



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

T.C.

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE SERUM MİDREGIONAL PRO
ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Oğuz SEÇKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Hasan KARA

KONYA, 2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT İSKEMİK İNMEDE SERUM MİDREGIONAL PRO
ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Oğuz SEÇKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Hasan KARA

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 20122008 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA, 2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Öğrenciliğim ve daha sonra uzmanlık eğitimim boyunca içinde olmaktan gurur duyduğum Selçuk Üniversitesi Acil Tıp Kliniğimizin babacan tavırlı bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Ak'a, güleryüzü ve her daim olan pozitif enerjisi ile bize destek olan hocam Sayın Prof. Dr. Ayşegül Bayır'a, engin bilgisi ile bize her konuda destek olmasının yanı sıra, güven ve sevgisini daima hissettiğim ve başım sıkıştığında gölgesinde serinlediğim bir çınar olan değerli hocam Doç. Dr. Hasan Kara'ya, beraber acı tatlı günler geçirdiğimiz ve her zaman birbirimize destek olduğumuz hekim arkadaşlarıma, biz hekimlerin en büyük yardımcısı olan hemşire ekibimize ve tüm Selçuk Üniversitesi Acil Tıp Ailesi'ne teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, fedakarlıklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim canım anneme, bir terör baskını sonrası daha ben bir bebekken aramızdan ayrılan babama, bir yetimin elinden tutup bu günlere gelmesinde pay sahibi olan Abdurrahman Ölçek'e teşekkür ederim.

İyi günde kötü günde yanımda olan, hayatın zorluklarını beraber göğüslediğimiz ve çok sevdiğim canım eşim Esra Seçkin'e, dünyaya geldiği günden bu yana hayatımıza renk katan ve bize hayat enerjisi veren canım oğlum Yağız Efe Seçkin'e teşekkür ederim.

Dr. Oğuz SEÇKİN

Konya – 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.İNME	4
2.1.1.İNMENİN TANIMI	4
2.1.2.İNME'DE EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3.İNME'DE RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.1.4.İNME'DE PATOFİZYOLOJİ	9
2.1.5.İNMEDE ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA	11
2.2.SEREBROVASKÜLER VE KAROTİS SİSTEM ANATOMİSİ	16
2.2.1.KAROTİS SİSTEM.....	18
2.2.2.VERTEBROBAZİLLER SİSTEM	21
2.3.TANI.....	22
2.3.1.KLİNİK VE FİZİK MUAYENE.....	22
2.3.2.LABORATUVAR TETKİKLERİ	25
2.3.3.GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	26
2.3.4.AYIRICI TANILAR	32
2.4.AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİSİ	32
2.4.1.REKANALİZASYON TEDAVİLERİ.....	34
2.5.İSKEMİK İNEMDE PROGNOZ	38
2.6.ADRENOMEDULLİN	40
2.6.1.ADM GEN VE PROTEİN YAPISI	40
2.6.2.ADM SENTEZ VE SEKRESYONU.....	41
2.6.3.ADM DOKU DAĞILIMI VE METABOLİZMASI	42
2.6.4.RESEPTÖR ETKİLEŞİMLERİ VE SİNYAL YOLAKLARI	42
2.6.5.ADM'NİN BİYOLOJİK ETKİLERİ	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1.ARAŞTIRMADA DIŞLAMA VE DAHİL ETME KRİTERLERİ	48
4.BULGULAR	49

5.TARTIŞMA VE SONUÇ	66
KAYNAKLAR	77
ÖZET.....	97
SUMMARY	98



SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACA:** Anterior Komminikan Arter
- ADC:** Apparent Diffusion Coefficient
- ADM:** Adrenomedullin
- AF:** Atrial Fibrilasyon
- AİSA:** Anterior İnferior Serebellar Arter
- AMBP-1:** Adrenomedullin Bağlayan Protein-1
- ASA:** Anterior Serebral Arter
- ASPECTS:** Alberta Stroke Program Early CT Score
- AUC:** Eğri Altında Kalan Alan
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- BTA:** Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
- cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat
- CGRP:** Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
- CI:** Güven Aralığı
- CLR:** Kalsitonin Reseptör Benzeri Reseptör
- DAG:** Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Yöntemi
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- DVT:** Derin Ven Trombozu
- ECASS:** European Cooperative Acute Stroke Study
- EKA:** Eksternal Karotis Arter
- EKG:** Elektrokardiyografi
- EKO:** Ekokardiyografi
- ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- GiA:** Geçici İskemik Atak
- GKS:** Glasgow Koma Skalası
- GPRC:** G Protein Bağlı Reseptör
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HT:** Hipertansiyon

İKA: İnternal Karotis Arter

İV: İntravenöz

LACI: Laküner Enfarktlar

MR-proADM: Midregional Pro Adrenomedullin

MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

Nb: Nabız

NIHSS: The National Institutes of Health Stroke Scale

OCSF: Oxfordshire Community Stroke Project

OSA: Orta Serebral Arter

PACI: Parsiyel Anterior Dolaşım Enfarktları

PİSA: Posterior İnferior Serebeller Arter

POCI: Posterior Dolaşım Enfarktları

RAMP: Reseptör Aktivitesini Modifiye Edici Protein

ROC: Receiver Operating Characteristic

rt-PA: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü

SVO: Serebrovasküler hastalık

TACI: Total Anterior Dolaşım Enfarktları

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

VLDL: Very Low Density Protein

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1: Görüntüleme Yöntemlerinde İzlenen Patofizyoloji (14)	3
Şekil 2.1: Serebral Vasküler Sulama Alanları.....	17
Şekil 2.2: Karotis Ve Vertebro-Baziller Sistem Anatomisi (96).....	18
Şekil 2.3: Glasgow Koma Skalası (110)	23
Şekil 2.4: The National Institutes Of Health Stroke Scale.....	24
Şekil 2.5: Sol MCA'nın Proksimal Segmentinde Hiperdens Damar Görüntüsü(131)28	
Şekil 2.6: ASPECTS'e Göre Bt Puanlama Şematik Gösterimi (125).....	29
Şekil 2.7: ASPECTS'e Göre Bt Puanlama Orjinal Gösterimi(125).....	30
Şekil 2.8: Adrenomedullinin Biyosentezi ve Posttranslasyonel Modifikasyonu (248)	41
Şekil 4.1: İskemik inme ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı.....	50
Şekil 4.2: Dakika nabız değerlerine göre hastaların dağılımı.	53
Şekil 4.3: Satürasyon değerlerine göre hastaların dağılımı.....	54
Şekil 4.4: NIHSS ve Stroke Alan değerlerinin karşılaştırılması	57
Şekil 4.5: MR-proADM ve Stroke Alanının karşılaştırılması	59
Şekil 4.6: MR-proADM ROC Eğrisi	61
Şekil 4.7: MR-proADM + Yaş ROC Eğrisi	62
Şekil 4.8: NIHSS ROC Eğrisi	63
Şekil 4.9: MR-proADM + NIHSS ROC Eğrisi.....	64
Şekil 4.10: MR-proADM + NIHSS + Yaş ROC Eğrisi	65

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: İnme Risk Faktörleri	6
Tablo 2.2: Serebrovasküler Hastalık Sınıflandırması	12
Tablo 2.3: Kardiyak İnme Sebepleri	15
Tablo 2.4: BT ve MRG Karşılaştırılması (125)	27
Tablo 2.5: İnmede Ayırıcı Tanılar	32
Tablo 2.6: İskemik İnme Yönetiminde Hedef Zamanlar	32
Tablo 2.7: İskemik İnmede Kötü Prognostik Faktörler	39
Tablo 4.1: İskemik inme ve kontrol grubunun ortalama yaş, GKS ve NIHSS değerleri	49
Tablo 4.2: İskemik inme grubunda cinsiyet dağılımı	51
Tablo 4.3: İskemik inme grubunda semptomların dağılımı	51
Tablo 4.4: İskemik inme grubunda özgeçmiş dağılımı	52
Tablo 4.5: Değişkenlerin MR-proADM ile istatistiksel olarak karşılaştırılması	54
Tablo 4.6: Semptom başlangıç sürelerine göre MR-proADM ilişkisinin incelenmesi	55
Tablo 4.7: NIHSS, Stroke Alanı ve MR-proADM'nin cinsiyet ile karşılaştırılması	56
Tablo 4.8: Teşhis göstergelerinin istatistiksel değerleri	60

1.GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar (SVO) dünya genelinde ve Türkiye’de giderek artış göstermektedir. Bu nedenle SVO tıp literatüründe giderek artan bir önem kazanmaktadır. Bu önem sağkalım süresinin uzaması, kalıcı sakatlık ve iş gücü kaybı ile alakalıdır. SVO nedenli şikayetleri olan hastalar acil servislere başvuruda ilk sıralarda yer almaktadırlar.(1) Tüm dünyada ölüm nedenlerini ele alacak olursak İskemik SVO; kalp damar hastalıkları, kanser ve solunum yolu hastalıkları ile beraber ilk sıralarda yer almaktadır. Ülkemizde ise iskemik SVO kanser ve solunum yolu hastalıklarını geride bırakarak ölüm nedenleri arasında ikinci sıraya yerleşmiştir.(2, 3) Bunun yanında yetişkinlerde ölüm ve sakatlığa en sık sebep olan nörolojik hastalık iskemik SVO’dur.(2) Ayrıca iskemik SVO; sağlık kuruluşuna başvuruların ve ülkelerin sağlık giderlerinin büyük bir bölümünü oluşturur.

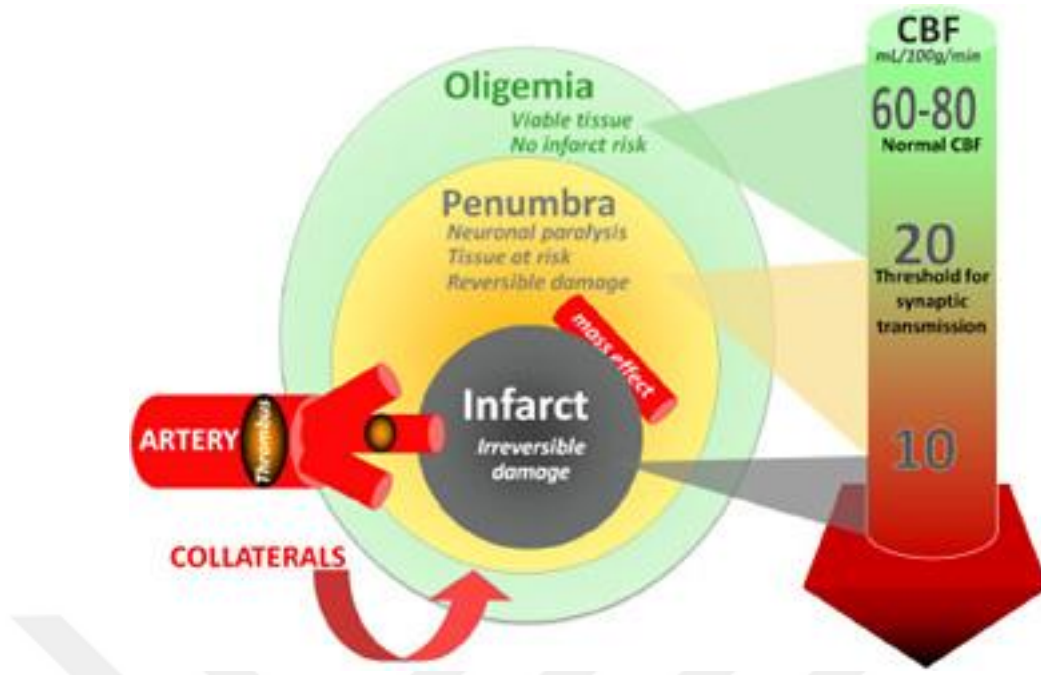
Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre iskemik SVO; damarsal sebep dışında tanı konulmuş başka bir sebep olmaksızın, ani başlayıp, bölgesel veya yaygın serebral bozulmaya sebep olan, 24 saat veya daha uzun süre devam edebileceği gibi ölüme de yol açabilen klinik bir süreçtir.(4) İskemik SVO tanısının konulabilmesi için iyi bir klinik değerlendirme ve bu değerlendirme ışığında ileri santral görüntüleme gerekir. Beyin bilgisayarlı tomografisi kanama ekartasyonu açısından kullanılan, kolay ulaşılabilen ve kontrendikasyonları sınırlı olan bir görüntüleme yöntemidir. Fakat manyetik rezonans için aynı şeyleri söylemek pek mümkün değildir. İskemik SVO hastalarının %40’ına kolay ulaşılabilen bir tetkik olmadığından ve/veya kontrendike olduğundan acil manyetik rezonans görüntüleme yapılamaz. İskemik SVO tanısının zamanında ve doğru bir şekilde konulması hastalığın tedavi strateji seçimi açısından önem arz etmektedir.

Klinik muayene bulgularını ölçülebilen hale getirmek için Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü’nün ortaya koymuş olduğu inme skalası kullanılmaktadır. (The National Institutes of Health Stroke Scale: NIHSS)(5) NIHSS iskemik SVO hastalarında nörolojik fonksiyonlara göre puanlar veren ve buna göre tanı ve prognoz hakkında fikir oluşturan uluslararası bir skaladır. Bu nörolojik fonksiyonların değerlendirilmesinde; bilinç düzeyi, motor işlev kaybı, duyu işlev kaybı, konuşamama gibi işlevler kullanılmaktadır. NIHSS hekimler tarafından 10 dakika gibi kısa bir sürede değerlendirilebilir. Bu değerlendirme sonucunda ortaya bir puan

skalası çıkartılır. Nörolojik durumu değerlendirecek olursak; 0 puan Normal/normale yakın muayene, 1-4 puan arası hafif inme, 5-14 puan arası orta şiddette inme, 15-20 puan arası orta-ağır inme ve >20 puan ise ağır inmedir. Prognozu değerlendirecek olursak; 0 ile 6 puan arası alan hasta grubu iyi prognoza sahiptir. 7 ile 15 puan alan hasta grubu orta derece prognoza sahiptir. 16 ile 42 puan alan hasta grubu ise kötü prognoza sahiptir.(6)

MR-proADM, adrenal bez ve vasküler endotel hücrelerinden salgılanan adrenomedullin molekülünün prekürsörüdür.(7, 8) Adrenomedullin, arteriyel hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve sepsiste düzeyi artan, peptid yapıda, vazodilatör ve hipotansif etkileri olan bir moleküldür.(9) MR-proADM konsantrasyonları, acil tıpta septik durumlar, solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni ve böbrek hastalığı ile ilgili olarak sık karşılaşılan ciddi patolojilerin varlığında artar.(9) Plazma MR-proADM seviyeleri iskemik inmede fonksiyonel sonuç tahminini ve başvuruda NIHSS'yi ve rekanalizasyon tedavisinin kullanılmasını iyileştirir.(10) MR-proADM, NIHSS'nin ayırt edici değerini artırarak, inme sonrası mortaliteyi ve fonksiyonel sonucu bağımsız olarak öngören prognostik bir belirteçtir.(10)

Görüntülemedeki son gelişmeler, iskemik süreci doğrudan görüntülememize izin vererek ve patofizyolojiyi daha iyi anlamamızı sağlayarak akut inmeye yaklaşımımızda devrim yaratmıştır. İskemik penumbranın patofizyolojisini artık bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans tabanlı perfüzyon görüntüleme teknikleriyle değerlendirilebiliyoruz. Görüntüleme, hem enfarktüs büyümesinin zaman sürecinde hem de spontan rekanalizasyonun ortaya çıkışında önemli bireysel farklılıkları belgelemiş ve yönetim kararlarının bireysel hale getirilmesi fikrini desteklemiştir.(11) Görüntüleme yöntemlerindeki anahtar patofizyolojik kavram, hipoperfüze dokunun üç operasyonel bölmeye ayrılmasıdır.(11) Bunlar: kaçınılmaz olarak ölecek doku (çekirdek), prensipte hayatta kalacak doku (oligaemi) ve/veya ölebilecek ya da hayatta kalabilecek dokudur (iskemik penumbra).(12, 13)



Şekil 1.1: Görüntüleme Yöntemlerinde İzlenen Patofizyoloji (14)

Penumbra: Serebral kan akışının dakikada yaklaşık 50 mL / 100 g olan normal ortalamasının dakikada 20 mL / 100 g'ın altına düşmesi sonucunda sinir fonksiyonunun bozulması ancak doku bütünlüğünün korunması olarak tanımlanır.(15)

Akut iskemik inme hastalarında görüntüleme cihazları ile yapılan tanısını doğrulayacak veya risk değerlendirmesinde yardımcı olacak ve erken evrede kullanılabilecek bir serum biyobelirtecine ihtiyaç vardır. Bu biyobelirteç hızlı, basit, düşük maliyetli, hasta yanında kullanılabilecek özelliklere sahip olmalı, hemolizden etkilenmemeli ve yarı ömrü dikkate alındığında acil ve yoğun bakım servislerinde, kolaylıkla uygulanabilmelidir. Bizim bu çalışmadaki amacımız MR-proADM'nin bu özelliklere sahip bir biyobelirteç olup olmadığını tespit etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İNME

2.1.1.İNMENİN TANIMI

İnme sosyo-ekonomik sonuçları sebebiyle önem arz eden bir hastalıktır. Bütünsel olarak bakacak olursak inmelerin %68'i iskemik inme, %32'si hemorajik inmedir.(16) DSÖ tarafından bu iki terim şu şekilde tanımlanmıştır:

Hemorajik inme terimi: Yalnızca damarsal bir patoloji sonucunda oluşan, travmatik bir süreç olmayan ve merkezi sinir sisteminde (MSS) patalojiye neden olan intrakraniyal kanama olarak tanımlanmıştır.(17)

İskemik İnme terimi; damarsal nedenler haricinde bulunabilen başka bir neden olmaksızın, ani beliren, focal ve/veya global serebral işlev kaybına neden olan, 24 saat ya da daha uzun süreli olabileceği gibi ölümle de sonuçlanabilen bir klinik durum olarak tanımlanmıştır.(17)

Bu tanıma bakacak olursak iskemik inmede damarsal patolojiler dışında bir neden ortaya koyulmamış olması gerekmektedir.

Tüm bu tanımlamaların yanında bir de geçici iskemik atak (GİA) tanımı yer almaktadır. Eski tarihli çalışmalarda, geçici iskemik atak; beyin yapısının bölgesel rahatsızlığı ya da retinal iskemi ve 1 saatten kısa süren semptomlarla seyreden ama infarktla ilgili bir göstergenin olmadığı kısa süreli bir fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktaydı.(18) Daha sonraki çalışmalarda ise GİA: şikayetleri bir günden kısa süren, bir beyin damar tıkanıklığı olarak tanımlandı. Bu tanımlama çoklu merkezlerde yapılan yeni çalışmalarda geçici iskemik atak tanısı alan hastalara çekilen difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans görüntülemelerde hastaların %30-50'sinde serebral enfarkt tespit edilmiş olmasına dayandırıldı.(19)

2.1.2.İNME'DE EPİDEMİYOLOJİ

İnmenin epidemiyolojisinde çoğu hastalıkta olduğu gibi hastaların yaşadığı coğrafi bölge ve hastalığın görüldüğü toplumların kendilerine has özellikleri (cinsiyet, yaş vb.) önem arz etmektedir. Epidemiyolojik olarak yapılan

araştırmalarda, hastalığın insidans ve prevelansı, mortalitesi ve inme tiplerinin görölme sıklığının değerlendirilmesi önemlidir.(20)

Tüm dünyada ölüm nedenlerini ele alacak olursak inme; kalp damar hastalıkları, kanser ve solunum yolu hastalıkları ile beraber ilk sıralarda yer almaktadır. İnme tüm dünyada sakat kalma ve iş gücü kaybının ilk sırada görülen nedenidir.(21) Ülkemizde sosyal güvenlik kurumunun 2008-2013 yılları arasındaki verileri baz alınarak yapılan bir çalışmada yaklaşık 400.000 kişinin inme sebebi ile öldüğü ve 1.5 milyon kişinin ise engelli kaldığı belirtilmiştir.(22) Tüm dünyayı baz alacak olursak ölüm sebebi olarak ilk sıralarda yer alan inme ülkemizde ise %25.2 oranı ile ikinci en sık ölüm sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır.(23) Son dönemde Amerika Birleşik Devletleri'nde inme nedenli hospitalizasyon ihtiyacı artış izlenirken, bu hastaların ölüm istatistiklerinin %12,7'den %7,6'ya azaldığı izlenmiştir.(24) İnme mortalitesinde izlenen azalmanın nedeni tedavi seçeneklerindeki ilerlemedir. İnme oranında artma izlenirken mortalite oranında azalma izlenmesi; engelli sayısında artışa ve işgücünde ileri derece kayıp olmasına sebep olur. Bu durum toplum ve sağlık sisteminde belirli bir yüke sebebiyet vermiştir.(25)

İnmenin epidemiyolojisinde ırk değişkenliğinin etkisinin de olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. ABD'de yıllık yeni tanı konulan inme sayısı ortalama 500.000'dir.(26) Bu sayı Çin'de ise ortalama 2,5 milyon olarak karşımıza çıkmaktadır.(27) Ülkemizde bu oranlara dair net bir veri bulunmamaktadır. 2010 yılında TÜİK tarafından yayınlanan sağlık araştırma verilerine göre; acil servis doktorları tarafından tanısı konulmuş inme sıklığı 15 yaş ve üstü erkeklerde %1,2, kadınlarda ise %1 olarak bildirilmiştir. Tüm yaş kategorileri baz alınacak olursa; kadınlardaki inme görölme sıklığı erkeklere oranla yüksek izlenmiştir.(28)

İnsidans tanımı; belirli bir bölgede bir yıl içerisinde tanısı konulan yeni hasta sayısıdır. Bu nedenle bu tanım inmenin epidemiyolojisinde önem arz etmektedir. İnme insidansı yaşın artması ile birlikte artış göstermektedir. Total inme insidansı 45 yaş altı nüfusta 1-3/10.000 kişi/yıl, 55 yaş üstü nüfusta 4.2-6.5/10.000 kişi/yıl, 75-84 yaş arasındaki nüfusta 120-200/10.000 kişi/yıl olarak tespit edilmiştir.(20)

Prevelans tanımı; belirli bir halk nüfusunda belilenmiş bir zaman aralığında görülen toplam hasta sayısıdır.(29) Amerika Birleşik devletlerin'de 18 yaş ve üstü

halk için inme prevalansı; beyaz ırkta % 2,3, siyah ırkta %3,4, Amerika yerli halkında %5,8 ve Asya kökenli halkta ise %2 olarak bildirilmiştir.(30, 31)

Şu an için elimizde olan veriler göz önüne alındığında inme nedenli ölüm hızının 2030 senesinde tahmini olarak %10,63 olacağı düşünülmektedir.(32) Elimizdeki girdiler dikkate alındığında toplum sağlığını koruma altına almak, bütçenin sağlık gider payını azaltmak, mortalite ve işgücü kayıplarını azaltmak için tedavinin en doğru ve en hızlı bir şekilde başlanması önerilmektedir.

2.1.3.İNME'DE RİSK FAKTÖRLERİ

İnme için belirlenen risk faktörleri koruyucu hekimlik açısından önemlidir. Bu risk faktörlerinin olması kişilerde mutlaka inme gelişeceği anlamını taşımamaktadır. Ancak bu riskin bireysel olarak arttığını ifade etmektedir. Bu nedenle bu risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve bu hasta grubuna erken müdahale edilmesi inmeyi önlemek açısından önem arz etmektedir. (33) Bu risk faktörleri değiştirilemez risk faktörleri ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak ikiye ayrılmaktadır.(34) Bu risk faktörleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: İnme Risk Faktörleri

İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması		
Değiştirilemez risk faktörleri	Kesinleşmiş Değiştirilebilir risk faktörleri	Kesinleşmemiş Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	Hipertansiyon	Metabolik sendrom
Cinsiyet	Diabetes mellitus	Alkol kullanımı
İrk	Kardiyovasküler hastalıklar	Hiperhomosisteinemi
Genetik	Dislipidemi	İlaç kullanımı ve bağımlılığı
	Sigara	Hiperkoagulabilite
	Asemptomatik karotis stenozu	Oral kontraseptif kullanımı
	Atrial fibrilasyon	İnflamasyon
	Orak hücreli anemi	Enfeksiyon
	Obezite	Migren
	Diyet ve beslenme alışkanlıkları	Yüksek Lipoprotein (Lp) a, yüksek Lp-(PLA2)
	Fiziksel Hareketsizlik	Uyku Apnesi
	Postmenapozal hormon tedavisi	

2.1.3.1.DEĞİŞTİRİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

Bu risk faktörlerine sahip olan hasta grubunun inme geçirme olasılığı yüksektir. Bu risk faktörleri değiştirilemediği için bu grup için alınacak tek önlem bu faktörlerin koruyucu tedavisini almak olacaktır.

- a. **Yaş:** Yaş ilerledikçe inme riskinde de artış izlenmektedir.(35) 55 yaş ve üzerinde her 10 yılda inme riski iki kat artış göstermektedir.(36)
- b. **Cinsiyet:** İnme erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha fazla oranda görülmektedir. Ancak 85 yaş üzerindeki kadınlarda yaşa bağlı inme oranı erkeklere göre daha fazladır. Tüm hepsini baz alacak olursak inmeye bağlı ölümler kadın hasta grubunda daha fazladır.(37) Hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı da kadınlarda inme riskini arttıran diğer faktörlerdir.(38)
- c. **İrk:** Siyah ırkta, Çin ve Japon toplumlarında inme oranı, beyaz ırka oranla daha yüksek izlenmiştir.(39)
- d. **Aile Öyküsü ve Genetik:** Genetik bağı olan yakın aile bireylerinde inme soygeçmişi olması kişinin inme risk oranını arttırdığı gösterilmiştir.(36, 40) İkiz bireyler üzerinde yapılan bir çalışma tek yumurta ikizlerinde inme riskinin çift yumurta ikizlerine göre 5 kat yüksek olduğunu ortaya koymuştur.(41) Koagülasyon bozukluğu yaratan çoğu hastalığın genetik geçişe sahip olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin Faktör V Leiden mutasyonu, protein S ve C eksiklikleri genetik olarak kalıtılmakta ve venöz tromboz riski oranını arttırmaktadır.(36, 42) İnme üzerine yapılan genetik çalışmalar sonucunda inmeden sorumlu olan net bir gen elde edilememiştir. Bu çalışmalarda çevresel değişkenlerin etkileri vurgulanmış ve daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu beyan edilmiştir.(43) İleride yapılacak çalışmalarda net bir gen mutasyonu ortaya konulsa bile şu an için bir gen tedavisi olmadığı için genetik değiştirilemez risk faktörleri arasında yer almaya devam edecektir.(38)

2.1.3.2.DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ

- a. **Hipertansiyon:** Tansiyon değerleri hemorajik inme ve iskemik inme açısından ayrı ayrı bir risk faktörüdür.(44-46) Tansiyon yüksekliği (>160/95) uzun soluklu olduğunda ateroskleroz hızlanır. Bunun bir sonucu olarak arter tıkanması kolaylaşır. Tansiyon düşürücü destek tedavi ile inme olasılığı azalmaktadır. Sistolik kan basıncında 10 mmHg ve diastolik kan basıncında 5 mmHg'lik bir düzelme inme oranını %30 ile %40 arasında düşürmektedir.(47)
- b. **Diyabet:** Diyabet hastalarında insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır. Bu düzeyin artması ateroskleroz riskini arttırır. Hiperglisemi benzer risk faktörlerinde olduğu gibi ateroskleroz risk oranını yükseltir.(48) şeker regölasyon bozukluğu olan kişiler inme açısından 4 ila 6 kat daha fazla risk altındadırlar.(49)
- c. **Dislipidemi:** Yapılan alışmalar bize total kolesterol değerleri düşük ölçülen hastalarda hemorajik inme risk oranının arttığını, total kolosterol değerleri yüksek ölçülen hastalarda ise iskemik inme risk oranının arttığını göstermiştir. Very Low Density Protein (VLDL)'den zengin hipertrigliseridemide risk artmaktadır. Buna karşın yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile risk ilişkisi ters orantılıdır.çoğu çalışmada iyi huylu kolosterol olarak bilinen HDL ile inme arasında ters bir ilişki gösterilmiştir. Trigliceridler sevipleri ile serebral iskemik inme arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ise çelişkili sonuçlara rastlanmıştır.(50) 2004 yılında yapılan bir çalışmada lipit düşürücü ilaç olarak kullanılan statinlerin inme riskini %29 oranında azalttığı tespit edilmiştir.(51)
- d. **Sigara Kullanımı:** Sigara kullanımı inme riskini 2 kat arttırmaktadır.(46, 48, 52) Yapılan alışmalar sigara kullanımının erken dönemde trombüs oluşumunu agreve ettiğini göstermiştir. Geç döenmde ise ateroskleroza agreve ettiği kanıtlanmıştır.(46) Yine bu çalışmalar pasif içiciliğin de masum olmadığını ve inme riskini arttırdığını bize kanıtlamıştır.(38, 53)
- e. **Alkol Kullanımı:** Kullanılan alkol miktarına göre inme risk oranı değişiklik göstermektedir. Yapılan alışmalar az alkol alımının koruyucu etkisi olduğunu buna karşın ağır alkol tüketiminin ise inme ve mortalite oranını arttırdığını bize göstermiştir.(45, 54, 55)
- f. **Atrial Fibrilasyon (AF):** Bu ritm bozukluğunun iskemik inme riskini 5 kat arttırmaktadır. İskemik inmenin kaynağı AF sebebi ile sol atrium kaynaklı

oluşan trombüstür.(56) Öncesinde AF tespit edilen hastalarda iskemik inme insidansının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarca tespit edilmiştir.(57) Yine bunun yanında iskemik inme tanısı konulan hastalarda AF olması gidişatın kötü olacağına işaret etmektedir.(58) Tüm bunlar AF tespitinin iskemik inmeli hastalarda ne kadar önemli olduğunu bize göstermektedir. Bu nedenle acil serviste iskemik inme tanısı koyduğumuz hastaların kardiyak monitörizasyonunu yaparak ritm analizi yapmak hasta açısından önem arz etmektedir.(59)

- g. **Fiziksel İnaktivite:** Sedanter yaşam düzeni süren bireylerde inme riski yüksek olarak tespit edilmiştir.(60) Bu durumun aksine düzenli beslenen ve düzenli spor yapan bireylerde tansiyonun regüle seyretmesi, trombosit aktivitesinin azalması, fibrinojen seviyesinin düşmesi ve HDL seviyesinin yükselmesi ile inme riskinde belirgin bir düşüş izlenir.(61, 62)
- h. **Orak Hücreli Anemi:** Orak hücreli anemi görülme sıklığı düşüktür. Bu hastalık otozomal dominant geçişli bir hastalıktır.(63) Ancak buna rağmen inme prevalansı %11'dir.(64) Stroke Prevention Trial (STOP) çalışmasında bu hastalara kan transfüzyon tedavisi uygulanmış ve inme prevalansı %1'e düşmüştür.(65)
- i. **Hiperhomosisteinemi:** Bu durum ateroskleroza ve embolik olay gelişme ihtimalini arttırmaktadır. İnme tanısı alan hastalarda homosistein metabolizmasında işlev gören B12 ve folik asit düzeyleri düşük izlenmiştir.(66)
- j. **Madde Kullanımı:** Madde türüne göre hemarojik veya iskemik inme görülebilir. Kokain, amfetamin, eroin kullanımı kan basıncında ani dalgalanmalara, vaskülit ve enfektif endokardit oluşumuna sebep olarak embolizasyona eğilimi arttırırlar. Bunun sonucunda kişinin inme riskinde artış meydana gelir.(67)

2.1.4.İNME'DE PATOFİZYOLOJİ

Beyin yapısının metabolizması son derece aktiftir. Beyin, diğer organlardan farklı olarak enerjiyi sadece glukozdan sağlar. Bu nedenle beyin yapısının bu aktiviteyi sürdürebilmesi için, yeterli oksijen ve glukoz içeren devamlı kan akımına ihtiyacı vardır. Beyin normal şartlar altında ortalama olarak 55 ml/dk/100 gr kan

volümünü kullanıp, yaklaşık 60 ml/100 gr/dk kadar oksijeni metabolize etmektedir.(13) Beyin yapısının bu ihtiyacını kardiyak debinin %15 'ine karşılık gelen 800 ml/dk kan akımı sağlar.

