyon; etyolojiden bağımsız olarak fokal beyin disfonksiyonunu tanımlar.

Geçici iskemik ataklar (GİA) ya da transient iskemik ataklar (TİA) terimleri; genellikle 2–15 dakika süren, nadiren 24 saate kadar uzayabilen geçici ve fokal serebral disfonksiyona neden olan epizodları tanımlar. Kalıcı nörolojik hasar bırakmazlar. Patogenezin genellikle iskemik olduğu düşünülmektedir. GİA, ilerde gelişebilecek inme için riskin artmış olduğunu gösterir.

İnme, GİA gibi ani yerleşen fokal nörolojik defisit bulgularının varlığı ve bu bulguları açıklayacak nonvasküler alternatif bir patolojinin olmayışı ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamasına göre inme; fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Genellikle serebral damarların oklüzyonu veya rüptürü gibi vasküler nedenler dışında görünür bir neden yoktur ve beyin hücrelerinin oksijensizlik nedeniyle ani ölümü söz konusudur. Semptomlar mutlaka 24 saatten uzun sürer. Sendrom ağırlığı 1–2 günde tam düzelme, kısmi düzelme veya ölüm gibi geniş bir yelpazede değerlendirilir (12).

Vasküler demans, günlük yaşam aktivitelerini bozacak ölçüde ağır kognitif tutulum ile karakterize bir hastalıktır. Hastalar planlama, hafıza, karar verme ve diğer düşünce yeteneklerinde ciddi sorunlar yaşarlar ve altta yatan sebep iskemik/hemorajik inme veya iskemik-hipoksik beyin lezyonları gibi beyne giden kan akımının azalmasıdır.

Hipertansif ensefalopati sendromu, malign hipertansiyon durumunda gelişen geçici, değişken nörolojik semptomlar ile karakterize bir klinik durumdur. Kan basıncının hızla yükselmesi ile birlikte baş ağrısı, bilinç bozukluğu ve bazen geçici nörolojik hasarlar görülür. Klinik bulgular genellikle geri dönüşümlüdür ve hızla başlanan tedaviye iyi yanıt verir.

Serebro vasküler hastalıklarda görülen belirti ve bulgular Çizelge 1.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 1.2. Serebro vasküler hastalıklarda görülen belirti ve bulgular (12).

A- Motor Semptomlar

- Vücudun bir yarısının tümü veya bir bölümünde zaaf veya sarsaklık (hemiparezi, monoparezi)
- Eşzamanlı bilateral zaaf (paraparezi, kuadriparezi)
- Yutma güçlüğü (disfaji)
- Dengesizlik (ataksi)

B- Konuşma/Lisan Bozuklukları

- Konuşulan dili anlamakta veya ifade etmekte güçlük (disfazi)
- Okumada (disleksi) veya yazmada (disgrafi) güçlük
- Hesap yapmada güçlük (diskalkuli)
- Peltek konuşma (dizartri)

C- Duyusal Semptomlar

- Vücudun bir yarısının tümü veya bir bölümünde farklı duyma (hemisensoriyel bozukluk)

D- Vizüel Semptomlar

- Bir gözde görme kaybı (geçici monooküler körlük veya “amaurozis fugax”)
- Görme alanının yarısı veya çeyreğinde vizyon kaybı (hemianopsi, kuadrantanopsi)
- Bilateral körlük
- Çift görme (diplopi)

E- Vestibüler Semptomlar

- Dönme hissi (vertigo)

F- Davranışsal/Kognitif Semptomlar

- Giyinme, saç tarama, diş fırçalama vb. aktivitelerde güçlük; mekân dezoryantasyonu; ihmal “neglect”(vizyo- spasyal- perseptüel disfonksiyon)
- Unutkanlık (amnezi)

1.1.1. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma

Beyinde nöronların ve glial hücrelerin ana fonksiyonları membran potansiyellerini korumak, nörotransmitter sentezlemek ve bozulan yapısal kısımlarını yenilemektir. Bu fonksiyonları yerine getirebilmek için beyin hücreleri diğer hücrelerden çok daha fazla enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle kardiyak debinin %20'si beyin tarafından alınır (13).

Beyin beslenmesinde en önemli etken serebral kan akımı (SKA)'dır. SKA, serebral perfüzyon basıncının (SPB) serebral vasküler direnç (SVR)'e oranı ile; SPB ise ortalama arteriyel basıncı ile intrakranial basınç farkı ile belirlenir. SPB intrakranial basınç (İKB) ile ters orantılıdır.

Serebral kan akımı vücuttaki bazı otopregölasyon mekanizmaları tarafından düzenlenir. Ortalama arteriyel kan basıncındaki düşmeler beyinde arteriyollerde dilatasyona neden olarak intrakranial basıncın azalmasını sağlar ve sonuçta serebral kan akımı sabit kalır. Bunun tersine, ortalama arteriyel kan basıncındaki yükselmeler beyin arteriyollerinde daralmaya yol açar ve intrakranial basıncın artmasına neden olur (14,15).

Serebral kan akımının bir başka belirleyicisi de karbondioksit kısmi basıncındaki (PaCO_2) değişikliklerdir. Böylece, oksijen ihtiyacı artan alanlarda kan akımı da artar. Ancak iskeminin ilerleyen dönemlerinde bu otopregölasyon kaybolur ve kan basıncı serebral perfüzyonun ana belirleyicisi olur. Kan akımının 30 dakika boyunca 10ml/100gr/dk'nın altına düştüğü zaman geri-dönüşümsüz nöron hasarı geliştiği gösterilmiştir (16). Serebral kan akımını düzenleyen metabolik faktörler de vardır. Oksijen kısmi basıncındaki düşmeler, PaCO_2 düzeylerindeki artışa benzer şekilde serebral kan akımının artmasına neden olur. Hipotermi durumunda ise beyin metabolizma hızı yavaşlar ve beynin oksijen tüketimi azalır. Bunun aksine, hipertermide ise beyin metabolizması hızlanmakta ancak belli bir seviyenin üzerine çıktığında metabolizma hızı dramatik olarak düşmektedir.

1.1.2. İnme Epidemiyolojisi

Son dönemde Amerika Birleşik Devletleri'nde ve sanayileşmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda yaşa göre düzeltilmiş inme oranları azalmaktadır. Ancak popülasyonun yaşlanması ile mutlak inme sayısının sabit kalacağı hesaplanmaktadır. Doğu Avrupa, Asya ve Afrika'da ise endüstrileşmenin devam etmesi ile artan sağlıksız yaşam şartları hem inme hem de kardiyovasküler hastalıklarda artışa neden olmuştur. Tüm dünyada toplumun ortalama yaşının artması, ayrıca sigara içimi ve hipertansiyondaki artışlar da inme insidansının artmasına neden olmaktadır. İnmenin iskemik ve hemorajik inme olarak tanımlanmış iki ana klinik tipi vardır. Değişen dünyada iskemik inme insidansında bir artış saptanırken, hemorajik inme oranlarında düşüş beklenmektedir (17).

İnmenin toplumsal yükü çok ağırdır. İnme nedeniyle hastaneye başvuran hastaların üçte biri 1 yıl içinde ölmekte; üçte biri ise günlük işlerinde bile başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Bu nedenle inme hem çok ciddi bir ölüm nedenidir (koroner kalp hastalığı ve kanserden sonra 3. sırada) hem de ciddi toplumsal maluliyete yol açmaktadır.

Ülke nüfusumuzun giderek yaşlandığı göz önüne alındığında inme ülkemiz için de önemli bir önlenabilir sağlık sorunudur. Ülkemizde 2002–2004 yılları arasında inme epidemiyolojisi ile ilgili olarak yapılmış bir çalışmada serebrovasküler hastalıktan ölüm oranı ülke genelinde erkeklerde %15,5, kadınlarda ise 15,7 olarak bulunmuştur (18). Ayrıca bu çalışmada hemorajik inme hızının ülkemizde Avrupa ülkelerinden daha yüksek düzeylerde (%17–29) ortaya çıktığı gözlenmektedir.

1.1.3. İnme Sınıflandırması

İnmeler etyolojik nedene göre iskemik inme ve hemorajik inme olarak 2 ana sınıfa ayrılır.

İskemik İnmede Bamford Sınıflaması

Bamford ve arkadaşları tarafından 1991’de geliştirilen ve etyolojiye yer vermeyen bu sınıflama ile iskemik inmeler 4 alt tipe ayrılır (19). Bamford sınıflaması ayrıca Oxford İnme Sınıflaması olarak da bilinmektedir.

- 1- Total anterior dolasım infarktları (TACI)
- 2- Parsiyel anterior dolasım infarktları (PACI)
- 3- Posterior dolasım infarktları (POCI)
- 4- Laküner infarktlar (LACI)

TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarektları): Orta ya da anterior serebral arterde gelişen geniş kortikal inmelerdir. Tanıda yüz, kol ve bacakta tek taraflı güçsüzlük (hemiparezi), homonim hemianopsi ve yukarı serebral disfonksiyon (disfazi ya da görsel-mekânsal algılama ve yapılandırma bozuklukları gibi) bulgularının hepsinin bir arada bulunması gerekir.

PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarektları): Yine orta ya da anterior serebral arterde gelişen daha küçük kortikal inmelerdir. TACI sendromu tanısında kullanılan üç kriterden 2 tanesinin bulunması tanı için yeterlidir.

POCI (Posterior Sirkülasyon İnfarektları): Posteriora, vertebrobaziler sistemin suladığı oksipital loblar ile beyin sapı ve serebellum tutulumunun olduğu inmelerdir. Serebellar ya da beyin sapı sendromlarından birinin varlığı, bilinç bulanıklığı ya da izole homonim hemianopsiden birinin bulunması tanı için yeterlidir.

LACI (Laküner İnfarektlar): Küçük damar hastalığına bağlı gelişen subkortikal inmelerdir. Daha yukarı seviyelerde beyin disfonksiyonu yoktur. Genellikle küçük,

derin penetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan küçük lezyonlardır. Laküner enfarktlar asemptomatik kalabilirler ya da sadece motor ve/veya duysal belirtilerle giden tipik sendromlara yol açabilirler.

İskemik İnmede TOAST Sınıflaması

Bu sınıflama 1990'lı yılların başlarında geliştirilmiş olan, vasküler risk faktörlerini, erken ve geç rekürensleri ve surveyi içine alan bir sınıflamadır (20). TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflaması iskemik inme etyolojisinin beş subtipini belirlemiştir:

- 1- Geniş arter aterotrombozu (%30)
- 2- Kardiyoembolizm (%25)
- 3- Küçük damar okluzyonu (%25)
- 4- İnmenin nadir görülen etyolojileri (%5)
- 5- Etiyolojisi sınıflandırılmayanlar (%15)

Geniş arter aterotrombozu (Aterotrombotik infarkt): Herhangi bir nedenle aterosklerotik plakta gelişen ülserasyon trombüs oluşumunu tetikler ve bu trombüs de ya bulunduğu bölgede tıkanmaya ya da emboli olarak daha distaldeki bir dalın tıkanmasına neden olur. Ateroklerotik plağın bir başka komplikasyonu olan kanama durumunda ise arter lümeni yine tıkanır ve iskemi gelişir. Aterosklerotik plaklar karotis ya da vertebrobaziler sistemde herhangi bir yerde görülebilir ancak en sık karotis bifurkasyonunda, vertebral arterlerin başlangıç bölgelerinde ve baziller arterde görülmektedir (21,22).

Laküner İnfarkt: İskemik inmelerin dörtte birini oluşturur. Etiyolojik olarak diğer inme tiplerinden biraz farklıdır. Genellikle beyin parankimini besleyen derin penetran arterlerin tıkanması sonucu gelişen küçük infarktlardır ve küçük damar hastalıklarının sonucunda görülür. En sık yerleştiği bölgeler bazal ganglionlar, pons, talamus ve kapsüla internanın arka bacağıdır. Asemptomatik hastalıktan motor ve/veya duysal belirtilerle giden tipik sendromlara (pür motor ya da pür sensorial inme, ataksik hemiparezi gibi) kadar farklı boyutlarda görülebilirler. Hipertansiyon en önemli risk

faktörüdür ve laküner enfarktlara % 80 oranında eşlik eder. Tanıda nöroradyolojik olarak 15 mm'den küçük, derin infarktların görülmesi tipiktir (23).

Kardiyoembolik inme: Kardiak emboli kaynağı gösterilmiş hastalarda diğer inme nedenlerinin klinik ve radyolojik olarak dışlanması ile kardiyoembolik inme tanısı konur. Atrial fibrilasyon en önemli risk faktörü olmakla birlikte akut miyokard infarktüsü, romatizmal kalp hastalığı, infektif endokardit, dilate kardiyomiyopati, prostetik kalp kapağı varlığı da kardiyoembolik inme riskini arttıran diğer faktörlerdir (24).

Nadir görülen pekçok hastalık da inmeye neden olabilir. Bunlar arasında Homosistinüri, Marfan sendromu, Pseudoksantoma elastikum, herediter hemorajik telenjiektazi (Rendu- Osler-Weber sendromu), hipereozinofilik sendrom, serebral amiloid anjiopati, nonaterosklerotik vaskülopatiler ve hiperkoagülasyon durumları sayılabilir.

Hemorajik İnme Sınıflaması

Hemorajik inmenin 2 tipi tanımlanmıştır: İntraserebral kanama (İSK) ve Subaraknoid kanama (SAK). İSK beyin dokusu içindeki kanamaları tanımlarken, SAK beyin yüzeyindeki ve beynin koruyucu katmanlarının hemen altındaki kanamaları tanımlar. Bu iki kanama türü genellikle aynı klinik tabloyu oluştursa da genellikle ikisinde de altta yatan nedenler farklıdır.

Hemorajik inmenin en sık sebebi İSK'dır ve tüm inmelerin %10-15'inden sorumludur.

1.1.4. İnme Risk Faktörleri

İnme risk faktörleri; inmenin alt tipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflanabilir (25,26).

İskemik İnme Risk Faktörleri

İskemik inme gelişiminde bazı risk faktörleri ve rölatif riskler Çizelge 1.3’de özetlenmiştir (27).

İnme ile ilgili risk faktörleri arasında en önemlisi yaştır. İnme insidensi 55 yaşından sonra her onyıl için iki kat artar (28). Ayrıca inme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1.25 kez fazladır. Siyah ırkta beyaz ırktan daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca soygeçmişte inme olanlarda artmış inme riski tanımlanmıştır.

İnmenin değiştirilebilir risk faktörleri arasında en önemlisi hipertansiyondur. Sistolik kan basıncında 20 mmHg’lik bir azalma inme insidansında %25 azalma yaparken diyastolik kan basıncındaki aynı oranda azalmalar inme insidansını %50 azaltmaktadır (29,30). Hipertansiyon hem iskemik hem de hemorajik inme riskini artırır. Antihipertansif tedavilerle sağlanan sistemik kan basıncındaki düşüşlerin inme riskini azalttığı bilinmektedir (31,32).

