

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA sTWEAK  
PROTEİNİ YÜKSEKLİĞİ İLE DİFFÜZYON  
MAGNETİK GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN  
İSKEMİK ALAN VOLÜMÜNÜN KORELASYONU VE  
PROGNOSTİK DEĞERLİLİĞİ**

**Dr. Ertan CÖMERTPAY**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE  
2017**

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA sTWEAK  
PROTEİNİ YÜKSEKLİĞİ İLE DİFFÜZYON  
MAGNETİK GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN  
İSKEMİK ALAN VOLÜMÜNÜN KORELASYONU VE  
PROGNOSTİK DEĞERLİLİĞİ**

**Dr. Ertan CÖMERTPAY**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Figen ÇOŞKUN**

**KIRIKKALE  
2017**

20/07- 18.09.2015 tarih sayılı bu araştırma KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ'nden destek alınarak yapılmıştır.



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

Acil Tıp Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../2017

İmza  
Prof. Dr. Figen COŞKUN  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Acil Tıp AD  
Jüri Başkanı

İmza  
Prof. Dr. Turgut DENİZ  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Acil Tıp AD  
Üye

İmza  
Prof. Dr. Cemil KAVALCI  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp AD  
Üye

## TEŞEKKÜR

Devamlı deneyim ve bilgisini bizlere aktardığı, eğitimimiz süresince en iyi olmamız için sarf ettiği çabadan dolayı bölüm başkanım ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Figen ÇOŞKUN'a, eğitimimiz için bilgi ve klinik deneyimlerini büyük bir özveri ile bizimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Turgut DENİZ'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Oğuz EROĞLU'na sonsuz teşekkürler ederim.

Zorlu Acil Tıp eğitimim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım gerek mezun olan gerekse henüz mezun olmamış bütün asistan arkadaşlarıma, sürekli mesaide olduğumuz yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Samimiyetiyle, maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım, canımdan çok sevdiğim eşim Aslı CÖMERTPAY ve kızım Zeynep Derin CÖMERTPAY'a, eğitimimde ve yetişmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canımdan çok sevdiğim aileme minnetle teşekkürlerimi iletmeyi borç bilirim.

Dr. Ertan CÖMERTPAY  
Kırıkkale, 2017

## ÖZET

**Cömertpay E. Akut iskemik inme hastalarında sTWEAK proteini yüksekliği ile diffüzyon magnetik görüntüleme (DWI) saptanan iskemik alan volümünün korelasyonu ve prognostik değeri. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.D. (Uzmanlık Tezi). Kırıkkale 2017.** Çalışmamızda akut iskemik inmeli hastalarda sTWEAK düzeyleri ile DWI’da ölçülen lezyon alanı arasında ilişki değerlendirildi. Kırkbir akut iskemik stroke hastası ve 41 kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, acil servise başvuru zamanları, acil servis muayeneleri, GKS’ları ve 7 günlük prognostik durumları değerlendirildi. Hastaların 32’sinin (%78) inme ile ilgili şikayeti ilk 3 saat içinde, 6’sının (%14.7) 4-6 saat arasında ve 3’ünün de (%7.3) 7-12 saat arasında başlamıştı. Şikayetlerin başlama zamanı ile yaş, düzenli ilaç kullanma durumu, kullanılan ilaçlar, acil servisteki değerlendirme bulguları, bulgu sayısı ve GKS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hastaların acil değerlendirmesi sırasında tespit edilen bulgu sayıları ile GKS ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.022$ ). Hastalardan ilk 7 gün içinde exitus (%19.5) olanlarla yaşayanlar arasında BUN, kreatinin ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.011$ ;  $p=0.029$ ;  $p=0.004$ ). İnme hastalarının DWI’da ölçülen iskemik alan hacmi ile GKS arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ( $r= -0.61$ ), BUN ( $r=0.40$ ) ve kreatinin ( $r=0.36$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Çalışmamıza dahil edilen inme hastaları ile sağlıklı kontroller arasında sTWEAK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). İnme hastalarının sTWEAK düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti [AUC:0.86 (0.77-0.94);  $p<0.001$ ] ve cut-off değeri 995.5pg/ml olarak belirlendi. sTWEAK için belirlenen 995.5pg/ml cut-off değerinin sensitivitesi %80.5, spesifitesi %82.5, pozitif prediktif değeri %82.5 ve negatif prediktif değeri %80.5 olarak hesaplandı. Sonuç olarak sTWEAK akut inme tanısında değerli bir belirteçtir ancak erken dönem prognoz tahmininde anlamlı bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** sTWEAK, DWI, akut iskemik inme