Normal anatomik şartların sağlandığı ve korunduğu durumlarda beyin kan akımı sistemik kan basıncı dalgalanmalarından etkilenmez. Bunu otoregülasyon mekanizması sağlar. Bu mekanizma prekapiller damarlardaki direnç değişikliği ile ortalama arteriel basıncı 60 ila 160 mmHg arasında tutarak beyin yapısının sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmesini önler.(33) Bu mekanizmanın bozulması durumunda beyin yapısı sistemik kan basıncı değişikliklerine bağımlı hale gelir. Beyin yapısının bozulmaması için kritik değer 15-18 ml/dk/100gr kan akımıdır. Bu değer altında devam eden kan akımının birkaç saat bu değerler ve altında devam etmesi iskemik inmeye sebebiyet verir.

İskemik inme geri döndürülebilir. Bu geri dönüşüm beyin kan akımının hangi seviyeye düştüğü ile yakından ilgilidir. Beyin kan akımı 10-20 ml/dk/100gr düzeyinde olduğunda iskemi başlangıçtan saatler sonraya kadar geri döndürülebilirken, bu değer 10 ml/dk/100gr altına düşmesinden dakikalar sonra geri dönüşümsüz enfarkt alanları oluşmaktadır.(68)

Beyin yapısına giden kan akışında azalma olması durumunda ilk bir saat içerisinde dokularda oksijen açlığı ortaya çıkar.(68) Bu oksijen açlığı hücrelerde enerji üretilmemesine sebep olur. Bu şartlarda hücre membranında stabilite bozulur ve hücre depolarize hale gelir. Bu durum hücreler arası boşluğa glutamat salınımına ve sonucunda N-metil-D-aspartat, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propiyonik asit ve kainat reseptörlerinde aktivasyona neden olur.(68-70) İlgili reseptörlerin aktive olmasıyla sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girer. Suyun pasif olarak sodyum iyonunu izlemesi ile hücrede hücresel veya sitotoksik ödem meydana gelir. Hücre içinde kalsiyum düzeyinin artması, doku hasarına neden olan serbest radikallerin oluşmasına katkıda bulunur ve sonuçta mitokondrial membranları yıkan proteolitik enzimlerin aktive olur.(68, 71-73) Tüm bu süreç; lipoliz, proteoliz, hücre nekrozu, enflamasyon ve iyon dengesinin bozulması sonrası apoptozis ile sonuçlanır.(68, 74-76)

Beyin yapısı kan akımı 10mL/100gr/dk değerinin altına düşene kadar hücrede depolarizasyon izlenmez.(68) Bu durum bize 2 kritik değeri işaret etmektedir.İlk

değer 15-20mL/100gr/dk değeridir. Bu aralıkta beynin elektriksel fonksiyon kaybı gelişir. İkinci değer ise <10mL/100 gr/dk değeridir. Bu değerde ise yukarıda anlatılan mekanizmalar ile hücre depolarizasyonu gerçekleşir ve beyin defisiti izlenir. Beyin defisiti beyin dokusunda homojen bir yapı olarak izlenmez.(68)

Beyin kan akımında düşme sonrasında oluşan defisit sonrası oluşan enfarkt alanının orta bölgesi geri dönüşümsüz hücre ölümü ile ilişkilidir. Bu bölgenin etrafında yer alan dokular ise penumbra olarak adlandırılır. Bu bölge kolleteral dolaşımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı sayesinde geri dönüşümlü infarkt bölgesidir. Bu alanda iskeminin geri dönüşümü 36 saate kadar olabilir. Bu bölgede akut hücre nekrozu görülmez.(68) Beyin kan akımı belirli süre içerisinde normal hale gelirse penumbra bölgesindeki beyin dokusu canlılığını korur. İskemik olan bu bölgede otoregülasyon sağlıklı olmadığı için penumbra alanının büyüklüğü perfüzyon basıncı ile ilişkilidir ve bu nedenle stabil değildir.(68)

Global veya fokal iskemide parankim hasarı iskeminin süresine ve bu süre zarfında olan kan akım değerine bağlıdır. İskemiye maruz kalan doku tekrar normal kan akımına kavuştuğunda normal fonksiyonlarını kazanabilir. Bu doku normal kan akımı ile karşılaştığında yeni farklı bir hasar ile karşılaşabilir. Bu hasara “Reperfüzyon Hasarı” ismi verilmiştir.

İskemik inmenin gidişatı etkilenen alandaki hücrelerin kan akımının azalmasına verecekleri tepkilere bağlı olarak değişiklik gösterir. Kollateral kan akımının derecesi, iskemik alanın genişliği ve iskeminin süresi gidişatı etkileyen önemli faktörlerdir.(77)

2.1.5.İNMEDE ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA

İnmenin pek çok sebebi vardır. Günümüzde yapılan çalışmalarda yüzden fazla patolojik neden ortaya konmuştur. İnme şüphesi olan her kişide uygun kategorizasyon yapılarak ön tanılardan en muhtemel olanın saptlanması ve ona göre tanı-tedavi sürecinin yönetilmesi büyük önem taşımaktadır.

Tablo 2.2: Serebrovasküler Hastalık Sınıflandırması

SINIFLANDIRMA	ALT GRUPLAR
İNME TİPİNE GÖRE	İSKEMİK İNME
	HEMOROJİK İNME
MEKANİZMALARINA GÖRE	TROMBOTİK ENFARKT
	EMBOLİK ENFARKT
	HEMODİNAMİK ENFARKT
KLİNİĞİN DEVAMINA GÖRE	TAMAMLANMIŞ İNME
	İLERLEYEN İNME
ARTER ALANINA GÖRE	TOTAL ANTERİÖR DOLAŞIM ENFARKTI
	PARSİYEL ANTERİÖR DOLAŞIM ENFARKT
	POSTERİÖR ENFARKT
	LAKÜNER ENFARKT
KLİNİK KATEGORİLERİNE GÖRE	BÜYÜK DAMAR HASTALIĞI
	KARDİYOEMBOLİZM
	KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI
	DİĞER ETYOLOJİK SEBEPLER
	SEBEBİ BİLİNMEYEN İNME

İnme etiyolojik olarak katagorize edildiğinde iki ana gruba ayrılmıştır. Bunlar iskemik inme ve hemorajik inmedir. Tablo 2.2’de diğer çeşitli sınıflandırma çeşitleri gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler kullanılmış ve lezyon bunlara göre kategorize edilmeye çalışılmıştır. Yapılan bu kategorizasyonda insidans ve prevelans farklı toplumlarda farklı sonuçlar vermektedir.(34) İnme alt grupları kategorize edildiğinde ise sıklık sırası şöyledir:(78)

1. Subaraknoid kanama (%3-10)
2. İntraserabral hemoraji (%10-15)
3. Serebral İskemi (%60-80)

2.1.5.1KLİNİK SINIFLAMA

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında Bamford Klinik Klasifikasyonu’na kullanılarak inmeli olgular dört ana grupta toplanmıştır(79, 80)

1. **TOTAL ANTERİÖR DOLAŞIM ENFARKTLARI (TACI):** OSA proksimal okluzyonu ve İKA okluzyonu sonucunda oluşur. Yüksek kortikal

fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, vizyospasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada izlendiği gruptur. (81)

2. **PARSİYEL ANTERİÖR DOLAŞIM ENFARKTLARI (PACI):** OSA dallarından bir tanesi veya nadir de olsa ASA'nın tıkanması sonucunda oluşur. Üç TACI komponentinden ikisinin varlığı veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontralateral motor/duysal bozukluk bu grupta yer alır.(81)
1. **POSTERİÖR DOLAŞIM ENFARKTLARI (POCI):** Vertebro baziller sistemde yer alan arterlerin proksimal ya da distallerinin tıkanması sonucu okspital lob, beyin sapı ve serebellum enfarktları oluşur. Wallenberg sendromu, serebellar enfarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziller tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grupta yer alır.(81)
2. **LAKÜNER ENFARKTLAR (LACI):** Küçük damar tutulumuna bağlı iskemik alan oluşturan ve normal anjiyografik bulguları olan enfarktlardır. Oldukça küçük ek damar tutulumuna bağlı iskemik alan oluşturan, normal anjiyografik bulguları olan infarktlardır. Pür motor inme, pür duysal inme, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi, dizatri - beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır. Defisit yüz, kol ve bacak bölgelerinden en az ikisini içermeli ve bir ekstremitede sınırlı kalmamalıdır.(81, 82)

2.1.5.2.ETİYOLOJİK SINIFLANMA

İskemik inme için en sık tercih edilen yöntem 1993 yılında TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan etiyolojik sınıflamadır. Bu sınıflama tanının konulması ve tedavi şeklinin belirlenmesinde önemlidir.(83) Adams ve arkadaşları hastaların klinik bulgularını, görüntüleme özelliklerini, ekokardiyografisini (EKO), Doppler ultrasonunu ve anjiyografisini göz önüne alarak etiyolojik bir sınıflama yapmışlardır.(84) Bu sınıflandırmada iskemik inme beş gruba ayrılmıştır(85):

1. **BÜYÜK DAMAR HASTALIĞI:** Bu grup tüm iskemik inmelerin %50'sini oluşturmaktadır. Bu grupta iskemi serebral arter dışındaki arterlerde uzun

seneler boyunca oluşan aterosklerozun stabilizasyonun bozulup ve sonuçta tromboza yol açmasıyla oluşur. Aterosklerozdan ayrılan parçalar damarda tıkanıklağa yol açar. Bu mekanizmada proksimal arterin % 70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca aterosklerotik lezyondan kopan parçanın arterden artere emboli mekanizması ile uzak arterleri de tıkaması mümkündür. Fizik muayenede karotis oskültasyonunda üfürüm duyulması ve distal nabızların alınamaması ayırıcı tanı açısından önemlidir.(34) Klinik bulgulara bakılacak olursa serebral kortikal işlev kaybı, beyin sapı veya serebellar fonksiyon bozukluğu olduğu görülür.(35) Santral görüntüleme için alınan Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de arter sulama alanına uyan 1.5 cm'den büyük infarkt alanı izlenir.(86)

2. **KARDİYOEMBOLİZM:** İskemik serebrovasküler hastalık nedenleri arasında, atherotrombotik gruptan sonra ikinci sıradadır ve %15-%30'lık bir gruptan sorumludur.(87) Transtorasik/transözofageal eko-kardiyografinin daha sık uygulanması ve ritim monitörlerinin daha sık kullanılması ile tanı konma oranı artmıştır. Bu grupta kardiyak yapıdan kaynaklanan emboliye bağlı arteriyel yapı tıkanıklığı söz konusudur. Kardiyolojik inme tanısının konulabilmesi için en az bir kardiyolojik kaynağı bulunması şarttır. Tablo 2.3'te kardiyolojik nedenleri sıralanmıştır. Ani başlangıç bu grupta tipiktir. Klinik olarak izlenen defisit kısa sürede ortaya çıkar. Hastaların %10'unda kliniğe epilepsi nöbetleri eşlik eder.

Kardiyolojik embolizm nedenleri yüksek dereceli ve düşük dereceli olmak üzere iki risk kategorisine ayrılmıştır. Düşük risk grubu ancak diğer inme nedenleri ekarte edildiğinde sorumlu tutulmaktadır. Yüksek risk grubu ise geniş enfarkt alanlarına sebep olmakta ve bu nedenle hastalığın prognozunu kötüleştirmektedir. Bu grupta yer alan hastaların %50'sinde atrial fibrilasyon, %20'sinde sol ventrikülde trombus, %15'inde kalp kapak hastalığı, %15'inde ise yapısal kapak hastalıkları izlenmiştir.(86)

Tablo 2.3: Kardiyak İnme Sebepleri

KARDİYAK İNME SEBEPLERİ	
YÜKSEK RİSKLİ SEBEPLER	DÜŞÜK RİSKLİ SEBEPLER
Mekanik Protez Kapak	Mitral valv prolapsusu
Atriyal fibrilasyonlu mitral stenoz	Mitral annulus kalsifikasyonu
Atriyal fibrilasyon	Atriyal fibrilasyonsu mitral darlık
Sol atiyum/atriyal apendiks trombüsü	Sol atriyal türbülans
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Yeni miyokard infarktüsü (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikülde trombüs	Trombüs içermeyen sol ventriküler anevrizma
Dilate kardiyomiyopati	Miyokard infarktüsü (>4 hafta <6 ay)
Atriyal miksoma	Nonbakteriyel trombüs
Enfektif endokardit	Çıkan veya arkus aortada kompleks aterom plağı
kronik miyokard infarktüsü	

3. **KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI (LAKÜNER ENFARKT):** Bu grup iskemik inmelerin ¼'ünü oluşturur. Genelde komorbid hastalığı bulunanalarda yüksek oranda bulunur.(88) Klinik olarak hastalarda saf motor, saf sensoriyel, sensorimotor inme, dizatri-beceriksiz el sendromu, ataksik hemiparezi gibi bulgular görülebilir. Yapılan santral görüntülemelerde enfarkt boyutları 1.5 cm'den küçük izlenmektedir. Küçük damar hastalığı tanısı için kardiyak embolizm izlenmemeli ve ipsilateralde %50'den fazla darlık görülmemelidir.(34, 89)

Laküner infart tanısı için en iyi görüntüleme yöntemi MRG'dir. Yapılan bir çalışma manyetik rözanans görüntüleme ile tespit edilen laküner enfarktların büyük bir kısmının asemptomatik olduğunu bize göstermiştir.(88) Ancak bu enfarktlarda kötüleşebilir. Bunun en önemli sebebi rekürrenslerdir.

4. **DiĞER ETYOLOJİK SEBEPLER:** İskemik inmelerin %5 gibi küçük bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır. Diğer nedenler dışlandıktan sonra geriye kalan vaskülopatiler, hiperkaogülopati, hematolojik bozukluklar, sendromik hastalıklar gibi nedenler bu grubu oluşturmaktadır.(90) Bu nadir sebeplerin tanısının konmasında daha ileri tetkiklerden faydalınabilir.(91)
5. **SEBEBİ BİLİNMEYEN İNME:** Ayrıntılı araştırmalara rağmen sebep belirlenemeyen inme grubunu oluşturur.(90) Bu grup azımsanmayacak

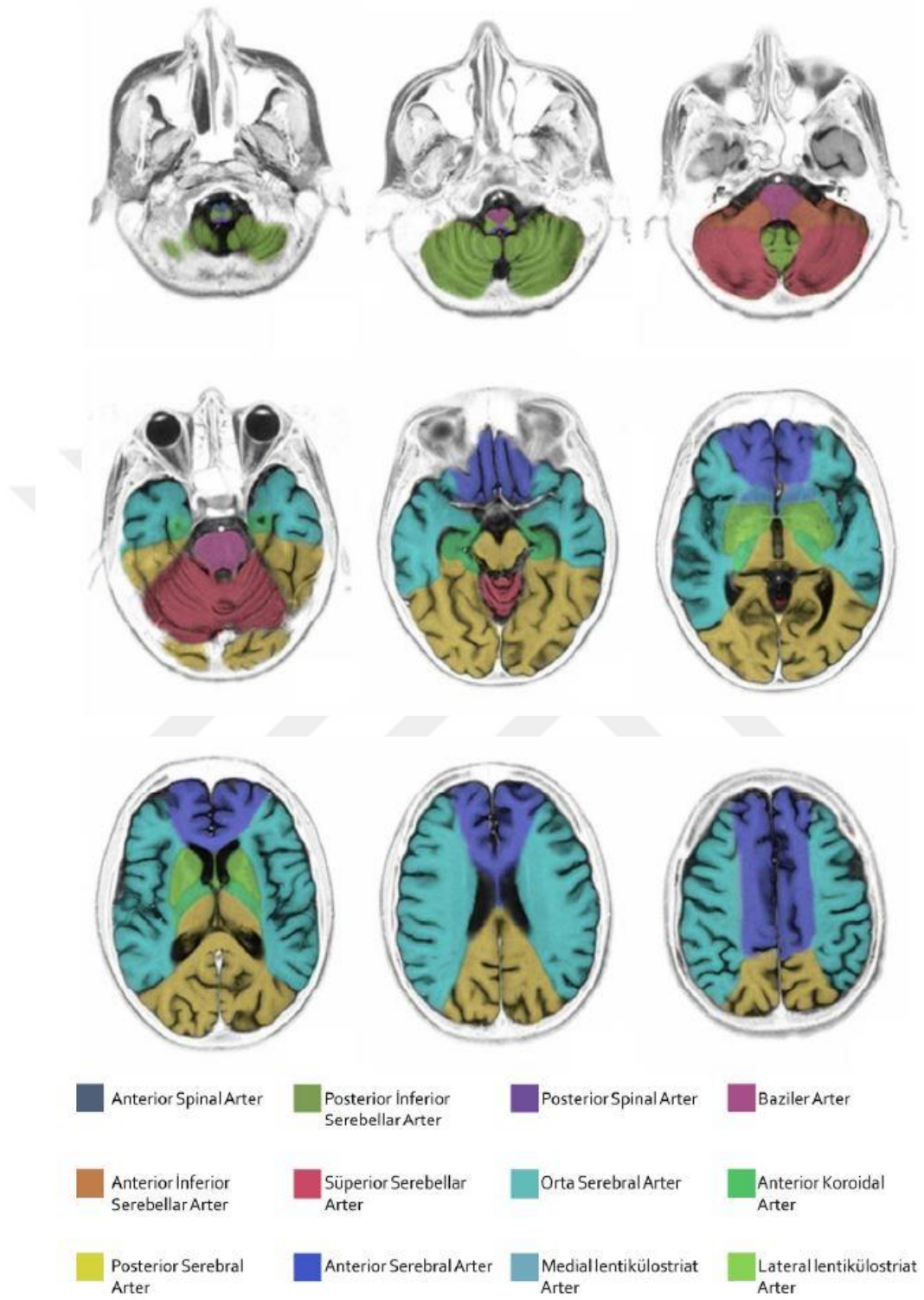
şekilde inmelerinin $\frac{1}{4}$ 'ünü oluşturmaktadır. Bunun yanında hastada birden fazla inme sebebi tespit edilmişse hasta bu gruba dahil edilmektedir. Örnek verecek olur isek hastada hem AF tespit edilmiş hem de büyük arterde %50'den fazla darlık tespit edilmiş ise hasta bu gruba girmektedir.

2009 senesinde basit bir sistem olan ASCO Fenotip sistemi kullanılması önerilmiştir. Bu sisteme göre inmeler Büyük Damar Hastalığı, Kardiyoembolizm, Küçük Damar Hastalığı ve diğer grup olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Daha sonra bu sisteme beşinci bir grup olan diseksiyon dahil edilmiştir. Böylece bu sınıflama sistemi son olarak ASCOD ismini almıştır.(83, 92) ASCOD sınıflaması (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac pathology, Other, Dissection) günümüzde bir araç olarak kullanılsa da araştırmacılar açısından inmenin yaygın nedenlerinin akılda tutulması için bir akrostiş olarak faydalıdır.

2.2.SEREBROVASKÜLER VE KAROTİS SİSTEM ANATOMİSİ

Beyin; iki serebral hemisferden ve derinde yer alan ganglion bazale, talamus, kortekse çıkan ve inen yollar ve ventriküler sistem gibi büyük yapıları saran serebral korteksten oluşur. Bu serebral korteks frontal, pariyetal, temporal ve oksipital olmak üzere dört loba ayrılır.

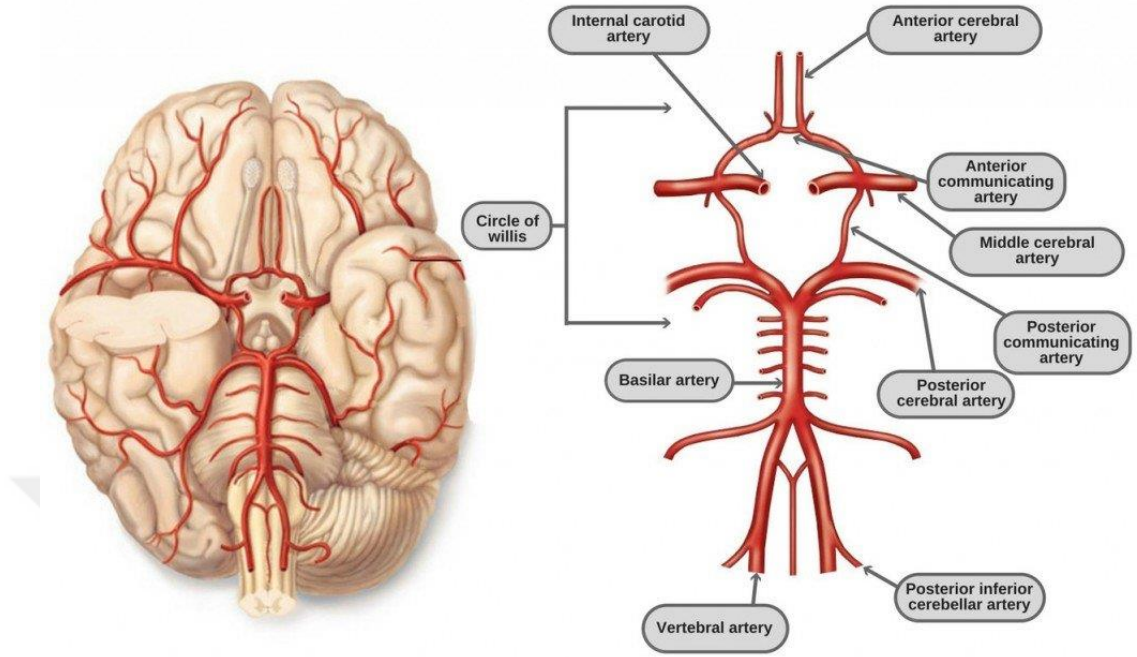
İskemik inmede bulgular kan akımının bozulmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Böylece klinisyenler klinik bulgulara bakarak hangi beyin damar sisteminin etkilendiğini tahmin edebilmektedir.(93)



Şekil 2.1: Serebral Vasküler Sulama Alanları

Beyin yapısı önden internal karotis arterler ve arkadan vertebral arterler tarafından kanlanır. Vertebral arterler birleşerek baziller arteri meydana getirir. Tüm

bu yapı beynin ön tarafında karotis sistemi, beynin arka tarafında ise vertebrobaziller sistemi oluşturur.(94, 95)



Şekil 2.2: Karotis Ve Vertebro-Baziller Sistem Anatomisi (96)

2.2.1.KAROTİS SİSTEM

İnternal Karotis Arter (İKA): İKA, arteria carotis communisin C3-C4 servikal vertebra seviyesinde dallanması ile oluşur. Oluştuktan sonra eksternal karotis arterin (EKA) arkasından seyrine devam eder. Karotis kılıfı içerisinde boyunda yükselir. Temporal kemikte yer alan canalis caroticus'tan geçip kranyuma girer.(97) Bouthillier ve arkadaşlarının 1996'da tanımladığı yedi segmentli İKA sınıflaması en sık kullanılan sınıflama sistemidir:(98)

- **C1 (Servikal) Bölüm:** Karotis bifurkasyonundan başlayarak temporal kemikte yer alan canalis caroticusa kadar olan bölümdür. Servikal bölümün başladığı yerde damarın çapı geniştir. Bu bölgeye karotid bulb ismi verilir. İKA boyundaki seyrinde karotis kılıfı içerisinde internal juguler ven ve vagus siniri ile birlikte yer alır. Bu bölümde İKA dal vermez.

- **C2 (Petröz) Bölüm:** İKA'nın temporal kemik petröz parçasında içerisinde seyrettiği bölümdür. İKA'nın bu bölümü kemik kanal içerisinde yer aldığı için inmobildir. C1 bölümü ise boyunda yer aldığı için görece mobildir. Bu

immobilizasyon sebebi ile İKA bu bölümde travmatik diseksiyonlara daha açıktır. Orta kulak ön kısmının beslenmesinden sorumludur.

- **C3 (lacerum) Bölüm:** Foramen lacerumun üstünden başlayıp petrolingual ligamentin üst kenarına kadar uzanan bölümdür.

- **C4 (Kavernöz) Bölüm:** Petrolingual ligamentin üst sınırından proksimal dural halkaya kadar olan bölümdür. Hipofiz, ganglion trigeminale, kranial fossanın tabanı, oftalmik arter, optik sinir, retina, etmoid ve frontal sinüsler kısımlarının beslenmesini sağlamaktadır.

- **C5 (klinoid) Bölüm:** Kavernöz sinüsün proksimal ve distal dural halkaları arasındaki kısa bir bölümdür. Distal dural halkayı geçer ve subaraknoid aralığa girer. Böylelikle intradural hale gelir.

- **C6 (oftalmik) Bölüm:** Distal dural halkadan İKA'nın PKoA çıkışına kadar olan bölümdür. Tamamen intradural olan ilk bölümdür. Optik sinir ile birlikte optik kanaldan geçer. Orbita içerisinde oftalmik arter ile eksternal karotis arter arasında yoğun anastomozlar mevcuttur. Diğer önemli dal ise süperior hipofizyel arterdir. Adenohipofizi, hipofizyel infundibulumu ve optik kiazmanın beslenmesinden sorumludur.

- **C7 (komünikan) Bölüm:** Bitiş bölümü olarak da bilinir. Optik sinir ve okulomotor sinir arasından geçer. Posterior komünikan arterin hemen altından İKA'nın OSA ve ASA ayrımına dek uzanır.

- **Supraklinoid Bölüm:** İki arterden oluşmaktadır:

- a. **Anterior koroidal arter:** Optik trakt, koroid pleksus, serebral pedinkül, lateral genikulat cisim, kapsülo internanın arka 2/3'ük kısmı, hipokampus, nükleus kaudatus ve amigdala beslenmesinden sorumludur.
- b. **Posterior komünikan arter:** Talamus, subtalamus, kapsülo interna, mamiller cisim, optik kiazma beslenmesinden sorumludur.

İnternal karotis arter beyin yüzeyine optik kiazmanın lateral kısmından çıkar ve son iki dalını burada verir:

- a. **Anterior serebral arter (ASA):** Anterior komünikan arter ile optik kiazma ve hipotalamusun beslenmesinden sorumludur. Heubner'in rekürren arteri ile

globus pallidus, rostral putamen, orbito frontal korteks arkası, kaudat nükleusun baş kısmı, internal kapsül ön kısmını besler. Saf ACA infarktüsleri kollateral dolaşım sayesinde nadir görülmektedir. Duyusal ve motor korteksler duyusal bilgi ve kontralateral alt ekstremitenin kontrol hareketini sağlamaktadır. Destek motor alanı, konuşmanın başlamasına katılan Broca bölgesini içerir. Pre-frontal korteks karmaşık davranışları organize etmek ve planlamak için kullanılırken buna ek olarak kişiliği de etkilediği düşünülmektedir.(85, 99) ASA kan akımı bozukluğunda alt ekstremitede kontralateral duyusal ve motor bozukluk klinik olarak izlenmektedir. Üst ekstremit ve yüz bu tabloda korunur. Yapılan bir çalışmada transkortikal motor afazi ile kendini gösteren sol taraflı lezyonlar gösterilmiş, hastaların konuşma sırasında kendiliğinden yanıt vermekte zorlandığı, ancak tekrarlamanın korunduğu gösterilmiştir.(85, 100, 101)

- b. **Orta serebral arter (OSA):** Kaudat nükleus, putamen, kapsüla interna, globus pallidus, talamus, insula, frontal lob ön yüz, parietal lob arka kısım ve temporal lob beslenmesinden sorumludur. (102) OSA'nın kan akımındaki bozulma aşağıdaki klinik bulguları ortaya çıkartabilir:

1. Santral sulkusta kortikospinal traktın tutulumuna bağlı motor güçsüzlük,
2. Premotor bölgenin tutulumuna bağlı olarak emme ve yakalama reflekslerinde azalma
3. Dominant hemisferin frontal korteksin posteroinferior yüzeyinin tutulumuna bağlı motor afazi
4. Prefrontal bölgenin tutulumuna bağlı mental ve kişilik değişiklikleri
5. Temporal, parietal ve oksipital lobların genikulokalkarin traktlarının bütünlüğünün bozulmasına bağlı görme defektleri
6. Paryetal lobların tutulumuna bağlı olarak vücut kısımlarını yok sayma veya ihmal etme, diskriminitif sensasyonun bozulması
7. Dominant hemisferde paretal lob ile oksipital lob arasında fonksiyonel bölgenin tutulumuna bağlı parmak agnozisi

2.2.2. VERTEBROBAZİLLER SİSTEM

Vertebrobaziller sistem, vertebral arterler ile spinal yapıdan çıkan ve Willis poligonunda sonlanan baziller arterler tarafından oluşturulmaktadır. Bu bölgeler serebellum ve beyin sapının beslenmesinde sorumludur.