İnme riskini arttırdığı gösterilmiş, en önemli ve tedavi edilebilir kardiyak patoloji atriyal fibrilasyondur (AF). Atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme riskinin 3–5 kat arttığı bilinmektedir. AF insidansı yaş ile birlikte artar ve özellikle yaşlılarda artmış mortalite ile ilişkilidir. Uygun dozda verilen warfarin ile risk yaklaşık %60, aspirin ile %20 oranında azalmaktadır (33). Bu nedenle AF tedavi edilebilir bir risk faktörüdür. AF’si olan hastalarda yaş, cinsiyet ve komorbid durumlar dikkate alınarak antikoagülasyon kararı verilmelidir (34). Ayrıca, mekanik kapak replasmanı yapılmış tüm hastalarda mekanik kapağa bağlı gelişebilecek inme riski antitrombotik tedaviler ile % 4,4’den , %1 hasta/yıl oranına düşürülmüştür (35).

Çizelge 1.3. İskemik İnme Risk Faktörleri (27).

I- Değiştirilemeyen risk faktörleri
○ Yaş
○ Cins
○ Soygeçmişte inme veya GİA öyküsü
○ Irk
○ Düşük doğum tartısı
II- İnme ile ilişkisi kesin ve değiştirilebilen risk faktörleri
○ Hipertansiyon
○ Kalp hastalıkları (atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği)
○ Sigara
○ Diyabet
○ Yüksek kan kolesterolü ve lipidler
○ Diyet, obezite, fizik inaktivite
○ Menopoz sonrası hormon tedavisi
○ Orak hücreli anemi
○ Asemptomatik karotis stenozu
III- İnme ile ilişkisi veya değiştirilmesinin etkisi kesin olmayan risk faktörleri
○ Metabolik sendrom
○ Hiperhomosistinemi
○ Alkol kullanımı
○ Madde kullanımı
○ Oral kontraseptif kullanımı
○ Hiperkoagülabilité (antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagülanı, faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği gibi)
○ Lipoprotein (a) yüksekliği
○ İnflamatuvar süreçler (periodontal hastalık, C. pnömoni, CMV, H. pylori CagA sero-pozitifliği, akut infeksiyonlar, yüksek sensitif-CRP)
○ Migren
○ Uyku apnesi

Diyabetes mellitus pek çok aterojenik hastalık için risk faktörü oluşturur ve hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi gibi diğer risk faktörlerinin sıklığını arttırır (36). Sıkı glisemik kontrol ile inme insidansının azaldığı bilinmektedir. Diyabetiklerde eşlik eden diğer risk faktörleri de aterojenik hastalıklarda tedavi kararını etkilemektedir(37). Her ne kadar aterosklerotik hastalıklardan hiperkolesteroleminin iskemik inme sıklığı ile ilişkisi zayıf olarak bildirilse de statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda, hem koroner kalp hastalığında hem de iskemik inme insidansında önemli azalmalar bildirilmiştir (39,40).

Sigara içiciliği, içilen sigara miktarı ile doğru orantılı olarak hem iskemik hem de hemorajik inme riskini arttırır(41,42). Ayrıca, sigara içiciliğinin bırakılmasından sonra inme riski hızla gerilemektedir.

Orta derecede fizik aktivite (haftanın çoğu günlerinde 30–60 dakika hızlı yürüyüş eşdeğeri), kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde azalma, insülin duyarlılığında artış, glikoz toleransında düzelme, trombosit aggregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir. Obezite ve özellikle de santral obezite; kan basıncında, glisemide ve aterojenik kan lipidlerinde artışa yol açabilir ve bazı çalışmalarda bağımsız olarak inme insidensi ile ilişkili bulunmuştur. Sebze, meyve ve liflerden zengin; yağ, özellikle de doymuş yağlardan fakir bir diyet genel olarak sağlığı korumak için tavsiye edilmektedir(43).

Kan homosistein düzeyi genetik faktörler ile B6, B12 vitaminleri ve folik asit alımı tarafından belirlenir. Hiperhomosisteinemi varlığında koroner kalp hastalıkları ve iskemik inme sıklığı artar. Hiperhomosisteinemi tedavisinde diyete B6, B12 ve folik asit eklenmesi ile kan homosistein değerleri düşürülebilir, ancak hiperhomosisteinemi tedavisinin inme sıklığı üzerine etkileri henüz net olarak bilinmemektedir(44,45).

GİA hem inme hem de miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür. GİA geçiren hastalarda yüksek dereceli karotis stenozu bulunması, hemisferik semptomların olması ve yakın tarihli GİA geçirmiş olma iskemik inme riskini arttırır. GİA geçiren hastalardan hangilerinin inme riski olduğunun belirlenmesi amacıyla bazı klinik verilere dayanılarak ABCD skoru sistemi düzenlenmiştir. Yaş (Age) $\geq 60 = 1$

puan; arter basıncı (Blood pressure) sistolik >140 mmHg veya diastolik $\geq$ 90 mmHg =1 puan; klinik özellikler (Clinical features) [hemiparezi =2 puan, zaaf olmaksızın konuşma bozukluğu =1 puan]; semptomların süresi (Duration) [$\geq$ 60 dakika =2 puan, 10-59 dakika =1 puan, <10 dakika =0 puan] olmak üzere toplam 6 puanlık bu skor 7 gün içinde inme geçirme riskini başarıyla öngörmektedir. GİA kuşkusuz ile izlenen 378 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında 7 günlük inme riski, puanı 4 ve daha az olan 274 hastada %0,4; puanı 5 olan 66 hastada %12,1 ve puanı 6 olan 35 hastada %31,4 olarak bulunmuştur (46).

Boyunda bir üfürüm duyulduğunda veya rastlantısal ultrasonografik tanı konmuş asemptomatik karotis stenozunda, hemodinamik olarak anlamlı ekstrakraniyal karotis stenozu gelişen hastalarda inme riski artmıştır.

Risk faktörlerinin bir arada bulunmasının inme riskini birkaç kat yükselteceği akılda tutulmalıdır. Bireysel riskin derecesi risk faktörleri ile mücadelede önemli adımlar atılmasını sağlayacaktır.

Hemorajik İnme İçin Risk Faktörleri

Kan basıncı yüksekliği İSK'nın en sık görülen sebebidir ve vakaların %60'ında etken olarak yer alır. Bu nedenle en önemli kontrol edilebilen risk faktörü yüksek kan basıncıdır. Alkol ve ilaç kötüye kullanımı da hem İSK hem de SAK için bir diğer risk faktörüdür ve genellikle 3. dekada görülen İSK'lar alkol ya da ilaç kötüye kullanımına bağlıdır. Kan sulandırıcı ilaçların özellikle yüksek dozları kanı incelterek İSK için risk faktörü oluşturabilirler. Hemofili ya da orak hücreli anemi gibi pıhtılaşmaya yatkınlık yaratan hastalıklar da hemorajik inme için risk faktörü oluşturur.

İskemik inmeye benzer şekilde; ilerleyen yaşlarda, siyah ırkta ve erkeklerde intraserebral kanama da daha sık izlenmektedir. Hipertansiyon, İSK'da bilinen en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür ve antihipertansif tedavinin intrakraniyal kanamalarda koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. Ağır alkol kullanımı, kokain, antikoagülasyon ve trombolitik tedavi intraserebral kanamanın diğer değiştirilebilir risk faktörleridir.

Subaraknoid kanama diğer inmelerden farklı olarak kadınlarda daha sıktır ve yaş ile çok belirgin bir ilişkiye sahip değildir. Nadir görülen bazı kollajen ve elastin hastalıklarında (Polikistik böbrek hastalığı, aort koarktasyonu, Marfan Sendromu, Ehlers Danlos Sendromu, fibromüsküler displazi gibi) ve soygeçmişinde SAK öyküsü olanlarda SAK sıklığı artmıştır. Sigara SAK için bildirilmiş en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyonun da sigara kadar olmasa da SAK için ciddi bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Antihipertansif tedaviler ve sigaranın bırakılması SAK riskini azaltır.

1.1.5. İskemik İnme Sendromları

Akut inme tedavisindeki gelişmelere rağmen, inme nedenli ölümler halen kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra tüm dünyada 3. sırada yer almaktadır. Ayrıca inme sonrası hayatta kalanların yaklaşık 1/3'ü sürekli özürlü kalmaktadır. Bu durum hastanın ve ailesinin sosyal-psikolojik hayatı ve genel yaşam kalitesi üzerine ciddi olumsuz etki oluşturmaktadır (47). Bu hastaların sürekli bakım ve tedavi masrafları, kişiye ve topluma ciddi mali yük getirmektedir. Bu nedenle inme açısından risk oluşturan faktörlerin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi; inmenin tanı ve tedavisinde uygun belirteçlerin ve yöntemlerin belirlenmesi giderek önem kazanmaktadır (48).

İskemik inmede gelişen olayların zamanlaması Şekil 1.1'de gösterilmiştir (49).

Genel olarak sık karşılaşılan iskemik inme sendromları aşağıda özetlenmiştir.

Anterior Serebral Arter İnfarktı: Bacakta daha fazla olmak üzere kontralateral motor kayıp ile karakterizedir. Ayrıca düşüncede, konuşma akışında bozulma, idrar/gayta inkontinansı, yürümede bozukluk/beceriksizlik görülebilir.

Orta Serebral Arter İnfarktı: Yüz ve kolda bacağa göre daha fazla, kontralateral motor ve duysal kayıp mevcuttur. Afazi (konuşamama), agnozi (anlamama), homonim hemianopsi, ipsilateral anopsi görülebilir.

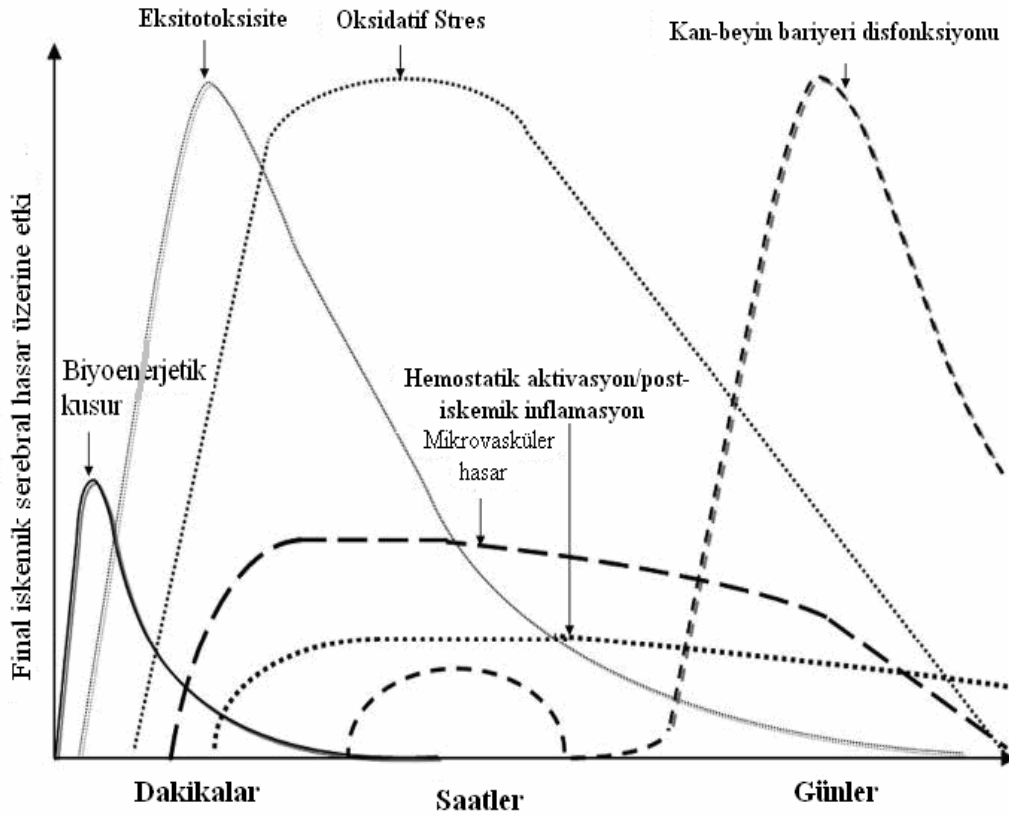
Posterior Serebral Arter İnfarktı: Kortikal körlük, görsel agnozi, hafıza bozuklukları izlenir. Duysal kayıp (hafif dokunma, iki nokta ayrımı bozukluğu) gelişebilir. Hipotansif durumlarda ortaya çıkabilir.

Vertebrobasiler Sendrom: Posterior dolaşım; beyin sapı, serebellum, görme korteksi etkilenebilir. Vertigo, diplopi, disfaji, ataksi, kraniyal sinir felci, iki taraflı ekstremitte güçsüzlüğü, senkop ve çapraz nörolojik defisiler görülebilir.

Basiller Arter Oklüzyonu: Quadripleji, koma, yukarı bakış mevcuttur.

Serebellar İnfarkt: Vertigo, bulantı, kusma mevcuttur. Kranyal sinir arazları eşlik edebilir ve 6-12 saat içinde bilinç kapanabilir.

Lakuner İnfarkt: Genellikle hipertansiyon ile birlikte, pons ve bazal ganglion yerleşimli küçük enfarktlar mevcuttur. İzole motor, izole duyu ya da ataksik hemiparezi görülebilir. Subkortikal yerleşimli olanlarda kognitif bozukluk, afazi, bilinç değişikliği, hafıza bozukluğu olmaz.



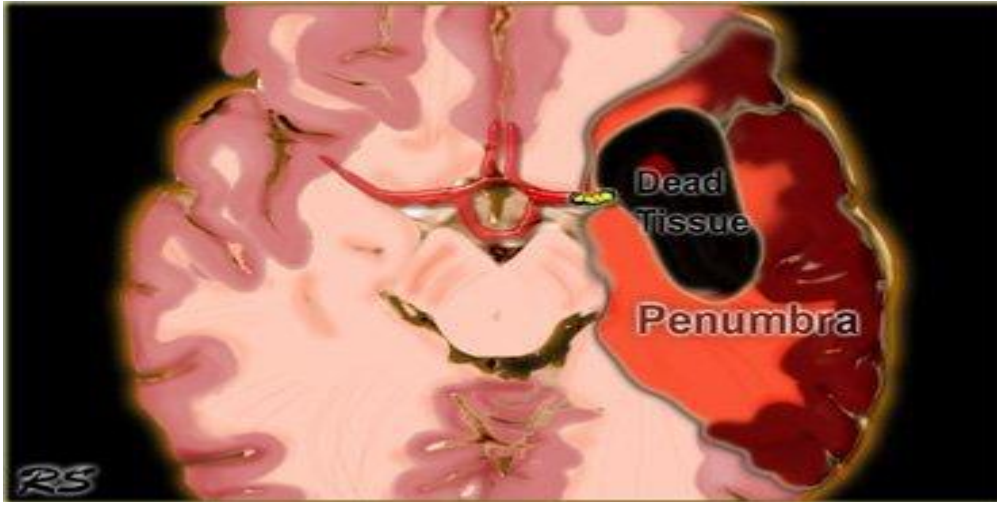
Şekil 1.1. İskemik İnmede Gelişen Olayların Zamanlaması (49).