## SUMMARY

**Cömertpay E. The correlation and prognostic value of high sTWEAK protein levels and ischemic area volume detected by diffusion-weighted imaging (DWI) in acute ischemic stroke patients. Kırıkkale University Faculty of Medicine, Emergency Medicine. (Expertise Thesis) Kırıkkale 2017.**

**Abstract:** Our study evaluated the relationship between sTWEAK protein levels and the lesion area measured in diffusion-weighted imaging (DWI) in acute ischemic stroke patients. Forty-one patients with acute ischemic stroke and 41 control cases were included in the study. The age, sex, chronic illnesses, emergency department admission times, emergency department examinations, GCS and 7-day prognostic status of the patients were evaluated. The symptoms of stroke started within the first 3 hours in 32 (78%), between 4-6 hours in 6 (14.7%) and between 7-12 hours in 3 of the patients (7.3%). There was no difference between onset time of complaints, age, regular medication usage, medications, evaluation findings in emergency department, number of findings and GCS ( $p > 0.05$ ). However there were statistically significant differences between the number of findings noted during the emergency evaluation of patients, GCS and the ischemic area volumes measured in magnetic resonance imaging (MRI) ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.022$ , respectively). There was also a statistically significant difference in blood urea nitrogen, creatinine and the volume of ischemic area measured in MRI among the patients who died (19.5%) within the first 7 days and alive group ( $p = 0.011$ ,  $p = 0.029$ ,  $p = 0.004$ , respectively). A statistically strong negative correlation between the ischemic area volume measured in the DWI and the GCS ( $r = -0.61$ ), and intermediate positive correlation between BUN ( $r = 0.40$ ) and creatinine ( $r = 0.36$ ) were detected ( $p < 0.05$ ). There was a statistically significant difference in sTWEAK levels between stroke patients and healthy controls included into the study ( $p < 0.001$ ). sTWEAK levels of stroke patients were significantly higher than the healthy controls [AUC:0.86 (0.77-0.94);  $p < 0.001$ ] and the cut-off value was determined as 995.5pg/ml. This cut-off value for sTWEAK had a sensitivity of 80.5% and specificity of 82.5% with a positive predictive value of 82.5% and negative predictive value of 80.5%. In conclusion, sTWEAK is a valuable marker for the diagnosis of acute stroke but is not significant in predicting early prognosis.

**Key words:** sTWEAK, diffusion-weighted imaging (DWI), acute ischemic stroke

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Serebrovasküler Anatomi ve Nörofizyoloji .....	3
2.2. İskemik İnme .....	5
2.3. İskemik İnme İnsidansı .....	6
2.4. İskemik İnme Fizyopatolojisi .....	7
2.5. İnme Sınıflaması ve Risk Faktörleri .....	8
2.6. İskemik İnmede Klinik .....	11
2.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	11
2.8. İskemik İnmede Tedavi.....	16
2.8.1. Trombolitik Tedavi.....	17
2.8.2. Antikoagülan Tedavi .....	18
2.8.3. Antiagregan Tedavi .....	19
2.8.4. Nöroprotektif Tedavi .....	19
2.9. TWEAK Proteini .....	20
3. MATERYAL METOD .....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR .....	51



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyon
<b>AHA</b>	: American heart association
<b>AS</b>	: Acil servis
<b>ASA</b>	: American stroke association
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>DKB</b>	: Diastolik kan basıncı
<b>DSA</b>	: Digital subtraction anjiyografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>GKS</b>	: Glaskow koma skalası
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>İKB</b>	: İntrakranial basınç
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NIHSS</b>	: National institute of health sciences scale
<b>SAK</b>	: Subaraknoid hemorajik
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler olay
<b>TİA</b>	: Trans iskemik atak
<b>tPA</b>	: Doku plazminojen aktivatörü
<b>TOAST</b>	: Trial of org 10172 in acute stroke treatment
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>DWI</b>	: Diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme
<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b>PAH</b>	: Pulmoner Hipertansiyon
<b>AAA</b>	: Abdominal Aort Anevrizması
<b>STEMI</b>	: ST elevasyonlu myokard enfarktüsü
<b>TWEAK</b>	: TNF-like weak inducer of apoptosis