Bu sistemin bozulması ataksi, baş dönmesi, baş ağrısı, kusma, orofarengeal disfonksiyon, görme alanı defektleri ve anormal okülomotor bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu klinik bulgulardan hangisinin olacağı iskemik inmenin yeri ve boyutuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir.(93, 103)

Vertebral arter: Subklavian arterden çoğunlukla trunkus tiroservikalisin kenarından nadiren ise arkus aortadan çıkar. İki vertebral arter, ponsun ön tarafda birleşerek baziller arteri oluştururlar.(104)

Bu birleşmeden önce vertebral arterden ayrılan arter dalları vardır:

- a. **Posterior spinal arter:** Medulla ve spinal kord arka kısmını besler.
- b. **Anterior spinal arter:** Medullanın piramidlerini ve spinal kordun 2/3 ön bölümünü besler.
- c. **Posterior inferior serebeller arter (PİSA):** Medullanın dorsolateral kısmını, serebellum alt kısmını, dördüncü ventrikülün koroid pleksus ve serebellar nükleuslarını besler.(105)

Baziller arter: Ponsun ventral tarafında kaudalden başlayarak ve rostral uçta ikiye ayrılır. Bu ayrılma sonucunda posterior serebral arterleri oluşturur. Baziller arterin dallarını kaudalden rostrale doğru sıralayacak olursak;

- a. **Anterior inferior serebellar arter (AİSA):** Serebellum ön ve alt kısmını besler.
- b. **Oditer dallar:** 7. ve 8. kraniyel sinirler ile iç kulağı besler.
- c. **Pontin dallar:** Ponsu besler.
- d. **Süperior serebeller arter:** Serebellumun üst ve orta pedinkülü ile pineal bezi besler.
- e. **Posterior serebral arter:** Baziller arterin sonlandığı noktadan köken alır. Kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lob alt-iç bölgesi, parietal lob üst

bölgesini besler. Diğer dalları ile talamus lateral ve medial bölgesini ve 3. Ventrikül koroid pleksusu besler.(88, 106)

2.3.TANI

2.3.1.KLİNİK VE FİZİK MUAYENE

Tanının net koyulabilmesi için öncelikle serebrovasküler anatomi bölümünde de bahsettiğimiz anatominin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu bize hangi vasküler yapının olaya dahil olduğunu ve beynin hangi bölgesinin etkilendiği konusunda büyük bir fikir verecektir.(17)

Birçok hastalığın semptomları inme semptomlarını taklit eder. Epileptik nöbetler fokal veya jeneralize motor kayıp ile, hipoglisemi, bilinç bulanıklığı ise global motor defisit ile inmeyi taklit edebilir.(107) Bu nedenle inme tanısının konulabilmesi için ayrıntılı bir öykü almak ve detaylı fizik muayene yapılması önemlidir.

Hastanın başvurusunda hasta semptomları şiddetli veya hafif olabilir. Semptomların başlama zamanının öğrenilmesi ve hastanın özgeçmişinin irdelenmesi tedavi zamanı ve seçeneğine karar verilmesi açısından önem arz etmektedir.(108)

Fizik muayenede dolaşım, havayolu ve solunum mutlaka değerlendirilmelidir. Hastanın vital bulguları (Kan basıncı, nabız, kan şekeri, satürasyon, solunum sayısı, ateş vb.) ölçülüp kayıt altına alınmalıdır. Yapılabiliyorsa göz dibi muayenesi faydalı olabilir.

Fizik muayenede en önemli bileşenlerden biri de bilinç düzeyinin değerlendirilmesidir. Bu değerlendirmede Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır. Bu skala beyin işlevleri ve koma durumu açısından hasta hakkında fikir verir ve uzun zamandır klinisyenlerce kullanılmaktadır.(109)

Eye opening

Criterion	Observed	Rating	Score
Open before stimulus	✓	Spontaneous	4
After spoken or shouted request	✓	To sound	3
After finger tip stimulus	✓	To pressure	2
No opening at any time, no interfering factor	✓	None	1
Closed by local factor	✓	Non testable	NT

Verbal response

Criterion	Observed	Rating	Score
Correctly gives name, place and date	✓	Orientated	5
Not orientated but communication coherently	✓	Confused	4
Intelligible single words	✓	Words	3
Only moans / groans	✓	Sounds	2
No audible response, no interfering factor	✓	None	1
Factor interfering with communication	✓	Non testable	NT

Best motor response

Criterion	Observed	Rating	Score
Obeys 2-part request	✓	Obeys commands	6
Brings hand above clavicle to stimulus on head neck	✓	Localising	5
Bends arm at elbow rapidly but features not predominantly abnormal	✓	Normal flexion	4
Bends arm at elbow, features clearly predominantly abnormal	✓	Abnormal flexion	3
Extends arm at elbow	✓	Extension	2
No movement in arms / legs, no interfering factor	✓	None	1
Paralysed or other limiting factor	✓	Non testable	NT

Şekil 2.3: Glasgow Koma Skalası (110)

Fizik muayenein bir parçası olan nörolojik muayenede ise bilinç, kranial sinir, motor sistem, duysal sistem, refleksler, serebellar sistem değerlendirilir.(111) Bu değerlendirme tanıyı koymak ve iskemi lokalizasyonu tespit etmek için önem arz etmektedir.

Alınan anamnez ve yapılan muayene sonucunda klinik bulguları nicel olarak ortaya koyabilmek için Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün literatüre kazandırmış olduğu inme skalası olan NIHSS kullanılır. NIHSS, inme tanısı konulan hastalarda nörolojik fonksiyonları değerlendiren ve prognoz hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan bir skaladır. Bu skalada bilinç düzeyi, motor, duyu, konuşma ve dil işlevleri gibi 11 kategoride 15 madde değerlendirilir.(112) Bu skala hekimler tarafından kısa bir süre içerisinde uygulanabilmektedir. Yapılan değerlendirme sonucunda bir puan sonucu ortaya çıkmaktadır. En yüksek 42 puan alınabilen bu skalada hastanın aldığı toplam puan değeri arttıkça nörolojik durum ve prognoz kötüleşmektedir.(113)

1a. Level of consciousness	0 = Alert; keenly responsive 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation 2 = Not alert; requires repeated stimulation 3 = Unresponsive or responds only with reflex
1b. Level of consciousness questions:	0 = Both answers correct
What is the month?	1 = Answers 1 question correctly
What is your age?	2 = Answers 2 questions correctly
1c. Level of consciousness commands:	0 = Performs both tasks correctly
Open and close your eyes	1 = Performs 1 task correctly
Grip and release your hand	2 = Performs neither task correctly
2. Best gaze	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation
3. Visual	0 = No visual loss 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia
4. Facial palsy	0 = Normal symmetric movements 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis of 1 or both sides
5. Motor arm 5a. Left arm 5b. Right arm	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement
6. Motor leg 6a. Left leg 6b. Right leg	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
7. Limb ataxia	0 = Absent 1 = Present in 1 limb 2 = Present in 2 limbs
8. Sensory	0 = Normal; no sensory loss 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe to total sensory loss
9. Best language	0 = No aphasia; normal 1 = Mild to moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute, global aphasia
10. Dysarthria	0 = Normal 1 = Mild to moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria
11. Extinction and inattention	0 = No abnormality 1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention 2 = Profound hemi-inattention or extinction
Total score = 0–42	

Şekil 2.4: The National Institutes Of Health Stroke Scale

Nörolojik durumu değerlendirecek olursak; 0 puan Normal/normale yakın muayene, 1-4 puan arası hafif inme, 5-14 puan arası orta şiddette inme, 15-20 puan arası orta-ağır inme ve >20 puan ise ağır inmedir.(114) Prognozu değerlendirecek olursak da; 0-6 puan arası iyi prognoz, 7-15 puan arası orta prognoz, 16-42 puan arası ise kötü prognoz göstergesidir.(113, 114)

Trombolitik tedavi kararı öncesinde bu skalaya göre mevcut bulgular puanlandırılarak NIHSS puanı hesaplanır. Hastanın nörolojik durumunu pratik, ayrıntılı ve hızlı bir şekilde ortaya koyması ve hastanın bu skaladan alacağı puana göre hastaya uygulanan tedavi protokolünün değişmesi nedeni ile acil servis hekimlerinin NIHSS'yi doğru kullanmaları önem arz etmektedir.(112)

2.3.2.LABORATUVAR TETKİKLERİ

İskemik inme ön tanısı olan hasta grubunda bazı tetkikler hızlı ve rutin olarak yapılmalıdır. Buradaki amaç diğer ön tanıları ekarte etmek, eşlik eden diğer patolojileri tespit etmek ve buna göre tedavi protokolünü belirlemektir.(115, 116)

AHA/ASA 2018 Akut İskemik İnme Hasta Yönetimi Kılavuzu'nda iskemik inme ön tanısı olan hastalarda vital bulgulara bakılmasını (Kan basıncı, nabız, kan şekeri, satürasyon, solunum sayısı, ateş vb.), EKG çekilmesini ve laboratuvar parametrelerine (Tam kan, biyokimya ve koagülasyon parametreleri vb.) bakılmasını önermektedir.(117)

İnme bulgularını taklit edebilen hipoglisemi ayırıcı tanı açısından önemlidir. Bu nedenle hasta değerlendirilirken parmak ucu kan şekeri ölçülerek hastanın ayırıcı tanısı yapılmalıdır. (118) Hastanın antikoagülan kullanımı yok ise trombolitik tedavi öncesi sonucu beklenmesi tek önerilen parametre yatakbaşı bakılan parmak ucu kan şekeri değeridir.(119) Ancak hastanın antikoagülan kullanımı var ise veya kanama profilinde bozukluk olma şüphesi var ise kanama profilinin de değerlendirilmesi önerilmektedir.(120)

Tam kan sayımı polistemi, trombositoz ya da trombositopeni tespiti açısından önemlidir.(119)

Biyokimya parametrelerine bakmak inmeyi taklit edebilen serum elektrolit bozukluklarının tespiti açısından önemlidir.(119)

Bunların yanında hastanın alınan vital parametrelerinde ateşi var ise veya yandaş enfeksiyon bulguları tespit edildi ise idrar tahlili ve/veya akciğer görüntülemesi yapılabilir. Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda gebelik testi (hasta yönetiminin belirlenmesi açısından önem teşkil etmektedir) yapılmalıdır. Şüphelenilen hasta grubunda toksikoloji taraması ve/veya kan alkol seviyesi (sempatomimetik ilaç kullanımı inmeyi taklit edebildiği veya tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır) tespiti yapılmalıdır. Yine hastada subaraknoid kanama şüphesi var ise ve görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanamamış ise lomber ponksiyon yapılabilir.(119)

2.3.3.GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İskemik inme tanısında semptomlar ışığında yapılan klinik değerlendirme sonucunda tanıyı netleştirmek için santral görüntüleme yapılması gerekmektedir.(121) Bunun nedeni iskemik inmeyi taklit eden durumlardan iskemik inmeyi ayırmaktır.(122) Böylece iskemik inme ortaya net olarak konulacak ve trombolitik yapılacak hasta grubu ortaya çıkarılacaktır. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin gelişmiş olması sayesinde enfarktın yanında serebral kan akımı, doku perfüzyonu ve vasküler yapıların durumu da net olarak ortaya konabilir.(33, 115)

İnme hastalarında görüntülemeye dört temel hedefimiz vardır. Bunlar akılda kalması için 4P olarak adlandırılmışlardır.(123)

1. Parankim: İskemik inmenin erken bulgularını tespit etmek ve hemorajik inmeyi dışlamak
2. Damarlar: İntrakranial ve ekstrakranial trombüs varlığını belirlemek
3. Perfüzyon: Serebral kan hacim ve akışını değerlendirmek
4. Penumbra: Beyin kan akımında düşme sonrasında oluşan defisit sonrası oluşan enfarkt alanının orta bölgesi geri dönüşümsüz hücre ölümü ile ilişkilidir. Bu bölgenin etrafında yer alan ve canlılığını koruyabilme ihtimali olan dokular ise penumbra olarak adlandırılır.(13, 124)

İnme hastalarında ayırıcı tanı olan intrakraniyal kanamayı dışlamak için kontrastsız beyin BT'si çekilmelidir. BT günümüzde sık kullanılan, nispeten daha

kolay ulaşılan bir görüntüleme tetkiğidir. İskemik inmenin ayırıcı tanısında kullandığımız diğerk görüntüleme yöntemi ise manyetik rezonans görüntülemedir. MRG sensitivitesi yüksek bir görüntüleme yöntemidir. BT ve MRG'nin birbirine karşı bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar Tablo 2.4'te listelenmiştir.(125) İskemik inme hastalarında MRG ve BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada; BT sensitivitesi %16, spesifitesi %98; MRG sensitivitesi %83, spesifitesi ise %96 olarak tespit edilmiştir.(126)

Tablo 2.4: BT ve MRG Karşılaştırılması (125)

Area to Be Evaluated	CT	MR Imaging
Parenchyma	Unenhanced CT	Conventional MR imaging and diffusion-weighted imaging
Blood vessels (pipes)	CT angiography	MR angiography
Perfusion	CT perfusion imaging	Perfusion-weighted imaging
Penumbra	Mismatch between cerebral blood flow and blood volume	Mismatch between diffusion-weighted and perfusion-weighted imaging findings

a. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT):

Bu yöntem iskemik inme ön tanısı olan hasta grubunda en sık başvuru alan görüntüleme metodudur. İskemik inme ön tanısı olan hastada parankimal kanamanın dışlanması için ilk 25 dakika içinde mutlaka çekilmiş olmalıdır.(115) BT'de erken dönemde iskemik değişikliklerin görülmesi çok nadirdir.(127) BT'de en erken bulgu hiperakut dönemde görülen, intravasküler trombüsü doğrudan temsil eden hipderdens damar görüntüsüdür.(128) Bu görüntü örneği Şekil 2.5'te gösterilmiştir. Üçüncü saatten sonra iskemik alanda yavaş yavaş dansite azalır 24-48 saat arasında iskemik alanı belirgin hale gelir.(33, 129, 130)



Şekil 2.5: Sol MCA'nın Proksimal Segmentinde Hiperdens Damar Görüntüsü(131)

European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) çalışması erken BT görüntülemesinin önemli olduğunu vurgulamıştır.(132) İskemik inme hastalarının BT kullanımında Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) önerilmektedir.(33, 133)

ASPECTS'e göre serebral arterin suladığı kortikal alanlar 10 parçaya bölünüp, her birine bir puan verilir. M1; ön OSA alanını, M2; insular hattın dış yanındaki alanı, M3; arka bölge alanını gösterirken M1, M2, M3'ün 2 cm üzerinde ki aksiyel kesit sırasıyla M4, M5, M6 bölgelerini göstermektedir. Birer puan alan bölgeler ise; Kaudat başı, lentiform nukleus, insular hat ve kapsula internadır.(125)

BT görüntülerine ASPECT'e göre 0-10 arasında puan verilir. Ortaya çıkan toplam skor ne kadar düşükse erken iskemik değışiklik o kadar fazladır.(134)

RSNA

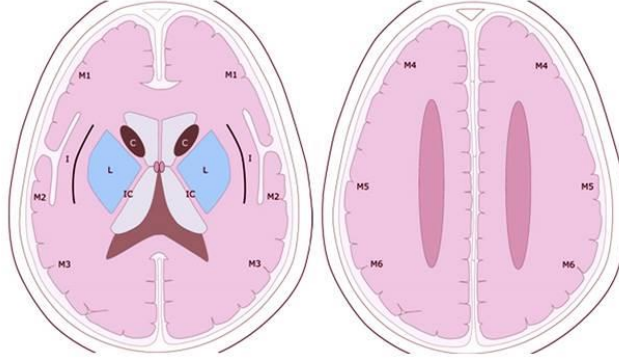


Figure 6. Schematic shows the 10 regions of the MCA distribution, each of which accounts for one point in the ASPECTS system: M1, M2, M3, M4, M5, M6, the caudate nucleus (C), the lentiform nucleus (L), the internal capsule (IC), and the insular cortex (I). For each area involved in ischemia depicted at unenhanced CT, one point is subtracted from the total score of 10.

Srinivasan A. Published Online: October 01, 2006
<https://doi.org/10.1148/rq.26si065501>

RadioGraphics

Şekil 2.6: ASPECTS'e Göre Bt Puanlama Şematik Gösterimi (125)

RSNA

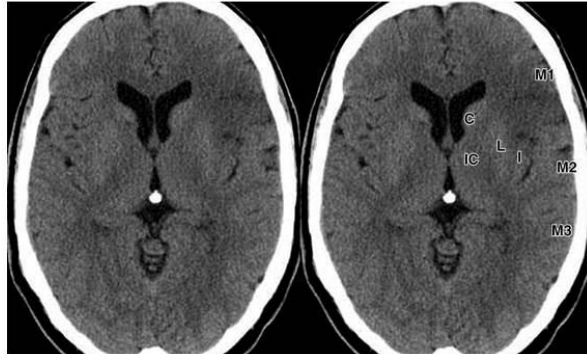


Figure 7a. Unenhanced CT images in a 56-year-old man with right hemiparesis (a at a lower level than b) demonstrate involvement of the M1 region, insular cortex (I), and lentiform nucleus (L). Thus, three points are subtracted from the 10-point ASPECTS, and the final score is seven points. C = caudate nucleus, IC = internal capsule.

Srinivasan A. Published Online: October 01, 2006
<https://doi.org/10.1148/rq.26si065501>

RadioGraphics

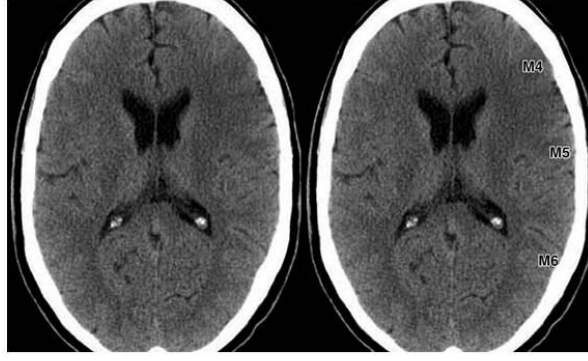


Figure 7b. Unenhanced CT images in a 56-year-old man with right hemiparesis (a at a lower level than b) demonstrate involvement of the M1 region, insular cortex (I), and lentiform nucleus (L). Thus, three points are subtracted from the 10-point ASPECTS, and the final score is seven points. C = caudate nucleus, IC = internal capsule.

Srinivasan A. Published Online: October 01, 2006
<https://doi.org/10.1148/rq.26si065501>

RadioGraphics

Şekil 2.7: ASPECTS'e Göre Bt Puanlama Orjinal Gösterimi(125)

İskemik inmede BT'nin erken döneminde; lentiform nükleus sınırlarının belirsizleşmesi, insular doku bandının seçilememesi, gri-beyaz cevher ayırımında kayba yol açan diffüz düşük dansite ve sulkusların silinmesi bulguları izlenir. BT'de hipodens görünüm izlenmesinin sebebi iskeminin ilerlemesine bağlı oluşan sitotoksik ve vazojenik ödemdir.(135)

b. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ (BTA):

BTA, inmenin tüm dönemlerinde kranial vasküler yapıların hızlı ve noninvaziv olarak değerlendirmesini sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Akut inmede kullanım amacı trombusun varlığı ve yerinin doğrudan gösterilmesidir.(136-138)

Hızlı uygulanabilmesi, çekim yapıldıktan sonra hasta mobilize edilmeden işleme başlanabilmesi bu tetkikin avantajlı yönleridir. Hastaya yüksek doz kontrast madde verilmesi(138), hareketli hastalarda görüntülerin artefaktlı çıkması ise bu tetkikin başlıca dezavantajlarıdır.(88)

BTA'nın intrakraniyal oklüzyonları belirlemede sensitivitesi %92-100 ve spesifitesi %82-100'dür. Pozitif prediktif değeri ise %91-100 aralığındadır.(115, 139)

c. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG):

MRG, arteriyel patolojilerin tespitinde, hemodinamik bozuklukların tespitinde, parankimal patolojilerin belirlenmesinde, subakut, akut ve kronik infarktın tespitinde kullanılan multimodal bir görüntüleme sistemidir.(140) Çalışma prensibi radyo dalgaları ile nükleuslar arasında etkileşim olmasına dayanmaktadır. Erken dönem iskeminin tespiti için difüzyon ağırlıklı görüntüleme yöntemi (DAG) kullanılır.(140, 141) Bu suyun serbest difüzyonunun ölçümüne dayanan bir prensiptir.(25, 142-144)

İskemik inme ön tanısı olan hastalarda BT ile hemarajik inme ekarte edildikten sonra yapılacak ilk tetkik MRG'dir. MRG'de DAG'ın sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Erken dönem de bile sensitivitesi %88-100 ve spesifitesi %95-100' dür.(145-148) İskemik inmenin başlangıcından 30 dakika sonra iskemik alanda difüzyonda kısıtlanma ve azalma meydana gelmektedir.(149) DAG'de beyin omirilik sıvısı (BOS) siyah izlenir. İskemik alanda parankimal difüzyonun azaldığı yerde ise parlama izlenir. MRG'de apparent diffusion coefficient (ADC) ölçümü ve lezyonun volümetrik alan analizi yapılabilir. Akut iskemik inmede iskemik alan DAG'de hiperintens ve ADC'de siyah izlenmektedir.(25)

Akut-kronik iskemi ayrımının yapılabilmesi, iyonizan radyasyona maruz kalınmaması çözünürlüğünün fazla olması MRG'nin avantajlarıdır. Fiyatının yüksek olması, yaygın olmaması, hareket artefaktlarından etkilenmesi, MRG uyumsuz metal implant ve kalp pili olduğunda çekim yapılamaması MRG'nin dezavantajlarıdır.(150, 151)

d. MANYETİK REZONANS ANJİOGRAFİ (MRA):

Vasküler yapılar içindeki kanın ve beyin parankimi arasındaki sinyal farklılığı prensibine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. MRA Arteriel diseksiyon, fibromuskuler displazi, venöz tromboz gibi iskemik inmenin nadir sebeplerinin tanısının konulmasına yardımcı olur.(152)

2.3.4.AYIRICI TANILAR

İnme kliniği ile benzer klinik durumlar oluşturan durumlar Tablo 2.5'te listelenmiştir.(153, 154)

Tablo 2.5: İnmede Ayırıcı Tanılar

İNMEDE AYIRICI TANILAR
Psikojenik
Nöbetler
Hipoglisemi
Auralı Migren
Hipertansif Ensefalopati
Wernicke Ensefalopatisi
MSS Enfeksiyon ve Apsesi
MSS Tümörleri
İlaç İntoksikasyonları

2.4.AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİSİ

İskemik inme tedavisinde iskemik alanlardaki hasarı en düşük seviyede tutmak ve komplikasyonları önlemek primer hedefimizdir.(112) İskemik inmenin tanınması ve tedavisinin hızlı bir şekilde başlanması önemlidir. Bu nedenle her sağlık kuruluşunun Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü'nün önerdiği zaman hedeflerine ulaşmak için düzenleme yapması zaruri hale gelmiştir.(119, 155)

Tablo 2.6: İskemik İnme Yönetiminde Hedef Zamanlar

İSKEMİK İNME YÖNETİMİNDE HEDEF ZAMANLAR	
KAPIDA DOKTORA	≤10 DAKİKA
KAPIDAN BT GÖRÜNTÜLEMESİNE	≤20 DAKİKA
BT DEĞERLENDİRİLMESİ	≤45 DAKİKA
KAPIDAN TEDAVİYE	≤60 DAKİKA
İNME EKİBİNE ULAŞMA	≤15 DAKİKA

İnme hastalarında da acil servise başvuran diğer tüm hastalar gibi bilinç durumu, dolaşım, havayolu ve solunum hızlıca değerlendirilmeli ve bunların

stabilizasyonu sağlanmalıdır. Bunların yanında hastanın vital parametreleri (kan basıncı, kan şekeri, oksijen saturasyonu, ateş, solunum sayısı, nabız vb.) değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Ölümcül ritmlerin tanınması açısından hasta monitörizasyonu sağlanmalı, damaryolu açılmalı ve stabilizasyonu sağlanmalıdır.(93, 155)

İskemik inmeli hastalarda bilinç kaybı, bulber disfonksiyon gibi durumlar havayolu açıklığını bozabilir. Yine bu hastalarda kusma olabileceği için aspirasyon riski gelişebilmektedir. Bilinci kapalı veya bulbar disfonksiyonu olan hastalarda havayolunun açık kalması için destek verilmesi önemlidir. Spontan solunumu olmayan hastalarda ventilatör desteği de verilmelidir. Havayolu koruma refleksleri tam olan iskemik inme hastalarında oksijen saturasyonunu %94'ün üzerinde tutmak yeterli olmaktadır. Eğer iskemik inme hastası hipoksik değilse rutin oksijen desteği sağlanması önerilmemektedir.(156)

Havayolu tıkanıklığı, aspirasyon, artmış kafa içi basınç ve kardiyopulmoner dekompanzasyon riski bulunan iskemik inme hastalarında yatak başı 15-30 derece yukarı kaldırılmalıdır.(157)

İntravasküler volüm düşüklüğü zaten kötü olan serebral kan akımını daha da kötüleştirebilmektedir. Bu hasta grubunda bir kontrendikasyon bulunmuyor ise hipovolemik durum düzeltilmelidir. Bunun için de izotonik salin mayiler tercih edilmelidir. Hipotonik mayiler serebral ödemi arttırabileceğinden, glukoz içeren mayiler ise hiperglisemiye kötüleştirebileceğinden kullanılmamalıdır.(158)

İskemik inme hastalarında akut dönemde kan basıncı yüksek izlenmektedir. Bu durum akut sempatik yanıt, kronik hipertansiyon veya inme ile ilgili başka bir mekanizmaya bağlı olarak gelişir. Hangi mekanizmaya bağlı gelişse de bu tansiyon yüksekliği akut dönemde penumbra beslenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle iskemik inmede akut dönemde tansiyon değeri 220/120 mmHg'nin üzerine çıkmadıkça antihipertansif tedavi başlanması önerilmez. Eğer ki kan basıncı 220/120 mmHg'nin üzerinde ise kan basıncının %15 oranında düşürülmesi önerilir. İskemik inme hastasına trombolitik tedavi başlanacak ise tedavi öncesi dönemde tansiyonun 185/110 mmHg'nin altına çekilmesi, tedavi sonrası 24 saat içerisinde ise 180/105 mmHg'nin altında tutulması klavuzlarca önerilmektedir.(93, 155, 156, 159)

Hipoglisemi inmeyi taklit edebilmektedir. Bu nedenle hipoglisemi saptlanan hastalara dekstroz desteği başlanmalıdır. Hiperglisemi akut iskemik inme hastalarında daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bu durum kötü prognoza işaret eder. Hiperglisemi anaerobik metabolizma ile oluşan asidozu arttırarak, serbest radikalleri arttırarak ve artmış kan-beyin bariyer geçirgenliğine neden olarak iskemik beyin hasarını arttırmaktadır.(160) Bu gerekçeler sebebi ile iskemik inme hastalarında kan şekeri 140-180 mg/dl arasında tutulmalı ve sıkı takip edilmelidir.(161)

Hipertermi iskemik inmede prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.(90) Hipertermi artmış sitokin salınımı, oksijen radikallerinde artış, enzim işlev bozuklukları ve hücre yıkımının hızlanmasına sebep olarak iskemiye daha da kötüleştirir. Bu nedenle bu hasta grubunda ateş kaynağı bulunup tedavi edilmeli, akut dönemde antipiretik ve soğuk uygulama tedavisi uygulanmalıdır.(162) Hipoterminin serebral yararı olduğu düşünülmektedir. Ancak bilimsel çalışmalarca net olarak kanıtlanmamıştır.(93, 156)

2.4.1.REKANALİZASYON TEDAVİLERİ

İskemik inme hastalarında mortalite ve morbiditenin önlenmesi için primer amaç tıkalı olan damarın rekanalizasyonunu sağlamaktır.(163) Bu amaçla yapılan girişimlere rekanalizasyon tedavileri ismi verilmektedir.

a. İV TROMBOLİTİK TEDAVİ

Bu tedavi ile kan akımını bozan trombüs eritilir ve kan akımı tekrar sağlanır. Bu amaçla kullanılan plazminojen aktivatörleri (recombinant tissue Plasminogen Activator (rtPA), streptokinaz, ürokinaz) plazminojeni plazmine çevirir. Oluşan plazmin de fibrini parçalar ve kan akımı sağlanır.(161, 164)

Food and Drug Administration (FDA) tarafından İntravenöz rtPA tedavisi (0,9 mg/kg, maksimum doz 90 mg) iskemik inme hastalarında önerilen en önemli tedavi stratejisidir. Semptom başlama zamanında itibaren ilk 4.5 saat içerisinde kontrendikasyonu bulunmayan tüm hastalara başlanması önerilmektedir.(90, 165)

European Cooperative Acute Stroke III (ECASS-III) çalışmasında semptom başlangıç zamanından 3-4,5 saat sonra uygulanan rtPA tedavisinin de olumlu sonuçlar doğurabileceği ancak ilk 3 saat içinde yapılan uygulama kadar fayda

sağlamayacağı belirtilmiştir.(166-168) Daha uzun süre sonra başlanan tedavide ise olumsuz sonuçların ve mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır.(169)

İntravenöz rtPA eğitilmiş ve deneyim bir sağlık ekibi tarafından tercihen hastane içinde oluşturulmuş bir inme ünitesinde dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.(170) Uygulama esnasında nörolojik gözlem, vital ve kardiyak monitörizasyon sağlanmalıdır.(156)

IV rtPA uygulanabilmesi için bazı kriterler mevcuttur:(115, 171-175)

- a. Nörolojik defisite sebebiyet veren iskemik inme
- b. Semptom başlangıcının üzerinden ≤ 4.5 saat geçmesi
- c. Hastanın yaşının 18 yaşından büyük olması

IV rtPA'nın bazı kesin kontrendikasyonları bulunmaktadır:(16, 93, 172-175)

- a. Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise
- b. Görüntülemeye herhangi bir tip akut (intracerebral, subaraknoid, subdural) kanama
- c. BT'de demarke ve geniş hipodansite
- d. Sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diastolik kan basıncı >110 mmHg
- e. Trombositopeni (<100 bin/mm³)
- f. INR $>1,7$
- g. aPTT >40 snSubaraknoid kanama düşündürülen klinik bulgular

Göreceli uygulama kriterleri (Yarar zara oranı değerlendirilip klinisyen ve hasta/hasta yakınlarınca karar verilmelidir):(172, 173)

- a) Başlangıç zamanının tespit edilememiş olması
- b) Uyanma esnasında tespit edilen inme
- c) Son 3 ay içinde kranio-spinal cerrahi
- d) Son 3 ay içinde kranio-spinal travma
- e) Son 3 ay içinde iskemik inme
- f) Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama
- g) Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama
- h) Son 3 hafta içinde majör cerrahi
- i) Son 2 hafta içinde majör sistemik travma
- j) Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek arterlere ponksiyon

- k) İntrakraniyal kanama öyküsü
- l) NOAK (non-Vitamin K antagonisti oral anti koagülan) kullanımı (son 48 saatte)
- m) Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz
- n) İleri karaciğer yetmezliği, siroz
- o) Aort diseksiyonu
- p) İnfektif endokardit
- q) Sistemik malignite
- r) İntrakraniyal intraaksiyel tümör veya kitle
- s) İntrakraniyal AVM
- t) Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
- u) Perikardit
- v) Son 7 gün içinde dural ponksiyonGebelik durumu veya şüphesi

Aşağıda yer alan kriterler ise dışlama kriteri değildir.