1.1.6. İnme Tedavisi

Hem hemorajik hem de iskemik inmede primer korunma yani risk faktörlerinin belirlenerek daha iyi tedavi edilmesi en önemli noktadır. Bunun dışında günümüzde inme tedavisinde medikal ve cerrahi farklı yöntemler uygulanmaktadır.

Beynin fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünün korunması için; yeterli glukoz ve oksijene sahip sürekli kana ihtiyaç vardır. Beyin kan akımı 100 gram beyin dokusu için dakikada 20 ml'tnin altına düşerse; bu durum serebral iskemi olarak değerlendirilir. Beyin hücrelerinde elektrofizyolojik sessizlik olur ve enerji ihtiyacını en alt seviyede tutar. Böylece bir süre için de olsa hücre bütünlüğü korunur. Erken rekanalizasyon olduğu takdirde fonksiyonlarını geri kazanabilen bu bölgeye iskemik penumbra denir. Beyin kan akımı 10ml/dak/100gr olduğunda hücre ölümü başlar.

Enfarkt, serebral büyük damarların tıkanması sonucu beyin dokusunda erken dönemde hücre ölümü görülen bölge olarak tanımlanmaktadır. Penumbra ise kısa sürede geri dönüşümsüz hasarın görüldüğü iskemik merkezin çevresinde bulunan, kan akımı azalmış ancak kalıcı hasarın henüz meydana gelmediği bölge olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1.2). Enfarkt alanının kurtulma şansı yoktur. Ancak çekirdeğin çevresindeki iskemik penumbra halen kurtarılabilir beyin hücreleri içerir ve tedavinin ana hedefi de bu bölge olmalıdır.



Şekil 1. 2. Penumbra Alanı.

İskemik İnmede Tedavi

Akut iskemik inme tedavisinde sonuçları olumlu yönde değiştirebilmek için inmenin erken dönemde tanınması çok önemlidir. Bu amaçla toplumun inmenin belirti ve bulgularına yönelik olarak eğitilmesi gerekmektedir. Nörolojik fonksiyonlar geri dönüşümsüz hale gelmeden erken tanı ve tedavi başarının anahtarıdır.

İskemik inmede acil serviste tedavide öncelikle hayatı tehdit eden havayolu problemi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Sonrasında intravenöz damar yolu sağlanmalı ve gerekirse oksijen desteği ile saturasyon %94'ün üzerinde tutulmalıdır. Hastanın oral alımı kesilip, kardiyak monitorizasyon sağlanmalıdır. Dehidratasyon, kan viskozite artışı ve hipotansiyon ile birlikte venöz tromboemboli riskini artırarak sonuçları olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle dehidratasyon tedavi edilmelidir. Trombolitik tedavi alacak olan hastalar için arteriyel tansiyon <185/110 mmHg

olmalıdır. Trombolitik tedavi almayacak olan hastalarda, arteriyel tansiyonun ilk 24 saatte %15 kadar düşürülmesi hedeflenmelidir. Bu hastalarda tansiyon için müdahale sınırı >220/120 mmHg'dır.

Akut iskemik inmede tıkanan damar içinde oluşan fibrinin plazmin ile eritilmesi trombolitik tedavinin temelidir. Plazminojenin dokunun kendi aktivatörleri (endojen) veya eksojen aktivatörler ile aktive olması ile plazmin ortaya çıkar. Streptokinaz ve ürokinaz fibrin selektif olmayan birinci kuşak plazminojen aktivatörleridir. Alteplaz (rt-PA) ve proürokinaz, yarılanma ömürleri sırasıyla 3, 5 ve 7 dk olan ikinci kuşak ajanlardır (50,51).

Günümüzde akut iskemik inmede yararı kanıtlanmış tek tedavi rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile ilk 3 saatte yapılan intravenöz trombolitik tedavidir. İskemik inmede streptokinaz kullanımı önerilmemektedir. Bunun dışında uygulanacak olan destek tedavisinde hastanın başı 30 derece olacak şekilde yatırılmalı; hastanın övolemik olması sağlanmalı, bu amaçla izotonik NaCl: 1-2cc/kg/saat başlanmalı ve dextrozlu sıvılardan kaçınılmalı; oral alım kesilmeli; bulantı/kusma önlenmeli; gerekiyorsa nasogastrik sonda ve mesane sondası takılmalı, havayolu açık tutulmalı, aspirasyon önlenmeli ve ilk 24 saat kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır.

1995 yılında yapılan NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke) rt-PA çalışması, ilk 3 saatte trombolitik tedavi uygulandığında, 90 gün sonunda bağımsız yaşayabilen hastaların oranının trombolitik tedavi uygulanmayanlara göre %30 daha fazla olduğunu göstermiştir (52). Bu çalışmada tedavi grubunda mutlak risk azalması %12 idi; yani ilk 3 saatte trombolitik tedavi uygulanan her 6-8 hastadan bir tanesi 3 ay sonunda yaşamını bağımsız olarak sürdürebiliyordu. Ayrıca bu çalışmada erken dönemde mortalite oranı tedavi grubunda daha yüksek olmakla birlikte 3 ay sonunda gruplar arasında fark bulunmadı.

Cochrane veri bankası, NINDS rt-PA çalışması ve başka randomize çalışmaların sonuçlarını bir meta analiz ile değerlendirip intravenöz tromboliz uygulanan 5727 hastada elde ettiği sonuçları açıklamıştır (53). Bu çalışmada tedavinin ne kadar erken yapılırsa o kadar etkili ve zararsız olduğu vurgulandı. Ayrıca tedavi grubunda 3-6 ay sonunda bağımlı yaşayan hasta sayısı ve ölüm oranı daha düşüktü.

Tedavinin etkinliğini gösteren sonuçlara rağmen tedavin güvenilirliği ile ilgili soru işaretleri halen uygulamada kaygılara yol açmaktadır. Bu nedenle bu tedavin uygulanacağı hastalarda endikasyon ve kontraendikasyonları iyi belirlemek gerekmektedir. Bu amaçla, çok merkezli ortak bir veri bankası oluşturulması (SITS-ISTR: Safe Implementation of Thrombolysis- International Stroke Thrombolysis Registry) ve bu verilerin belli bir komisyon tarafından denetlenmesi (SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study) gerekliliği ortaya çıkmıştır. İlk 3 saatte tedavi başlanan hastalar SITS-MOST'a kaydedilirken, 3-4,5 saat arasında başvuranlar ECASS 3 (European Cooperative Acute Stroke Study 3) çalışmasına randomize edildiler (54,55). Bu çalışmada, SITS-MOST'a kayıtlı 6483 hasta ile randomize çalışmaları içeren ortak havuza kayıtlı 464 hasta arasında, semptomatik intraserebral kanama, ölüm ve bağımsızlık parametreleri karşılaştırıldı. Semptomatik intraserebral kanama SITS-MOST'da %8,5 (%95 CI, 7,9 – 9,0), randomize çalışmalarda %8,6 (%95 CI, 6,3-11,6), 3. ayda mortalite göreceli %15,5 (14,7-16,2) ve %17,3 (14,1-21,1), 3.ayda bağımsızlık (Rankin skoru 0-2) göreceli %50,4 (49,6-51,2) ve %50,1 (44,5-54,7) bulundu. Sonuç olarak SITS çalışması, çalışma dışı hastanelerde de trombolitik tedavi uygulandığında, semptomatik intraserebral kanama, 3 ay sonunda mortalite ve bağımsız hasta oranlarının randomize çalışmaların sonuçlarından anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Tüm bu kanıta dayalı bilgiler sonucunda akut iskemik inme tedavisinde intravenöz tromboliz uygulaması Amerika ve Avrupa kılavuzlarına girmiştir (56,57).

Daha sonra yapılan ECASS 3 çalışması, 821 hastada intravenöz trombolizin 3-4,5 saatler arasında uygulandığında da yararı azalmakla birlikte hala etkili ve güvenli olduğunu gösterdi. Bu çalışmada primer hedef 3 ay sonundaki tama yakın düzelme oranıydı. Bu tanım rankin skoru 0-1 olan hastalar için kullanıldı. Güvenlik hedefleri ise ölüm, semptomatik intrakranyal kanama ve diğer ciddi yan etkilerdi. Üç ay sonunda düzelme, tedavi edilenlerde plaseboya göre anlamlı oranda yüksekti (göreceli %52,4 ve %45,2 odds ratio 1.34; %95 CI, 1,02-1,76; p=0,04). Ölüm ve ciddi yan etkilerin oranı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Ancak bu tedavi ne kadar erken uygulanırsa o kadar etkili olduğu bilinmektedir ve tedavinin 3-4,5 saatler arasında da hala yararlı olması, klinisyenleri zaman konusunda yavaşlatmamalıdır. Tedavi ilk 90 dakikada uygulandığında her 3 hastadan bir tanesi, ilk 3 saatte uygulandığında her 6

hastadan biri, 3-4,5 saatte uygulandığında ise 14 hastadan biri tedaviden yararlanmaktadır. Zaman bu kadar önemlidir (55).

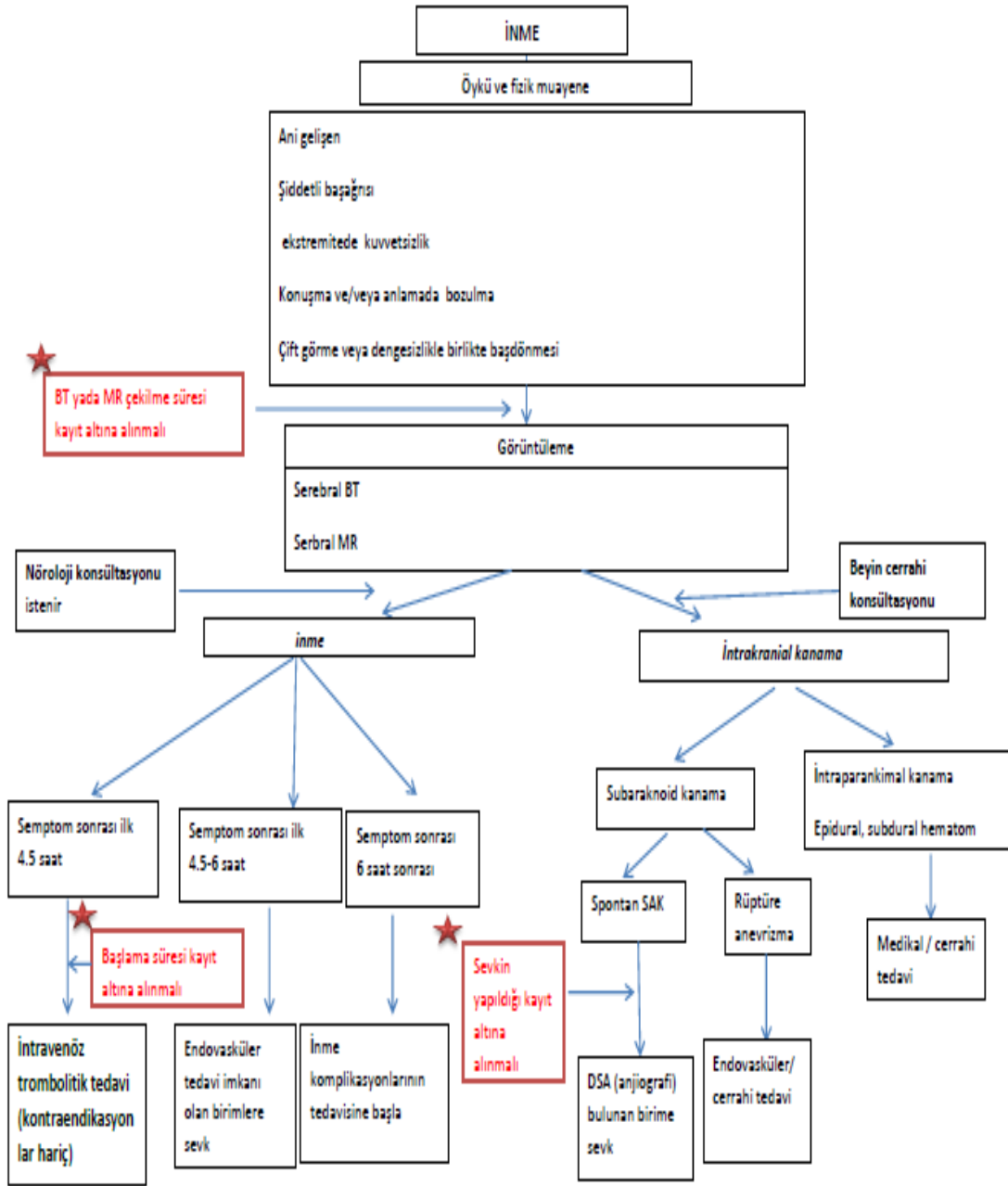
SITS çalışmasında da, SITS-ISTR'ye kayıtlı ve ilk 3 saatte tromboliz uygulanan 11865 hasta ile 3-4,5 saatler arasında tedavi uygulanan 664 hasta karşılaştırıldığında, semptomatik intrakranyal kanama ve 3 ay sonunda mortalite ve bağımsızlık oranlarının, iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı (58).

Bu iki çalışmanın sonuçlarına dayanarak 3-4,5 saatler arasında da intravenöz trombolizin uygulanması önerilmektedir. Böylece revaskülarizasyon, rekanalizasyon ve reperfüzyon sağlanabilir.

Bu çalışmada zamanın, sonuçların iyileştirilmesinde etkili olan tek faktör olmadığı ve erken dönemde tedaviye başlamanın iyi sonuçları garanti edemeyeceği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada trombolitik verme kararı BT bulguları ile verilmiştir. BT bulgularına göre 4-4,5. saatlerde hala trombolitik verilebilecek durumda olan hastalar kollateral dolaşimleri olan ve ciddi hasarı olmayan hastalardır.

Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) çalışmasında, reperfüzyondan fayda görebilecek hastaların farklı görüntüleme yöntemleri ile belirlenebileceği bildirilmiştir (60).

İnme ile hastaneye ulaşan hasta 10 dakika içinde değerlendirilmeli; 25 dakika içinde görüntüleme yöntemleri yapılmalı; 45 dakika içinde görüntüleme yöntemleri yorumlanmalı ve 60 dakika içinde görüntüleme yöntemleri t-PA açısından değerlendirilmelidir. İnme tedavisi Şekil 1. 3'de özetlenmiştir.



Şekil 1.3. İnmede Tedavi Algoritması (AHA 2013).