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Kardiyembolizmin yüksek ve orta riskleri .....	10
<b>Tablo 2.2.</b> İskemik İnme Nedenleri .....	11
<b>Tablo 2.3.</b> NIHSS İnme Ölçeği .....	13
<b>Tablo 2.4.</b> Glaskow Koma Skalası .....	14
<b>Tablo 2.5.</b> İskemik inme Ayırıcı Tanısı.....	16
<b>Tablo 2.6.</b> Trombolitik kontrendikasyonları.....	18
<b>Tablo 2.7.</b> İskemik İnme Komplikasyonları.....	20
<b>Tablo 4.1.</b> İnme hastalarının bazı demografik ve klinik özellikleri.....	25
<b>Tablo 4.2.</b> İnme hastalarının kan laboratuvar bulguları ile sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacmi.....	26
<b>Tablo 4.3.</b> İnme hastalarının cinsiyetine göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı .....	27
<b>Tablo 4.4.</b> İnme hastalarının cinsiyetine göre kan laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı.....	28
<b>Tablo 4.5.</b> İnme hastalarının kronik hastalık durumuna göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.....	29
<b>Tablo 4.6.</b> İnme hastalarının kronik hastalık durumuna göre bazı kan laboratuvar bulguları ile sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı .....	30
<b>Tablo 4.7.</b> İnme hastalarının sigara kullanma durumuna göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı .....	31
<b>Tablo 4.8.</b> İnme hastalarının sigara kullanma durumları ile kan laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı.....	32
<b>Tablo 4.9.</b> İnme hastalarının şikayetlerinin başlama zamanına göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.....	33

<b>Tablo 4.10.</b> İnme hastalarının şikayetlerinin başlama zamanına göre göre bazı kan laboratuar bulguları ile sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı.....	34
<b>Tablo 4.11.</b> İnme hastalarının acil değerlendirilmesi sırasında saptanan bulgu sayısı ile yaş, GKS, laboratuar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı .....	35
<b>Tablo 4.12.</b> İnme hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre 7 günlük prognozunun dağılımı .....	37
<b>Tablo 4.13.</b> İnme hastalarının 7 günlük prognozuna göre laboratuar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı.....	38
<b>Tablo 4.14.</b> İnme hastalarının yaşları, GKS skorları, bazı laboratuar değerleri, sTWEAKdeğerleri ve iskemik alan hacimleri arasındaki ilişki .....	39
<b>Tablo 4.15.</b> İnme hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yaşın, cinsiyetin ve sTWEAK değerinin dağılımı.....	40
<b>Tablo 4.16.</b> sTWEAK için belirlenen cut-off değerinin inme tanısını öngörmeye sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri.....	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Serebral hemisferin diagramı ve damar dağılımları .....	4
<b>Şekil 2.2.</b> Willis Poligonu .....	4
<b>Şekil 2.3.</b> Serebral Otoregülasyon .....	5
<b>Şekil 2.4.</b> İskemik İnme Görüntüsü .....	5
<b>Şekil 2.5.</b> İskemik İnme Süreci .....	8
<b>Şekil 4.1.</b> İnme hastalarının 7 günlük prognozu .....	36
<b>Şekil 4.2.</b> sTWEAK'in inme tanısını öngörmede karar verdirici özelliğinin ROC Eğrisi Analizi ile değerlendirilmesi.....	41
<b>Şekil 4.3.</b> İnme hastalarında, sTWEAK proteinin ilk 7 günlük prognozu öngörmede değerliliğinin ROC Eğrisi Analizi ile değerlendirilmesi .....	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme gelişmiş ülkelerde önemli sağlık sorunlarından biridir. Gelişmiş toplumlarda üçüncü ölüm nedeni ve birinci sakatlık sebebidir. İnme sadece hastayı değil tüm ailesini olumsuz etkileyen bir durumdur. İnmenin yol açtığı sakatlık gelişmiş toplumlarda sağlık ekonomisi üzerine büyük bir yük oluşturur. İskemik inme acil medikal bir durumdur. Hastanın acile servise (AS) başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem doğru tedavilerin zamanında başlatılmasında hem de prognozu belirlemede önemlidir. İskemik inme hastalarında etkilenen beyin bölgesi, etkilenen alanın büyüklüğü prognoz açısından değerli parametrelerdir. Ayrıca stroke başlama zamanı ile tedavi başlama zamanı arasında geçen süre de mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. İskemik stroke tanısında ilk yapılacak görüntüleme yöntemi Beyin Bilgisayarlı Tomografisidir (BBT). Beyin BT de ilk saatlerde iskemi bulguları genellikle saptanmaz. Erken dönemde BBT’de saptanan bulguların olması kötü prognoz göstergesidir. Acil servislerde bu erken dönemde BBT değerlendirme amacı; hemorajik inme ve ayırıcı tanıdaki diğer intrakranial sebeplerin ayrımının yapılmasıdır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) günümüzde iskemik inme tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (1).Ancak her merkezde ulaşılamadığından ve maliyeti yüksek olduğundan inme şüpheli hastada MRI sık kullanılamamaktadır. Bu da trombolitik tedavi başlama zamanını geciktirebilmekte ya da imkansız kılmaktadır (2,3).