- a. BT’de hiperdens arter işareti
- b. Minör inme (NIHSS <5)
- c. Majör inme (NIHSS >22)
- d. Hızlı düzelen hasta
- e. İnsidental intrakraniyal anevrizma
- f. Ekstra-aksiyel intrakraniyal tümör
- g. Serviko-kraniyal arter diseksiyonu
- h. İleri yaş (>80 yıl)
- i. Demans
- j. Epileptik nöbet
- k. İnme öncesi mobilitayı engellemeyen özürlülük
- l. Hiperglisemi
- m. Hipoglisemi
- n. Menstrüel kanama
- o. Hamilelik
- p. Akut miyokard infarktüsü (non-STEMI, posterior veya inferior STEMI)
- q. İntrakardiyak trombus
- r. Son 7 gün içinde dural ponksiyon
- s. Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidoğrel kullanımı

- t. IV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 sn)
- u. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı

b. İNTRAARTERİYEL TROMBOLİTİK TEDAVİ

İntraarteriyel trombolitik tedavi, düşük dozda trombolitiğin trombüs içine veya çevresine lokal verilmesidir.(176) İntraarteriyel tedavi ile intravenöz rtPA tedavisini karşılaştıran yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle sistemik kanama riski vb. gibi sebeplerle İV rtPA uygulanamayan hasta grubunda bu tedavi tercih edilebilir.(177-179)

Yukarıda bahsettiğimiz gibi İV trombolitik tedavi daha çok semptom başlangıcından itibaren ilk 4.5 saat içinde uygulanırsa etkisini göstermektedir. Daha geç başvuran hasta grubu üzerinde yapılan Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT-I) ve PROACT-2 çalışmalarında intraarteriyel r-proUK tedavisinin semptom başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde uygulanabileceği belirtilmiştir. Bu hasta grubunda uygulanan çalışmada %40 hasta olumlu sonuç görüldüğü belirtilmiştir.(180, 181)

c. ANTİPLATELET TEDAVİ

İskemik inme hastalarında kontrendikasyon yoksa ve hemorajik inme dışlanmış ise 24-48 saat sonra aspirin tedavisinin başlanması önerilmektedir.(156, 163) Ancak hastaya IV rtPA tedavisi uygulanmış ise tedaviyi takip eden ilk 24 saat verilmemelidir.(93, 182, 183) İskemik inme hastaları üzerine yapılan bir çalışmada aspirin tedavisi ile plesebo karşılaştırılmıştır. Aspirin grubunda mortalite pleseboya göre %18 az saptanmıştır.(184)

İskemik inme hastaları üzerine yapılan başka bir çalışmada klopidoğrel ile aspirin karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada klopidoğrel kullanan hasta grubunun uzun dönemde iskemik inme geçirme olasılığı aspirine göre anlamlı olarak az bulunmuştur. Ancak bu farkın az olduğu da çalışmada belirtilmiştir.(185) Bu hasta grubunda başlanan ikili antiplatelet tedavinin (aspirin ve klopidoğrel) ikincil inmeyi önlediği çalışmalarca kanıtlanmıştır.(93)

Yapılan bir çalışmada tiklopidinin ile aspirin karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre tiklopidinin aspirine göre daha iyi sonuçlar verdiği ortaya konmuştur.(186)

d. ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Antikoagülan tedavi kardiyembolik inmenin rekürrensini önlemek amacıyla günümüz şartlarında kullanılmaktadır. İskemik inme tanısı konulan hastalarda etiyojide AF tespit edilmiş ise tanı konulduktan sonraki 4-14 gün içerisinde oral antikoagülan başlanmalıdır.(187) International Stroke Trial (IST) çalışmasında profilaktik heparinin faydası net olarak gösterilememiştir.(163, 188, 189)

e. MEKANİK TROMBEKTOMİ

Özellikle farmakolojik tedaviye dirençli veya farmakolojik tedavi kontrendike olan hasta gruplarında uygulanabilir. Bunun için mekanik trombektomi stratejileri geliştirilmiştir:(190)

1. **Tromboreksis:** Bu stratejide trombus mikrokater, balon anjiyoplasti, lazer veya ultrasonografi dalgaları ile damar içinde fragmente edilir.
2. **Endovasküler Trombektomi:** Bu stratejide ise trombus cihazların yardımı ile dışarıya alınır.

Bu işlemler semptomların başlangıcından itibaren 24 saat içerisinde deneyimli bir ekipçe inme merkezinde uygulanabilir.(16)

2.5.İSKEMİK İNEMDE PROGNOZ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hayat kalitesi; bireylerin gerek yaşadıkları ortamdaki kültürel ve değer yargıları, gerekse kendi hedefleri, yaşam standartları ve endişeleri bağlamında, hayattaki durumlarını algılama biçimidir.(191, 192) Hayat kalitesinde bireyin toplum, aile ve iş çevresi olan sosyokültürel ilişkileri, sorunlarla başa çıkabilme durumu, inançları, emosyonel durumu ve geçirmiş olduğu hastalığa bağlı özürlülük ve engellilik durumu etkilidir.

İskemik inmenin ciddi özürlülüğe neden olarak fonksiyonel yetersizlik yaratması ve buna bağlı bakım hastaları oluşması hem ailede hem de toplumda sosyo-ekonomik yönden yük artışına sebep olmaktadır.(193) İnme hastalarında uzun

dönemde yaşam kalitesinde ciddi bozulmalar meydana gelmektedir. Fiziksel ve mobilite fonksiyonlarındaki kısıtlanma bunun başlıca sebebidir.(194)

İskemik inme hastalarında prognozun belirlenmesinde yaş, inme derecesi ve yeri,eşlik eden komorbid hastalıklar, tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar ve rehabilitasyon süreci birbiri ile bağlantılı değişkenlerdir.(195, 196) İskemik inmede kötü prognostik faktörler tabloda listelenmiştir.(197-202)

Tablo 2.7: İskemik İnmede Kötü Prognostik Faktörler

KÖTÜ PROGNOSTİK FAKTÖR VE İSPATLAYAN ÇALIŞMALAR(203)
YAŞ
Yang ki ming 2008(204)
Chien hsund li 2008(205)
Hisayama 2003(206) >65 yaş
L kalra 2003(207) >75 yaş
G.Saposnik 2008(208) >80 yaş
KADIN CİNSİYET
MAY REİD 2008(209) 2725 hasta
J. Gray 2007 1484 hasta
Michinari f. 2009(210) 997 hasta
Williams e. 2007(211) 569 hasta
Turtzo c. 2008(212)
Arrich j. 2008(211) 2606 hasta
K. Kapral 2005 3323 hasta
Honjo 2009(213) 29.134 hasta
Weir 2005(214) 2709 hasta
Reid 2008(215) 2725 hasta
Jakovljevic 2001(216) 6903 hasta
ATRİAL FİBRİLASYON
Vivenco 209(217)
Andersen 2008(218)
KAN BASINCI
Wong 2008 (219)
Valeria 2009 (220)
leonarda bee 2007 (221)
tiknohoff 2009 (220)
HİPERGLİSEMİ
Fuentes 2009 (222)
megherbi 2003 (223)
TROPONİN YÜKSEKLİĞİ
whiteley 2009 (224)
Kerr (225)
CRP YÜKSEKLİĞİ
titto T Idicula 2009 (226)
Napoli 2001 (227)
LÖKOSİT SAYISINDA ARTIŞ
Güldiken 2008 (228)

Bu hasta grubunda bir yıl içinde ölüm riski %9'dur. Bu değer genel popülasyonun yaklaşık 2 katına denk gelmektedir. İskemik inme sonrasında sağkalım sağlanan hastalarına %10 kadarı işlev kaybı yaşamaksızın günlük hayatlarına devam ederler. Ancak %30'luk grup hafif engel, %50'lik grup ise ciddi bir engel ile hayatlarına devam etmek zorunda kalırlar. Geriye kalan %10'luk grupta ise ileri derece ve devamlı bakım gerektirecek bir engel bulunur.(229-231) İzlenen beş yıllık mortalite oranı ise, erkek cinsiyet için % 44, kadın cinsiyet için % 36'dır.(232, 233)

2.6.ADRENOMEDULLİN

Adrenomedullin Japon araştırmacılar tarafından feokromositoma dokusundaki peptid paneli taramasında peptitlerin trombosit cAMP (siklik adenozin monofosfat) düzeylerine olan etkisi araştırılırken bulunmuştur. Bulunan bu peptit adrenal medulladan ekstrakte edildiği için de “adrenomedullin (ADM)” olarak adlandırılmıştır.(234) Yapılan ilk çalışmadan 3 ay gibi kısa bir süre sonra insan ADM'sini kodlayan gen tespit edildi.(235, 236) 1995 sensinde ise Kapas ve arkadaşları ADM reseptörünü tespit etti.(237) Daha sonra Sugo ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarca ADM'nin başta endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücreleri dahil olmak üzere birçok dokudan salgılandığı ispat edildi.(238-240)

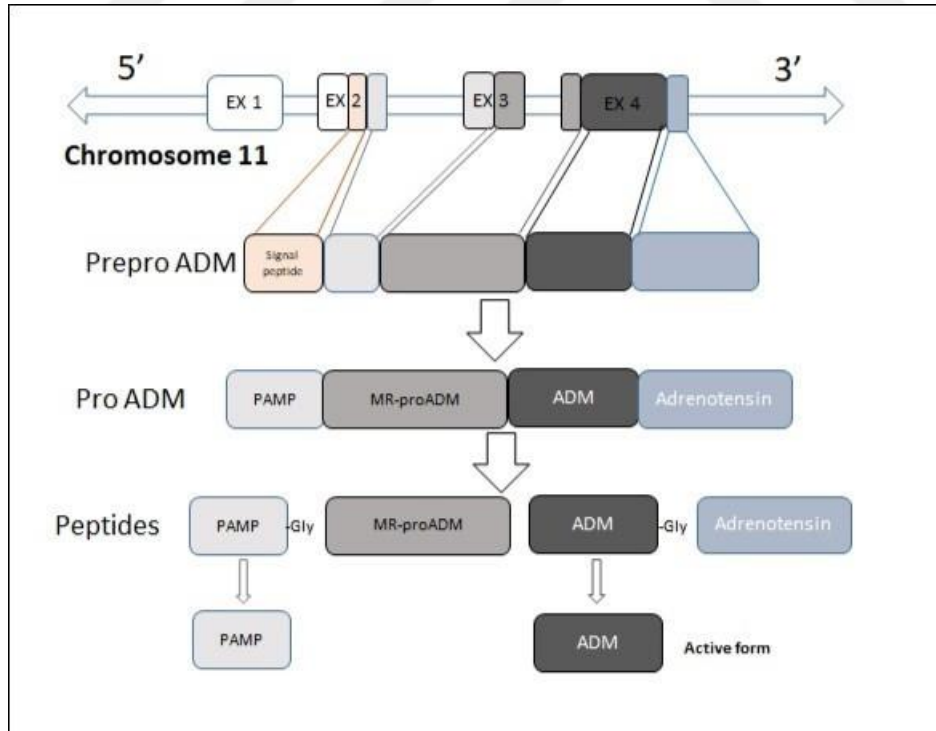
2.6.1.ADM GEN VE PROTEİN YAPISI

İnsanda tespit edilen ADM, 16 ve 21 kalıntıları arasında tek bir disülfid bağına sahip olan, karboksi terminalinden amidlenmiş tirozin aminoasidi içeren 52 aminoasitli bir peptid yapısıdır. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ile biyolojik olarak benzerlik gösterdiği için kalsitonin/CGRP/amilin peptid ailesi grubu içinde sınıflandırılmıştır.(234) Adrenomedullin geni 11. Kromozom içinde yerleşmiş olup, 3 intron ve 4 ekzon bölgesine sahiptir. ADM geninin 5' ucunda TATA, CAAT, GC kutuları gibi transkripsiyonda görev alan çeşitli alanlar ve nükleer faktör-İnterlökin-6 (NF-IL-6) ve aktivatör protein-2 (AP-2) gibi bölgeler yer almaktadır.(241) AP-2 bölgesi protein kinaz C (PKC) ve cAMP aktivasyonunda rol almaktadır.(242) NF-IL-6 bölgesi ise akut faz proteinlerinin bağlandığı yerdir. IL-1 α (İnterlökin-1 α), IL-1 β (İnterlökin-1 β), TNF- α ve TNF- β gibi sitokinler NF-IL-6 bölgesine bağlandığında

ADM üretimi uyarılır ve böylece inflamasyon bölgesinde kan akımı artışı sağlanır.(243)

2.6.2.ADM SENTEZ VE SEKRESYONU

Adrenomedullin öncülü, 185 aminoasitten oluşan ve amino terminalinde 21 aminoasitlik bir sinyal peptid içeren pre pro adrenomedullin molekülüdür. Bu molekülün N-terminalinden 21 aminoasitli peptidin ayrılmasıyla önce 164 aminoasitli pro adrenomedullin molekülü meydana gelir.(235, 236) Oluşan proADM, aktif formlar olan pro adrenomedullin N-terminal 20 peptid ve ADM'yi oluşturmak üzere granüllü endoplazmik retikuluma gider. ADM, öncülünden iki aşamalı bir enzimatik reaksiyonla meydana gelir. İlk önce inaktif bir ara form olan 53 aminoasitli bir peptid olan glisinle uzatılmış ADM'ye (ADM-glisin) ayrılır. Daha sonra bu olayı, bir C-terminal amid yapısı olan 52 aminoasitli aktif matür ADM'ye (ADM-matür) dönüştüren enzimatik amidasyon süreci izler.(244) Pre proADM'den oluşan bir diğer fragman 45-92. aminoasitleri içeren MR-proADM'dir. ADM'yi 4. ekson, MR-proADM'yi 3. ekson, PAMP'ı ise 2. ve 3. eksonlar kodlamaktadır.(245-247)



Şekil 2.8: Adrenomedullinin Biyosentezi ve Posttranslasyonel Modifikasyonu (248)

2.6.3.ADM DOKU DAĞILIMI VE METABOLİZMASI

Adrenomedullinin ilk tespit edildiği yer feokromasitoma dokusudur. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bize vücudun pek çok dokusunda sentezlendiğini göstermiştir. Bu yerlerin başında adrenal medulla, kardiyak miyositler, böbrek tubul ve glomeruler mezengial hücreleri, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, hipotalamus nükleusları, akciğer epitel hücreleri, gastrointestinal sistem hücreleri ve endokrin hücreler gelmektedir.(241, 249, 250) ADM hem dolaşımda yer alan bir hormon, hem de geniş yelpazede görevleri olan lokal parakrin aracı bir moleküldür.(250)

ADM'nin metabolizması hızlıdır. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 20 dakikadır.(251) ADM depolanmaz. Sürekli sekrete edilir.(252, 253) Fakat bunun aksini savunan çalışmalar da mevcuttur.(254) ADM'nin sirkadyen değişiminin olmadığı, plazmadaki değerleri üzerinde cinsiyet ve yaşın etkili olmadığı çalışmalarca gösterilmiştir.(255, 256)

Yapılan bazı çalışmalarda insandaki plazma ADM düzeyinin 3.3 pmol/L olduğu gösterilmiştir.(257) Daha sonra yapılan çalışmalar ise bu değerin 2–4 pmol/L arasında değişebileceğini ifade etmiştir.(258-260)

Dolaşımda yer alan ADM, spesifik olarak adrenomedullin bağlayan protein-1 (AMBP-1) adlı kompleman faktör H tarafından taşınır. Bu durum immünometrik analizi zorlaştırmaktadır.(261) ADM ölçümünde immünometrik analizin zor olması ve ADM'nin dolaşımdan hızla temizlenmesi nedeniyle ADM ölçümünde güvenilir bir değer elde etmek neredeyse imkansızdır. Bu nedenle aktif ve unstabil peptid olan ADM seviyelerini doğrudan yansıtan MR-proADM testi geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur.(241, 247, 262-264) MR-proADM, ADM'den daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. ADM'nin aksine stabil ve inaktiftir.(265)

2.6.4.RESEPTÖR ETKİLEŞİMLERİ VE SİNYAL YOLAKLARI

Adrenomedullin dokudaki etkilerini reseptör aktivitesini modifiye edici protein (RAMP) ailesi (RAMP1, RAMP2, RAMP3) yardımıyla kalsitonin reseptör benzeri reseptör (CLR) üzerinden gösterir.(266) RAMP'lar, CLR ile birleşerek CGRP ve ADM reseptörlerini oluştururlar. RAMP'lar CLR'lerin hücre membranına taşınmasına ve tutunmasına yardımcı olan şaperonlardır.(266, 267) Bunun yanında

RAMP'ların G protein bağı reseptör (GPCR) fonksiyonları üzerinde de etkisi vardır. CLR/RAMP1 kompleksi bir CGRP reseptörü olarak işlev görürken, CLR/RAMP2 (ADM1 reseptörü) ve CLR/RAMP3 (ADM2 reseptörü) bir ADM reseptörü olarak işlev görür. CGRP keşfedilen en güçlü vazodilatör peptiddir.(241)

CLR/RAMP2 (ADM1 reseptörü), ADM'ye CLR/RAMP3'ten (ADM2 reseptörü) daha spesifiktir. RAMP2 ve RAMP3'ün doku dağılımları farklıdır. Gen ekspresyonları, ADM1 ve ADM2 reseptörleri tarafından gerçekleştirilen patofizyolojik etkilerle farklı şekilde değişmektedir. ADM1 reseptörü, fetal kardiyovasküler sistemin gelişmesi için önem arz etmektedir. ADM2 reseptörlerinin ileri yaşlarda normal vücut ağırlığını korumada ve bağışıklık fonksiyonunda etkili olduğu belirlenmiştir.(268)

Adrenomedullin başlıca cAMP sinyal yolağını kullanır.(269) Bunun dışında NO/cGMP sinyal yolağı, fosfotidilinozitol 3-kinaz/Akt bağımlı yolak, ATP duyarlı K kanal aktivasyonu gibi çeşitli sinyal yolaklarını da kullanmaktadır.(270-274)

ADM; NO/cGMP sinyal yolağı üzerinden vazodilatör etki göstermektedir. Bunun yanında hücrenin proliferasyonunu, apoptozunu ve mitozunu ve oksidatif stresini inhibe edici etkiler göstermektedir.(275, 276)

2.6.5.ADM'NİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Adrenomedullinin ilk olarak kardiyovasküler etkileri ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar ise ADM'nin dokularda ve dolaşımda yaygın etkisi olduğunu göstermiştir. ADM hem otokrin hem de parakrin şekilde etki etmektedir. Bu da onun hem bir hormon hem de bir sitokin olabileceği sonucunu doğurmaktadır.(277) ADM çok geniş etkilere sahiptir. Vasküler tonus ve kan basıncı kontrolü, antimikrobiyal etki, natriüretik etki, diüretik etki bunlardan sadece birkaçıdır.

Adrenomedullin ve ADM'nin reseptörleri santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır. Hipoksi durumlarında kortikal nöronlarda, endotel hücrelerinde ve perivasküler alanda ADM'nin arttığı gösterilmiştir. İskemi durumlarında serebral damarlar üzerindeki vazodilatör etkisine ek olarak nörotransmitter/nöromodulator/nörohormon veya sitoprotektif bir faktör görevi üstlendiği yapılan çalışmalarca gösterilmiştir.(278)

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ADM'nin orta serebral arter tıkanıklığı sonrası lokal kan akımını arttırdığı ve iskemik beyin hasarını azalttığı gösterilmiştir. Aynı alışmada ADM'nin kollateral dolaşımı arttırarak hücreyi iskemik hasardan koruduğı tespit edilmiştir.(279) Orta serebral arter tıkanarak iskemik inme meydana getirilen ratlarda, iskemik kortekste ADM mRNA ekspresyonunda artış yaşandığı tespit edilmiştir.(280)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif olarak tek merkez üzerinden yürütülmüştür. Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019/387 sayılı onayı sonrası 1 Ocak 2020'de başlamış ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde bir yıl süre ile devam etmiştir. Bu süre zarfında Acil Tıp Kliniğimizde iskemik inme tanısı konan ve dışlama kriterlerine uymayan 104 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen her hasta için hazırlanan formlar doldurulmuştur. Bu formlar ile hastaların bilgileri, vital bulguları, komorbid özellikleri, EKG yorumu ve NIHSS skoru kayıt altına alınmıştır. Hastalara ve birinci derece yakınlarına “Bilgilendirilmiş Onam Formu” okunmuş/okutulmuş ve sonrasında onay alınmıştır. Bu onam formunun bir nüshası kendilerinde verilmiş, bir nüshası da saklanmak ve çalışma dosyasına konulmak tarafımızca alınmıştır.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniğimize iskemik inme ön tanısı ile başvuran tüm hastalar acil tıp hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların ayrıntılı anamnezi alınmış ve hastalar detaylı bir muayeneden geçirilmiştir. Daha sonra çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ile skorlanıp değerlendirmiştir. İskemik inme ön tanısı olan tüm hastalara BT ve MRG görüntülemesi alınmıştır. Tüm görüntülemeler Acil Tıp Hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Sonrasında radyoloji kliniğince görüntülemeler analiz edilmiş ve yorumlanmıştır. Beyin BT'sinde hemorajik inme dışlanan, çekilen Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme sonucunda difüzyon kısıtlaması saptanan hastalar nöroloji uzmanına danışılmıştır. Bu süreç sonucunda iskemik inme tanısı kesinleşen 18 yaş üzeri olgulardan hastaneye başvuru esnasında alınmış olan kan örneklerinin arta kalan kısmından biyokimya uzmanı tarafından MR-proADM seviyesine bakılmıştır. Daha sonra Difüzyon Ağırlıklı MRG bulguları bir radyolog tarafından incelenmiş ve stroke volümü hesaplanmıştır.

Hastaların hastaneye başvuru esnasında antekubital bölgeden vacutainer aracılığı ile alınmış olan kan örneklerinin arta kalan kısmı çalışılmak üzere EDTA'lı ve jelli düz biyokimya tüplerine konulmuştur. Alınan bu 4000 rpm'de 10 dakika

santrifüj edilmiştir. Daha sonra süpernatant alınıp eppendorf tüplere porsiyonlandı ve çalışma gününe kadar -80°C de muhafaza edildi. Çalışma günü bu örnekler çözündürüldükten sonra analiz edildi.

Örnekler Bioassay Technology Laboratory marka ve E3214Hu Cat No'lu ticari kitler kullanılarak, kit prosedürlerine göre biyokimya laboratuvarında bulunan Rayto RT-2600Microplate Washer (India) yıkayıcısı ve BMG LABTECH German) Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ELISA okuyucusu aracılığı ile analiz edildi ve MR Pro-adrenomedullin seviyeleri tespit edildi. Kullanılan kitin kantitasyon limitleri 3ng/L - 900ng/L olarak belirtilmektedir. Kitin gün içi CV <8% . günler arası CV si ise <10 olarak belirtilmiştir.

İskemik inme ön tanısı olan hastalara yapılan Difüzyon Ağırlıklı MR taramaları 1.5-T tarayıcı (Aera; Siemens Healthcare) ile yapılmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme tek çekim olarak, eko-düzlemsel planda alınmıştır. (TE, 89 ms; TR, 6.300 ms; matris, 128 x 128; b değerleri, 0 ve 1.000 saniye / mm²; dilim kalınlığı, 5 mm; boşluk, 1 mm; 20 dilim). Tüm MRG verileri, difüzyon ağırlıklı görüntüleme olarak alınmış olup; iskeminin yeri ve volümü hastalara, hastaların klinik bilgisi ve labaratuvar bilgisine kör olan deneyimli bir radyolog tarafından analiz edilmiştir. Lezyon hacimleri, görüntüler bir yazılım paketine (syngo, via Siemens Healthcare) aktarıldıktan sonra çevrimdışı olarak hesaplanmıştır. Difüzyon hiperintensitesi alanları, iki gözlemci tarafından elle çizilmiştir. Hacim, difüzyon hiperintensitesi alanlarının kesişim aralığı ile çarpılmasıyla belirlenmiştir. Enfarktlar, non-laküner veya laküner olarak sınıflandırılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde betimleyici istatistikler, varyans analizi ve ki kare analizi kullanılmıştır. Hastalardaki parametreler değerlendirilirken aritmetik ortalama (mean) değerleri göz önünde tutulmuştur. Çoklu gruplarda parametreler arasında ilişkinin bulunup bulunmadığını belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Normallik varsayımların karşılandığı ikili grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız T-testi kullanılmıştır. İstatiksel hesaplamalar için Windows için SPSS (Statistics package for Social Science) 22.0 versiyonu kullanılmış, p<0,05 istatiksel anlamlılık derecesi kabul edilmiştir.

Sürekli varyasyon gösteren özellikler için ortalama, ortanca değer, standart sapma, minimum, ve maksimum gibi tanıtıcı istatistikler elde edildi. İstatistiksel

analiz öncesi verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Anderson-Darling testiyle belirlendi. Yaş normal dağılım gösteriyordu. Cinsiyet ve İnme faktörlerinin yaş üzerine etkisi faktöriyel deneme deseni kullanılarak analiz edildi. MR-proADM, Stroke Alanı ve NIHSS log transformasyonu ile normal dağılım gösterir hale geldi. Dolayısıyla cinsiyet ve inme faktörlerinin MR-proADM üzerine etkisi faktöriyel deneme deseni kullanılarak log değerler üzerinden analiz edildi. Stroke Alanı ve NIHSS sadece inme gurubunda ölçüldüğü için cinsiyet karşılaştırılması log transformasyonu yapılan değerler üzerinde gerçekleştirildi. MR-proADM, Stroke Alanı ve NIHSS için tanıtıcı istatistikler (ortalama ve 1 standart sapmalık güven aralıkları) geri transformasyon yöntemi ile elde edildi.

GKS ve NIHSS guruplandırıldı ve sırasıyla GKSGr ve NIHSSGr olarak isimlendirildi. Cinsiyet ve GKSGr faktörlerinin ve cinsiyet ve NIHSSGr faktörlerinin MRProADM üzerine etkisi faktöriyel deneme deseni kullanılarak log değerler üzerinden analiz edildi. MR-proADM için tanıtıcı istatistikler (geometrik ortalama ve 1 standart sapmalık güven aralıkları) her iki analiz için geri transformasyon yöntemi ile elde edildi.

Cinsiyet ve GKSGr faktörlerinin (sadece inme gurubunda) NIHSS üzerine etkisi faktöriyel deneme deseni kullanılarak log değerler üzerinden analiz edildi. NIHSS için tanıtıcı istatistikler (geometrik ortalama ve 1 standart sapmalık güven aralıkları) geri transformasyon yöntemi ile elde edildi.