İlk 3 saat içinde başvuran hastalarda tromboliz kontrendikasyonları şu şekildedir;

- Kafa travması ya da son 3 ayda geçirilmiş inme
- Subaraknoid kanamayı düşündüren bulgular
- Son 7 günde kompresyon yapılamayacak bir bölgeye arteriyel ponksiyon öyküsü
- Herhangi bir zamanda intrakraniyal kanama öyküsü
- Artmış kan basıncı sistolik>180 mmHg, diastolik >110mmHg

- Muayenede aktif kanama bulgusu
- Akut kanama diyatezi;
 - Trombosit<100.000
 - Son 48 saatte heparin alımı (aPTT>normal)
 - Antikoagulan kullanımı ve INR >1,7 veya PT> 15 saniye
- Kan şekeri<50mg/dl
- BT’de multilobar infarkt (hipodens alan>1/3 serebral hemisfer)

Ayrıca 3-4,5 saat arasında başvuran hastalarda ilk 3 saat içindeki başvuru kontrendikasyonlarına ilave olarak;

- 80 yaş üzeri
- Ağır nörolojik bulgular (NIHSS>25 ise)
- Oral antikoagulan kullanımı
- İnme öyküsü ve diyabet varlığı da kontraendikasyon olarak kabul edilir.

İskemik inmede sekonder koruyucu tedavide, oral antiagregan ve antikoagulan ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır.

Antiagregan ilaçlardan Aspirin, t-PA verilemeyen hastalarda ikinci kere inmeyi önlemede en önemli ilaçlardandır. İlk 48 saatte verilmelidir ve verilmiş olması t-PA verilmesi için kontrendikasyon oluşturmaz. Plaseboya göre %20-25 oranında ikinci inmeyi önler. Dipiridamol inme riskini %15 azaltır ve aspirinle kombine edildiğinde riskte %37 azalma izlenmiştir. Klopidoğrel daha az yan etkiye sahiptir ancak etkinliği aspirinden daha yüksek değildir. Aspirin kullanamayan hastalarda klopidoğrel tercih edilebilir.

Antikoagulan tedavilerden düşük molekül ağırlıklı heparin ya da heparin; tekrarlama riski yüksek olan GİA’da, semptomlarla uyumlu bölgede yüksek dereceli stenoz varlığında, kardiyoembolik bir kaynak olduğunda ya da antiplatelet tedavi altında GİA geçiren hastalarda verilmelidir. Warfarin özellikle atrial fibrilasyonu ve GİA’sı olan hastalarda inmenin önlenmesinde kullanılır; INR takibi gerekir ve 2,5<INR<3,5 olacak şekilde dozu ayarlanmalıdır(56).

Akut İnmede Mekanik Trombektomi Yöntemleri:

Rekanalizasyon için trombolitik kullanılması kontrol edilemeyen kanamalar ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca büyük damarlardaki tıkanmaların yalnızca rt-PA ile açılması kolay değildir. Bu nedenle tıkalı damarın açılmasında mekanik yöntemler gündeme gelmiştir. Mekanik cihazların avantajı hızlı damar rekanalizasyonu ve daha az trombolitik kullanımıdır.

Mekanik tromboliz yapılabilmesi için İV rt-PA verilememesi, anterior sirkülasyonda 8 saat ve posterior sirkülasyonda 24 saat terapötik zaman penceresi içinde olması, bilgisayarlı tomografide kanama olmaması veya orta serebral arterin suladığı alanın 1/3ünden fazla kısmında hipodens alan bulunmaması, inme şiddetinin NIHSS'e göre en az 8 olması, embolik tıkanma olması, hastada ciddi kronik hastalık, öncesinde şiddetli inme sekeli ve/veya demans bulunmaması gibi koşulların sağlanması gereklidir (61).

Nöro-koruma

Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) çalışması inme ile ilgili olarak hastaneye ulaşmadan önceki dönemi de kapsayan ilk çalışmadır ve 2013 yılında tamamlanmıştır (62,63).

Bu çalışmada inme hastalarında; semptomların başlamasından itibaren ilk 2 saat içinde başlanılan intravenöz magnezyum sülfat infüzyonu ile uzun dönem fonksiyonel sonlanım noktalarının iyileştirilebileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaya son olarak 1700 hasta 2012 yılı sonunda eklenmiştir ve 1470 hastanın ilk değerlendirmesinde semptom başlangıcından ilaç uygulamasına kadar geçen süre 46 dakika olarak saptanmıştır ve hastaların %73'ü semptomların ortaya çıkmasından itibaren ilk 1 saat içinde ilaca ulaşmışlardır. Nöro-korumayı bu kadar erken dönemde başlatmak vasküler durumda bir değişiklik yapmadan penumbrayı sınırladığı için önemlidir. Bundan sonraki aşama ise revaskülarizasyondur.

Sonuç olarak 2013 AHA kılavuz önerilerine göre;

- Amaç, hastanın acil servise başvurusunu takip eden 60 dakika içinde değerlendirmenin bitirilmesi ve trombolitik tedavinin başlanmasıdır. BT'nin başvuru sonrası ilk 25 dakika içinde çekilmesi önerilmektedir.
- Mutlaka bir inme skalası kullanılmalıdır.
- Başvuran hastalardan EKG ve troponin istenmelidir, fakat istemler trombolitik başlanma süresini uzatmamalıdır.
- Görüntülemeye kanamanın dışlanması için kontrastsız BT veya MR istenmelidir
- Trombolitik adayı olan hastalarda BT veya MR raporlaması konunun uzmanı olan kişilerce 45 dakika içinde gerçekleştirilmelidir.
- Trombolitik tedavi, büyük hipodens alanların varlığı yerine erken iskemik değişiklikleri olan vakalarda düşünülmelidir.
- BT perfüzyon, MR perfüzyon veya difüzyon görüntüleme ek yararlı bilgiler sağlayabilir.
- Atrial fibrilasyon veya diğer ölümcül aritmilerin tanınması için hastalara en az 24 saatlik kardiyak monitorizasyon önerilmektedir.
- $SO_2 > \%94$ sağlanması için destek oksijen uygulanmalıdır. Hipoksik olmayan hastalarda destek oksijen uygulanması önerilmemektedir. Hastalarda normoglisemi sağlanmalıdır.
- Trombolitik alacak olan hastalar için arteriyel tansiyon $< 185/110$ mmHg sağlanmalıdır. Trombolitik almayacak olan hastalarda, arteriyel tansiyonun ilk 24 saatte $\%15$ kadar düşürülmesi hedeflenmelidir; bu hastalarda tansiyon için müdahale sınırı $> 220/120$ mm Hg'dır.
- Öncelikle İV t-PA düşünülmelidir.
- Mekanik rekanalizasyon cihazları; seçilmiş hastalarda İV tromboliz seçeneğiyle birlikte kullanılabilir. Acil antikoagülasyon önerilmemektedir.
- İnme sırasında statin almakta olan hastalarda statin tedavisine devam edilebilir.
- Hipotermi ya da transkraniyal infrared laser tedavisinin etkinliği gösterilmemiştir.
- Hospitalize edildikten sonra; eşlik eden enfeksiyon varsa tedavi edilmeli, sistemik hastalara yönelik tedavi verilmelidir. Yutma refleksi, oral alıma başlamadan önce mutlaka kontrol edilmelidir.
- Yer kaplayan serebellar enfarktlerde ya da malign ödem varlığında dekompresyon faydalıdır.

İnmenin tanısı klinik olarak konur ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenir. Bu amaçla doktorlar arasında tanısal birliğe yardım etmek için, Ulusal Sağlık Enstitüsü Strok Skalası (NIHSS) geliştirilmiştir. NIHSS; İnme hastalarındaki nörolojik defisitleri tanımlar ve komplikasyonların gelişme öngörüsü için prognostik değeri vardır (Çizelge 4) (56).

Çizelge 1.4. NIHSS İnme Skalası (56).

BİLİNÇ DÜZEYİ 0 = Uyanık, tepkiler canlı 1 = Uykulu, minör stimülasyonla uyandırılabilir, yanıt ya da tepki verebilir 2 = Yalnızca refleks motor veya otonom etkilere tepki verir veya tamamen tepkisizdir	BİLİNÇ DÜZEYİ SORGUSU Hastaya hangi ayda olduğumuz ve yaşı sorulur 0 = Her ikisi de doğru 1 = Biri doğru 2 = Her ikisi de yanlış ya da yanıt veremiyor
BİLİNÇ DÜZEYİ KOMUTLARI: Hastadan gözleri ve eli kapaması istenir 0 = Her ikisi de doğru 1 = Biri doğru 2 = Her ikisi de yanlış ya da yanıt veremiyor	EN İYİ DİL: Standart resimleri adlandırır 0 = Normal 1 = Hafif ile orta derece arasında adlandırma hataları, kelime bulma hataları veya parafazi. Sözlü veya ifadelerle anlatımda bozukluk 2 = Sessiz veya global afazik
EN İYİ GÖRME: Eş zamanlı parmak hareketi ile her iki alanda görmeyi test edin 0 = Normal 1 = Asimetri 2 = Tam hemianopi 3 = Kortikal körlük	EN İYİ SABİT BAKIŞ: Ekstraoküler göz hareketleri 0 = Normal 1 = Parsiyel bakış paralizi 2 = Zorlu deviyasyon, total bakış paralizi
DİZARTRİ 0 = Normal 1 = Kelimelerin hafif ile orta derece arasında karıştırılması, anlaşılabilir 2 = Ciddi anlaşılabilir artikülasyon	EKSTREMİTE ATAKSİSİ: Parmak-burun ve topuk-incik kemiği testi 0 = Yok 1 = Bir ekstremitede var 2 = İki ekstremitede var

EN İYİ MOTOR KOL: Hasta kolunu dışa doğru 90 derece gerginlikte tutar 0 = Kolu 90 derecede 10 saniye tutuyor 1 = Kolu 90 derecede 10 saniyeden az tutuyor 2 = Kolu 90 derecede tutamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor 3 = Kol düşüyor, yer çekimini yenemiyor 4 = Hiç bir hareket yok, tam pleji	EN İYİ MOTOR BACAK: Hasta bacağına 30 derecede 5 saniye kaldırır 0 = Bacak 30 derece pozisyonunda 5 saniye tutulur 1 = Bacak 30 derece pozisyonunda 5 saniyenin altında tutuluyor 2 = Bacak 30 derece pozisyonunda tutulamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor 3 = Bacak yer çekimini yenemiyor 4 = Hiç bir hareket yok
FASİYAL PARALİZİ 0 = Normal 1 = Minimal 2 = Parsiyel 3 = Tam	DUYUSAL 0 = Duyu kaybı yok 1 = Orta derecede duyu kaybı var 2 = Ciddi veya tam duyu kaybı var
İHMAL 0 = Yok 1 = Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni 2= Şiddetli ile total duyu kaybı arasında, dokunulduğunun farkında değil	

1.1.7. İnme Tanı ve Takibinde Kullanılan Radyolojik Yöntemler

İnme tanı ve takibinde kullanılan birçok görüntüleme teknikleri vardır. Birincil nörolojik görüntüleme çalışmalarındaki primer hedef hemorajik ve iskemik inme ayırımını veya inmeye benzeyen klinik durumların ayırımını yapmaktır. Beyin görüntülemesinden elde edilen birçok özellik erken enfarktın veya enfarktın derecesinin veya lokalizasyonunun ve inmeden sorumlu lezyonun vasküler dağılımını tespit ederek tedavi kararına yardımcı olurlar. Bigisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), inme hastalarının akut değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır.

BT'nin ana avantajı yaygın şekilde bulunması ve taramaların kısa sürede yapılabilmesidir. Hiperakut fazda, kontrastsız BT (noncontrast CT: NCCT) standart

nörogörüntüleme tekniği olarak kabul edilmekte ve NCCT tipik olarak medikal stabilizasyondan sonra serebral lezyonu veya akut hemorajiyi tespit etmek için bütün inme hastalarına uygulanmaktadır. En yeni multi modalite teknikler (NCCT ile kombine perfüzyon görüntüleme veya anjiyografi), NCCT'nin iske miyi erken dönemde tespit edememesi, kollateral dolaşımın derecesi ve vasküler oklüzyonun tam görüntülenmesindeki yetersizlik gibi nedenlerden dolayı doğru iskemik inme tanısında yeterli derecede duyarlı olmaması yüzünden NCCT'nin yerine kullanılmaktadır (64).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) hem beyinde hem de vücudun diğer dokularında perfüzyonun görüntülenmesinde önemli bir tetkiktir. Perfüzyon kapillerler düzeyinde dokuya ulaşan kan anlamına gelir ve dakikada 100 gram başına düşen kan mililitresi olarak ölçülür. Perfüzyon dokuya direkt olarak ulaşan oksijen ve diğer beslenme ürünleri ile ilişkili olduğu için son derece önemlidir.

Perfüzyonla ilgili olarak 2 ana MRG yöntemi geliştirilmiştir. Birincisi dinamik hassas kontrast (DSC) MRG ve dinamik kontrastlı (DCE) MRG'dır; ikincisi ise arter spin etiketlemedir (ASL). DSC MRG sadece beyin için kullanılır ve serebral iske mi ya da beyin tümörlerinin klinik olarak değerlendirilmesinde faydalıdır. Bu teknikte manyetik rezonans kontrastı hızlıca İV olarak enjekte edilir ve T2 ağırlıklı görüntüler alınır. DCE MRG'de ise kontrast verilmesinden önce ve sonra T1 ağırlıklı görüntüler alınır. ASL yönteminde ise serebral kan akımı kantitatif olarak ölçülür ve bu yöntemde manyetik olarak işaretlenmiş kan endojen bir belirteç olarak kullanılır. ASL genellikle çalışmalar düzeyinde kullanılmaktadır. Kontrasta dayalı perfüzyon görüntüleme yöntemleri yüksek bir temporal rezolüsyon gerektirir çünkü kontrast ajanın bolus sonrasında yakalanması gerekir. Bu yöntemler kan akımı, kan hacmi, ortalama geçiş zamanı gibi pekçok hemodinamik parametre hakkında bilgi verir. Bu nedenle özellikle inme ile takip edilen hastalarda bu görüntüleme yöntemleri önemli bilgiler verir (65).

Akut inme açısından, MRG difüzyon-ağırlıklı görüntüleme (DWI) tekniklerinin değişik inme alt grupları arasında ayırım yapabilme özelliği vardır ve bunların inmenin ilk saatlerinde inmeyi tespit etmede NCCT'ye göre daha üstün sensitivitesi vardır (sırası ile % 95-100 e karşı % 42-75) (66). MRG'nin GİA ataklarının yaklaşık yarısını tespit edebildiği gösterilmiştir (67).

MRG-DWI teknikleri tedavileri gecikmiş inme hastalarına ek bilgiler de sağlayabilmektedir. Schulz ve ark. semptomların başlamasından sonra ortalama 17 gün beklemiş şüpheli inme ve GIA'lı 300 hastanın prospektif, gözlemsel çalışmasını yapmışlardır. Bu kohort çalışmada, hastaların 42'sinde (%14) MRG-DWI kullanımı tanının veya tedaviyi değiştiren vasküler alanın netleşmesini sağlamıştır. Ayrıca MRG-DWI akut iskemik inmenin değerlendirmesinde yardımcı olmuştur ve başlangıç MR taramasında multipl DWI lezyonlarının bulunması erken dönemde lezyonun tekrar oluşmasında artmış risk ile birlikte idi (68,69). Lezyonun yaşına bakılmaksızın MRG-DWI'da multipl lezyonların bulunması daha sonra oluşacak iskemik olaylar için bağımsız bir öngörücüdür.