Tweak, TNF (Tümör Nekrozis Faktör) ailesinden bir transmembran proteindir (4). Kalp (5), böbrek (6), kan hücreleri (7) ve beyinde (8) varlığı kanıtlanmıştır. Tweak /Fn14 daha çok endotel hücrelerde, astrositlerde, mikroglia ve santral sinir sistemi nöronlarında bulunmaktadır. sTWEAK proteininin apoptozun sitümilasyonu, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, hücre büyümesi ve anjiogenezin indüksiyonu gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde aktif olduğu bilinmektedir (9).

Bu çalışmada hücre apoptozuna bağlı serumda yükseldiği bilinen soluble TWEAK proteininin akut iskemik inme hastalarında düzeylerini belirlemek ve diffüzyon MRI (DWI) da saptanan iskemik alan volümü ile ilişkisini değerlendirmeyi

amaçladık. Ayrıca soluble TWEAK proteininin akut inme hastalarında erken dönem prognozda değeriğini araştırmayı planladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

Beyine giden kan akımının trombozsis, emboli ya da kanamaya bağlı olarak kesintiye uğraması sonucu meydana gelen, ani serebral fonksiyon kaybının geliştiği kliniğe inme adı verilir (2,3). İnmelerin %80-90'ı iskemik tipte iken, %10-20'si ise hemorajik tiptedir (2,10). Serebrovasküler hastalıklar (SVO) klinik olarak řu şekilde sınıflandırılır (11) ;

- A. Belirti vermeyen SVO
- B. Fokal serebral disfonksiyon ile seyreden SVO
  - 1. TİA
  - 2. İnme
    - a. İskemik inme (serebral infarkt)
    - b. Hemorajik inme (intraserebral kanama, Subarknoid kanama)
- C. Vasküler demans
- D. Hipertansif ensefalopati

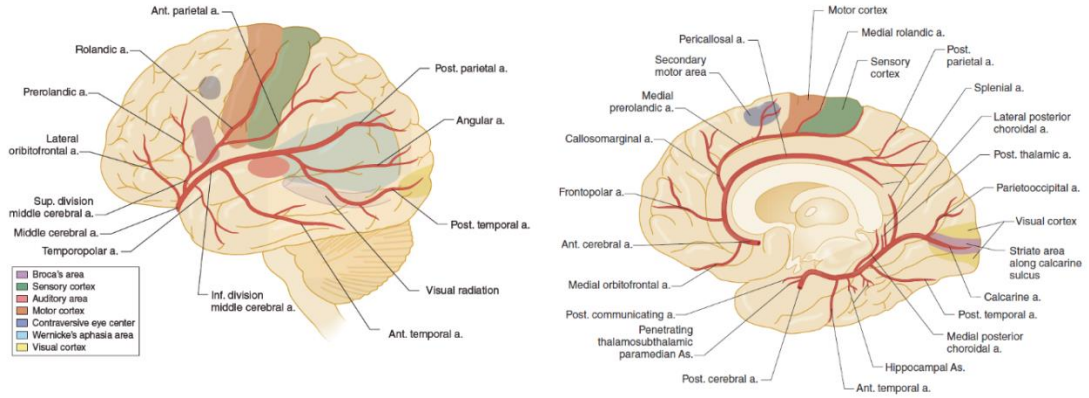
### 2.1. Serebrovasküler Anatomi ve Nörofizyoloji

Beyin dokusu, sağ-sol internal karotis ve sağ-sol vertebral arterler tarafından beslenir. Genel olarak serebrumu carotis arterler beslerken; serebellumu ve beyin sapını vertebral arterler besler (Şekil 2.1). Beyin kanlanması anterior, middle ve posterior serebral arterlerden oluşan bir kompleks tarafından sağlanır.