MR-proADM NIHSS ilişkisi korelasyon yöntemi ile incelendi. MR-proADM'nin inme için marker olarak kullanılıp kullanılamayacağı ROC analizi yöntemi ile incelendi. Lojistik regresyon yöntemi kullanılarak aynı anda MR-proADM ve yaş MR-proADM ve NIHSS'in inme için marker olarak kullanılıp kullanılamayacağı ROC analizi yöntemi ile incelendi. ROC analizinde Youden metodu kullanıldı. Cutoff değeri için AUC, %95'lik güven aralığı, sensitivity, specificity, PPV, NPV, FP ve FN değerleri hesaplandı. Bütün istatistikler R (Versiyon 4.0.2) yazılımında gerçekleştirildi. ROC analizi R yazılımı için geliştirilen Optimal Cutpoints kütüphanesi ile gerçekleştirildi. Bütün analizlerde $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

3.1.ARAŞTIRMADA DIŞLAMA VE DAHİL ETME KRİTERLERİ

a. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 Yaş üzeri olması
- İskemik inmenin ilk 12 saati içerisinde olması

b. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Akut miyokard infarktüsü
- Pulmoner emboli
- Derin ven trombozu
- Kalp yetmezliği
- Sepsis olması
- Beyin ödemi
- Kafa travması
- Hipertansif ensefalopati
- Hipoglisemi
- Hepatik ensefalopati
- Serum elektrolit bozuklukları

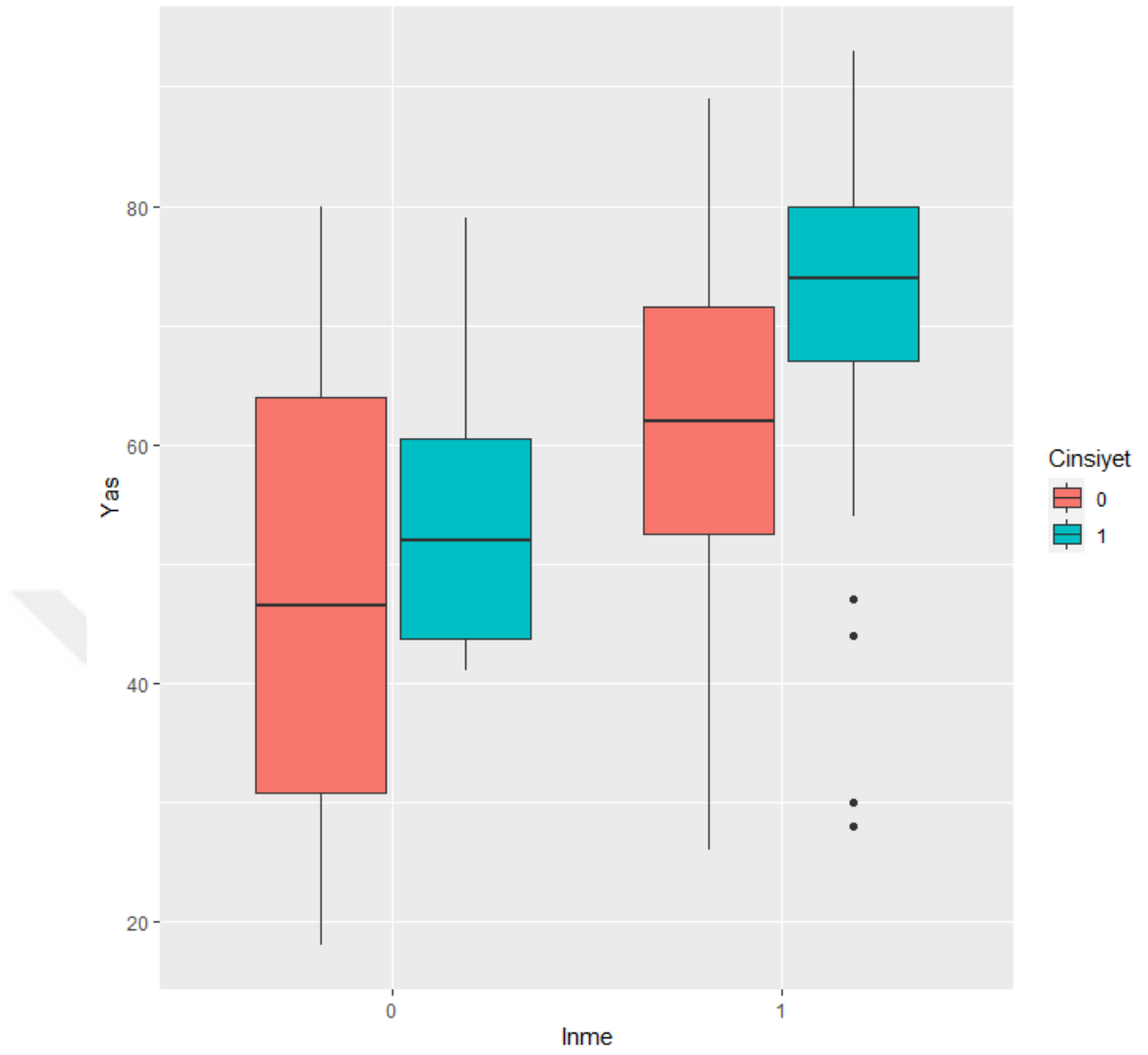
4.BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2020 – Aralık 2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran, dışlama kriterlerine uymayan kontrol grubu ve iskemik inme tanısı konulan iskemik inme grubu dahil edildi.

Çalışmaya toplamda 104 iskemik inme hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak da 50 gönüllü dahil edildi. Çalışmamızda inme tanısı konulan 104 hastadan 55'i (%53) kadın, 49'u (%47) erkekti. Böylece hasta grubunda homojen bir cinsiyet dağılımı sağlanmış oldu. Çalışmamızda kontrol grubunda 50 sağlıklı gönüllüden 14'ü (%28) kadın, 36'sı (%72) erkekti. Bu durum çalışmamızda sağlıklı gönüllüler arasında cinsiyet bakımından homojen dağılımın önüne geçmiş olabilir.

Tablo 4.1: İskemik inme ve kontrol grubunun ortalama yaş, GKS ve NIHSS değerleri

	Birim	İskemik İnme Grubu (N=104)	Kontrol Grubu (N=50)
		Ortalama±SS	
Yaş	Yıl	66,30±15,25	49,06±17,67
GKS	Puan	13,87±2,06	15
NIHSS	Puan	6,52±6,05	0



(x ekseninde Kontrol grubu:0, İskemik inme grubu:1; y ekseninde Kadın cinsiyet:0, Erkek cinsiyet:1)

Şekil 4.1: İskemik inme ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 4.2: İskemik inme grubunda cinsiyet dağılımı

CİNSİYET DAĞILIMI		
	Frekans (n)	%
Erkek Cinsiyet	55	53
Kadın Cinsiyet	49	47

Tablo 4.3: İskemik inme grubunda semptomların dağılımı

SEMPТОMLARIN DAĞILIMI		
	Frekans (n)	%
Sol Taraflı Güç Kaybı	23	22,1
Sağ Taraflı Güç Kaybı	16	15,4
Konuşma Bozukluğu	33	31,7
Baş Dönmesi	19	18,3
Senkop	6	5,8
Fasial Asimetri	4	3,8
Görme Bozukluğu	1	1,0
Bilinç Bulanıklığı	1	1,0
Genel Durum Bozukluğu	1	1,0

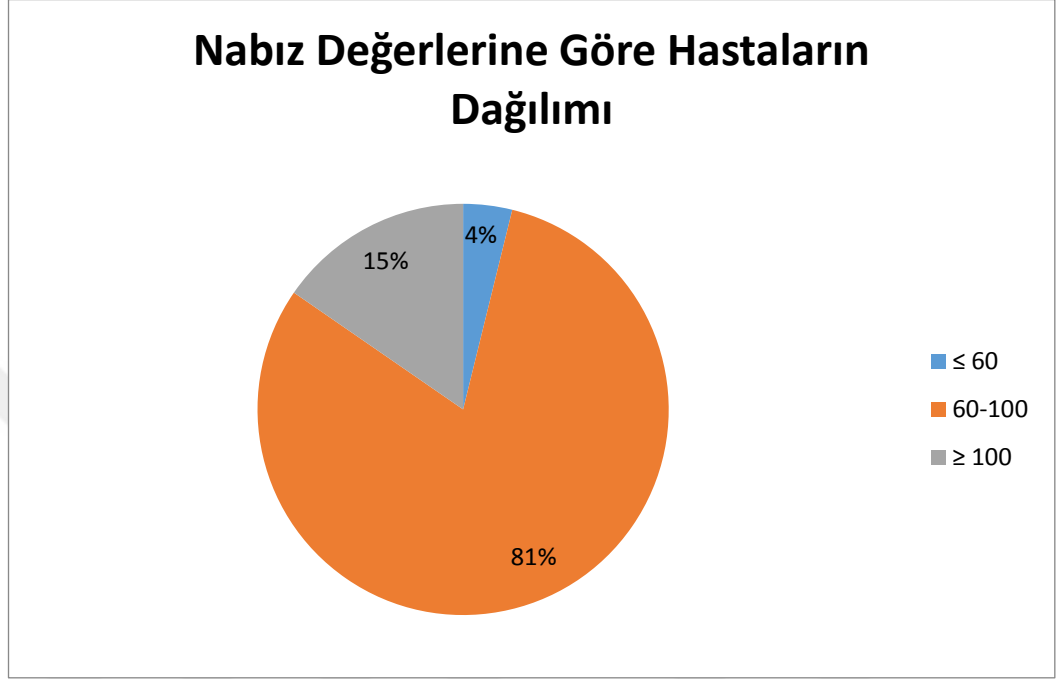
Tablo 4.4: İskemik inme grubunda özgeçmiş dağılımı

ÖZGEÇMİŞ DAĞILIMI		
	Frekans (n)	%
Pulmoner emboli	1	0,96
DVT	2	1,9
Geçirilmiş inme	29	27,9
HT	63	60,6
Kalp hastalığı	36	34,6
Obezite	17	16,3
Karotis stenozu	4	3,8
Diyabet	32	30,8
Hiperlipidemi	11	10,6
AF	18	17,3
Sigara	14	13,5
Alkol	4	3,8
Hiperkoagülabilité	2	1,9

Hastalar; 33 hasta (% 31.7) ile en fazla konuşma bozukluğu şikayeti ile hastaneye başvurmuştur. İkinci sıklıktaki şikayet ise 23 hasta (% 22.1) ile sol taraflı güç kaybı olmuştur. Bu şikayetleri izleyen üçüncü sıklıktaki şikayet ise 19 hasta (% 18.3) ile baş dönmesidir. Daha sonra sıklık sırasına göre 16 hasta (% 15.4) ile sağ taraflı güç kaybı, 6 hasta (% 5.8) ile senkop, 4 hasta (% 3.8) ile fasial asimetri, 1 hasta (% 1) ile görme bozukluğu, 1 hasta (% 1) ile bilinç bulanıklığı ve 1 hasta (% 1) ile genel durum bozukluğu hastaların hastaneye başvuru şikayetleridir.

Bu hastalardan detaylı anamnez alınmış, hastaların vital parametreleri tespit edilmiş ve hastalar detaylı bir fizik muayeneden geçirilmişlerdir.

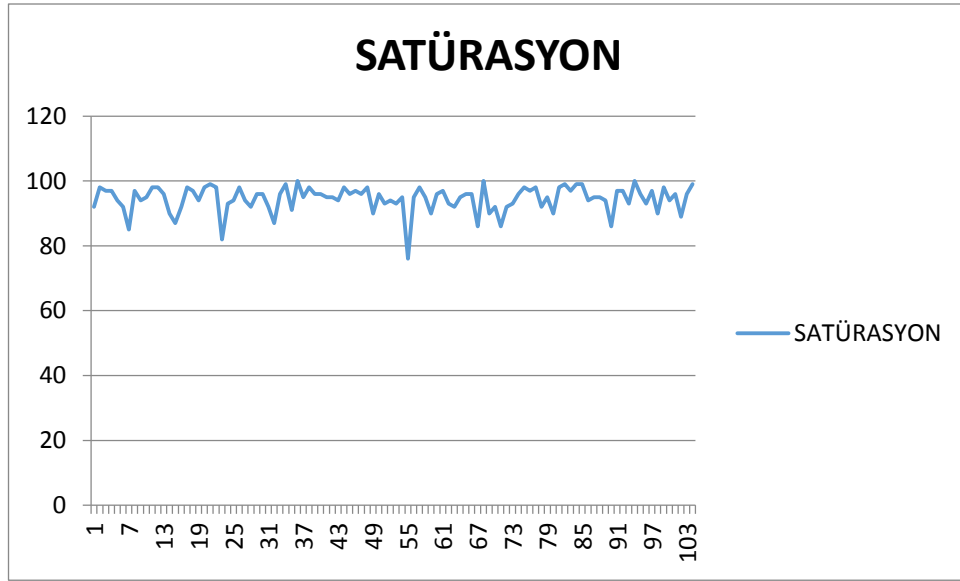
Çalışmamıza katılan hastalarda en sık tespit edilen özgeçmiş 63 hasta (% 60.6) ile hipertansiyondu. Hipertansiyonu ikinci olarak 36 hasta (% 36) ile kalp hastalığı ve üçüncü olarak 32 hasta (% 30.8) ile diyabetes mellitus takip ediyordu.



Şekil 4.2: Dakika nabız değerlerine göre hastaların dağılımı.

Hastaların %4'ü bradikardik ($Nb < 60/dk$) iken %15'i taşikardik ($Nb: > 100/dk$) izlenmiştir. Hastaların çoğunluğu (%81) ise normokardik ($Nb: 60-100/dk$) izlenmiştir.

Hastaların ortalama sistolik kan basıncı değeri $138,71 \pm 27,67$ mmHg, ortalama diastolik kan basıncı değeri $82,92 \pm 13,12$ mmHg olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.3: Satürasyon değerlerine göre hastaların dağılımı

Hastalarda ortalama satürasyon değeri %94.4 SaO₂ idi.

İnme bulgularını taklit edebilen hipoglisemi ayırıcı tanı açısından önemlidir.(119) Bu nedenle çalışmamızda hastalar değerlendirilirken yatak başı parmak ucu kan şekeri ölçülmüş ve hipoglisemi ayırıcı tanısı yapılmıştır. İnme hastalarında kan şekeri en yüksek 456 mg/dL ölçülürken en düşük ise 64 mg/dL ölçülmüştür. Ortalama kan şekeri 150±65.3 mg/dL tespit edilmiştir.

Tablo 4.5: Değişkenlerin MR-proADM ile istatistiksel olarak karşılaştırılması

Değişkenler		Grup	N	%	MR-proADM (ng/L)	P
Skorlama Sistemleri	NIHSS	Hafif	54	51,9	93,63±56,92	0.13
		Orta	34	32,7	83,38±23,97	
		Ağır	16	15,4	86,63±27,67	
	GKS	Hafif	81	77,9	89,98±49,06	0.9
		Orta	21	20,2	86,57±24,18	
		Ağır	2	1,9	85,38±0,34	
Çalışmaya Katılan Gönüllüler		Kontrol Grubu	50	32,4	89,20±44,56	0.002
		İskemik İnme Grubu	104	67,6	118,75±70,06	

Çalışmamızda iskemik inme grubunda olup NIHSS hafif grupta olan 54 (%51.9) hasta tespit edilmiş ve bunların ortalama MR-proADM değeri 93,63±56,92 ng/L olarak hesaplanmıştır. İskemik inme grubunda NIHSS orta grubunda olan 34

hastanın (%32.7) MR-proADM değeri ortalama $83,38 \pm 23,97$ ng/L olarak hesaplanmıştır. İnme grubunda NIHSS ağır grubunda olan 16 hastanın (%15.4) ortalama MR-proADM değeri ise $86,63 \pm 27,67$ ng/L olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza göre NIHSS'nin MR-proADM değeri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında $p=0.13$ olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda iskemik inme grubunda 81 kişinin (%77.9) GKS değeri 14-15 puandır (Hafif). 21 kişinin (%20.2) GKS değeri 9-13 puandır (Orta). 2 kişinin (%1.9) GKS değeri 3-8 puandır (Ağır). Çalışmamızda GKS değeri 3-8 olan hastalarda ortalama MR-proADM ortalama değeri $85,38 \pm 0,34$ ng/L, GKS değeri 9-13 olan hastalarda ortalama MR-proADM değeri $86,57 \pm 24,18$ ng/L ve GKS değeri 14-15 olan hastalarda ortalama MR-proADM değeri $89,98 \pm 49,06$ ng/L olarak tespit edilmiştir. GKS ile MR-proADM karşılaştırıldığında $p=0.9$ olarak tespit ettik.

Tablo 4.6: Semptom başlangıç sürelerine göre MR-proADM ilişkisinin incelenmesi

Parametre		≤ 4.5 Saat (n=55)	> 4.5 saat (n =49)	
	Birim	Ortalama$\pm$SS		P
MR-proADM	ng/L	88.41 ± 54.62	90.09 ± 30.05	0.84

Çalışmamızda iskemik inme grubunu kendi içinde iskemik inme semptomlarının başlangıç zamanına göre iki gruba ayırdık. Birinci grup semptom başlangıç zamanı ≤ 4.5 saat olan gruptu. Bu grup iskemik inme grubunun % 53'ünü oluşturuyordu. İkinci grup semptom başlangıç zamanı > 4.5 saat olan gruptu. Bu grup ise iskemik inme grubunun % 47'sini oluşturuyordu. Semptom başlangıç zamanı ≤ 4.5 saat olan grubun ortalama MR-proADM değeri 88.41 ± 54.62 olarak hesaplandı. Semptom başlangıç zamanı > 4.5 saat olan grubun ortalama MR-proADM değeri ise 90.09 ± 30.05 olarak hesaplandı. Semptom başlangıç zamanlarına göre MR-proADM ilişkisi istatistiksel olarak incelendiğinde $p=0.84$ tespit edildi.

Tablo 4.7: NIHSS, Stroke Alanı ve MR-proADM'nin cinsiyet ile karşılaştırılması

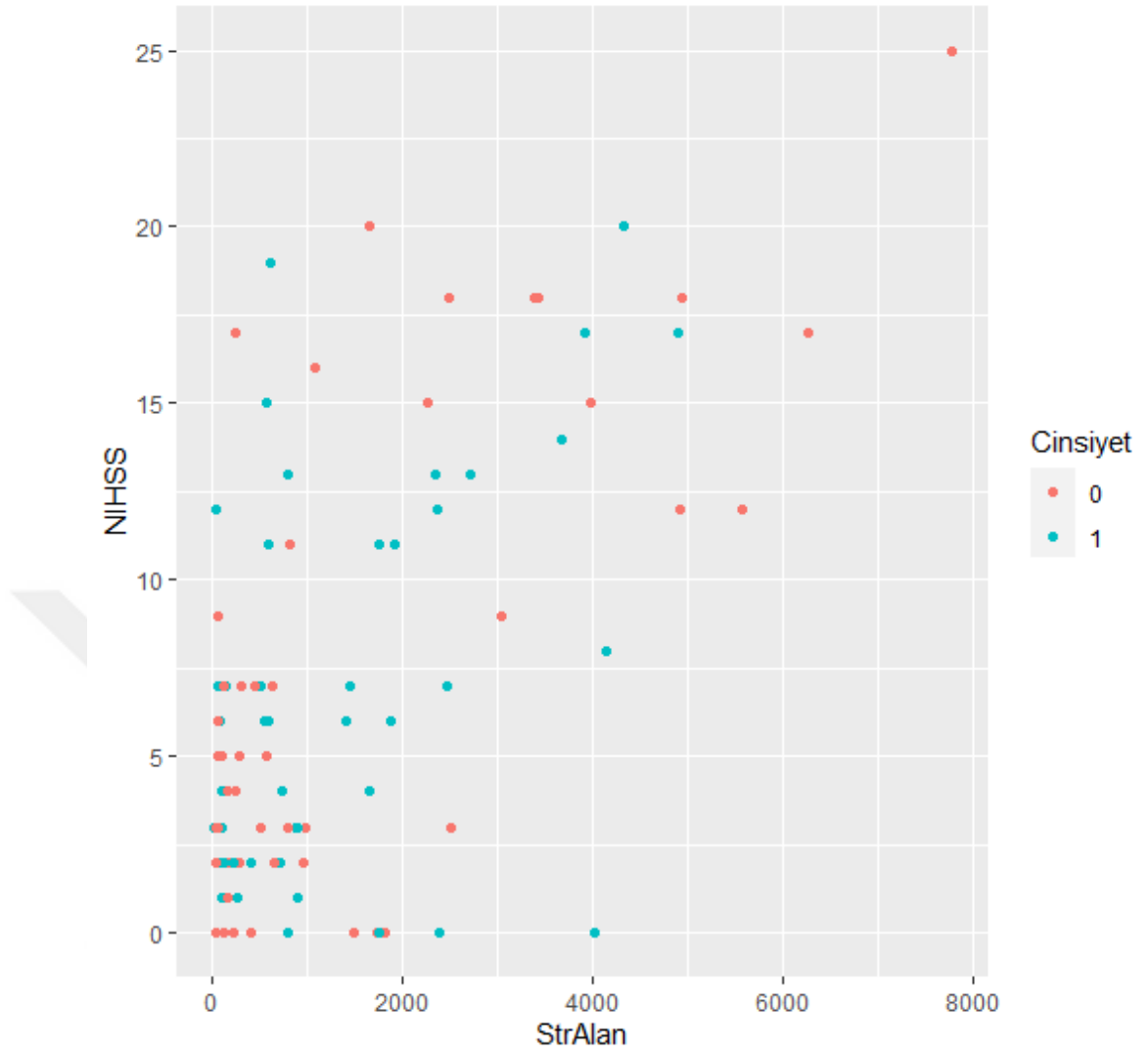
Karakteristik Özellikler	Birim	ERKEK	KADIN	P
(Ortalama $\pm$ SS)				
NIHSS	<i>puan</i>	6,53 $\pm$ 6,55	6,51 $\pm$ 5,51	0.58
Stroke Alanı	<i>m²</i>	1262,78 $\pm$ 1807,39	1233,49 $\pm$ 1352,28	0.57
MR-proADM	<i>ng/L</i>	91,77 $\pm$ 55,64	86,32 $\pm$ 27,60	0.08

Çalışmamızda inme hastalarında cinsiyet ile NIHSS karşılaştırdık. İnme hastalarında bayan cinsiyette ortalama NIHSS: 6,51 $\pm$ 5,51, erkek cinsiyette ise ortalama NIHSS: 6,53 $\pm$ 6,55 olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak cinsiyet ile NIHSS karşılaştırıldığında p= 0.5 tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada GKS 3-8 olan inme tanısı almış bayan hasta bulunmamaktadır. GKS 3-8 olan inme hastalarında erkek cinsiyette ortalama NIHSS 15.8 olarak hesaplanmıştır. GKS 9-13 olan inme hastalarında bayan cinsiyette ortalama NIHSS 14.7, erkek cinsiyette ise 11.2 olarak hesaplanmıştır. GKS 14-15 olan inme hastalarında bayan cinsiyette ortalama NIHSS 3.8, erkek cinsiyette ise 4.3 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda GKS ile NIHSS istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p<0.001 olarak bulunmuştur. Cinsiyet ile NIHSS karşılaştırıldığında p= 0.5 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet ile GKS karşılaştırıldığında ise p= 0.2 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda toplam 104 iskemik inme hastası mevcuttur. Bunlarda 54'nün (%52) iskemik alanı sağ hemisferde iken 50'sinin (%48) iskemik alanı sol hemisferdedir. Sağ hemisfer tutulumlu iskemik alanı olan hastalarda en yüksek NIHSS 18 en düşük NIHSS ise 0 tespit edilmiştir. Sol hemisfer tutulumlu iskemik alanı olan hastalarda en yüksek NIHSS 25 en düşük NIHSS ise 0 tespit edilmiştir.

Çalışmamızda inme hastalarından alınan MRG'de stroke alanını hesapladık. Tüm grubu baz alacak olursak en dar stroke alanı 21 m² , en geniş stroke alanı 7772 m² olarak ölçüldü. Erkek cinsiyette ortalama stroke alanı 1262,78 $\pm$ 1807,39 m² , kadın cinsiyette ortalama stroke alanı 1233,49 $\pm$ 1352,28 m² ölçüldü.



(0: Kadın cinsiyet, 1: Erkek cinsiyet)

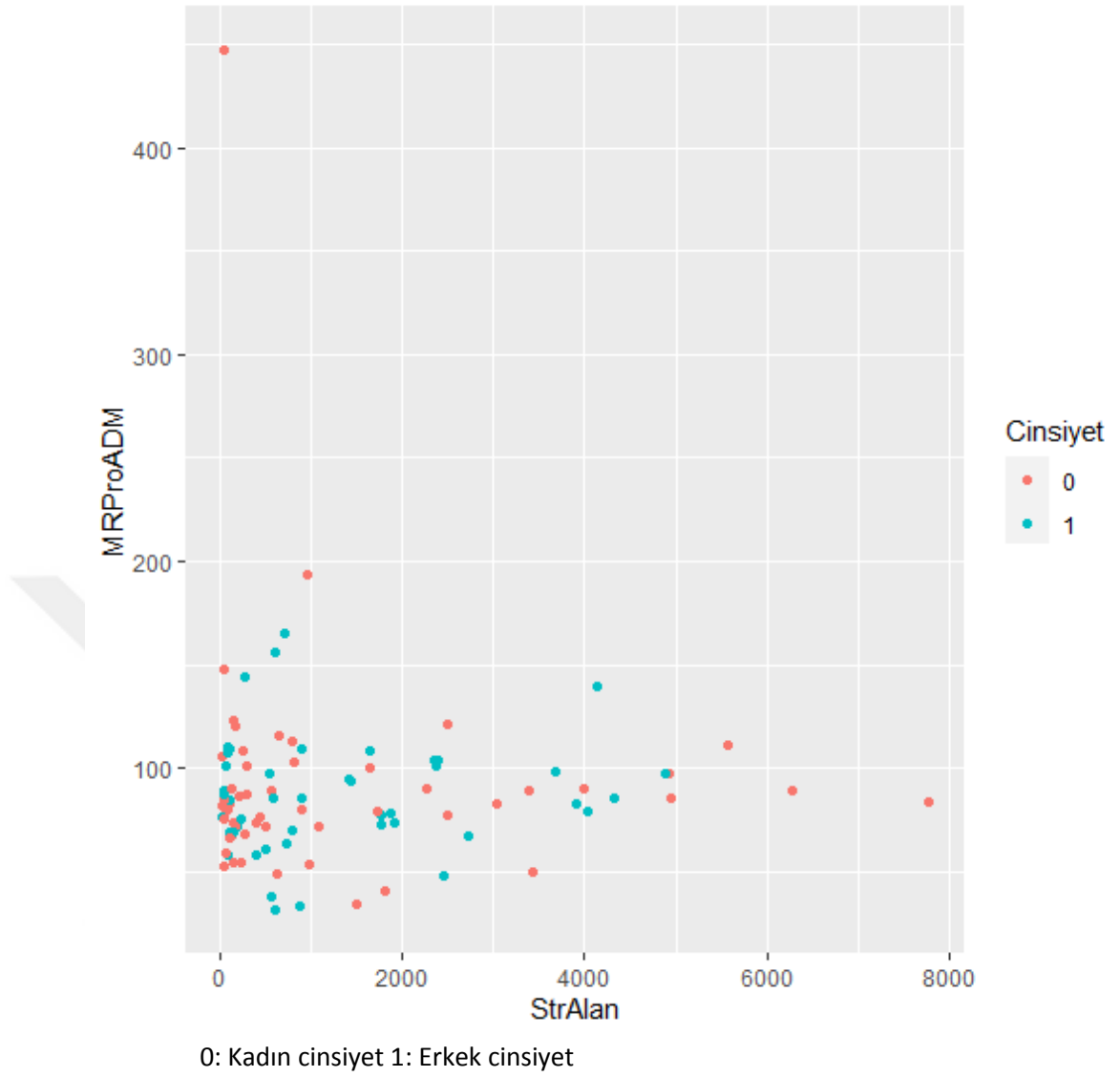
Şekil 4.4: NIHSS ve Stroke Alan değerlerinin karşılaştırılması

Stroke Alanı ile NIHSS'yi istatistiksel olarak karşılaştırdık. Bulguları istatistiksel olarak yorumlayabilmek için değerlerin logaritmik değerlerini hesaplayıp geri transformasyon uyguladık. Bu karşılaştırmayı Pearson's product-moment korelasyonu kullanarak yaptığımızda $p < 0.001$ olarak hesapladık. Alternatif bir karşılaştırma olan Kendall's rank korelasyonunu kullandığımızda ise $p < 0.001$ olarak karşımıza çıktı.

Çalışmamızda toplam 154 gönüllü yer aldı. Çalışmamızda yer alan gönüllüleri kontrol grubu ve iskemik inme grubu olarak ayırdık. Kontrol grubu 50 kişiden oluşuyordu. (%32.4) İskemik inme grubu ise 104 kişiden oluşmaktaydı. (

%67.6) Kontrol grubunda ortalama MR-proADM değeri $89,20 \pm 44,56$ ng/L hesaplandı. İskemik inme grubunda ise ortalama MR-proADM değeri $118,75 \pm 70,06$ ng/L olarak hesaplandı. Bu iki grubunda ortalama MR-proADM değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında $p=0.002$ olarak hesaplandı. Kontrol grubunda kadın cinsiyette en düşük $26,256$ ng/L değeri elde ederken en yüksek $295,536$ ng/L değerini elde ettik. Kontrol grubunda erkek cinsiyette ise en düşük $36,827$ ng/L değerini elde ederken en yüksek $406,297$ ng/L değerini elde ettik. Bu değerler iskemik inme grubunda kadın cinsiyette en düşük $34,184$ ng/L, en yüksek $447,709$ ng/L olarak tespit edildi. İskemik inme grubunda erkek cinsiyette ise en düşük $31,227$ ng/L ve en yüksek $165,537$ ng/L sonucunu elde ettik. MR-proADM değeri kontrol grubu erkek cinsiyette ortalama $123,598 \pm 61,74$ ng/L, kontrol grubu kadın cinsiyette ise ortalama $106,305 \pm 89,48$ ng/L idi. İskemik inme grubunda ise erkek cinsiyette ortalama $91,772 \pm 55,64$ ng/L iken kadın cinsiyette $86,327 \pm 27,6$ ng/L idi. Tablodan da anlaşılacağı üzere değerlerimizde bir sağa çarpıklık durumu mevcuttu. Çalışmamızı daha sağlıklı hale getirmek ve bu sağa çarpıklığı düzeltmek için bu değerlerin logaritmasını alıp geri transformasyon uyguladık.