Nörolojik görüntüleme alanındaki ilerlemelere rağmen, MRG ve BT'nin bazı kısıtlı olduğu yerler vardır. Görüntülemeler için belli bir zamana ve elde edilen görüntülerin klinik olarak açıklanmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca, radyolojik görüntülemelerin analizleri kişisel olarak değişebilmektedir (70,71).

2013 AHA kılavuuundaki bilgiler dikkate alındığında;

1. İntrakranial kanama varlığında kontrastız BT yeterlidir.
2. Difüzyon MRG, iskemiyi değerlendirmede oldukça sensitif ve spesifiktir.
3. MRG akut kanamayı göstermede kontrastız BT kadar duyarlıdır. Ancak klostrofobi, hareketsizlik gerekmesi, kalp pili ve metal implantlar MRG'nin kısıtlamalarıdır.
4. BT ya da MR anjiyografi damarsal stenozları göstermede çok sensitiftir.
5. Konvansiyonel anjiyografi damarsal patolojileri göstermede altın standarddır. Ancak girişimsel bir tetkik olduğu için onun yerine BT ya da MR anjiyografi tercih edilebilir.

1.1.8. İnme Tanı ve Takibinde Kullanılan Yeni Biyobelirteçler

Genel olarak acil servise başvuran hastalarda klinisyenler inme tanısını koymakta çok zorlanmazlar. Ancak nöbet, hipoglisemi, ilaç aşırı kullanımı, hiponatremi, migren, beyin tümörü ve subdural hematoma gibi klinik tablolar inmeyi taklit edebilir. Özellikle nöro görüntüleme bulguları normal veya benzer olan zor inme olgularında inmenin tanısında ve prognozunun belirlenmesinde serebral enfarkt biyobelirteçleri giderek önem kazanmaktadır. İnmenin risk predikasyonu ve tanısı için kullanılan bazı biyobelirteçler çizelge 1.5’de özetlenmiştir.

Çizelge 1.5. İnmede risk predikasyonu ve tanı için kullanılan biyobelirteçler.

Fosfolipaz A2 ile bağlantılı lipoprotein
Asimetrik dimetilarginin
Matriks metaloproteinler 9
S100 beta protein
NMDA reseptör peptidleri ve antikorları
Glial fibriller asidik protein
Park7 proteini
Nükleosid difosfat kinaz A enzimleri
Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (heart-type fatty acid binding protein (h-fabp))

Fosfolipaz A2 ile bağlantılı lipoprotein (Lp-PLA2): Okside fosfolipidleri hidrolize ederek okside yağ asitlerini ve proinflatuar lizofosfatidilkolini salan bir kalsiyum-bağımsız serin lipazdır (72). Lp-PLA2 çeşitli büyük klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak iskemik inme olaylarının bağımsız prediktörü ve kardiyovasküler riskin bağımsız inflamatuvar belirteci olarak ortaya çıkmıştır ve FDA koroner kalp hastalığı ve inmede uzun dönem prognostik risk açısından Lp-PLA2 kullanımını onaylamıştır (73).

ADMA: Metilargininler, L-argininin posttranslasyon metilasyonu ile sentez edilirler ve proteoliz sonrası dimetilargininler olarak salınırlar. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve simetrik dimetilarginin (SDMA) kanda tespit edilebilir. ADMA geniş çaplı olarak endotelial disfonksiyona neden olan nitrik oksit sentazın potent bir inhibitörüdür.

Bu yüzden, artmış plazma ADMA'nın inme riskinin prediksyonu için bir belirteç olduğu iddia edilmektedir. Artmış ADMA düzeyleri klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (74,75). ADMA kardiyovasküler mortalite, endotelial disfonksiyon ve inme riski ile ilişkili yeni bir biyobelirteç olacak gibi gözükmetedir ancak bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (75).

Matriks Metalloproteinazlar (MMPler): Ekstraselüler matriks proteinlerinin turnover ve yıkımından sorumlu çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidazlar ailesidir. Özellikle doku yenilenmesinde, inflamasyonda, anjiogenesizde ve tümör hücresi metastazında önemli rol oynarlar (76). MMP-9'un serebral doku ekspresyonu normal olarak tespit edilemeyecek kadar minimaldir, ancak iskemik beyin dokusunda MMP-9 seviyeleri artmaktadır. Akut MMP-9 konsantrasyonları enfarktın boyutu, kötü nörolojik sonuç ve hemoraji transformasyon komplikasyonları ile bağlantılı gözükmetedir (77).

S100β: Kalsiyum-aracılı proteinlerin multigenik ailesine ait olan düşük moleküler ağırlıklı glial bir proteindir. S100β değişik hücrelerde bolca bulunması nedeni ile spesifik glial hasar yerine genel olarak kan-beyin bariyerinin disfonksiyonunun bir belirteci olarak iddia edilmektedir (78). Birçok çalışmada serum S100β konsantrasyonunun inme sonrasında ilk 48 saatte arttığı gösterilmiştir (79,80). Ancak kanda artmış S100β seviyelerinin serebral enfarkt için spesifik olmadığı, diğer travmatik beyin yaralanması ve ekstrakranial maligniteleri içeren diğer nöropatolojilerde de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

N-metil-D-aspartik asid (NMDA) reseptörleri: Glutamat nörotransmitterine bağlanır ve beyindeki tüm nöronal hücreler üzerinde heterojendir. NMDA reseptör antikorlarının üretimi (NR2Abs) iskemik olay sonrası immün sistem ile olmaktadır. Artmış otoantikör konsantrasyonu hipertansif hastalarda ve inme veya ateroskleroz hikayesi olan kişilerde gözlemlenmiştir. NMDA reseptör kitlerinin inme tanı ve takibindeki yerleri ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glial fibriller asidik protein (GFAP): Beyin astrositlerine spesifik monomerik bir filament proteindir. GFAP ile ilgili çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pik konsantrasyonun semptomların başlamasından sonra 2.-4. günlerde olduğunu ve iskemik inmeli hastalarda serum konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (81).

PARK7 (DJ-1): Protein, nörolojik oksidatif stres hasarında ve tamir işlemleri sırasında etkin rol almaktadır (82). PARK7'nin inme tanı ve takibindeki rolünü tam olarak belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nükloesid difosfat kinaz A (NDKA): Değişik nükleosid difosfatlar arasındaki fosfatların değişimini katalize eder. NDKA nöronlarda eksprese edilir ve inme sonrası iskemik kaskada görev aldıkları iddia edilmektedir (83). Tanısal sensitivitesinin düşük olması NDKA enzimlerinin klinik kullanımlarını sınırlamaktadır.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (h-FABP): İlk kez 1988 yılında akut miyokart enfarktüsü hastalarda, hasarlı miyokarttan salındığı gösterilen düşük molekül ağırlıklı, sitozolik, eriyebilir (solubl), enzim yapısında olmayan bir proteindir (84,85). H-FABP düşük moleküler ağırlığa sahip 14,5 kDa sitoplazmik bir proteindir. Serbest yağ asitlerinin hücre içine alımı, transportu ve metabolizmasında görevlidir. Fizyolojik rolü, hidrofobik uzun zincirli yağ asitlerini sitrik asit siklusu aracılığıyla mitokondri içindeki metabolizmaya katılmaları için hücre zarından hücre içine taşımaktır. Hücre zarı hasarında hücre dışına bolca h-FABP salınmakta ve küçük bir molekül olduğundan kolayca dolaşıma geçmektedir (86). Kardiyak Troponin I'dan (25 kDa) ve kreatinin kinazdan (CK-MB) (87 kDa) daha küçüktür. Daha küçük yapısı nedeniyle primer olarak sitozolde yerleşir, miyofibrillerin içinde değildir ve miyokard enfarktüsü gibi membran bütünlüğünün bozulduğu durumlarda, h-FABP daha erken dönemde ve daha çok miktarda dolaşıma salınır. Miyokard iskemisi için son derece spesifik ve sensitiftir (87). Ayrıca akut koroner sendromlu hastalarda prognostik önemi de gösterilmiştir (88). Son dönemde yapılan çalışmalarda akut pulmoner emboli, kalp yetmezliği ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda h-FABP düzeylerinin prognostik önemi olabileceği bildirilmiştir (89-91).

H-FABP miyokart iskemisine bağlı olarak erken dönemde kalp dokusundan salınır ve plazmada konsantrasyonu artar. Miyokart enfarktüsü (ME) semptomlarının başlangıcından sonra 1.5 saat içinde kanda yükselmeye başlar, 6-8 saatte pik yapar ve 24-36 saatte tamamen kaybolur (92). H-FABP kalp dışında düşük konsantrasyonlarda da olsa böbreklerin distal tübüleri, iskelet kası, beyin hücreleri, laktasyon sırasında meme hücreleri ve plasentadan da salınmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda FABP

protein grubunun beyin hasarını göstermede kullanılabileceği bildirilmiştir. H-FABP beyin hasarını göstermede kullanılabilecek potansiyel bir belirteç olabilir.

Wunderlich ve ark. h-FABP'ın beyin hasarını gösteren hızlı bir belirteç olduğunu; özellikle iskemik inmede klinik ağırlığı belirleyebileceğini ve inmenin başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde en yüksek değerlere ulaştığını bildirmişlerdir (93). Bir başka çalışmada ise hafif kafa travmalarından ya da elektroşok tedavisinden sonra serum h-FABP düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği bildirilmiştir (94). Zanier ve ark. subaraknoid kanamadan sonra serebrospinal sıvıda h-FABP düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir (95). Zimmerman-Ivol ve ark. iskemik ve hemorajik inmelerden sonra serum h-FABP düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir (96). Yılman ve ark. acil serviste SAK tanısı alan 46 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 20 sağlıklı erişkin ile yaptıkları çalışmada hastaların serum h-FABP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada serum h-FABP seviyesi ve EKG değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (97).

Bu çalışmanın amacı, acil servise inme ile başvuran hastalarda prospektif olarak ölçülen serum h-FABP düzeylerinin nörolojik skorlama sistemleri ve inme volümleri ile ilişkisinin belirlenmesidir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 2014 - Şubat 2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran ve inme tanısı alan 105 hasta dahil edildi. Ayrıca, benzer yaş grubundan bilinen başka ek hastalığı olmayan 60 kişi de kontrol grubu olarak alındı.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Onay no:2014/264). Tüm prosedürler Helsinki deklarasyonunda yer alan hükümlere uygun şekilde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan ya da hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmadan dışlama kriterleri şu şekilde belirlendi;

1. Akut inme tanısı almış 18 yaş altı hastalar,
2. Semptomların başlangıcından itibaren 24 saatten daha geç başvuranlar,
3. Eşlik eden travma bulguları olanlar,
4. Epidural ve subdural hematoma tanısı olanlar,
5. Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), şikayetleri, şikayetlerin başlangıcından itibaren geçen süre, başvuru anındaki tansiyon, nabız ve ateş değerleri kaydedildi. EKG 'leri çekildi.

2.1. Biyokimyasal Analiz:

Laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, üre, kreatinin, AST, ALT, sodyum ve potasyum düzeyleri), takip ve tedavi sonuçları kaydedildi. Kan tetkikleri rutin biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Uygun damar tekniği ile numunler alındıktan sonra oda ısısında 1 saat içinde serum ayırma işlemi gerçekleştirildi. Kan örnekleri santrifüj cihazında 1500 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlardan rutin istemler çalışıldıktan sonra artan serumlar çalışma gününe kadar -40 °C'de muhafaza edildi. Çalışma günü çözdürülüp, uygun oranda numune dilüsyonu yapıldıktan sonra ELISA çalışması gerçekleştirildi. H-FABP Human ELISA kiti kullanılarak h-FABP düzeyi çalışıldı {Hycult;(Lot13428K0115-R). ELISA Prosedüründe; her kuyucuğa 50µL

peroksidaz konjugatlı sekonder antikor ilave edildi. 50µL numune, standartlar ve kontroller ilave edildi ve üzeri kapatılarak oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra 4-100 µL TMB substrat ilave edildi ve üstü kapatılarak 15 dakika oda ısısında inkübe edildi (inkübasyon sırasında kuyucuklar kapatılarak güneş ışığından korundu). Reaksiyonu durdurmak için 100 µL stop solüsyon ilave edildi ve 30 dakika sonra 450 nm’de mikropate okuyucuda okutuldu. Elde edilen standart grafikten faydalanılarak numune içindeki h-FABP miktarı hesaplandı.

2.2. Radyolojik İnceleme

İnme Volümünün Hesaplanması: Bütün hastalara görüntüleme yöntemi olarak beyin BT ya da difüzyon MR çekildi. Beyin BT tetkiki merkezimizde bulunan 128-kesitli BT cihazı (Somatom Definition Flash, Siemens Healthcare, Forchheim, Almanya) kullanılarak yapıldı. Teknik parametreler şu şekilde seçildi: Matrix: 512x512, tüp voltajı: 120 kV, tüp akımı: 231 mAs (ortalama), kesit kalınlığı: 4 mm, pitch: 0.45 ve FOV: 20x20 cm. Beyin difüzyon MR tetkiki 1,5 Tesla MR cihazı (Magnetom Aera; Siemens, Erlangen, Almanya) ile yapıldı. Difüzyon MR teknik parametreleri şu şekilde seçildi: TR: 4700 ms, TE: 86 ms, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit aralığı: 1.5 mm, matrix: 408x408 ve FOV: 23x23 cm. Beyin BT ve Difüzyon MR tetkikinde kontrast madde kullanılmadı. Tüm hastalarda tetkikler herhangi bir komplikasyon olmadan başarılı bir şekilde yapıldı. Elde edilen BT ve Difüzyon MR görüntüleri iş istasyonuna (Singo.via, Siemens Healthcare, Forchheim, Almanya) gönderildi. Görüntüler burada tecrübeli bir radyolog tarafından değerlendirilerek, BT'de kanama, Difüzyon MR'da ise infarkt volümleri özel yazılım aracılığıyla hesaplandı.

2.3. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) şeklinde sunuldu. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ve grupların ikişerli karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm testler SPSS 21.0 for windows paket programında yapıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 105 kişinin 63'ü (%60) erkek, 42'si (%40) ise kadındı. Hastaların yaş ortalaması $63,89 \pm 12,12$ yıl (dağılım: 32-92 yıl) olarak saptandı. Kontrol grubundaki vakaların ise 38 (%63,3) tanesi erkek ve 22 (%36,7) tanesi kadındı ve yaş ortalaması $59,88 \pm 11,49$ yıl (dağılım: 31-81 yıl) idi. İki grup arasında cinsiyet ($p=0,42$) ve yaş açısından ($p=0,09$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların 20 tanesi hemorajik inme, 85 tanesi ise iskemik inme klinik tanısını aldı. Çalışma grubundaki hastaların hastaneye başvuru şikâyetleri Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. En sık başvuru nedenleri konuşma bozukluğu, ekstremitelerde kuvvet kaybı ve bilinç bulanıklığı olarak tespit edildi. Hastaların şikâyet başlangıcından itibaren hastaneye başvurana kadar geçen süre ortalama $8,24 \pm 7,65$ saat (dağılım: 0,5-24 saat) olarak saptandı.