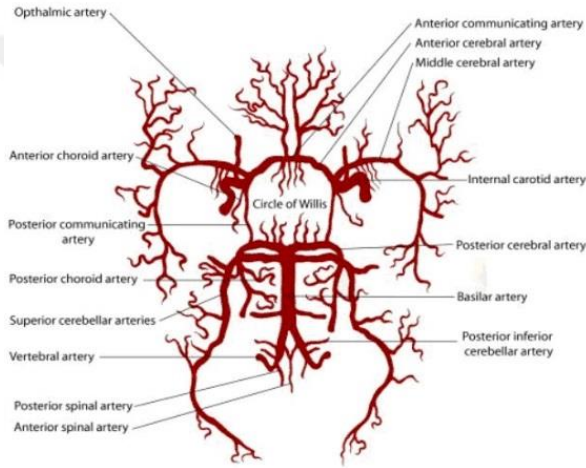
Anterior serebral arter, internal karotis arterden ayrılır ve oftalmik arter ile birlikte frontal lob, anteromedial serebral korteks, anterior corpus callosumu, optik sinir ve retinayı besler.

Orta serebral arter, fronto pariyetal ve antero temporal lobları besler.

Posterior serebral arter, vertebral, posteroinferior serebellar, baziller arter ise; beyin sapı, serebellum, talamus, işitme/vestibüler yapılar medial temporal lob ve oksipital korteksi besler. Sağ ve sol internal karotid arter ve baziler arterin dalları ve bunlar arasındaki anastomozlar Willis poligonunu meydana getirir (Şekil 2.2). Willis poligonu ekstrakranial vasküler oklüzyonlarında, kan akımını yeniden düzenleyerek beyin vaskülarizasyonunun devamını sağlamaya çalışır (3,12).



Şekil 2.1. Serebral hemisferin diagramı ve damar dağılımları



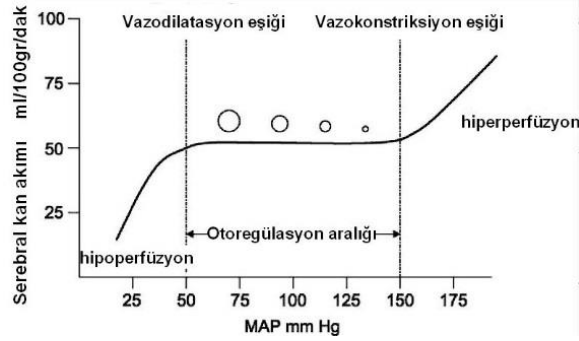
Şekil 2.2. Willis Poligonu

Bir erişkinin beyni ortalama 1500 gr ağırlığında olup, beslenebilmesi için kardiyak outputun %20'sine ihtiyaç duyar. Yani, beyin dokusunun normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için ve beyin her 100 gramı için dakika da ortalama 50 ml kana ihtiyacı vardır. Beyne gelen yaklaşık 1000 ml kanın 800 ml'si karotis sistemiyle, diğer 200 ml'si vertebrobasiler sistemle taşınır (13) (Şekil 2.3). Bölgesel perfüzyon basıncının, bölgesel serebrovasküler rezistansa oranı, serebral kan akımını verir. Serebral sirkülasyona giren arteriyel kanın oluşturduğu basınç ve geri dönen venöz basınç arasındaki fark, bölgesel perfüzyon basıncını gösterir. Normal koşullarda sabit olan bu basınç, bölgesel serebrovasküler rezistanstaki değişimler ve serebral kan akımındaki değişiklikler tarafından etkilenir (14).