İskemik inmeli hastalarda MR-proADM değeri kadınlarda ortalama olarak daha düşük izlenmiştir. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı homojen olmadığı için bu değerlendirme net olarak yapılamamaktadır. İstatistiksel olarak cinsiyet ile MR-proADM karşılaştırıldığında $p=0.08$ olarak bulunmuştur. Cinsiyet ile iskemik inme karşılaştırıldığında $p=0.19$ olarak tespit edilmiştir. İskemik inmeli hastalar özelinde cinsiyet ile MR-proADM karşılaştırıldığında kadın cinsiyette $p=0.002$ bulunurken erkek cinsiyette $p=0.47$ olarak bulunmuştur.



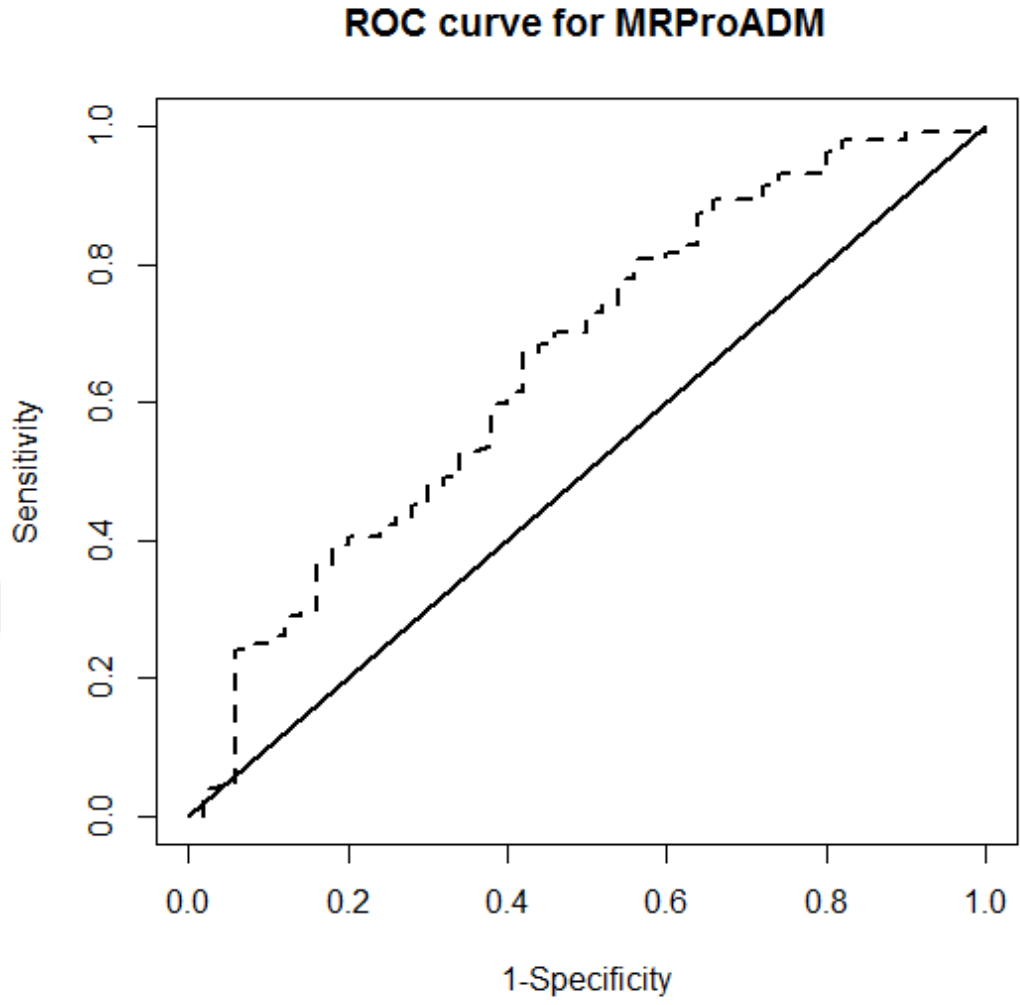
Şekil 4.5: MR-proADM ve Stroke Alanının karşılaştırılması

Çalışmamızda Stroke Alanının MR-proADM değeri üzerine etkisi olup olmadığını da inceledik. Pearson's product-moment korelasyon yöntemi ile sonuçları değerlendirdiğimizde $p=0.87$ olarak elde ettik. Aynı sonuçları Kendall's rank korelasyon yöntemi ile değerlendirdiğimizde $p=0.57$ olarak elde ettik. Sonuçların çok olması ve varyasyon göstermesi sebebi ile daha doğru sonuç alabilmek adına sonuçlarımızın logaritmasını tekrar değerlendirdik. Bu işlemten sonra sonuçları Pearson's product-moment korelasyon yöntemi ile değerlendirdiğimizde $p=0.61$ olarak karşımıza çıkmıştır. Aynı sonuçları Kendall's rank korelasyon yöntemi ile değerlendirdiğimizde $p=0.57$ olarak karşımıza çıkmıştır.

Tablo 4.8: Teşhis göstergelerinin istatistiksel değerleri

Parametre	AUC	95% CI	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite(%)
MR-proADM	0.658	0.564-0.753	90.07	67	58
Log MR-proADM + Yaş	0.774	0.692-0.856	0.911	73	76
NIHSS	0,94	0,905-0,980	0,5	88	100
MR-proADM + NIHSS	0.977	0.959-0.995	16.52	88	100
Log MR-proADM + Yaş + NIHSS	0.976	0.957-0.994	16.50	88	100

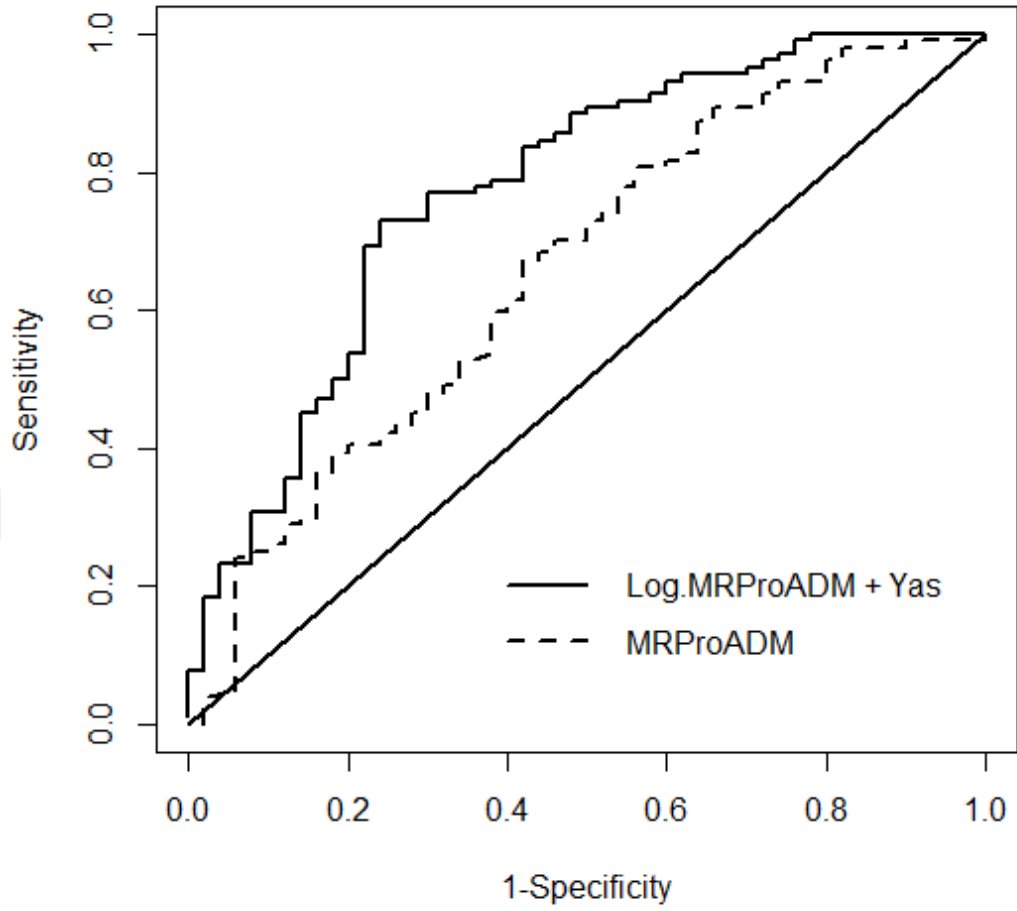
AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı). Referans kategori olarak kontrol grubu baz alınmıştır.



Şekil 4.6: MR-proADM ROC Eğrisi

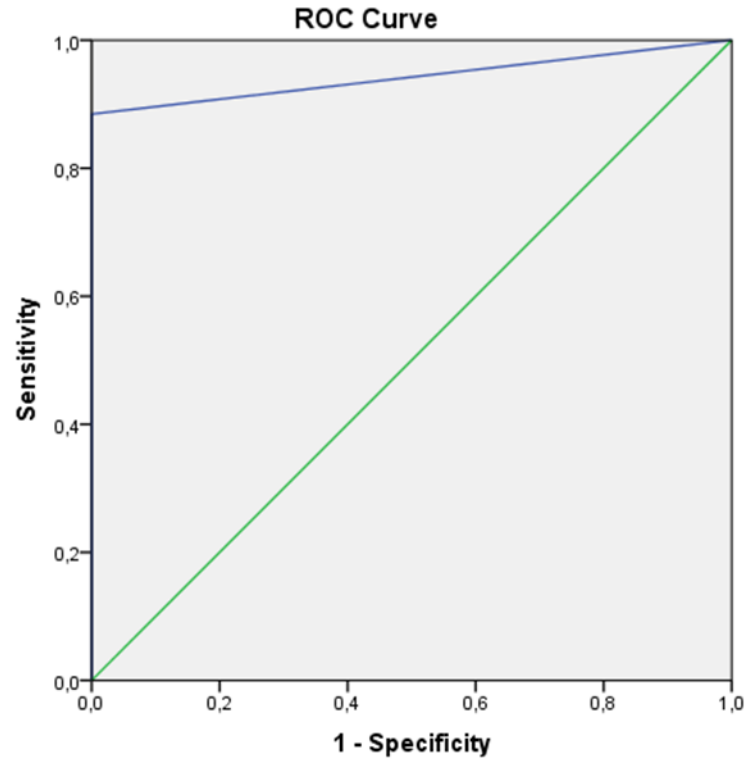
MR-proADM değerinin tek başına kullanımının AUC (Area Under Curve: Eğri altında kalan alan) değeri 0.658 olarak tespit edilmiştir. Güven aralığı 0.564-0.753'tür. Cut-off değeri 90.07'dir. Sensitivitesi 0.67, spesivitesi ise 0.58 olarak tespit edilmiştir.

ROC curve for Log.MRProADM + Yas Binomial



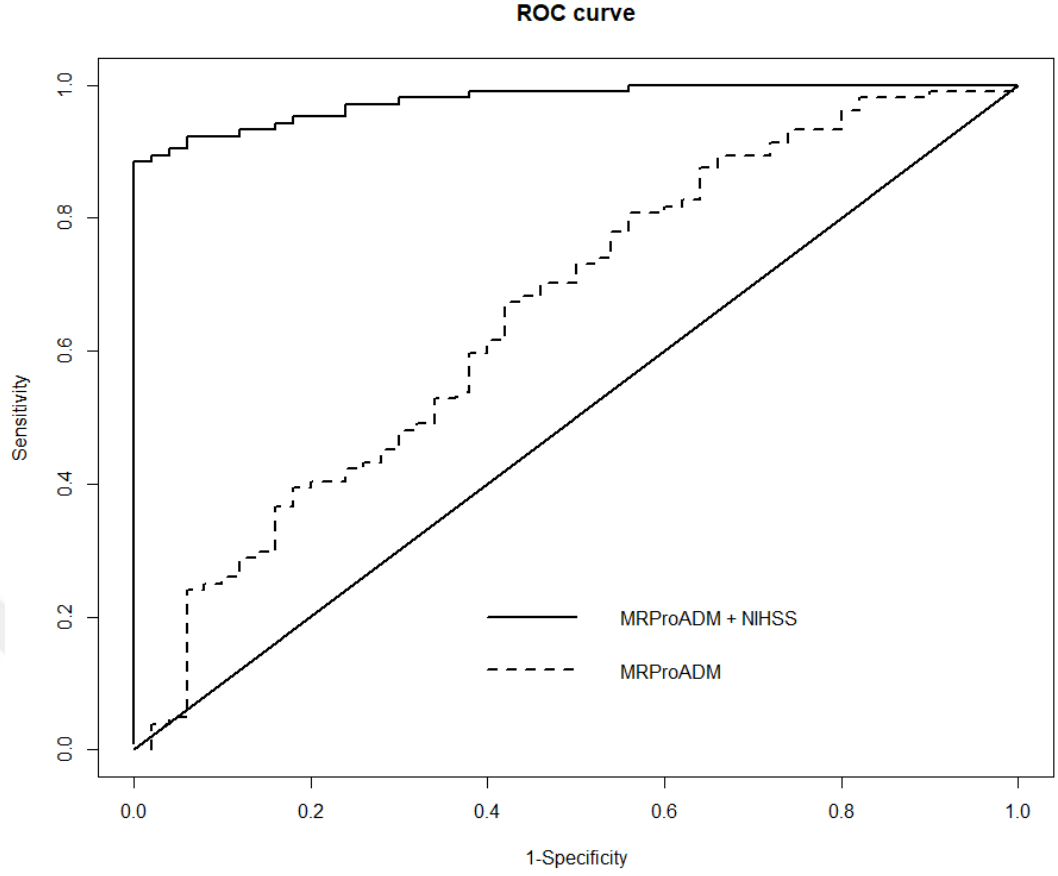
Şekil 4.7: MR-proADM + Yaş ROC Eğrisi

MR-proADM değeri ile yaşı birlikte kullanımın AUC (Area Under Curve: Eğri altında kalan alan) değeri 0.774 olarak tespit edilmiştir. Güven aralığı 0.692-0.856'dır. Cut-off değeri 0.91'dir. Sensitivitesi 0.73, spesivitesi ise 0.76 olarak tespit edilmiştir.



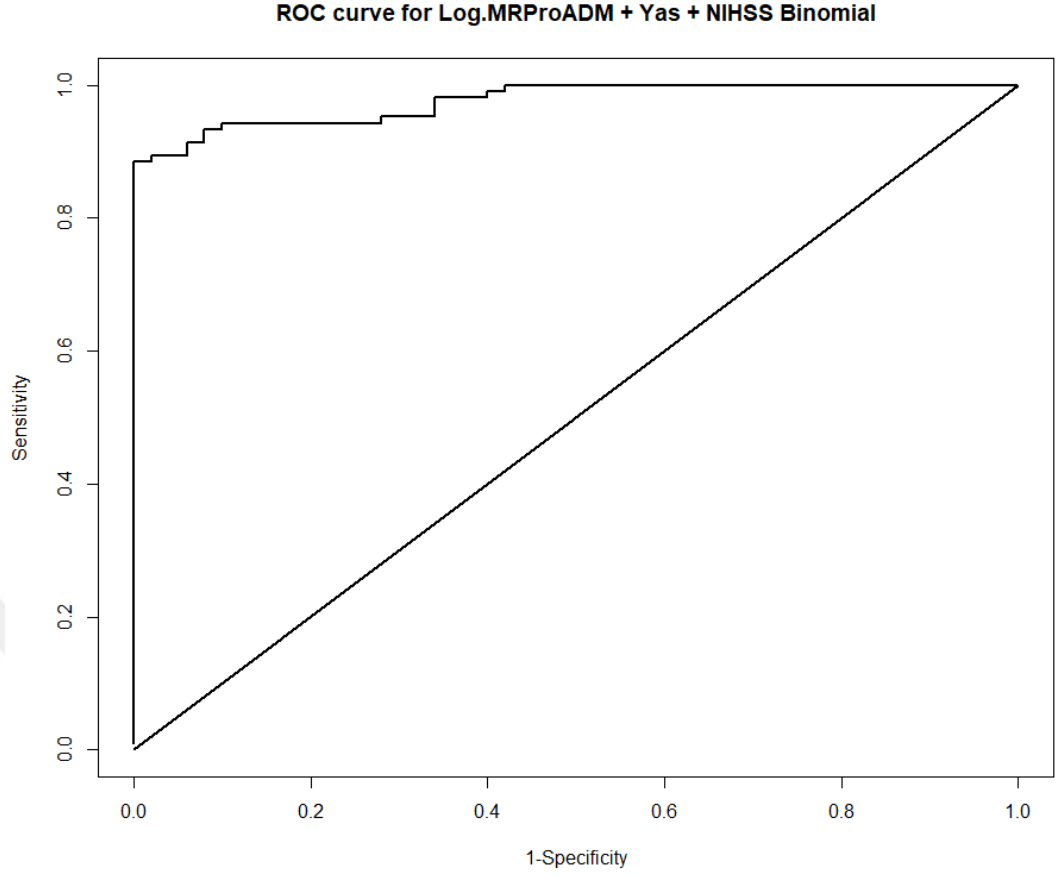
Şekil 4.8: NIHSS ROC Eğrisi

NIHSS'nin tek başına kullanımının AUC (Area Under Curve: Eğri altında kalan alan) değeri 0.94 olarak tespit edilmiştir. Güven aralığı 0.905-0.980'dır. Cut-off değeri 0.5'tir. Sensitivitesi 0.88, spesivitesi ise 1.0 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.9: MR-proADM + NIHSS ROC Eğrisi

MR-proADM değeri ile NIHSS'nin birlikte kullanımının AUC (Area Under Curve: Eğri altında kalan alan) değeri 0.977 olarak tespit edilmiştir. Güven aralığı 0.959-0.995'dir. Cut-off değeri 16.52'dir. Sensitivitesi 0.88, spesivitesi ise 1.0 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.10: MR-proADM + NIHSS + Yaş ROC Eğrisi

MR-proADM değeri, NIHSS ve yaşı birlikte kullanımının AUC (Area Under Curve: Eğri altında kalan alan) değeri 0.976 olarak tespit edilmiştir. Güven aralığı 0.957-0.994'dır. Cut-off değeri 16.50'dir. Sensitivitesi 0.88, spesivitesi ise 1.0 olarak tespit edilmiştir.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İnme, beyin yapısının kanlanması bozan, iskemik veya hemorajik olabilen herhangi bir patolojik süreci ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre iskemik inme; damarsal bir neden dışında bir sebep olmaksızın serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ve bu klinik bulgularının bir günden uzun sürmesi ile kendini gösteren klinik bir süreçtir.(25) İskemik inme şiddetli, uzun süreli engelliliğin önde gelen sebebidir.(281) ABD'de 2027 yılında inmeye bağlı bütçe giderinin 162,7 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir.(281)

Rey ve ark.(282), Lloyd-jones ve ark(283), Cesaroni ve ark.(284) inme hastaları üzerine yaptıkları çalışmalarda erkek hasta sayısının bayan hasta sayısından fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak erkek hasta sayısı bayan hasta sayısından daha fazla olarak tespit edilmiştir. Bunun yanında Giralt ve ark.(285) yaptığı 673.935 kişilik meta-analizde kadınlarda iskemik inme daha fazla izlenmiştir. Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar izlenmesi sebebi ile cinsiyetin risk faktörleri içerisinde yer alması tartışma konusudur.

Bizim çalışmamızda da iskemik inme ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. ($p=0.69$) İskemik inmede cinsiyetin bir risk faktörü olduğunu düşünmüyoruz.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda acil serviste akut iskemik inme tanısı alan hastalarda acil servise başvuru şikayetleri incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların şikâyetleri incelendiğinde en çok başvuru şikayeti konuşma bozukluğu olmuş olup onu sırasıyla sol taraflı güç kaybı ve baş dönmesi izlenmiştir.(286) Ancak farklı çalışmalarda farklı bulgular da tespit edilmiştir.(287)

Bizim çalışmamızda ise hastalar kliniğimize en fazla konuşma bozukluğu şikayeti ile başvurmuştur. (%31.7) İkinci sıklıktaki başvuru şikayeti ise sol taraflı güç kaybı olmuştur. (%22.1) Bu şikayetleri izleyen üçüncü sıklıktaki başvuru şikayeti ise baş dönmesidir. (%18.3) Daha sonra sıklık sırasına göre sağ taraflı güç kaybı (%15.4), senkop (%5.8), fasial asimetri (%3.8), görme bozukluğu (%1), bilinç bulanıklığı (%1) ve genel durum bozukluğu (%1) hastaların hastaneye başvuru şikayetleridir.

Biz özellikle konuşma bozukluğu, tek taraflı güç kaybı ve baş dönmesi ile başvuran hastalarda; klinisyenin akut iskemik inmeyi tanınması açısından dikkatli olmasını öneriyoruz. Özellikle iskemik inmede oluşan penumbra bölgesinin akut dönemde tedavi edilebilmesi için bu şikayetlerle başvuran hastalarda detaylı bir fizik muayene yapılmalı, iskemik inme ön tanımlar arasında düşünölmeli ve mutlaka ekarte edilmelidir.

Hastanın özgeçmişinin irdelenmesi tedavi zamanı ve seçeneğine karar verilmesi açısından önem arz etmektedir.(108) Bu nedenle biz de iskemik inme hastalarının özgeçmişlerini dosyalarına kaydettik. İskemik inme hastaları üzerine yapılan çalışmalarda hastaların özgeçmişlerinde en fazla tespit edilen hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalığı olmuştur.(287, 288) Bizim çalışmamızda da esi çalışmalarla uyumlu olarak ilk üç sırayı hipertansiyon (%60.6), kalp hastalığı (%34.6) ve diabetes mellitus (%30.8) almıştır. Bu özgeçmişleri sırasıyla geçirilmiş iskemik inme (%27.9), atrial fibrilasyon (%17.3) ve obezite (%16.3) izlemiştir.

Hipertansiyon iskemik inme hastalarında önemli bir risk faktörüdür.(289) Bizim çalışmamızda da iskemik inme tanısı konulan hastaların %60.6'sında hipertansiyon özgeçmişli mevcuttu.

Yapılan bir çalışmada inme hastalarının ortalama sistolik kan basıncı değeri 148 ± 27 mmHg tespit edilmiştir.(290) Bizim çalışmamızda hastaların yapılan genel sistemik muayenesi ve alınan vital bulgularında ortalama sistolik kan basıncı değeri $138,71\pm27.67$ mmHg, ortalama diastolik kan basıncı değeri 82.92 ± 13.12 mmHg olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir. İskemik inme hastalarında akut dönemde kan basıncı yüksek izlenmektedir. Bu durum akut sempatik yanıt, kronik hipertansiyon veya iskemik inme ile ilgili başka bir mekanizmaya bağlı olarak gelişir. Hangi mekanizmaya bağlı gelişse de bu tansiyon yüksekliği akut dönemde penumbra beslenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle iskemik inmede akut dönemde tansiyon değeri 220/120 mmHg'nin üzerine çıkmadıkça antihipertansif tedavi başlanmasını önermiyoruz.

Kalp hastalarında kalbin pompalama yeteneği ile inme arasında bağlantı mevcuttur. Kalbin kan pompalamasında %5'lik azalma iskemik inme riskini %18 arttırmaktadır.(291) Farklı çalışmalarda farklı oranlarda kalp hastalığı

görülmüştür.(287, 288, 292) Bizim çalışmamızda literatürdeki ile benzer olarak inme tanısı konan hastaların %34.6'sında kalp hastalığı mevcuttur.

Kan şekeri yüksekliği inme %40-45'ine eşlik eder.(293) İnmede kan şekeri yüksek tespit edilmesi kötü prognoz ile ilişkilidir.(294-298) Kan şekeri düşüklüğü ise inmeyi taklit edebilmesi bakımından önemlidir. Çalışmamızda ortalama kan şekeri 150 ± 65.3 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda inme tanısı alan hastaların %30.8'inde diyabet özgeçmişi mevcuttu. Bu da diyabetin inmede önemli bir risk faktörü olduğunu bize göstermektedir.

İskemik inme için risk faktörlerinin ortaya konulması ve tedavi protokolünün belirlenmesi açısından hastaların özgeçmişlerinin net olarak belirlenmesi ve kayıt altına alınmasını öneriyoruz.

Türkiye'de 2014 yılında yapılan bir araştırmada genel popülasyonda atriyal fibrilasyon görülme oranı %20 olarak tespit edilmiştir.(299) Ülkemiz dışında yapılan başka bir çalışmada ise bu oran %34 olarak tespit edilmiştir.(300) Yapılan başka bir çalışmada ise 80 yaş üzeri popülasyon üzerinde yapılan çalışmada atriyal fibrilasyon oranı %10 olarak tespit edilmiştir.(56) Atriyal fibrilasyonun inme riskini arttırmasındaki temel sebep, sol atriyumda oluşan staz ve bu sebeple ortaya çıkan trombüstür.(56) Bizim çalışmamızda inme hastalarının %17.3'ünde AF özgeçmişi mevcuttu. Yine bu hastaların çekilen EKG'sinde %6'luk grupta yeni tanı AF tespit edilmiştir.

Günümüzde yayınlanan iskemik inme tanı ve tedavi klavuzlarında biyobelirteçler açısından yeterli öneri yoktur. Lakin yapılan klinik bazlı deneysel çalışmalar biyobelirteçlerin oluşan hasarı hiperakut dönemde tahmin ettiğini ortaya koymuştur. Bu biyobelirteçlerin nörogörüntülemeler öncesine eklenmesi hasta ve tedavi seçiminde faydalı olacaktır.

İskemik inme hastalarında hastaların nöronlarını kurtarmak amacı ile hızlı ve erken müdahale için kısa bir zaman söz konusudur. Bu nedenle inme tanısının hızlı bir şekilde konulması önemlidir. Tespit edilen klinik bulgular inme tanısının konulmasında önem arz etmektedir.(301) Son dönemde akut iskemik inmenin tanısının konulması ve prognozunun belirlenmesine yönelik birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya da devam edilmektedir. Fizik muayene yöntemleri, çeşitli skorlama yöntemleri ile hastaların nörolojik durumu tespit edilmeye ve tanı konulmaya

çalışılmaktadır. Ancak akut iskemik inmede hastalarında GKS düşük olan hastaların fizik muayenelerinde güvenilirlik düşmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda inmenin tanısını koyup; tipi, yeri ve hacmini belirleyen bilgisayarlı tomografi, MRG gibi görüntüleme sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu görüntüleme sistemleri hem zor ulaşılabilmesi hem de özellikle genel durumu kötü hastalarda transport gerektirdiği için çok da kullanışlı değildir.

Bu sebeple yatak başında iskemik inme tanısının koyulmasını sağlama umuduyla birçok biyokimyasal marker araştırılmıştır.(302-304) Ancak yatak başı alınan kan örneğinde kolaylıkla ölçülebilen ve iskemik inmeyi tespit edebilen biyokimyasal belirteç halen tespit edilememiştir. Bu arayış halen devam etmektedir.

Şimdiye kadar, MR-proADM düzeylerinin iskemik inmenin klinik sonuçları ile ilişkisi hakkında çok az şey biliniyordu. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda MR-proADM düzeylerinin iskemik inmede hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğunu ortaya koymuş; klinik skorları ve organ disfonksiyonunun biyobelirteçleri ile korelasyonu yapıldığında iyi bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Yapılan klinik gözlemler, iskemik inme sırasında MR-proADM düzeylerinin iskemik inme şiddetini yansıtabileceği düşündürmektedir.(305) Bu durum iskemik inme ön tanılı hastalarda MR-proADM'nin tanısal değerini araştırmamıza neden oldu.

MR-proADM bir tümör sağkalım faktörü olarak tanımlanmıştır ve antimikrobiyal özellikler gösterir. Çoğunlukla gözlemsel olan sınırlı sayıda çalışma, MR-proADM'nin kötü klinik sonuçlar riski taşıyan hastaları belirlemede en değerli araçlardan birini temsil edebileceğini göstermiştir. Hastalardaki düşük klinik puanlara rağmen yüksek MR-proADM seviyeleri, daha yüksek hastalık progresyonu, yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite riski ile ilişkilidir. Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik inme tanısı konulan hastalarda yapılan gözlemlerden elde edildiği gibi, MR-proADM ölümün bağımsız bir belirleyicisidir.(306)

Adrenomedullin, potansiyel olarak faydalı özelliklere sahip bir peptittir. Peptidin ilk keşfinden beri etki mekanizmalarını ve tanı potansiyelini açıklamaya çalışan pek çok çalışma yapıldı. Günümüzde Adrenomedullin'nin kan basıncının endotelial düzenlenmesi, sepsis veya hipokside organ hasarına karşı koruma ve kan

hacminin kontrolü dahil olmak üzere biyolojik olarak önemli bir dizi işlevde otokrin, parakrin veya endokrin aracısı olarak hareket edebildiğine dair güçlü kanıtlar vardır.(307) Peptit hormonu adrenomedullin, iskemik inmenin akut fazı sırasında artış gösterir. Çünkü adrenomedullin; serebral iske mi sırasında hipoksi ve oksidatif strese karşı biyolojik bir savunma mekanizması olarak vasküler endotelial hücreler tarafından üretilir. Ancak yarılanma ömrü kısadır. Bu sebeple hızla plazmadan kaybolur ve değerleri ölçülemez. Bu nedenle, yarılanma ömrü adrenomedullinden çok daha uzun olan MR-proADM kan düzeylerinin iskemik inmeli hastalarda tanı için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Daha önce yapılan çalışmalar MR-proADM seviyesindeki artışın iskemik inme göstergesi olabileceğini ifade etmiştir.(308, 309) Daha önce yapılan bir çalışma, iskemik inme hastalarının kanındaki MR-proADM seviyesinin aynı zamanda 3 aylık mortalite ve olumsuz sonuçların öngörüsü olabileceğini de göstermiştir.(309) Biz de MR-proADM seviyesindeki artışın iskemik inmede tanı göstergesi olarak kullanılabilineceğini düşünüyoruz. ($p=0.002$) Yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak MR-proADM'nin iskemik inmedeki akut stres yanıtını yansıttığını düşünüyoruz. Bu nedenle akut iskemik inme ön tanısı olan hastalarda nörogörüntülemeler öncesine MR-proADM değerinin eklenmesinin hasta ve tedavi seçiminde faydalı olacağını düşünüyoruz.