Çizelge. 3.1. Hastaların Hastaneye Başvuru Şikâyetleri.

Şikâyet	Hasta sayısı
Bilinç bulanıklığı	32
Baş ağrısı	10
Bulantı-kusma	13
Konuşma bozukluğu	46
Baş dönmesi	5
Dengesizlik	11
Görme bulanıklığı	4
Yüzde kayma	6
Ellerde-kollarda kuvvet kaybı	48
Ayaklarda-bacaklarda kuvvet kaybı	47
İdrar kaçırma	1
Epileptik nöbet	1
Yutma güçlüğü	2

Hastaların 68'inde (%64,8) hipertansiyon, 28 tanesinde (%26,7) diyabet, 37 tanesinde (%35,2) koroner arter hastalığı ve 6 tanesinde (%5,7) kronik böbrek hastalığı, 24 tanesinde ise (%22,9) geçirilmiş SVO öyküsü mevcuttu.

Hastaların hastaneye başvuru sırasında ortalama sistolik kan basınçları $149,42 \pm 34,81$ mmHg (dağılım: 80-230 mmHg) ve diastolik kan basınçları $84,76 \pm 15,98$ mmHg (dağılım: 50-120 mmHg) olarak saptandı. Başvuru sırasında hastaların ortalama nabızları $82,05 \pm 19,39$ /dk olarak tespit edildi. Elektrokardiyografik veriler değerlendirildiğinde, 67 hastada (%63,8) normal sinüs ritmi, 24 hastada (%22,9) atrial fibrilasyon (AF), 4 hastada (%3,8) bradikardi, 3 hastada (%2,8) taşikardi, 6 hastada (%5,7) T negatifliği ve 1 hastada da (%0,9) sol dal bloğu saptandı. Hastaların başvuru sırasında ortalama vücut ısı $36,49 \pm 1,08$ °C idi.

Hastaların laboratuvar sonuçları Çizelge 3.2'de özetlenmiştir.

Kontrol grubu ile hasta grubu ortalama h-FABP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubunda ortalama h-FABP düzeyleri $2519,58 \pm 3423,67$ ng/ml, hasta grubunda ise $5954,71 \pm 6108,92$ ng/ml olarak saptandı. İki grup arasında h-FABP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Hemorajik inmeli hastaların ortalama h-FABP düzeyleri $5762,75 \pm 7335,59$ ng/ml ve iskemik inmeli hastaların ortalama h-FABP düzeyleri ise $5999,88 \pm 5832,83$ ng/ml olarak saptandı ve her iki inme grubu h-FABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,89$).

Hastaların nöroloji servisi inme yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ortalama $9,43 \pm 8,59$ gün ve normal serviste yatış süreleri ise ortalama $9,94 \pm 6,73$ gün olarak tespit edildi. Hastaların takip sonuçlarına bakıldığında; 7 hastanın (%6,7) dış merkeze sevk edildiği (yoğun bakım yatak yokluğu nedeniyle acil servisten sevk), 23 hastanın (%21,9) öldüğü ve 77 hastanın (%73,3) evine taburcu edildiği tespit edilmiştir. Ölen hastaların ortalama h-FABP düzeyleri ile sağ kalan hastaların h-FABP düzeyleri karşılaştırıldığında (sırasıyla $10178,62 \pm 9009,89$ ng/ml ve $4573,68 \pm 511,76$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,01$).

Çizelge 3.2. Hastaların Laboratuvar Sonuçları.

Parametre	Ortalama ± Standard Sapma	Dağılım (min-max)
Beyaz küre ($\times 10^4$)	9,92±3,26	4,68-21,9
Hemoglobin (g/dL)	13,35±1,85	8,72-18
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	250,88±94,54	147-602
Nötrofil ($/\text{mm}^3$)	7,02±3,35	2,51-20,2
Lenfosit ($/\text{mm}^3$)	2,15±1,12	0,52-7,31
MCV (fl)	86,34±7,75	61-102
RDW %	16,18±2,33	12,5-29,2
Glukoz (mg/dl)	144,83±79,87	119-492
Üre (mg/dl)	43,20±23,68	12,7-195,5
Kreatinin (mg/dl)	1,08±0,79	0,51-6,96
AST (IU/L)	26,04±26,01	8- 205
ALT(IU/L)	20,81±18,71	6- 139
Sodyum (mEq/L)	137,60±13,67	124-168
Potasyum (mEq/L)	4,61±2,66	2,6- 6,7
Total kolesterol (mg/dl)	201,52±59,33	97-471
LDL kolesterol (mg/dl)	130,68±53,71	54-404
HDL kolesterol (mg/dl)	40,61±11,95	17-73
Trigliserid (mg/dl)	158,26±119,58	46,0-853
h-FABP (ng/ml)	5954,71 ±6108,92	1090-30750
Vitamin B12 (pg/mL)	377,32±267,98	63-1857
Folik asit (ng/mL)	8,31±3,26	3,23-16,42
TSH (uIU/mL)	1,69±1,32	0,09-6,35
NIHSS	9,54±6,64	1-29

İskemik inmesi olan hastaların 17 tanesi, hemorajik inmesi olanların ise 6 tanesi takipleri sırasında öldü. İskemik inmesi olan hasta grubunda ölen hastaların ortalama h-FABP düzeyleri sağ kalan hastalarinkine ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 9702,64±8196,67 ve 5038,97±4733,16 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p= 0,03). Hemorajik inmesi olan hasta grubunda ölen hastaların ortalama h-FABP düzeyleri sağ kalan hastalarinkine ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 10178,63±

9009,86 ng/ml ve 4721,43±4079,80 ng/ml) yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0,01).

İskemik inmesi olan hasta grubunda, ölen hastaların ortalama inme volümleri sağ kalan hastalarinkine ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 101,47±109,24 ve 36,67± 56,18) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,03). Hemorajik inmesi olan hasta grubunda ölen hastaların ortalama inme volümleri sağ kalan hastalarinkine ile karşılaştırıldığında ise (sırasıyla 95,95±109,24 ve 48,99±64,38) yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0,03) (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Ortalama h-FABP Düzeyleri ve İnme Volümlerinin Karşılaştırılması.

	Ölenler	Sağ kalanlar	p
Hemorajik inme			
H-FABP (ng/ml)	10178,63±9009,86	4721,43±4079,80	0,01
İnme volümleri	95,95±109,24	48,99±64,38	0,03
İskemik inme			
H-FABP (ng/ml)	9702,64±8196,67	5038,97±4733	0,03
İnme volümleri	101,47±109,24	36,67±56,18	0,03

Korelasyon analizi yapıldığında hasta grubunun h-FABP düzeyleri ile yaş, sistolik kan basıncı, nabız sayısı, beyaz küre ve nötrofil sayısı, MCV, üre, kreatinin, AST düzeyleri arasında pozitif korelasyon; total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında ise negatif korelasyon saptandı (Çizelge 3.4.). Ancak NHISS ile h-FABP düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Hemorajik inmesi olan hastaların beyin tomografisindeki ortalama inme volümleri 39,78±57,69 iken iskemik inmesi olan hastaların MR'deki ortalama inme volümleri 49,63±73,69 olarak belirlendi (p=0,52). Hem hemorajik hem de iskemik inmesi olan hastaların inme volümleri ile h-FABP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptandı (sırasıyla p=0,027, t=0,51 ve p=0,008, t=0,27).

Çizelge 3.4. Korelasyon Analizi Sonuçları.

	t (korelasyon katsayısı)	p
Yaş	0.29	0.002
Hastaneye başvuru süresi	0.13	0.19
Yoğun bakım yatış/gün	0.16	0.26
Servis/gün	0.20	0.07
Sistolik kan basıncı	-0.17	0.07
Diastolik kan basıncı	0.22	0.02
Nabız	0.28	0.004
Beyaz küre	0.21	0.03
Hemoglobin	-0.03	0.98
Platelet	-0.06	0.56
Nötrofil	0.31	0.001
Lenfosit	-0.059	0.54
MCV	0.19	0.05
RDW	0.12	0.22
Glikoz	0.07	0.44
Üre	0.66	0.001
Kreatinin	0.54	0.001
ALT	0.14	0.13
AST	0.22	0.03
Sodyum	-0.01	0.87
Potasyum	0.03	0.83
Kolesterol	-0.33	0.007
HDL	-0.19	0.12
Trigliserid	0.07	0.56
LDL	-0.31	0.02
Vitamin B12	0.19	0.18
Folik asit	0.003	0.98
TSH	0.007	0.57
NIHSS	0.154	0.09

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada iskemik veya hemorajik inme semptomları ile acil servise başvuran ve akut inme tanısı alan hastaların serum h-FABP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca hem iskemik hem de hemorajik inmesi olan hastalarda hesaplanan inme volümleri ile serum h-FABP düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bunlara ek olarak hastanede takip sırasında ölen hastaların h-FABP düzeyleri ve inme volümleri de sağ olarak taburcu edilen hastalarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular akut inme hastalarında acil servise kabul sırasında bakılan h-FABH düzeylerinin hem akut dönemde tanıyı destekleyici önemli bir belirteç olabileceğini hem de inme hastalarının takibi sırasında yüksek mortalite ve kötü prognoz için belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Takip sırasında ölen hastalarda NIHSS ile h-FABP düzeylerinin taburcu edilen hastalara göre anlamlı yüksek bulunması da bu sonucu desteklemektedir. Sonuçlarımız bu konuda yapılan önceki çalışmalarla uyumlu görülmektedir.

İnmede mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle uzun dönem klinik sonuçların erken tahmini önemlidir. İskemik inmede etkili tek tedavi intravenöz doku plazminojen aktivatörü (t-PA) olduğu halde hastaların %15'inden azı trombolitik tedavi için uygundur. Trombolitik tedavinin endike olmadığı hastalarda ise sekonder nörolojik hasarı azaltmak için tedaviye erken başlanması iyi sonuçlar vermektedir. Uzun dönem inme sonuçlarıyla ilişkili nöranal hasarın belirlenmesinde beyin görüntülemesi güçlü bir tanısal araçtır. Ancak beyin görüntülemenin bütün merkezlerde yaygın kullanılabilirliği ve maliyeti açısından bazı sınırlılıkları vardır. İskemik inmede kan biyolojik belirteçlerinin tanı için tamamlayıcı bir araç olarak, prognoz tahmininde ve yeni tedavilerin izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir (98-100). Önceki çalışmalarda erken inme rekürensisi ve uzun dönem klinik sonuçlarda nöranal hasar, astroglial hasar, inflamatuvar medyatörler ve/veya trombotik/hemostatik proteinlerin önemli belirteçler olduğu gösterilmiştir (101,102).

İnme prognozunda ideal biyolojik belirteçler için önerilen kriterler:

- Klinik değişkenlere göre düzeltme yapıldıktan sonra klinik sonuçlarla istatistiksel olarak bağımsız bir ilişki içinde olmalı,
- Uygulanan klinik modelin ayırt etme özelliğini geliştirmeli,
- İnme sonuçlarını tahmin etmede, klinik olarak ilişkili eşikler etrafında kötü sonuçlar için hastaları düşük veya yüksek riskli olarak sınıflandırabilmelidir (103).

Bugüne kadar birçoğu incelenmiş olmasına rağmen inme sonuçlarının tahmin edilmesinde klinik olarak kullanışlı olduğu gösterilebilen bir belirteç bulunamamıştır. Bunun muhtemel nedeni değişik zamanlarda örnek alınarak yapılmış olan vaka-kontrol çalışmalarında tek bir kan belirtecini incelenmesidir. Çok sayıda belirtecin incelendiği çalışmalarda inme tanısı veya prognozunda tek bir belirtecin sınırlılığı ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Yüksek CRP, fibrinojen ve/veya D-dimer düzeylerinin kötü klinik sonuçlar ve ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur.

İnmeden 6 saat sonra plazma h-FABP seviyelerinin erken nörolojik şiddet (10. gündeki NIHSS skoru) ve uzun dönem sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum h-FABP ve inme sonuçları arasındaki ilişkinin kesin mekanizması net olarak bilinmemektedir. Muhtemel açıklamalardan birisi h-FABP'nin serebral iskemi sonrasında beyinden salınmasıdır. Proteomik analizlerde (proteinlerin ayırımı ve sonra bu proteinlerin tanımlanması) serebrospinal sıvıdaki h-FABP seviyelerinin ölen inme hastalarında arttığı görülmüştür. Biz de çalışmamızda infarkt volümü ve h-FBAP arasında anlamlı bir korelasyon saptadık. Ayrıca kan h-FBAP seviyelerindeki artış kötü prognozu yansıtan nöronal hasarla ilişkili akut kardiyovasküler disfonksiyonu da yansıtıyor olabilir (105). Biz kan h-FBAP seviyelerindeki artışın kaynağının belirlenmesini ayrı bir çalışma konusu olarak öneriyoruz.

Wunderlich MT ve ark. 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada akut iskemik inmede b-FABP ve h-FBAP'ın beyin ve kalp alt tiplerini analiz etmişler ve bunların beyin hasarındaki nörobiyokimyasal belirteç olarak değerini incelemişlerdir. Bu çalışmada iskemik inme nedeni ile hastaneye ilk 6 saat içinde gelen 42 hastadan 12., 18., 24., 48., 72., 96. ve 120. saatlerde venöz kan alınmış, görüntülemelerdeki lezyon topografileri değerlendirilerek infarkt volümleri hesaplanmıştır. NIHSS, nörolojik

defisitler, modifiye Rankin skalası ile inmeden 3 ay sonraki fonksiyonel sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmada inme sonrasında h-FABP ve b-FABP değerlerinin 2.-3. saatte pik yaptığı ve son ölçüm olan 120. saate kadar yüksek seviyede kaldıkları görülmüştür. B-FABP'nin tersine erken dönemde h-FABP seviyeleri nörolojik defisitler ve fonksiyonel sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek h-FABP seviyelerinin BT'de görülen büyük enfarkt alanları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma akut iskemik inme sonrasında serum b-FABP ve h-FABP'nin erken dönemde yükseldiğini gösteren ilk literatür çalışmasıdır. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda özellikle h-FABP'nin inmenin klinik şiddeti ve beyin hasarı için erken dönem belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (93).

Çalışmamızda da yukarıdaki çalışmaya benzer sonuçlar bulunmuştur. Biz iskemik ve hemorajik inmeli hastaların h-FABP düzeyleri ile enfarkt veya hemoraji volümleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Çalışmamızın yukarıdaki çalışmadan en önemli farkı h-FABP düzeylerinin seri ölçümlerinin yapılmamış olmasıdır.