Beyin dokusunun kan akımı, kan basıncı değişikliklerine rağmen belirli sınırlar arasında korunur ve buna serebral oto regülasyon adı verilir (Şekil



2.3).Ortalama arteriyel basıncın (OAB) 70-160 mmHg arasındaki değerlerinde bu regülasyon aktif olup, bu limitleri aşan durumlarda yetersiz kalmaktadır (13).



**Şekil 2.3.** Serebral Otoregülasyon

## 2.2. İskemik İnme

Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi; “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular ve bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması” olarak tanımlamıştır (15). Bu tanıma göre, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmamalıdır. Modern görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yaygın kullanılmasıyla, 24 saatten az süren belirtileri olan çoğu hastada da iskemik lezyon saptanabilir. American Stroke Association (ASA) iskemik inmeyi "klinik belirtilerin 24 saatten uzun sürmesi veya hızla kaybolan belirtileri olan hastalarda, klinik ile uyumlu beyin lezyonunun gösterilmesi" şeklinde güncel olarak tanımlamaktadır (16) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** İskemik İnme Görüntüsü

İnmeler, tüm dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra gelen üçüncü ölüm nedenidir. Yüksek mortalitesi yanı sıra rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliklere yol açıp bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olabilir. Akut inme AS başvuruları arasında önemli yer tutan acillerdendir (14,17).

Beynin 1 saatten az süren fokal bozukluğunun olduğu veya retina iskemisi gelişen ve infarkt kanıtının olmadığı durumu trans iskemik atak (TİA) olarak tanımlanmaktadır (2,18). TİA, iskemik inmenin çok önemli bir göstergesi olup, bu vakaların %10.5'inde inme görülür.

### 2.3. İskemik İnme İnsidansı

İskemik inme, gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olup her sene 100.000 kişiden 150'sini etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl inme sıklığı 795000 civarındadır. Bu sıklık 40 saniye'de bir yeni bir inme vakası geliştiği anlamına gelmektedir (19). Gelişen bu inmelerin %77'si primer inme olgusu iken, %23'ü rekürren inme olgusudur. Her yıl 280000 kişi inme veya inmeye bağlı komplikasyonlara bağlı olarak exitus olmaktadır (20). Amerika'da her yıl inmeye bağlı mortalite azaltılsa da, inme insidansının arttığı bildirilmiştir. Tedavi ve bakım giderleri 2010 yılında 35,8 milyon dolardır (2). Avrupa Birliği'nde en sık 2. ölüm nedeni olup her sene 1,28 milyon insanın ölümünden sorumlu tutulmaktadır (21). İskemik inmelere oranla intra serebral kanamalar sonrasında yaşam oranı daha yüksektir. Bu nedenle iskemik inmelerde öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesi ve korunmaya yönelik neler yapılabileceği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır (22). İnme, acil nöroloji hastalarının tümünün %50'sini, kronik bakım servislerinde yatan vakaların %15'ini oluşturmaktadır (23).

İnme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olan bu oran, yaşla birlikte artar ve batı toplumunda inme prevalansı 8/1000 olarak belirtilmiştir (24). İnme insidansı yaşlara göre anlamlı değişiklik göstermektedir. 45 yaşın altındaki inme vakaları, tüm olguların %3-5'ini oluşturdukları belirtilmiştir. 55-64 yaş arası hastaların %0.17'si, 65-74 yaş arası hastaların %0.49-0.89'u ve 75 yaş üzeri hastaların %1.35-1.79 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 55-64 yaş arası erkeklerin inme sıklığının, kadınlardan 2-3 kat fazla olduğu belirtilmiştir (14).

Ülkemizde güvenilir bir kayıt sisteminin bulunmaması nedeniyle inme insidansı ve prevalans oranları hakkında net bir bilgi yoktur. Türkiye’de inme sıklığı 176/100.000; mortalite oranı ise %24’tür (25).