Beyinde fonksiyonlarında bozukluğuna sebep olan ancak doku hasarına sebep olmayan kritik perfüzyon değeri 12-20 mL/100 g/dakika'dır.(310, 311) Nöronların elektriksel aktivitesinin durduğu fakat enerji metabolizmasının ve membran iyon dengesinin korunduğu bu bölgeye penumbra denir.(13) İskemik inme hastalarında kor bölgesi için tedavi mümkün değildir. İskemik inme hastalarında trombolitik tedavideki amaç, reperfüzyonu sağlayarak penumbra bölgesini kurtarmaktır. İskemik inme hastalarında şikayet başlangıcından sonraki ilk 4.5 saat içinde uygulanabilen rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'nın yararı plasebo kontrollü randomize çalışmalarla ispatlanmıştır.(175, 312-314) Ancak bu tedavideki en büyük sorun doğru hasta seçimidir.

Çalışmamızda MR-proADM değerinin trombolitik tedaviye aday hastaları seçebileceğini varsaydık. İskemik inme grubunu semptom başlangıç sürelerine göre iki gruba ayırdık. iskemik inme grubunu kendi içinde iskemik inme semptomlarının başlangıç zamanına göre iki gruba ayırdık. Birinci grup semptom başlangıç zamanı

≤ 4.5 saat olan gruptu. İkinci grup semptom başlangıç zamanı >4.5 saat olan gruptu. Her iki grup için ortalama MR-proADM değerlerini hesapladık. Ortalama MR-proADM değerleri her iki grup için benzerdi ve aralarında istatistiksel anlamda farklılık izlenmedi. MR-proADM değeri iskemik inme tanısının koyulması için faydalı olabilir. Ancak trombolitik tedavi için uygun hastaların seçiminde yeterli değildir. Bu nedenle trombolitik tedavi için uygun hastaların seçiminde kullanılmasını önermiyoruz.

Yaş iskemik inme için değiştirilemez bir risk faktörüdür.(35) 55 yaş üzerinde her 10 yıl için inme riski cinsiyetten bağımsız olarak iki kattan fazla artış göstermektedir.(25) Yaş ilerledikçe inme olasılığı artar.(281)

Daha önce yapılan çalışmalarda inme hastalarının %75'i 64 yaşın üzerinde tespit edilmiştir.(315) Ortalama yaş olarak bakıldığında ise Kumral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 62, Bornstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 73,2, Bousser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 67,2 olarak tespit edilmiştir.(316-318)

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak yaş ortalaması $66,30 \pm 15,25$ olarak tespit edilmiştir. Biz de yaş değeri büyüdükçe inme riskinin arttığını düşünüyoruz.

İskemik inme tanısında yaş ile MR-proADM değeri korele edildiğinde yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda AUC (Eğri altında kalan alan) değeri 0.776 olarak tespit edilmiştir. Güven aralığı 0.695-0.856'dır. Cut-off değeri 0.958'dir. Sensitivitesi 0.692, spesivitesi ise 0.78 olarak tespit edilmiştir. Pozitif prediktif değeri 0.86, negatif prediktif değeri ise 0.54 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda MR-proADM değerinin iskemik inme grubunda anlamlı olarak yükseldiğini tespit ettik. ($p=0.002$) Ancak eğri altında kalan alan değeri, sensitivite ve spesivite değeri istediğimiz düzeyde değildi. Bu nedenle iskemik inme tanısında MR-proADM değerini yaş ile korele edilerek kullanılmasını düşündük. MR-proADM değeri ile yaşın birlikte kullanımın AUC (Area Under Curve: Eğri altında kalan alan) değeri 0.774 olarak tespit edilmiştir. Güven aralığı 0.692-0.856'dır. Cut-off değeri 0.91'dir. Sensitivitesi 0.73, spesivitesi ise 0.76 olarak tespit edilmiştir.

Görüleceği üzere MR-proADM ile yaşın korele edilerek iskemik inme tanısında kullanımın AUC, sensitivite ve spesivite değerleri MR-proADM'nin tek başına kullanılmasına göre daha yüksektir. Bu nedenle iskemik inme tanısında MR-proADM değeri ile yaşın korele edilerek kullanılmasını daha yararlı olacağını düşünüyoruz.

Fizik muayenede en önemli bileşenlerden biri bilinç düzeyinin değerlendirilmesidir. Bu değerlendirmede Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır. Bu skala beyin işlevleri ve koma durumu açısından hasta hakkında fikir verir ve uzun zamandır klinisyenlerce kullanılmaktadır.(109, 110) İnmede etiyoloji ve şiddetin belirlenmesi uygun tedavinin başlanabilmesi için kritik öneme sahiptir. İnmenin klinik şiddetinin GKS ile değerlendirilmesi hastanın prognozu açısından değerli bilgiler verir.(319) Daha önce yapılan çalışmalarda düşük GKS'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.(320) Daha önceden yapılan bir meta-analizde acil serviste iskemik inme tanısı alan hastaların GKS değerlerine bakılmış ve hastaların GKS değerleri %8.1' inde 3-8, %23.4'ünde 9-13 ve %62.9' unda ise 14-15 olduğu tespit edilmiştir.(287) Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla benzer olarak %1.9'luk hasta grubunda GKS 3-8, %20.2'lik hasta grubunda GKS 9-13 ve %77.9'luk hasta grubunda ise GKS 14-15 puan almışlardır.

Bizim çalışmamızda GKS değeri 3-8 olan hastalarda ortalama MR-proADM ortalama değeri $85,38 \pm 0,34$, GKS değeri 9-13 arasında olan hastalarda ortalama MR-proADM değeri $86,57 \pm 24,18$ ve GKS değeri 14-15 olan hastalarda ortalama MR-proADM değeri $89,98 \pm 49,06$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda GKS ile MR-proADM değerleri karşılaştırıldığında bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlam tespit edilememiştir.($p=0.9$)

GKS bilinç düzeyini değerlendirmede en önemli parametrelerden biridir. Düşük bir GKS değeri kötü bir bilinç düzeyini yansıtabilir. Bilinç düzeyi sepsis, hepatik ensefalopati, serum elektrolit bozukluğu vb. gibi pek çok faktörden etkilenebilir. GKS değeri düşük olan hastalarda iskemik inme de ön tanılar arasında bulunmalıdır. GKS değeri düşük olan hastalarda MR-proADM değerinin kullanımının iskemik inme tanısını diğer tanılardan ayırabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu noktada MR-proADM değerinin Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve sepsis gibi durumlarda da yükseldiği unutulmamalıdır.

Klinik muayene bulgularını ölçülebilir hale getirmek için Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün ortaya koymuş olduğu inme skalası kullanılmaktadır. NIHSS iskemik SVO hastalarında nörolojik fonksiyonlara göre puanlar veren, buna göre tanı ve uzun dönem prognoz hakkında fikir oluşturan uluslararası bir skaladır.

NIHSS'nin tek başına kullanımının AUC (Area Under Curve: Eğri altında kalan alan) değeri 0.94 olarak tespit edilmiştir. Güven aralığı 0.905-0.980'dır. Cut-off değeri 0.5'tir. Sensitivitesi 0.88, spesivitesi ise 1.0 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlardan da anlaşılacağı üzere NIHSS iskemik inme tanısında güvenilir bir skorlama sistemidir. Bu nedenle biz de daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak NIHSS'nin iskemik inme tanısında skorlama sistemi olarak kullanılmasını öneriyoruz.

Çalışmamızda inme hastalarında cinsiyet ile NIHSS karşılaştırdık. İnme hastalarında kadın cinsiyette ortalama NIHSS: $6,51 \pm 5,51$, erkek cinsiyette ise ortalama NIHSS: $6,53 \pm 6,55$ olarak tespit edilmiştir. Bu aldığımız değerlerde sağa çarpıklık olması sebebi ile daha doğru bir sonuç elde edebilmek adına istatistiksel olarak değerlerimizin logaritmasını alıp geri transformasyon uyguladık. Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak cinsiyet ile NIHSS'nin birbirini üzerinde etkisi olmadığını tespit ettik. ($p=0.58$) Aynı karşılaştırma Kruskal-Wallis H test ile yapıldığında $p=0.67$ olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda inme grubunda olup NIHSS hafif grupta olan 54 hasta mevcuttu. Bu hastalarda ortalama MR-proADM değeri $93,63 \pm 56,92$ ng/L olarak ölçülmüştür. İnme grubunda olup NIHSS orta grupta olan 34 hasta tespit edilmiş ve bunların ortalama MR-proADM değeri $83,38 \pm 23,97$ ng/L olarak hesaplanmıştır. İnme grubunda NIHSS ağır grubunda olan 16 hastanın MR-proADM değeri ortalama $86,63 \pm 27,67$ ng/L olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza göre NIHSS ile MR-proADM değeri istatistiksel olarak birbirini etkilemedikleri anlaşılmıştır. ($p=0.13$)

NIHSS inme şiddetinin klinik değerlendirmesi ve klinik sonlanımın öngörülmesi için kullanımda olan bir skaladır.(199, 321-324) Şu anda pek çok inme merkezinde standart olarak kullanılmaktadır.(325, 326) Ancak NIHSS'nin potansiyel olarak bir zayıflığı mevcuttur. Bu zayıflık bu skalanın sol hemisfer bölgesindeki iskemiye bağlı defisitlerde, sağ hemisfer bölgesindeki iskemiye bağlı defisitlerden daha fazla öneme sahip olmasıdır.(327, 328) NIHSS skoru baskın olmayan hemisfer

fonksiyon bozukluklarının büyük bir kısmını ölçmekte yetersiz kalmaktadır.(149) Bu durumun sebebi sağ hemisfer bölgesindeki iskemik inmeye bağlı olan kognitif bozuklukların klinik olarak tespit edilmesinin güç olmasından kaynaklanır.(329) Bunun sebebi NIHSS skorlama sistemini analiz ettiğimizde ortaya çıkmaktadır. NIHSS dört temel klinik faktör üzerine kurulmuştur. Bunlar; Sağ ve sol motor fonksiyonlar ile sağ ve sol kortikal fonksiyonlardır.(330) Daha önce bahsettiğimiz gibi NIHSS en yüksek 42 puan alabilir. Bu puanların 7'si dil fonksiyonları ile ilgilidir. (Afazi: 3 puan, Dizartri: 2 puan, İhmal: 2 puan) Bu 7 puanın ise sadece 2 puanı ihmal ile ilgilidir.(321) Bu nedenle sağ hemisfer bölgesindeki inmelerde NIHSS düşük tespit edilebilir. NIHSS klinik durumu belirlemede sol hemisfer bölgesindeki iskemik inmelerde daha elverişlidir. Bu nedenle NIHSS'nin tek başına kullanımı sağ hemisfer bölgesindeki inme lezyonu olan hasta grubunda yanlış yönlendirmeye sebebiyet verebilir.(331) Daha önce yapılan çalışmalar da bu duruma değinmiş ve NIHSS'in başka kriterlerle korele edilip kullanılmasının iskemik inmede fonksiyonel sonuç tahminini iyileştireceğini göstermiştir.(332) Bu nedenle sağ hemisfer inmelerinde NIHSS ile MR-proADM değerinin korele edilerek kullanılmasını düşünülebilir. Böylece MR-proADM değeri NIHSS'in ayırt edici değerini sağ hemisfer inmelerinde arttıracaktır.

İnme, belirli bir bölgedeki beyin dokusuna ulaşan kan akımının bir patolojik sürece bağlı olarak aniden kesilmesi durumudur. İnmelerin büyük kısmını iskemik inme (%80) oluşturmaktadır.(333) Anamnez ve fizik muayene ile iskemik inme ön tanısı oluşturulurken tanının doğrulanması için radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır.(334) BT inme tanısı düşünülen hastalarda klinikte ilk olarak kullanılan görüntüleme tekniğidir. Ancak Difzyon ağırlıklı MRG dokudaki yüksek çözümleme gücü, anjiyografik olarak kullanılırsa da büyük damarlardaki akımın bozukluğunu göstermesi ile tanı aşamasında klinisyene daha fazla bilgi sunmaktadır.(335-337) Difzyon ağırlıklı MRG'nin en sık kullanım alanı erken dönem iskemik inmenin tespitidir.(338) Biz de çalışmamızda iskemik inme tanısını koyarken Difzyon Ağırlıklı MRG'den faydalandık. Difzyon ağırlıklı MRG'de iskemiye tespit ettikten sonra bu iskemik alanın hacmini hesapladık.

Çalışmamızın sonucuna göre inme hastalarında ortalama stroke alanı erkeklerde bayanlara göre daha fazladır. Ancak istatistiksel olarak incelendiğinde cinsiyetin stroke alanı genişliği üzerinde bir etkisi yoktur. ($p=0.39$) Çalışmamızda

Stroke Alanı ile MR-proADM değerlerini de karşılaştırdık. Stroke alanı ile MR-proADM değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur. ($p=0.8$) MR-proADM'nin iskemiyi tespit etme özelliği olsa da iskemik alan hacmi hakkında bilgi vermez.

Daha önce yapılan çalışmalar NIHSS ile Stroke Alanı arasında anlamlı korelasyon olduğunu bize göstermiştir.(339-342) Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak NIHSS ile Stroke alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. ($p<0.001$) Bu da Stroke Alanı genişliğinin arttıkça hastanın nörolojik durumunun ve prognozunun daha da bozulacağı anlamını taşımaktadır. Ancak NIHSS sol hemisfer iskemik inmelerinde sağ hemisfer iskemik inmelerine göre daha fazla artış göstermektedir.(331) NIHSS ile Stroke Alanı korele edilirken buna dikkat edilmelidir.

Çalışmamızın tek merkezli çalışma olması, hasta sayısının nispeten az olması, hastaların uzun süreli takiplerinin yapılamamış olması, kontrol grubunda cinsiyet dağılımının homojen yapılmamış olması, çalışmamızın COVID-19 pandemisi başlangıç dönemine denk gelmesi sebebi ile hasta başvurularının azalması ve konu ile ilgili daha önce yapılan çalışmaların yetersiz olması çalışmamızın başlıca limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak;

Her ne kadar MR-proADM seviyelerini etkileyen çok sayıda faktör olsa da, MR-proADM düzeyindeki yükselmenin iskemik inmenin bir göstergesi olabileceğini düşünmek mümkündür. Ancak iskemik inme tanısının MR-proADM değeri ile kati olarak konulabilmesi için belli algoritmaların oluşturulması ve standardize yöntemlerin belirlenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bu yöntemlerden birinin de MR-proADM değeri ile değiştirilemez bir risk faktörü olan yaşın korele edilerek oluşturulabileceği kanaatindeyiz.

MR-proADM iskemik inmenin ilk 12 saatinde tanı için yararlı olabilecek bir biyobelirteçtir. Ancak akut iskemik inmede semptom başlangıç zamanı ≤ 4.5 saat olan trombolitik aday hastaları belirlemede duyarlı değildir. Bu nedenle bu hastaların seçiminde kullanılmasını önermiyoruz.

NIHSS inme şiddetinin klinik değerlendirmesi ve klinik sonlanımının öngörülmesi için halen kullanımda olan bir skaladır. NIHSS skoru baskın olmayan hemisfer fonksiyon bozukluklarının büyük bir kısmını ölçmekte yetersiz kalmaktadır. Bu durumun sebebi sağ hemisfer bölgesindeki iskemik inmeyle ilgili olan kognitif bozuklukların klinik olarak tespit edilmesinin güç olmasından kaynaklanır. Bu nedenle sağ hemisfer bölgesindeki inmelerde NIHSS düşük tespit edilebilir. NIHSS klinik durumu belirlemede sol hemisfer bölgesindeki iskemik inmelerde daha elverişlidir. Bu nedenle NIHSS'nin tek başına kullanımı sağ hemisfer bölgesindeki inme lezyonu olan hasta grubunda yanlış yönlendirmeye sebebiyet verebilir. Bu yanlış yönlendirmeyi engellemek için sağ hemisfer bölgesindeki inme lezyonu olan hasta grubunda MR-proADM değerinin kullanılmasının NIHSS'nin ayırt edici değerini arttırabileceğini düşünüyoruz.

MR-proADM'nin potansiyeline ve karar vermedeki klinik etkilerine, sağlık ekonomisi üzerindeki etkilerine ilişkin bilginizi en üst düzeye çıkarmak için daha fazla pragmatik klinik araştırmalar ve çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Ozturk S. Serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri-Dünya ve Türkiye perspektifi. Turk J Geriatr 2009;13:51-8.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014;129:e28-e292.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.
4. World Health Organization. Noncommunicable D, Mental Health C. WHO STEPS stroke manual : the WHO STEPwise approach to stroke surveillance / Noncommunicable Diseases and Mental Health, World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2005.
5. Alpay T. Nr-2 antikor peptidinin akut iskemik inmede tanısal ve prognostik değerinin NIHSS, GKS ile karşılaştırılması. 2015.
6. www.ninds.nih.gov, 1-800-352-9424. NIH Stroke Scale. 2020.
7. Temmesfeld-Wollbrück B, Brell B, Dávid I, et al. Adrenomedullin reduces vascular hyperpermeability and improves survival in rat septic shock. Intensive Care Med 2007;33:703-10.
8. Vigué B, Leblanc PE, Moati F, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study. Crit Care 2016;20:363.
9. Elke G, Bloos F, Wilson DC, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. Critical care (London, England) 2018;22:79-.
10. Seifert-Held T, Pekar T, Gatringer T, et al. Plasma midregional pro-adrenomedullin improves prediction of functional outcome in ischemic stroke. PloS one 2013;8:e68768-e.
11. Baron J, Von Kummer R, Del Zoppo G. Treatment of acute ischemic stroke: challenging the concept of a rigid and universal time window. Stroke 1995;26:2219-21.
12. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron J-C. Imaging of acute stroke. The Lancet Neurology 2006;5:755-68.
13. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. Stroke 1981;12:723-5.
14. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of Acute Ischemic Stroke. European Neurology 2014;72:309-16.
15. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society 1983;14:294-301.
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019;50:e344-e418.

17. Organization WH. Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification: World Health Organization; 1978.
18. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. N Engl J Med 2002;347:1713-6.
19. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke 2009;40:2276-93.
20. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. In: Balkan S e, Serebrovasküler hastalıklar. 2. baskı AG, 39-42 K. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. In: Balkan S, editör. Serebrovasküler hastalıklar. 2. baskı, Ankara; Güneş Kitapevi; 2005. 39-42 Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2005.
21. 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:e69-171.
22. Ozturk Y, Demir C, Gursoy K, Koselerli R. What Factors Influence Survival In Stroke: Turkey Case. Value in Health 2015;18:A401-A2.
23. Türkiye hastalık yükü çalışması.
24. Fang J, Alderman MH. Trend of Stroke Hospitalization, United States, 1988–1997. Stroke 2001;32:2221-6.
25. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011.
26. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. Circulation 2013;127:e6-e245.
27. Zhang ZG, Wang C, Wang J, et al. Prognostic value of mannose-binding lectin: 90-day outcome in patients with acute ischemic stroke. Mol Neurobiol 2015;51:230-9.
28. Ölüm İstatistikleri İl ve İlçe Merkezleri 2010. TÜİK. Ölüm İstatistikleri İl ve İlçe Merkezleri 2010. TÜİK, 2010. TÜİK 2010.
29. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merritt's Neurology. Philadelphia, UNITED STATES: Wolters Kluwer; 2015.
30. Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2006. Vital Health Stat 10 2007;1-153.
31. Prevalence of stroke--United States, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:469-74.
32. Organization WH. Neurological disorders: public health challenges: World Health Organization; 2006.
33. Kumral K, Kumral E. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları: Ege Üniversitesi; 1993.
34. Utku U. Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Serebrovasküler Hastalıklar 1st ed Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2009:51-71.
35. 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.

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. Lernfelt B, Forsberg M, Blomstrand C, Mellstrom D, Volkmann R. Cerebral atherosclerosis as predictor of stroke and mortality in representative elderly population. *Stroke* 2002;33:224-9.
38. Midi İ, Afşar N. İnme risk faktörleri. *Klinik Gelişim* 2010;10:1-14.
39. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke* 2004;35:426-31.
40. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1993;24:1366-71.
41. Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. *Stroke* 1992;23:221-3.
42. Hillier CE, Collins PW, Bowen DJ, Bowley S, Wiles CM. Inherited prothrombotic risk factors and cerebral venous thrombosis. *QJM: An International Journal of Medicine* 1998;91:677-80.
43. Rubattu S, Stanzione R, Gigante B, Bagalino A, Musumeci B, Volpe M. Genetic susceptibility to cerebrovascular accidents. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2001;38:S71-S4.
44. Shetty-Alva N, Alva S. Familial moyamoya disease in Caucasians. *Pediatric neurology* 2000;23:445-7.
45. Chobanian AV. 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.
46. Kutluk K, Balkan S, COŞKUN Ö, et al. Secondary prevention: Guidelines of Turkish Society of cerebrovascular diseases 2015 İkincil koruma: türk beyin damar hastalıkları derneği inme tani ve tedavi kılavuzu 2015. 2015.
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
48. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754-832.
49. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012;43:1212-7.
50. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999;8:156-60.
51. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
52. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *Jama* 1988;259:1025-9.

53. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001;96:1743-56.
54. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999;30:2307-12.
55. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2006;37:13-9.
56. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Medical Clinics of North America* 2008;92:17-40.
57. Group SRiAFW. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901-10.
58. Vivanco Hidalgo RM, Rodríguez Campello A, Ois Santiago Á, Cuadrado Godia E, Pont Sunyer C, Roquer J. Cardiac monitoring in stroke units: importance of diagnosing atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Revista espanola de cardiologia* 2009;62:564-7.
59. Rem J, Hachinski V, Boughner D, Barnett H. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 1985;16:950-6.
60. Health UDo, Services H. US Department of Health and Human Services 2008 physical activity guidelines for Americans. Hyattsville, MD: Author, Washington, DC 2008;2008:1-40.
61. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 1998;91:288-94.
62. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *New England Journal of Medicine* 1998;338:1-7.
63. Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, et al. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2008;39:2936-42.
64. Bahar S, Bakaç G. Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi.
65. Lee MT, Piomelli S, Granger S, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood* 2006;108:847-52.
66. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003;34:632-6.
67. de Jong HJ, de Goede J, Griep LMO, Geleijnse JM. Alcohol consumption and blood lipids in elderly coronary patients. *Metabolism* 2008;57:1286-92.
68. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of the brain and spine: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
69. Auriel E. Anatomy and pathophysiology of stroke. *Stroke: Karger Publishers*; 2009. p. 1-8.
70. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of pathology* 2000;190:255-66.
71. Mackenzie JM, Clayton JA. Early cellular events in the penumbra of human spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1999;8:1-8.
72. Fieschi C, Di VP, Lenzi GL, et al. Pathophysiology of ischemic brain disease. *Stroke* 1990;21:IV9-11.

73. Takizawa S, Hogan M, Hakim AM. The effects of a competitive NMDA receptor antagonist (CGS-19755) on cerebral blood flow and pH in focal ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1991;11:786-93.
74. Zhou Y, Wang Y, Wang J, Stetler RA, Yang Q-W. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Progress in neurobiology* 2014;115:25-44.
75. Kumral K, Damarsal KESSS. Hastalıkları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın No: 72. İzmir; 1993.
76. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences* 1999;22:391-7.
77. Ceylan A, Erdem AB, Büyükcım F, Çavus UY. Epidemiological Study of the Patients Diagnosed as Ischemic Stroke in the Emergency Department. *Journal of Academic Emergency Medicine* 2014;13:10-4.
78. Şahan M, Satar S, Koç AF, Sebe A. İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2010;19:85-140.
79. Elster AD, Moody DM. Early cerebral infarction: gadopentetate dimeglumine enhancement. *Radiology* 1990;177:627-32.
80. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet* 1991;337:1521-6.
81. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2019;18:439-58.
82. Arboix A, Martí-Vilalta J, Pujol J, Sanz M. Lacunar cerebral infarct and nuclear magnetic resonance. *European neurology* 1990;30:47-51.
83. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke* 2001;32:1091-8.
84. Davis P, Bendixen B, Adams H, Woolson R, Culebras A. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. *Neurology* 1996;46:942-8.
85. Adams Jr HP, 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.
86. Freeman WD, Aguilar MI. Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism. *Neurologic clinics* 2008;26:1129-60.
87. Dora B, Balkan S. Identification and comparison of etiologic subtypes in ischemic stroke according to the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke) criteria. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2001;7:35-9.
88. Serebrovasküler hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009.
89. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G. Cerebrovascular risk factors and clinical classification of strokes. *Seminars in vascular medicine*; 2004. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10017.
90. Nöroloji temel kitabı. Ankara: Güneş Tıp; 2013.
91. Topçuoğlu MA, Utku U, İnce B, et al. General Stroke Management In Stroke Unit: Guidelines Of Turkish Society Of Cerebrovascular Diseases – 2015. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2015;21:89-92.
92. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013;36:1-5.

93. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *stroke* 2018;49:e46-e99.
94. Netter FH. İnsan Anatomisi atlası. Ankara: Palme; 2002.
95. Sobotta atlas of human anatomy. Philadelphia: lippincott williams & Wilkins; 2001.
96. Krabbe-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw FE, et al. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology* 1998;207:103-11.
97. Arıncı K. Anatomi. Ankara: Güneş; 2001.
98. Bouthillier A, Van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery* 1996;38:425-33.
99. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603.
100. Cassella CR, Jagoda A. Ischemic Stroke: Advances in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am* 2017;35:911-30.
101. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005;111:1327-31.
102. Wan DC, Kwan MD, Kumar A, Bradley JP, Longaker MT. Craniofacial surgery, from past pioneers to future promise. *Journal of maxillofacial and oral surgery* 2009;8:348-56.
103. Demaerschalk BM, Bobrow BJ, Raman R, et al. CT interpretation in a telestroke network: agreement among a spoke radiologist, hub vascular neurologist, and hub neuroradiologist. *Stroke* 2012;43:3095-7.
104. Drake RL. Gray's anatomi : tıp fakültesi öğrencileri için = Gray's anatomy for students. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007.
105. Saeki N, Rhoton AL, Jr. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg* 1977;46:563-78.
106. Snell RS. Klinik nöroanatomi = Clinical neuroanatomy for medical students. İstanbul: Nobel; 2004.
107. Hextrum S, Biller J. Clinical distinction of cerebral ischemia and triaging of patients in the emergency department: Mimics, wake-ups, late strokes, and chameleons. *Neuroimaging Clinics* 2018;28:537-49.
108. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *American family physician* 2015;91:528-36.
109. Jain S, Iverson L. Glasgow Coma Scale.[Updated 2020 Jun 23]. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020.
110. <https://www.glasgowcomascale.org/downloads/GCS-Assessment-Aid-English.pdf?v=3>. <https://www.glasgowcomascale.org/downloads/GCS-Assessment-Aid-English.pdf?v=3>. <https://wwwglasgowcomascaleorg/downloads/GCS-Assessment-Aid-Englishpdf?v=3> 2021.
111. Simmons BB, Cirignano B, Gadegbeku AB. Transient ischemic attack: Part I. Diagnosis and evaluation. *American Family Physician* 2012;86:521-6.
112. Tintinalli acil tıp : kapsamlı bir çalışma kılavuzu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
113. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.

114. Gajurel B, Dhungana K, Parajuli P, et al. The National Institute of Health Stroke scale score and outcome in a cute ischemic stroke. *Journal of Institute of Medicine* 2014;36:9-13.
115. Higashida R, Alberts MJ, Alexander DN, et al. Interactions within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2961-84.
116. National GCU. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. 2019.
117. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
118. Neurology and general medicine. Ankara: Güneş Tıp; 2010.
119. Tintinalli's emergency medicine : a comprehensive study guide / editor-in-chief, Judith E. Tintinalli ; co-editors, J. Stephan Stapczynski ... [et al.]. New York: McGraw-Hill; 2011.
120. Krespi Y BSİBDHTvTYAahwiosihIM. Krespi Y, Bahar SZ. İskemik Beyin Damar Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Available at <http://www.itfnoroloji.org/svh/inmetedavi.htm> [Internet]. 2009 Mayıs. Krespi Y, Bahar SZ İskemik Beyin Damar Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları Available at <http://www.itfnoroloji.org/svh/inmetedavi.htm> [Internet] 2009 Mayıs 2009.
121. Committee ESOE, Committee EW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular diseases* 2008;25:457-507.
122. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New England Journal of Medicine* 2018;378:11-21.
123. Rowley HA. The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra. *Am Soc Neuroradiology*; 2001.
124. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1994;36:557-65.
125. Srinivasan A, Goyal M, Azri FA, Lum C. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics* 2006;26:S75-S95.
126. Akar Z. Serebrovasküler hastalıklar. 2005.
127. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, et al. Acute stroke: improved nonenhanced CT detection—benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* 1999;213:150-5.
128. Pressman BD, Tourje EJ, Thompson JR. An early CT sign of ischemic infarction: increased density in a cerebral artery. *American Journal of Roentgenology* 1987;149:583-6.
129. 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.
130. Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:654-9.