Herrisson ve ark. 41 hastada (31 iskemik inme, 10 intraserebral inme) inmeden sonra 4,5 saat içinde topladıkları serum örneklerinde iskemik modifiye albümin (IMA) ve h-FABP seviyelerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada iskemik ve hemorajik inme hasta grupları arasında başlangıç IMA ve h-FABP seviyeleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yine hastaların kabulünde biyomarker seviyeleri ile NIHSS veya inme volümü arasında korelasyon bulunamamıştır. Çalışmanın sonucunda IMA ve h-FABP seviyelerinin akut inmede prognostik bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır (106). Bizim çalışmamızda hem iskemik ve hem de hemorajik inme hastalarında kontrol grubuna göre h-FABP seviyeleri yüksek bulundu. Ancak inme tipinin saptanmasında h-FABP seviyelerinin belirleyici olmadığı görüldü. Sonuçlarımız bu açıdan yukarıdaki çalışmayı desteklemektedir.

An SA ve ark. multiple kan belirteçlerinin kombinasyonu ile iskemik inme klinik tanı yeteneğinin arttırabileceğini önermiştir. İnmenin ortaya çıkmasından sonra 6-24 saat içinde nöranal belirteç (NSE; nöron spesifik enolaz, VSNL-1; visinin benzeri protein-1, h-FABP ve Ngb; nöroglobin), astrogliyal belirteç (S100 ve GFAP; glial fibriler asidik protein), inflamatuvar belirteç (IL-6; interleukin-6 ve TNF-alfa; tümör nekrozis faktör alfa), kan beyin bariyer belirteçi (MMP-9; matriks metalloproteinaz-9) ve

hemostatik belirteçlerinin (PAI-1; plazminojen aktivatör inhibitör-1) kan seviyelerini ölçmüşlerdir. Tek değişkenli analizlerde IL-6, S100B, MMP-9, h-FBAP ve PAI-1 seviyelerinde akut yükselme olmasına rağmen çok değişkenli analizlerde sadece IL-6, S100B ve MMP-9 iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur (107).

Son dönemde Xiong ve ark. hemorajiyi iskemik inmeden ayırmak için glial fibriler asidik proteininin (GFAP) kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada semptomların ortaya çıkmasından sonraki 2-6 saat içinde başvuran inmeli hastaların serum GFAP düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya 43 intraserebral hemoraji, 65 iskemik inme hastası dahil edilmiştir. İntraserebral kanama grubundaki GFAP düzeyi iskemik inme grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. İntraserebral kanama grubunda GFAP ile NIHSS ve hemoraji volümü arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken, iskemik inme grubunda böyle bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda GFAP testinin kısa dönem fonksiyonel sonuçların tahmininde ve iskemik inmenin intraserebral kanamadan ayrılmasında umut veren bir test olduğu sonucuna varılmıştır (108). Çalışmamız bu çalışmaya benzetmekle birlikte, bizim çalışmamızda sonuç olarak iskemik ve hemorajik inme grupları arasında h-FABP düzeyleri, NIHSS skorları ve inme volümleri bakımından farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle h-FABP düzeylerinin iskemik ve hemorajik inmenin prognozu açısından değerli, ancak bu iki grubun ayırımı için yeterli bir belirteç olmadığını düşünerek, çalışmamıza GFAP'ın da dahil edilerek yeni bir çalışma planlanmasını öneriyoruz.

Wunderlich ve ark. h-FABP'ın beyin hasarını gösteren hızlı bir belirteç olduğunu; özellikle iskemik inmenin klinik ağırlığı belirleyebileceğini ve inmenin başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde en yüksek değerlere ulaştığını bildirmişlerdir (93). Pelsers ve ark. hafif travmatik beyin hasarı olan 130 hastada ve bilateral elektrokonvülsiyon yapılan 14 hastada serum h-FABP ve b-FABP seviyeleri ile S100B ve nöron spesifik enolaz düzeylerini ölçmüşler ve hafif beyin hasarı olan hastaların %70'inde h-FABP düzeylerinde, %68'inde de b-FABP düzeylerinde artış saptamışlardır. Buna karşılık S100B düzeyleri hastaların %45'inde, nöron spesifik enolaz düzeyi ise hastaların %51'inde artış göstermiştir. Bu çalışmanın sonucunda hafif travmatik beyin hasarı olan hastalarda ve bilateral elektrokonvülsiyon yapılan hastalarda serum h-FABP ve b-FABP'ın hafif beyin hasarını göstermede S100B ve nöron spesifik enolaz'a göre daha sensitif olduğu belirtilmiştir (94). Bizim çalışmamızı destekler

şekilde; Zanier ve ark. 2008 subaraknoid kanamadan sonra serebrospinal sıvıda h-FABP düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir (95). Zimmerman-Ivol ve ark. iskemik ve hemorajik inmelere sonra serum h-FABP düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir (96). Yılman ve ark. acil serviste SAK tanısı alan 46 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 20 sağlıklı erişkin ile yaptıkları çalışmada hastaların serum h-FABP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (97).

Spontan intraserebral kanama (İSK) inmenin en tahrip edici formu olarak kabul edilmektedir (109). Buna rağmen kabul edilmiş etkili bir tedavisi yoktur. Bunun muhtemel nedenlerinden biri erken dönemde bozulmayı hangi faktörlerin etkilediğinin tam olarak bilinmemesi ve bu nedenle klinik çalışmalarda önemli faktörlerin kontrolünün ve uygun hasar mekanizmalarının hedeflenememesidir (110). İSK sonrası erken nörolojik bozulma ile ilişkili faktörlerin tanımlanması ve kötü prognozla ilişkili belirteç düzeyleri prognozun belirlenmesinde önemlidir. İntraserebral kanama volümü ile prognoz arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Son dönemde yapılan bir çalışmada hastaların hastaneye kabulündeki hemoraji volümünde 1 mm'lik artışın nörolojik bozulma riskinde %37 artışa neden olduğu bildirilmiştir (111).

Birçok çalışmada akut dönemde hematoma bir süre için büyümeye devam ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle akut dönemdeki hematoma büyümesinin nörolojik fonksiyonlardaki bozulma için en önemli klinik risk faktörü olduğu yaygın bir şekilde kabul görmüştür. Buna rağmen bazı yazarlar hastaneye kabul sırasındaki İSK hasar büyüklüğünün klinik sonuçlar açısından İSK progresinden daha çok belirleyici olduğunu ifade etmektedir. İnme sonrası İSK'nin ilerleme gösterdiği ve bu ilerlemenin beyin dokusunda hasara ve daha büyük hematoma'ya yol açtığı söylenebilir (112,113). Biz de çalışmamızda hemorajik inmesi olan hastaların inme volümleri ile h-FABP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Ayrıca bu grup hastalardan ölenler ile sağ kalanların serum h-FABP düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı. Bu nedenle h-FABP'nin prognozu belirlede yardımcı bir belirteç olabileceğini söyleyebiliriz.

Rosenberg ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada, hastanede yatışının 8. gününde NIHSS skoru en az 8 olan 66 hastada BT ile infarkt volümünü hesaplamışlardır ve bunun 3. aydaki hastaların klinik sonuçları üzerine etkilerini

araştırmışlardır. Bizim bulgularımızı destekler şekilde; bu çalışmada da infarkt volümü daha büyük olan hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu ve bu ilişkinin yaş ve yaşam desteği sağlanıp sağlanmamasından bağımsız olduğu bildirilmiştir (114). Kasım ve ark.'nın 127 hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada ise NIHSS skoru ile birlikte infarkt volumünün de dahil olduğu bazı BT parametrelerinin birlikte kullanımının prognozu belirlemede tek başına NIHSS skoruna göre daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (115). Jordan ve ark. akut intrakranial kanaması olan 30 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, artmış kanama volümü 30 günlük takipte kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (116). Son dönemde yayınlanan bir derlemede de intrakranial kanaması olan hastalarda en önemli prognostik faktörler; bilinç bulanıklığının düzeyi, lokasyon, volüm ve kanamanın ventriküllere uzanımı olarak bildirilmiştir (117).

H-FABP düzeylerinin prognoz üzerine etkisi ile ilgili olarak son dönemde Park ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 111 akut iskemik inme hastası ve 127 kontrol vakası dahil edilmiş ve vakaların h-FABP ve S100B düzeyleri inmenin ilk 24 saat içinde ölçülmüş ve her iki belirteç de kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu belirteçler başlangıç NIHSS skoru ile korele bulunmuş ve kötü prognozlu hastalarda bu belirteçlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır (118).

Çalışmadaki amaçlarımızdan birisi de hemorajik ve iskemik inmenin akut döneminde acil servise kabul edilen hastalarda, serum h-FABP düzeylerinin hemorajik inmede mi yoksa iskemik inmede mi daha önemli bir prognostik belirteç olup olmadığını incelemektir. Elde ettiğimiz bulgulara göre hem iskemik hem de hemorajik inme nedeni ile hastanede yattığı süre içerisinde ölen hastaların acil servise kabuldeki h-FABP düzeyleri yüksekti. Bu bulgu akut inmeli hastalarda ister hemorajik ister iskemik olsun h-FABP düzeylerinin kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda uzun dönem prognostik değerlendirme ve takip yapılmamıştır. Ancak hastanede takip sırasında hastane mortalitesi yönünden hastalar takip edilmişlerdir. Bu bulgulara göre h-FABP düzeyleri tüm inmeli hastalarda özellikle kısa dönem prognoz değerlendirilmesi için önemli olabilir. İnmeli hastalarda h-FABP düzeylerinin prognoz değerlendirilmesinde kullanılabilişliğini araştıran diğer çalışmalar da bu görüşü destekler yöndedir. Yüksek serum h-FABP düzeyleri, beyin hasarının derecesini gösteren önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle sadece

inmelerde değil kafa travması ve nöronal hasara yol açan diğer beyin hastalıklarında da prognoz değerlendirmede kullanılabilecek bir belirteç olabilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardı. Çalışmada h-FABP düzeylerinin seri ölçümleri yapılmadı. H-FABP düzeyleri beyinde gelişen patolojik olay sonrası 3. saatte kanda pik yaptığı halde, biz klinik belirtiler başladıktan sonraki ilk 24 saat içinde acil servise kabul edilen hastaları çalışmamıza dahil ettik. Bu durum sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca hastalar sadece hastanede yattıkları süre içerisinde mortalite ve prognoz yönünden takip edildiler. Hastaların hastaneden taburcu olduktan sonraki uzun dönem sağ kalım yönünden ve uzun dönem sekel yönünden takipleri yapılamadı. Çalışmamızın örneklem sayısı azdı.

5- SONUÇ ve ÖNERİLER

Elde ettiğimiz bulgular ışığında; akut inme semptomları ile acil servise başvuran hastalarda serum h-FABP düzeyleri iskemik ve hemorajik inme tanısını desteklemek için kullanılabilecek bir belirteç olabilir. H-FABP düzeyleri İskemik ve hemorajik inmenin erken ayırıcı tanısında yol gösterici değildir. Serum h-FABP düzeyleri hem iskemik hem de hemorajik inmenin erken döneminde beyin hasarının bir sonucu olarak yükselmektedir. Akut inmeli hastalarda ilk 24 saat içerisinde bakılan yüksek serum h-FABP düzeyleri yüksek hastane mortalitesini gösteren önemli bir belirteçtir.

Pratikte acil servise kabul edilen akut inmeli hastalarda h-FABP düzeyi yüksek bulunursa, bu hastalar yoğun bakımda yakın takip ve tedavilerinin yapılması gerekliliği açısından değerlendirilmelidir. Serum h-FABP düzeyleri ile birlikte NIHSS gibi bazı klinik değerlendirme parametreleri kısa dönem prognostik değerlendirmede önemli yönlendirici araçlardır. H-FABP düzeylerinin inmenin prognozunu değerlendirmedeki yeri konusunda daha net bilgiler elde edebilmek için, fonksiyonel sekelleri de saptayabilecek daha uzun takip süresi ve daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2014;9(1):6-18.
2. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM: Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004;61:346-50.1
3. Counsell C, Dennis M, McDowall M: Predicting functional outcome in acute stroke: comparison of a simple six variable model with other predictive systems and informal clinical prediction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:401-405.
4. Ottawa (ON): Appropriateness of CT Imaging to Support the Diagnosis of Stroke: A Review of the Clinical Evidence. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 Nov 22.
5. Welsh P, Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ: Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:247-53.
6. Kang DW, Yoo SH, Chun S, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:1653-8.
7. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008;7:489–503.
8. Liao J, Chan CP, Cheung Y, et al. Human hearttype fatty acid-binding protein for on-site diagnosis of early acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2009;133:420–3.
9. Herisson F, Delaroche O, Auffray-Calvier E, Duport B, Guillon B. Ischemia modified albumin and heart fatty acid-binding protein: could early ischemic cardiac biomarkers be used in acute stroke management? *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases* 2010;19:279–82.
10. Akpınar O, Geyik S, Acikalin A, Karakan Y, Tiryaki O. H-FABP in the early diagnosis of stroke. *Journal of Neurology* 2009;256:1922–3.
11. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-172.
12. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol* 1988; 41, 105-14.
13. Demirkaya Ş, Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 15-27.*
14. Orbist WD, Thompson HK Jr, Wang HS, Wilkinson WE. Regional cerebral blood flow estimated by 133- Xenon inhalation. *Stroke* 1975; 6:245.
15. Bougousslavsky J, Regli F, Besson G, Pinho e Melo T, Nater B. Early clinical diagnosis of stroke subtypes. *Cerebrovascular Disease* 1993; 3:39-44.
16. Salford LG, Plum F, Berierley JB. Graded hypoxia-oligemia in rat brain. II. Neuropathological alterations and their implications. *Arch Neurol* 1973;29:234.
17. Scott Kinlay Changes in Stroke Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Circulation*. 2011;124:494-6.
18. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması,(Hastalık Yüğü Final Raporu), Ankara 2004, pp 138-152. <http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/nbd/raporlar/hastalikyukuTR.pdf>.
19. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
20. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
21. Jose Biler, Betsy B. Love. Ischemic Cerebrovascular Disease in Walter G Bradley, Robert B Daroff, Gerald M Fenichel, C David Marsden, *Neurology Clinical Practice*. Third edition, Butterworth-Heinemann. Boston, 2000:1125-66.
22. Song S, Burgess RE, Kidwell CS. Racial difference by ischemic stroke subtypes: A comprehensive diagnostic approach. Hindawi Publishing Corporation *Stroke Research and Treatment* volume 2012.
23. Potter GM, Marlborough F J, Wardlaw JM. Wide Variation in Definition, Detection, and Description of Lacunar Lesions on Imaging. *Stroke* 2011; 42: 359- 66.
24. Behrouz R, Malek AR, Torbey MT. Small Vessel Cerebrovascular Disease: The Past, Present, and Future. Hindawi Publishing Corporation *Stroke Research and Treatment* Volume 2012

25. Longo-Mbenza B, LongokoloMashi M, Lelo Tshikwela M, et al. Relationship between Younger Age, Autoimmunity, Cardiometabolic Risk, Oxidative Stress, HAART, and Ischemic Stroke in Africans with HIV/AIDS. *Cardiol.* 2011;897908.
26. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-23.
27. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol.* 2012; 27(1):35-40.
28. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke.* 1996; 27: 373-80.
29. Sokol SI, Kapoor JR, Foody JM. Blood pressure reduction in the primary and secondary prevention of stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2006;4:155-60.
30. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358: 1887-98.
31. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
32. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
33. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 492-501.
34. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31: 2369-429.
35. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994; 89: 635-41.
36. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:1583-633.
37. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
38. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(suppl 1): i19-i24.
39. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2003; 34: 623-31.
40. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
41. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288: 1882-8.
42. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002; 33: 230-6.
43. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 860-869.
44. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001; 161: 695-700.
45. Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the Physicians' Health Study. *Clin Chem* 2004; 50: 1364-71.
46. Cucchiara BL, Messe SR, Taylor RA, et al. Is the ABCD score useful for risk stratification of patients with acute transient ischemic attack? *Stroke.* 2006;37:1710-4.