#### 2.4. İskemik İnme Fizyopatolojisi

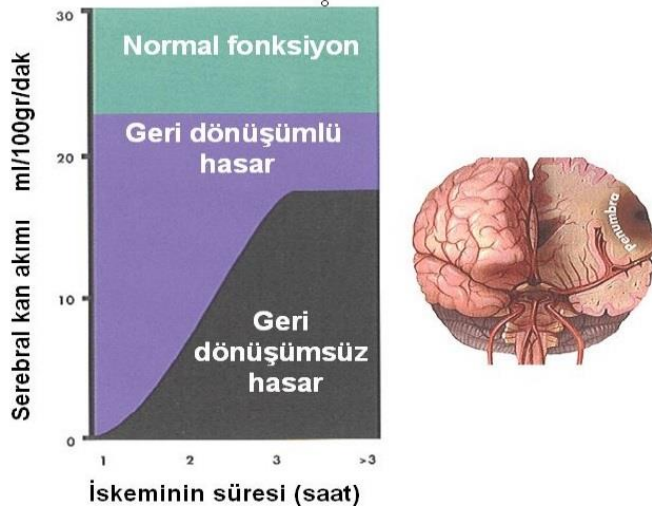
İnme, patolojik olarak iskemik (Trombolik, embolik ve hipoperfüzyon) ve hemorajik [intraserebral ve subaraknoid hemorajik (SAK)] olarak iki grupta incelenir (2).

Trombolik inme; ateroskleroz, vaskülit, diseksiyon, polistemi, hiperkoagülasyon durumları ve enfeksiyonlar (HIV, sifiliz, trişimosiz, tüberküloz ve aspergilloz) sebebiyle hasarlanmış damar lümeninin daralması sonucu meydana gelir. Semptomlar genellikle değişken, inişli ve çıkışlıdır (2).

Embolik inme; valvüler vejetasyonlar, mural trombüsler, paradoksal emboli, kardiyak tümörler, proksimal kaynaktan arterden-artere emboli, yağ embolisi, partikül embolisi (intravenöz ilaç kullanımı) ve septik emboli sebebiyle meydana gelen damar lümeninin tıkanması durumudur. Ani başlangıç gösterir ve iskemik inmelerin %20’sinin nedenidir (2).

Hipoperfüzyon; sistemik hipotansiyona yol açan kalp yetmezliğinin, beyin dokusunda beslenme bozukluğuna yol açması durumudur. Sınırlı bölgelerde, diffüz hasar paternine yol açar (2).

Beyin dokusunun iskemiye dayanma süresi çok kısa olup, iskemiye hassas olan bölgelerde 6 dakika içerisinde kalıcı hasar gelişmesine yol açar. Bozulan damarın beslediği alan içerisindeki tüm bölgelerde, beyin kan akımının aynı derecede azalmadığı gösterilmiştir. İnsan beyninde bir damar tıkanıncı zaman, kan akımının kritik değerin altına düşmesiyle doku nekrozu gelişir. Bu alan iskemik çekirdek (core) olarak adlandırılır. İskemik çekirdeğince çevreleyen bölgelerden periferine doğru gidildikçe artış gösteren ve kollateral damar sistemleri tarafından beslenen bölgeler (penumbra) vardır ki iskemik stres altındaki bu alanlarda henüz infarkt oluşmamıştır. İskemik durum düzeltilemez ise, penumbra’nın zaman içerisinde nekroza gitme olasılığı vardır. Kan akımının azaldığı, ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı beyin bölgesine kurtarılabilir doku günümüzde tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturmaktadır (26) (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** İskemik İnme Süreci

Beyin kan akımında %20'den fazla azalma olması durumunda, beyin dokusundaki ATP hızla azalır ve anoksik depolarizasyon dalgaları oluşur. ATP azalması ve hipoksiye bağlı olarak, hücre içi kalsiyum miktarı artar. Kalsiyum miktarının artmasına bağlı olarak proteaz, kinaz, endonükleaz ve fosfolipaz gibi birçok katabolik enzim aktive olur. Mitokondriumlarda şişme ve disfonksiyon meydana gelmesi sonucu süreç anoksik bir hal alır ve enerji kaynağı da bozulmuş olur. Ayrıca oluşan serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve peroksi nitrit de çeşitli yollarla apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne sebebiyet verir (27).

İnsanlarda, inme sonrası gelişen bir penumbra alanı olduğu ve deneysel modellerden farklı olarak, daha uzun süre mevcudiyetini koruyabildiği gösterilmiştir. Penumbra dokusunun inmeyi takip eden en erken dönemde, en geniş olduğu ve zaman içinde canlılığını yitirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle; tedavinin mümkün olan en kısa zamanda başlaması (ilk 6 saat içinde) önerilir (2,24).