131. Leys D, Pruvo J, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992;23:317-24.
132. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama* 1995;274:1017-25.
133. Pexman JW, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *American Journal of Neuroradiology* 2001;22:1534-42.
134. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-5.
135. Tomura N, Uemura K, Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 1988;168:463-7.
136. Katz DA, Marks MP, Napel SA, Bracci PM, Roberts SL. Circle of Willis: evaluation with spiral CT angiography, MR angiography, and conventional angiography. *Radiology* 1995;195:445-9.
137. Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1817-22.
138. Katz DA, Marks MP, Napel SA, Bracci PM, Roberts SL. Circle of Willis: evaluation with spiral CT angiography, MR angiography, and conventional angiography. *Radiology* 1995;195:445-9.
139. Seker F, Potreck A, Möhlenbruch M, Bendszus M, Pham M. Comparison of four different collateral scores in acute ischemic stroke by CT angiography. *Journal of neurointerventional surgery* 2016;8:1116-8.
140. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology* 2000;217:331-45.
141. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331-45.
142. Measurements SD. Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient, EO Stejskal and JE Tanner. *Journal of Chemical Physics* 1965;42:288-92.
143. Wycliffe ND, Choe J, Holshouser B, Oyoyo UE, Haacke EM, Kido DK. Reliability in detection of hemorrhage in acute stroke by a new three-dimensional gradient recalled echo susceptibility-weighted imaging technique compared to computed tomography: a retrospective study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2004;20:372-7.
144. Provenzale JM, Jahan R, Naidich TP, Fox AJ. Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. *Radiology* 2003;229:347-59.
145. Majidi S, Luby M, Lynch JK, et al. MRI-based thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke presenting with a low NIHSS. *Neurology* 2019;93:e1507-e13.
146. Marks MP, de Crespigny A, Lentz D, Enzmann DR, Albers GW, Moseley ME. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1996;199:403-8.
147. Lövblad K-O, Laubach H-J, Baird AE, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *American Journal of Neuroradiology* 1998;19:1061-6.

148. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999;210:155-62.
149. Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, Ulatowski JA, Jacobs MA. Change in perfusion in acute nondominant hemisphere stroke may be better estimated by tests of hemispatial neglect than by the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* 2003;34:2392-6.
150. Vert C, Parra-Fariñas C, Rovira À. MR imaging in hyperacute ischemic stroke. *European Journal of Radiology* 2017;96:125-32.
151. Anzalone N, Scomazzoni F, Castellano R, et al. Carotid artery stenosis: intra-individual correlations of unenhanced 3D-TOF-MR Angiography, contrast-enhanced MR Angiography, and digital subtraction angiography versus rotational angiography for detection and grading. 2005.
152. Borisch I, Horn M, Butz B, et al. Preoperative evaluation of carotid artery stenosis: comparison of contrast-enhanced MR angiography and duplex sonography with digital subtraction angiography. *American journal of neuroradiology* 2003;24:1117-22.
153. Lioutas V-A, Sonni S, Caplan LR. Diagnosis and misdiagnosis of cerebrovascular disease. Current treatment options in cardiovascular medicine 2013;15:276-87.
154. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: stroke mimics. *European journal of radiology* 2017;96:133-44.
155. Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2010.
156. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
157. Summers D, Leonard A, Wentworth D, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009;40:2911-44.
158. Burns JD, Green DM, Metivier K, DeFusco C. Intensive care management of acute ischemic stroke. *Emerg Med Clin North Am* 2012;30:713-44.
159. Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation* 2008;118:176-87.
160. Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004;35:363-4.
161. Saribas O, Topcuoglu M, Arsava EM. Akut iskemik inmede tedavi yaklaşımları. 2005. p. 289-311.
162. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998;29:529-34.
163. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e601S-e36S.
164. Kutluk K. İçinden: İskemik inme. Nobel Tıp Kitabevleri İ-. Kutluk K. İçinden: İskemik inme. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2004;1-49. Kutluk K İçinden: İskemik inme Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004;1-49 2004.
165. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart

Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007;115:e478-534.

166. Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Rossmagel K, et al. Medical management in patients following stroke and transitory ischemic attack: a comparison between men and women. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:329-35.

167. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke* 2009;40:2438-41.

168. Messé SR, Fonarow GC, Smith EE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator before and after publication of the European Cooperative Acute Stroke Study III in Get With The Guidelines-Stroke. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2012;5:321-6.

169. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.

170. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:Cd000197.

171. Gür-Özmen S, Güngör-Tunçer Ö, Krespi Y. The effects of diffusion and perfusion MRI mismatch on the admission blood glucose and blood pressure values measured in the first 12 hours of acute stroke. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16212.

172. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Atilla Özcan Ö, Gürkaş E, Örken DN, Öztürk Ş. Akut İnme Tedavisinde İntravenöz Trombolitik Tedavi: Sık Görülen Sistemik Sorunlar ve Çözümleri. *Türk Noroloji Dergisi* 2018;24:13-25.

173. McCoy CE, Langdorf MI, Lotfipour S. American Heart Association/American Stroke Association Deletes Sections from 2018 Stroke Guidelines. *West J Emerg Med* 2018;19:947-51.

174. İNMEDE Aİ, PLAZMİNOJEN İD, (tPA) A, KİTABI KC. AKUT İSKEMİK İNMEDE

İNTRAVENÖZ DOKU PLAZMİNOJEN

AKTİVATÖRÜ (tPA)

KULLANIM CEP KİTABI. 2017.

175. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European stroke journal* 2021;6:I-LXII.

176. Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circ Res* 2017;120:541-58.

177. Marnat G, Mourand I, Eker O, et al. Endovascular Management of Tandem Occlusion Stroke Related to Internal Carotid Artery Dissection Using a Distal to Proximal Approach: Insight from the RECAST Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1281-8.

178. Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *American Journal of Neuroradiology* 1994;15:1817-22.

179. Zeumer H, Freitag H-J, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology* 1993;35:159-62.
180. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke* 1998;29:4-11.
181. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Jama* 1999;282:2003-11.
182. Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-83.
183. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 2002;33:1934-42.
184. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991;338:1345-9.
185. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
186. Albers GW. Role of ticlopidine for prevention of stroke. *Stroke* 1992;23:912-6.
187. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
188. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1-386.
189. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet* 1997;349:1569-81.
190. Smith WS. Endovascular Stroke Therapy. *Neurotherapeutics* 2019;16:360-8.
191. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41:1403-9.
192. The WHOQOL Group (1994) The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Orley J, KWeQo. The WHOQOL Group (1994) The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Orley J., Kuyken W. (eds) *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79123-9_4
193. The WHOQOL Group (1994) The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL) In: Orley J, Kuyken W (eds) *Quality of Life Assessment: International Perspectives* Springer, Berlin, Heidelberg https://doi.org/10.1007/978-3-642-79123-9_4 1993.
193. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.

194. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Atrial fibrillation and stroke in the perspective of new oral anticoagulants. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2013;19:35-45.
195. Tur BS, Gursel YK, Yavuzer G, Kucukdeveci A, Arasil T. Rehabilitation outcome of Turkish stroke patients: in a team approach setting. *Int J Rehabil Res* 2003;26:271-7.
196. Barker-Collo S, Feigin V. The impact of neuropsychological deficits on functional stroke outcomes. *Neuropsychol Rev* 2006;16:53-64.
197. %0 Ankara Medical Journal Serebrovasküler Hastalık Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri ve Birinci Basamak Sağlık Merkezlerinde Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi %A Ayşe Demirci Şahin YÜ, Derya Işık , Dilek Öztaş , İrep Karataş Eray , Mehmet Uğurlu %T Serebrovasküler Hastalık Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri ve Birinci Basamak Sağlık Merkezlerinde Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi %D 2015 %J Ankara Medical Journal %P -2148-4570 %V 15 %N 4 %R doi: 10.17098/amj.79435 %U 10.17098/amj.79435. Serebrovasküler Hastalık Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri ve Birinci Basamak Sağlık Merkezlerinde Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi. %0 Ankara Medical Journal Serebrovasküler Hastalık Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri ve Birinci Basamak Sağlık Merkezlerinde Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi %A Ayşe Demirci Şahin , Yusuf Üstü , Derya Işık , Dilek Öztaş , İrep Karataş Eray , Mehmet Uğurlu %T Serebrovasküler Hastalık Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri ve Birinci Basamak Sağlık Merkezlerinde Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi %D 2015 %J Ankara Medical Journal %P -2148-4570 %V 15 %N 4 %R doi: 1017098/amj79435 %U 1017098/amj79435 2015.
198. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2003;107:276-80.
199. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-31.
200. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
201. Harmsen P, Lappas G, Rosengren A, Wilhelmsen L. Long-term risk factors for stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke* 2006;37:1663-7.
202. Staaf G, Lindgren A, Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2001;32:2592-6.
203. Duman T, Dede HÖ. Prognostic Factors of Stroke: the review of factors related to patient. *Türk Beyin Damar Hast Derg* 2010;16:7-16.
204. Minn Y-K, Cho S-J, Kim S-G, et al. Long-term outcomes of acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older. *Yonsei medical journal* 2008;49:400-4.
205. Li CH, Khor GT, Chen CH, Huang P, Lin RT. Potential Risk and Protective Factors for In-Hospital Mortality in Hyperacute Ischemic Stroke Patients. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2008;24:190-6.
206. Kiyohara Y, Kubo M, Kato I, et al. Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2343-7.
207. Kalra L, Smith D, Crome P. Stroke in patients aged over 75 years: outcome and predictors. *Postgraduate medical journal* 1993;69:33-6.

208. Mitnitski AB, Gubitz GJ. Trends in survival and recovery from stroke and compression of morbidity. *Am Heart Assoc*; 2010.
209. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ, Kapral MK, Christian C, Phillips SJ. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke* 2008;39:1090-5.
210. Fukuda M, Kanda T, Kamide N, Akutsu T, Sakai F. Gender differences in long-term functional outcome after first-ever ischemic stroke. *Intern Med* 2009;48:967-73.
211. Williams JE, Chimowitz MI, Cotsonis GA, Lynn MJ, Waddy SP. Gender differences in outcomes among patients with symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2007;38:2055-62.
212. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:462-74.
213. Honjo K, Iso H, Ikeda A, Inoue M, Tsugane S. Education level and physical functional limitations among Japanese community residents-gender difference in prognosis from stroke. *BMC Public Health* 2009;9:131.
214. Weir NU, Gunkel A, McDowall M, Dennis MS. Study of the relationship between social deprivation and outcome after stroke. *Stroke* 2005;36:815-9.
215. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ, Kapral MK, Christian C, Phillips SJ. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke* 2008;39:1090-5.
216. Jakovljević D, Sarti C, Sivenius J, et al. Socioeconomic status and ischemic stroke: The FINMONICA Stroke Register. *Stroke* 2001;32:1492-8.
217. Vivanco Hidalgo RM, Rodríguez Campello A, Ois Santiago A, Cuadrado Godia E, Pont Sunyer C, Roquer J. Cardiac monitoring in stroke units: importance of diagnosing atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:564-7.
218. Hart RG. What's new in stroke? The top 10 studies of 2006-2008. Part I. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:650-7.
219. Wong AA, Read SJ. Early changes in physiological variables after stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2008;11:207-20.
220. Silver B, Lu M, Morris DC, Mitsias PD, Lewandowski C, Chopp M. Blood pressure declines and less favorable outcomes in the NINDS tPA stroke study. *J Neurol Sci* 2008;271:61-7.
221. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol* 2009;8:938-48.
222. Shin HK, Nishimura M, Jones PB, et al. Mild induced hypertension improves blood flow and oxygen metabolism in transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 2008;39:1548-55.
223. Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:705-12.
224. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2009;40:e380-9.
225. Glass TA, Berkman LF, Hiltunen EF, et al. The Families In Recovery From Stroke Trial (FIRST): primary study results. *Psychosom Med* 2004;66:889-97.
226. Sienkiewicz-Jarosz H, Gałęcka-Wolska M, Bidziński A, et al. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol* 2009;43:126-33.

227. Di Napoli M, Papa F. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002;33:1763-71.
228. Yip HK, Chang LT, Chang WN, et al. Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:69-74.
229. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* 1998;28:551-8.
230. Fuhrer MJ. Subjective well-being: implications for medical rehabilitation outcomes and models of disablement. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:358-64.
231. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835-40.
232. Elfassy T, Grasset L, Glymour MM, et al. Sociodemographic Disparities in Long-Term Mortality Among Stroke Survivors in the United States. *Stroke* 2019;50:805-12.
233. Korkut Y. NÖROLOJİ DERS KİTABI. Ankara: PALME YAYINCILIK; 2000.
234. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:553-60.
235. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194:720-5.
236. Sakata J, Shimokubo T, Kitamura K, et al. Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;195:921-7.
237. Kapas S, Catt KJ, Clark AJ. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biol Chem* 1995;270:25344-7.
238. Sugo S, Minamino N, Kangawa K, et al. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;201:1160-6.
239. Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:719-26.
240. Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;207:25-32.
241. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000;21:138-67.
242. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:631-9.
243. Shoji H, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Endotoxin markedly elevates plasma concentration and gene transcription of adrenomedullin in rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:531-7.
244. Kitamura K, Kato J, Kawamoto M, et al. The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:551-5.
245. Martínez A, Hodge DL, Garayoa M, Young HA, Cuttitta F. Alternative splicing of the proadrenomedullin gene results in differential expression of gene products. *J Mol Endocrinol* 2001;27:31-41.

246. López J, Martínez A. Cell and molecular biology of the multifunctional peptide, adrenomedullin. *Int Rev Cytol* 2002;221:1-92.
247. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25:1369-72.
248. Fatih O, Halime HP, Hilal YO, Erdim S. Adrenomedullin as a Protein with Multifunctional Behavior and Effects in Various Organs and Tissues. *International Journal of Negative Results* 2019;1:12-29.
249. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 1994;24:600-4.
250. Kapas S, Martínez A, Cuttitta F, Hinson JP. Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa. *J Endocrinol* 1998;156:477-84.
251. Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, Kato J, Koiwaya Y, Eto T. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci* 1999;64:2505-9.
252. Takahashi K, Satoh F, Sone M, et al. Expression of adrenomedullin mRNA in adrenocortical tumors and secretion of adrenomedullin by cultured adrenocortical carcinoma cells. *Peptides* 1998;19:1719-24.
253. Isumi Y, Shoji H, Sugo S, et al. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology* 1998;139:838-46.
254. Martínez A, Weaver C, López J, et al. Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin. *Endocrinology* 1996;137:2626-32.
255. Nishikimi T, Horio T, Kohmoto Y, et al. Molecular forms of plasma and urinary adrenomedullin in normal, essential hypertension and chronic renal failure. *J Hypertens* 2001;19:765-73.
256. Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech* 2002;57:28-39.
257. Kitamura K, Ichiki Y, Tanaka M, et al. Immunoreactive adrenomedullin in human plasma. *FEBS Lett* 1994;341:288-90.
258. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 1994;338:6-10.
259. Sato K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Sci* 1995;57:189-94.
260. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC, Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:286-9.
261. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem* 2001;276:12292-300.
262. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides* 2001;22:1693-711.
263. Kato J, Tsuruda T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles. *Hypertens Res* 2003;26 Suppl:S113-9.
264. Jougasaki M, Burnett JC, Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci* 2000;66:855-72.

265. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005;51:1823-9.
266. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 1998;393:333-9.
267. Tsuruda T, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K. Adrenomedullin: Continuing to explore cardioprotection. *Peptides* 2019;111:47-54.
268. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Takei Y, Kato J. Shared and separate functions of the RAMP-based adrenomedullin receptors. *Peptides* 2011;32:1540-50.
269. Fung E, Fiscus RR. Adrenomedullin induces direct (endothelium-independent) vasorelaxations and cyclic adenosine monophosphate elevations that are synergistically enhanced by brain natriuretic peptide in isolated rings of rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:849-55.
270. De Matteo R, May CN. Direct coronary vasodilator action of adrenomedullin is mediated by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 2003;140:1414-20.
271. Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, et al. Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res* 2001;89:63-70.
272. Terata K, Miura H, Liu Y, Loberiza F, Guttermann DD. Human coronary arteriolar dilation to adrenomedullin: role of nitric oxide and K(+) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2620-6.
273. Kim W, Moon SO, Sung MJ, et al. Angiogenic role of adrenomedullin through activation of Akt, mitogen-activated protein kinase, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *Faseb j* 2003;17:1937-9.
274. Sato A, Autelitano DJ. Adrenomedullin induces expression of c-fos and AP-1 activity in rat vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:211-6.
275. Kato K, Yin H, Agata J, Yoshida H, Chao L, Chao J. Adrenomedullin gene delivery attenuates myocardial infarction and apoptosis after ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1506-14.
276. Zhang XP, Tada H, Wang Z, Hintze TH. cAMP signal transduction, a potential compensatory pathway for coronary endothelial NO production after heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1273-8.
277. Elsasser TH, Kahl S. Adrenomedullin has multiple roles in disease stress: development and remission of the inflammatory response. *Microsc Res Tech* 2002;57:120-9.
278. Serrano J, Alonso D, Fernández AP, et al. Adrenomedullin in the central nervous system. *Microsc Res Tech* 2002;57:76-90.
279. Dogan A, Suzuki Y, Koketsu N, et al. Intravenous infusion of adrenomedullin and increase in regional cerebral blood flow and prevention of ischemic brain injury after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:19-25.
280. Wang X, Yue TL, Barone FC, et al. Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11480-4.
281. Smadja D, Cabre P, May F, et al. ERMANCIA: Epidemiology of Stroke in Martinique, French West Indies: Part I: methodology, incidence, and 30-day case fatality rate. *Stroke* 2001;32:2741-7.

282. Rey V, Faouzi M, Huchmand-Zadeh M, Michel P. Stroke initial severity and outcome relative to insurance status in a universal health care system in Switzerland. *Eur J Neurol* 2011;18:1094-7.
283. Hennerici MG, Bots ML, Ford I, Laurent S, Touboul PJ. Rationale, design and population baseline characteristics of the PERFORM vascular project: an ancillary study of the Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischemic origin with teRutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24:175-80.
284. Cesaroni G, Agabiti N, Forastiere F, Perucci CA. Socioeconomic differences in stroke incidence and prognosis under a universal healthcare system. *Stroke* 2009;40:2812-9.
285. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2012;125:83-90.
286. Soyudoğru S, AKDENİZ YS, İpekci A, İkizceli İ. Acil Servise Başvuran İskemik İnme ve Geçici İskemik Atak Hastalarının Değerlendirilmesi. *Anka Tıp Dergisi*;2:16-24.
287. Kıyan S, Özaraç M, Ersel M, et al. Acil Servise Başvuran Akut İskemik İnmeli 124 Hastanın Geriye Yönelik Bir Yıllık İncelemesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009;8:15-20.
288. Aksoy D, Inanir A, Ayan M, Çevik B, Kurt S, KARAER ÜNALDI H. Akut İskemik İnmede Mortalite ve Morbidite Belirteçleri. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi* 2013;50.
289. MacMahon S, Cutler JA, Stamler J. Antihypertensive drug treatment. Potential, expected, and observed effects on stroke and on coronary heart disease. *Hypertension* 1989;13:145.
290. Çığışar G, User NN. Acil Servise Başvuran Akut İnmeli Hastaların Analizi. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi* 2015;6-12.
291. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251-7.
292. Gül M, Cander B, Girisgin S, et al. Akut İskemik İnme ile Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişki/The Relationship Between Acute Ischemic Stroke and Acute Phase Reactants. *Eurasian Journal of Emergency Medicine* 2011;10:161.
293. Uzuner N, Balkan S, Güngör L, et al. Primary Prevention Of Stroke: Guidelines Of Turkish Society Of Cerebrovascular Diseases – 2015. *Türk Beyin Damar Hast Derg* 2015;21:60-7.
294. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
295. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, et al. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology* 2011;76:159-65.
296. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *Bmj* 1997;314:1303.
297. Kostulas N, Markaki I, Cansu H, Masterman T, Kostulas V. Hyperglycaemia in acute ischaemic stroke is associated with an increased 5-year mortality. Age and ageing 2009;38:590-4.

298. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovascular diseases* 2003;16:14-9.
299. Oruç S, Yılmaz Küşbeci Ö, Akpınar Oruç O, Yaman M. A year's retrospective evaluation of patients hospitalized with the diagnosis of ischemic stroke at Kocatepe University Medicine Faculty Neurology Clinic. *Türk Beyin Damar Hast Derg* 2014;20:94-8.
300. Song D, Yoo J, Baek J-H, et al. Infarct core expansion on computed tomography before and after intravenous thrombolysis. *Yonsei medical journal* 2018;59:310.
301. Philip-Ephraim E. Emergency Management of Acute Ischaemic Stroke. *Essentials of Accident and Emergency Medicine: IntechOpen*; 2018.
302. Wunderlich MT, Wallesch C-W, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences* 2004;227:49-53.
303. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta neurochirurgica* 1998;140:787-92.
304. Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch C-W, Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clinical neurology and neurosurgery* 2006;108:558-63.
305. Serrano-Ponz M, Rodrigo-Gasqué C, Siles E, Martínez-Lara E, Ochoa-Callejero L, Martínez A. Temporal profiles of blood pressure, circulating nitric oxide, and adrenomedullin as predictors of clinical outcome in acute ischemic stroke patients. *Mol Med Rep* 2016;13:3724-34.
306. Zudaire E, Portal-Núñez S, Cuttitta F. The central role of adrenomedullin in host defense. *J Leukoc Biol* 2006;80:237-44.
307. Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, McMurray JJV. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacology & Therapeutics* 2004;103:179-201.
308. Somay G, Halac GU, Uslu E, Aydin S. Plasma adrenomedullin in acute ischemic stroke. *Neurosciences (Riyadh)* 2007;12:351-3.
309. Zhang H, Tang B, Yin CG, et al. Plasma adrenomedullin levels are associated with long-term outcomes of acute ischemic stroke. *Peptides* 2014;52:44-8.
310. Bek S, Kaşıkçı T, Genç G, Akgün H, Demirkaya Ş, Odabaşı Z. Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Turkish Journal of Neurology* 2009;15:174-80.
311. Slupe A, Kirsch J. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2018;38:0271678X1878927.
312. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
313. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
314. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos 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.

315. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-84.
316. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:278-88.
317. Bornstein NM, Aronovich BD, Karepov VG, et al. The Tel Aviv Stroke Registry. 3600 consecutive patients. *Stroke* 1996;27:1770-3.
318. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. The Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischemic origin with teRutroban in patients with a history oF ischemic strOke or tRansient ischeMic attack (PERFORM) study: baseline characteristics of the population. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:608-13.
319. Diamond JA. Acute infarct of the left parietal lobe in a hypertensive patient. *American journal of hypertension* 2001;14:599.
320. Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, et al. Acil servise iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda hastane içi mortalitenin belirlenmesinde kardiyak belirteçlerin rolü. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2008;8:059-66.
321. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
322. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989;46:660-2.
323. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996;27:1817-20.
324. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000;55:952-9.
325. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *Jama* 2000;283:1145-50.
326. Grond M, Stenzel C, Schmülling S, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-9.
327. Woo D, Broderick JP, Kothari RU, et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1999;30:2355-9.
328. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:287-92.
329. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M. Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-92.
330. Lyden P, Lu M, Jackson C, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. NINDS tPA Stroke Trial Investigators. *Stroke* 1999;30:2347-54.
331. Fink JN, Selim MH, Kumar S, et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right-and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke* 2002;33:954-8.

332. Seifert-Held T, Pekar T, Gatttringer T, et al. Plasma Midregional Pro-Adrenomedullin Improves Prediction of Functional Outcome in Ischemic Stroke. PLOS ONE 2013;8:e68768.
333. Caplan LR. Caplan's stroke : a clinical approach. 2009.
334. Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Levine RL, Vemuganti R. Potential biomarkers for the diagnosis of stroke. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7:389-93.
335. Görüntüleme AİİGHR, Değerlendirilmesi BvBBEEF. Akut İskemik İnme Geçiren Hastalarda Radyolojik Görüntüleme

Bulguları ve Bu Bulgulara Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi. Akut İskemik İnme Geçiren Hastalarda Radyolojik Görüntüleme

Bulguları ve Bu Bulgulara Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi 2018.

336. Moulin T, Cattin F, Crépin-Leblond T, et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. Neurology 1996;47:366-75.
337. Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. Stroke 1999;30:389-92.
338. Ve MRGMNKU, Endikasyonları. Magnetik Rezonans Görüntüleme (Mrg)'Nin Klinik Uygulamaları Ve Endikasyonları. orhan oyar 2008.
339. Beaulieu C, De Crespigny A, Tong DC, Moseley ME, Albers GW, Marks MP. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society 1999;46:568-78.
340. Baird AE, Lövblad KO, Dashe JF, et al. Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2000;10:441-8.
341. Lövblad KO, Baird AE, Schlaug G, et al. Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. Ann Neurol 1997;42:164-70.
342. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. Neurology 1998;50:864-70.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT İSKEMİK İNMEDE SERUM MİDREGIONAL PRO ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Oğuz SEÇKİN

Acil Tıp Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2022

GİRİŞ ve AMAÇ: İskemik inme dünya genelinde ve Türkiye’de giderek artış göstermektedir. Bu nedenle iskemik inme tıp literatüründe giderek artan bir önem kazanmaktadır. Bu önem sağkalım süresinin uzaması, kalıcı sakatlık ve iş gücü kaybı ile alakalıdır. İskemik inme nedenli şikayetleri olan hastalar acil servislere başvuruda ilk sıralarda yer almaktadırlar. Akut iskemik inme hastalarında görüntüleme cihazları ile yapılan tanısını doğrulayacak veya risk değerlendirmesinde yardımcı olacak ve erken evrede kullanılabilecek bir serum biyobelirtecine ihtiyaç vardır. Bu biyobelirteç hızlı, basit, düşük maliyetli, hasta yanında kullanılabilecek özelliklere sahip olmalı, hemolizden etkilenmemeli ve yarı ömrü dikkate alındığında acil ve yoğun bakım servislerinde, kolaylıkla uygulanabilmelidir. Bizim bu çalışmadaki amacımız MR-proADM’nin bu özelliklere sahip bir biyobelirteç olup olmadığını tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniğimize iskemik inme ön tanısı ile başvuran tüm hastalar acil tıp hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların ayrıntılı anamnezi alınmış ve hastalar detaylı bir muayeneden geçirilmiştir. Daha sonra çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ile skorlanıp değerlendirilmiştir. İskemik inme ön tanısı olan tüm hastalara BT ve MRG görüntülemesi alınmıştır. Tüm görüntülemeler Acil Tıp Hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Sonrasında radyoloji kliniğince görüntülemeler analiz edilmiş ve yorumlanmıştır. Beyin BT’inde hemorajik inme dışlanan, çekilen Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme sonucunda difüzyon kısıtlaması saptanan hastalar nöroloji uzmanına danışılmıştır. Bu süreç sonucunda iskemik inme tanısı kesinleşen 18 yaş üzeri olgulardan hastaneye başvuru esnasında alınmış olan kan örneklerinin arta kalan kısmından biyokimya uzmanı tarafından MR-proADM seviyesine bakılmıştır. Daha sonra Difüzyon Ağırlıklı MRG bulguları bir radyolog tarafından incelenmiş ve stroke volümü hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 154 gönüllü yer aldı. Çalışmamızda yer alan gönüllüleri kontrol grubu ve iskemik inme grubu olarak ayırdık. Kontrol grubu 50 kişiden oluşuyordu. (%32.4) İskemik inme grubu ise 104 kişiden oluşmaktaydı. (%67.6) Kontrol grubunda ortalama MR-proADM değeri $89,20 \pm 44,56$ ng/L hesaplandı. İskemik inme grubunda ise ortalama MR-proADM değeri $118,75 \pm 70,06$ ng/L olarak hesaplandı. Bu iki grupta ortalama MR-proADM değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında $p=0.002$ olarak hesaplandı.

Sonuç: Her ne kadar MR-proADM seviyelerini etkileyen çok sayıda faktör olsa da, MR-proADM düzeyindeki yükselmenin iskemik inmenin bir göstergesi olabileceğini düşünmek mümkündür. Ancak iskemik inme tanısının MR-proADM değeri ile kati olarak konulabilmesi için belli algoritmaların oluşturulması ve standardize yöntemlerin belirlenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler : MR-proADM; İskemik İnme; NIHSS

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM MIDREGIONAL PRO ADRENOMEDULLIN LEVEL IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Introduction and Objectives: Ischemic stroke is increasing in the world and in Turkey. For this reason, ischemic stroke is gaining increasing importance in the medical literature. This importance is related to prolongation of survival, permanent disability and loss of workforce. Patients with complaints due to ischemic stroke are among the first to apply to emergency services. There is a need for a serum biomarker that can be used at an early stage to confirm the diagnosis made with imaging devices or to assist in risk assessment in patients with acute ischemic stroke. This biomarker should be fast, simple, low-cost, have features that can be used alongside the patient, should not be affected by hemolysis, and should be easily applied in emergency and intensive care units, considering its half-life. Our aim in this study is to determine whether MR-proADM is a biomarker with these properties.

Material and Methods: All patients who applied to our Selcuk University Faculty of Medicine Emergency Medicine Clinic with a preliminary diagnosis of ischemic stroke were evaluated by an emergency medicine physician. The detailed anamnesis of the patients was taken and the patients underwent a detailed examination. Afterwards, patients who met the inclusion criteria were scored and evaluated with the NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). All patients with a preliminary diagnosis of ischemic stroke underwent CT and MRI imaging. All imaging was evaluated by the Emergency Medicine Physician. Afterwards, the images were analyzed and interpreted by the radiology clinic. Neurology specialist was consulted for patients with hemorrhagic stroke excluded in brain CT and diffusion restriction detected as a result of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. As a result of this process, the MR-proADM level was checked by a biochemist from the rest of the blood samples taken at the time of admission to the hospital from cases over the age of 18 whose diagnosis of ischemic stroke was confirmed. Diffusion-weighted MRI findings were then examined by a radiologist and stroke volume was calculated.

Results: A total of 154 volunteers took part in our study. We divided the volunteers in our study into the control group and the ischemic stroke group. The control group consisted of 50 people. (32.4%) The ischemic stroke group consisted of 104 people. (67.6%) The mean MR-proADM value in the control group was 89.20 ± 44.56 ng/L. In the ischemic stroke group, the mean MR-proADM value was calculated as 118.75 ± 70.06 ng/L. When the mean MR-proADM values in these two groups were compared statistically, it was calculated as $p=0.002$.

Conclusion: Although there are many factors affecting MR-proADM levels, it is possible to think that an increase in MR-proADM level may be an indicator of ischemic stroke. However, we think that certain algorithms and standardized methods need to be determined in order to definitively diagnose ischemic stroke with the MR-proADM value.

Keywords : MR-proADM; Ischemic Stroke; NIHSS