47. Stephen G. Waxman. *Correlative Neuroanatomy*. Lange Medical Books; 1999. p.168-172.
48. Song S, Burgess RE, Kidwell CS. Racial difference by ischemic stroke subtypes: A comprehensive diagnostic approach. Hindawi Publishing Corporation *Stroke Research and Treatment* volume 2013.
49. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:483–95.
50. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MUST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1998; 346: 1509-14.
51. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *AJNR* 2009; 30: 649-61.
52. The National Institute of Neurological Disorders rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
53. Wardlaw J, Berge E, del Zoppo G, and Yamaguchi T. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2004; 35: 2914-5.
54. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
55. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317–29.
56. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
57. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
58. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–9.
59. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, et al. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 397–404.
60. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508–17.
61. Veznedaroglu E, Levy E. Endovascular management of acute symptomatic intracranial arterial occlusion. *Neurosurgery* 2006; 59: S3-242-50.
62. Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S: Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke* 2004; 35:106–8.
63. Saver J, Eckstein M, Stratton S, et al. Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium (FAST-MAG) Phase 3 Trial. International Stroke Conference. Honolulu, Hawaii, 2013.
64. 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* 2007;61:533–43.
65. Burton KR, Perlis N, Aviv RI, et al. Systematic review, critical appraisal, and analysis of the quality of economic evaluations in stroke imaging. *Stroke* 2014;45(3):807-14.
66. Kohrman M, Schellinger PD. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging. *Radiology* 2009;251:627–33.
67. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331–45.
68. Schulz UG, Briley D, Meagher T, Molyneux A, Rothwell PM. Diffusion-weighted MRI in 300 patients presenting late with subacute transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2004; 35:2459–65.
69. Coutts SB, Hill MD, Simon JE, Sohn CH, Scott JN, Demchuk AM. Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology* 2005;65:513–7.
70. Kalafut M, Schrager DL, Saver JL, Starkman S. Detection of early CT signs of >1/3 middle cerebral artery infarctions: interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke* 2000;31: 1667–71.
71. González RG. Current state of acute stroke imaging. *Stroke* 2013;44(11):3260-4.

72. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008;101:51–7.
73. Elkind MS, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of recurrent stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:42–50.
74. Chen S, Li N, Deb-Chatterji M, et al. Asymmetric dimethylarginine as marker and mediator in ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2012;13(12):15983-6004
75. .Pikula A, Böger RH, Beiser AS, et al. Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury: Framingham offspring study. *Stroke* 2009;40:2959-64..
76. Gur-Wahnon D, Mizrachi T, Maaravi-Pinto FY, et al. The plasminogen activator system: involvement in central nervous system inflammation and a potential site for therapeutic intervention. *J Neuroinflammation* 2013;10:124.
77. Vukasovic I, Tesija-Kuna A, Topic E, Supanc V, Demarin V, Petrovic M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in different acute stroke subtypes. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:428–34.
78. Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G, et al. Serum S-100 β as a possible marker of blood–brain barrier disruption. *Brain Res* 2002;940:102–4.
79. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, et al. Serum S100 β : a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 2003;97:2806-13.
80. Beer C, Blacker D, Bynevelt M, Hankey GJ, Puddey IB. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *J Neuroinflammation* 2010;7:71-5
81. Foerch C, Singer O, Neumann-Haefelin T, Raabe A, Sitzer M. Utility of serum GFAP in monitoring acute MCA territorial infarction. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:45.
82. Lescuyer P, Allard L, Zimmermann-Ivol CG, et al. Identification of post-mortem cerebrospinal fluid proteins as potential biomarkers of ischemia and neurodegeneration. *Proteomics* 2004; 4:2234–41.
83. Allard L, Burkhard PR, Lescuyer P, et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem* 2005;51:2043–51.
84. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961:148-52.
85. Offner GD, Brecher P, Sawlisch WB, Costello CE, Troxler RF. Characterization and amino acid sequence of a fatty acid-binding protein from human heart. *Biochem J* 1988;252:191-8.
86. Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem* 2006;52:19-29.
87. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99:96-104.
88. Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2061-7.
89. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224-9.
90. Kaczyńska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006;371:117-23.
91. Lankeit M, Dellas C, Panzenböck A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:1024-9.
92. Glatz JF, van der Vusse GJ, Simoons ML, et al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1998;272:87-92.
93. Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M, et al. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J Neurol* 2005;252:718–24.
94. Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D, et al. Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain: Tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem* 2004; 50:1568–75.
95. Zanier ER, Longhi L, Fiorini M. Increased levels of CSF heart-type fatty acid-binding protein and tau protein after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008;102:339-43.
96. Zimmermann-Ivol CG, Burkhard PR, Le Floch-Rohr J, Allard L, Hochstrasser DF, Sanchez JC. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: A pilot study. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3:66–72.

97. Yilman M, Cokluk C, Baydin A, et al. Is there a relationship between serum heart- type fatty acid binding protein level and clinical severity in patients with subarachnoid hemorrhage? *Turk Neurosurg.* 2012;2:695-700.
98. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, et al. Blood biomarkers for the diagnosis of acute cerebrovascular diseases: a prospective cohort study. *Cerebrovascul Dis* 2011; 32:141-147.
99. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, et al. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43:86-91.
100. Ehrenreich H, Kastner A, Weissborn K, et al. Circulating damage marker profiles support a neuroprotective effect of erythropoietin in ischemic stroke patients. *Mol Med* 2011; 17:1306-10.
101. Welsh P, Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:247-53.
102. Kang DW, Yoo SH, Chun S, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40:1653-58.
103. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 380-9.
104. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Rummel KS, Jauch EC. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke* 2009, 40:77-85.
105. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005; 112:3314-3319.
106. Herisson F, Delaroche O, Auffray-Calvier E, Duport BD, Guillon B. Ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein: could early ischemic cardiac biomarkers be used in acute stroke management? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:279-82.
107. An SA, Kim J, Kim OJ, et al. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke. *Clin Biochem* 2013;46:710-5.
108. Xiong L, Yang Y, Zhang M, Xu W. The use of serum glial fibrillary acidic protein test as a promising tool for intracerebral hemorrhage diagnosis in Chinese patients and prediction of the short-term functional outcomes. *Neurol Sci.* 2015 Jul 21.
109. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368: 2355–2365.
110. Tuhim S. Intracerebral hemorrhage—improving outcome by reducing volume? *N Engl J Med* 2008;358: 2174–76.
111. Specogna AV, Turin TC, Patten SB, Hill MD. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(5):96743.
112. Morgenstern LB, Hemphill JC III, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41: 2108–29.
113. Bruce SS, Appelboom G, Piazza M, et al. A Comparative Evaluation of Existing Grading Scales in Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15:498-505.
114. Rosenberg NF, Liebling SM, Kosteva AR, Maas MB, Prabhakaran S, Naidech AM. Infarct volume predicts delayed recovery in patients with subarachnoid hemorrhage and severe neurological deficits. *Neurocrit Care* 2013;19:293-8.
115. Kasim KA, Brizzi M, Petersson J, Buchwald F, Sundgren PC. Combined clinical and radiological prognostic model in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Belg* 2010 ;110 :239-45
116. Jordan LC, Kleinman JT, Hillis AE. Intracerebral hemorrhage volume predicts poor neurologic outcome in children. *Stroke* 2009;40:1666-71.
117. Godoy DA, Piñero GR, Koller P, Masotti L, Di Napoli M. Steps to consider in the approach and management of critically ill patient with spontaneous intracerebral hemorrhage. *World J Crit Care Med* 2015;4:213-29.
118. Park SY, Kim MH, Kim OJ, et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of long-term clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:405-10.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**Akut inme tanısı alan hastalarda kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (h-FABP)
düzeylerinin nörolojik skorlama sistemleri ve doku inme volümleri ile
karşılaştırılması**

Dr Ferda ÇAĞLAYAN

**Acil Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2015**

Amaç: İnme ile başvuran hastalarda tanıda, prognozun belirlenmesinde ya da tedavinin monitörize edilmesinde kullanılabilecek belirteçlere ihtiyaç vardır. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (Heart-type fatty acid binding protein (h-FABP)) küçük bir sitoplazmik proteindir ve yağ asidi metabolizmasında yağ asidlerinin oksidasyonunda rol alır. Özellikle iskemik inmede serum h-FABP düzeylerinin bir belirteç olarak kullanımı ile ilgili son dönemde çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı acil servise inme ile başvuran hastalarda prospektif olarak ölçülen serum h-FABP düzeylerinin nörolojik skorlama sistemleri ve inme volümleri ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ekim 2014 - Şubat 2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran ve inme tanısı alan 105 hasta dahil edildi. Ayrıca, benzer yaş grubunda, bilinen başka ek hastalığı olmayan 60 kişi de kontrol grubu olarak alındı. Hastaların demografik özellikleri, şikayetleri, biyokimyasal değerleri ve h-FABP düzeyleri kaydedildi. Ayrıca tüm hastaların radyolojik görüntülerinden inme volümleri hesaplandı.

Bulgular: Kontrol grubu ortalama h-FABP düzeyleri 2519.58 ± 3423.67 ng/ml, hasta grubunda ise 5954.71 ± 6108.92 ng/ml olarak saptandı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.001$). İskemik inmesi olan hastaların 17 tanesi, hemorajik inmesi olanların ise 6 tanesi öldü. İskemik inmesi olan hasta grubunda ölen hastaların ortalama h-FABP düzeyleri sağ kalan hastaların h-FABP düzeyleri ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 9702.64 ± 8196.67 ve 5038.97 ± 4733.16 ng/ml) anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.03$). Hemorajik inmesi olan hasta grubunda ölen hastaların ortalama h-FABP düzeyleri sağ kalan hastalarinkine ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 10178.63 ± 9009.86 ng/ml ve 4721.43 ± 4079.80 ng/ml) yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.01$). Hemorajik inmesi olan hastaların beyin tomografisindeki ortalama inme volümleri 39.78 ± 57.69 iken iskemik inmesi olan hastaların MR'deki ortalama stroke volümü 49.63 ± 73.69 olarak belirlendi ($p=0.52$). Hem hemorajik hem de iskemik inmesi olan hastaların inme volümleri ile h-FABP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0.027$, $t=0.51$ ve $p=0.008$, $t=0.27$).

Sonuç: Akut inme semptomları ile acil servise ilk 24 saat içinde başvuran hastalarda yüksek serum h-FABP düzeyleri iskemik ve hemorajik inme tanısını destekleyen, ayrıca yatış yapılarak takip edilen bu hasta gruplarında hastane mortalitesini gösteren önemli bir belirteç olabilir.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme; Hemorajik inme; h-FABP; prognoz

SUMMARY

Comparison of heart type fatty acid binding protein (h-FABP) levels with neurologic scoring systems and tissue stroke volumes among patients diagnosed with acute stroke

Aim: New markers are required in diagnosis, evaluation of prognosis and monitorization of treatment among stroke patients. Heart-type fatty acid binding protein (h-FABP) is a small cytoplasmic protein that plays a role in fatty acid oxidation. There are some studies reporting that h-FABP levels may be used as a biomarker in especially ischemic stroke. The aim of this study was to determine the association of h-FABP levels with neurologic scoring systems and stroke volumes among stroke patients

Material and Method: Totally 105 patients, admitted to the Selçuk University Medical School Hospital, Emergency Medicine Department with the stroke complaints for less than 24 hours and diagnosed with stroke were included in this study. Moreover, 60 age and gender matched healthy cases were also included as control group. Demographic data, complaints, biochemical values and h-FABP levels of all patients are recorded; radiologically stroke volumes are computed for all patients.

Results: The mean h-FABP levels of patients and control cases were 5954.71 ± 6108.92 ng/ml and 2519.58 ± 3423.67 ng/ml, respectively and the difference was statistically significant ($p=0.001$). Seventeen of cases with ischemic stroke and 6 of hemorrhagic stroke cases were expired. In comparison of mean h-FABP levels of living and expired ischemic stroke cases (respectively, 9702.64 ± 8196.67 and 5038.97 ± 4733.16 ng/ml; $p=0.03$) the difference was statistically significant. Similarly, in comparison of mean h-FABP levels of living and expired hemorrhagic stroke cases (respectively 10178.63 ± 9009.86 ng/ml and 4721.43 ± 4079.80 ng/ml; $p=0.01$) the difference was statistically significant. The mean stroke volume of patients with hemorrhagic stroke in computed tomography was 39.78 ± 57.69 and the mean stroke volume of patients with ischemic stroke in magnetic resonance was 49.63 ± 73.69 ($p=0.52$). There was a statistically significant correlation between stroke volume and h-FABP levels of both hemorrhagic and ischemic stroke patients (respectively, ($p:0.027$, $t:0.51$) and ($p:0.008$, $t:0.27$)).

Conclusion: High serum h-FABP levels may be used as a marker supporting the diagnosis of hemorrhagic and ischemic stroke in patients admitted to the emergency department with stroke complaints in first 24 hours of complaints. Moreover, it may be an important marker showing in-hospital mortality among hospitalized patients with acute stroke.

Key words: Ischemic stroke; Hemorrhagic stroke; h-FABP; prognosis

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2014/16

Toplantı Tarihi : 23.09.2014

Karar Sayısı 2014/264 S.Ü. Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet AK'ın, "Akut Strok Tanısı Alan Hastalarda H-FABP Düzeyinin Nörolojik Skolama Sistemleri ve Strok Doku Volümleri ile karşılaştırılması" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 16.09.2014 tarihli dilekçesi ve ekleri görüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof. Dr. Ahmet AK'ın, "Akut Strok Tanısı Alan Hastalarda H-FABP Düzeyinin Nörolojik Skolama Sistemleri ve Strok Doku Volümleri ile karşılaştırılması" adlı araştırmanın kabulüne oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
23/09/2014
M. İsmail KESKİ
Sekreterya

ÖZGEÇMİŞ

Karaman İli Ermenek İlçesi Kazancı Kasabası'nda doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ermenek'te tamamladım. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdim. 2011 yılında Acil Tıp Asistanlığı'na başladım.