## 2.5. İnme Sınıflaması ve Risk Faktörleri

İskemik inme için birçok sınıflama yöntemi denenmiştir (28-29).1991 yılında Bamford ve ark. tarafından klinik bulguların ön planda tutularak yaptığı sınıflamada, iskemik inme 4 ana başlık altında toplanmıştır (28).

1. Total anterior sirkülasyon infarktları
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları

3. Posterior sirkülasyon infarktları
4. Laküner infarktlar

İskemik inmede kullanılan diğer bir sınıflama ise Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflamasıdır. Bu sınıflama etiyoloji kökenli bir sınıflama olup; klinik özellikler, yardımcı inceleme bulguları (radyoloji, laboratuvar, kardiyak görüntüleme) ve hastanın hangi gruba dahil edileceğini belirler (29). Bu sınıflama:

1. Büyük arter ateroskerozu
  - a. Ekstrakranial ve intrakranial hastalıklar
2. Kardiyo embolizm
  - a. Yüksek veya düşük riskli kardiyak lezyonlar
3. Küçük arter oklüzyonu (laküner).
4. Belirlenebilen diğer nedenler
  - Non aterosklerotik vaskülopatiler
  - Protrombotik bozukluklar
5. Etiyolojisi bilinmeyen inme

Büyük arter ateroskerozu; ana serebral damarlar ya da kortikal arter dallarındaki ateroskeroza bağlı meydana gelen ciddi darlık (>%50) ya da bu damardaki oklüzyon sonucu meydana gelir (30). Serebral infarktların yaklaşık %30'undan sorumludur (31). Afazi, ihmal, hareket ettirememe, serebellar ya da beyin sapı fonksiyon kayıpları görülebilir. Tekrarlayan kladikasyon, aynı kortikal bölgeyi etkileyen TİA ve karotis ayrımında üfürüm olması klinik tanıya yardımcıdır. BT ve MRG'de kortikal ya da beyin sapı bölgesinde 1,5cm'den büyük lezyon görülmesi, büyük arter ateroskerozu lehinedir (24). Hemodinamik mekanizmada proksimal arterlerin %70-80 ve üzeri darlıkları söz konusudur. Doppler ultrasonografi'de (USG) veya anjiyografik görüntülemelerde serebral ya da kortikal arter damarlarında darlık yok veya minimalse büyük damar ateroskerozu düşünülmez (31).

Kardiyoembolizm; kardiyak kökenli trombüsler, kardiyak emboli potansiyeli yüksek ve orta riskli olmak üzere gruplandırılır (32) (Tablo 2.1). Tanımın netleşebilmesi, trombüsün desteklenmesi ile konur. Birden fazla vasküler alanda geçirilmiş TİA ya da sistemik emboli anamnezi, kardiyoembolik inmeyi destekler.

Eğer orta/yüksek riskli kardiyembolik delillerin eşliğinde inmeyi açıklayacak başka bir neden bulunamazsa kardiyembolik inme olarak kabul edilir (32).

**Tablo 2.1.** Kardiyembolizmin yüksek ve orta riskleri

Yüksek Risk	Orta Risk
Mekanik prostetik kapak	Mitral kapak prolapsus
Mitral stenoz ile birlikte atrial fibrillasyon	Mitral kapak kalsifikasyonu
Atrial fibrillasyon	Mitral stenoz ile birlikte atrial fibrillasyon
Sol atrial trombüs	Sol atrial türbülans (sigara)
Hasta sinüs sendromu	Atria lseptal anevrizma
Yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrüküler trombüs	Atrial flutter
Dilate kardiyomyopati	Atrial fibrillasyon
Akinetik sol ventrikül segmenti	Bioprostetik kalp kapağı
Atria lmiksoma	Nonbakteriyal trombotik endokardit
Enfektif endokardit	Konjestif kalp yetmezliği
	Hipokinetik sol ventrikül segmenti, myokard enfarktüsü (>4hafta, <6 ay)

Küçük Damar Tıkanıklığı (Laküner); bu gruptaki hastalar tipik laküner sendrom özelliklerinde olmalı ve kortikal disfonksiyon bulunmamalıdır. Diyabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) tanısı destekler. BT ya da MRG görüntüleri normal veya beyin sapı/subkortikal bölgede 1,5 cm'den küçük lezyonlar vardır (32).

Belirlenebilen Diğer Nedenler; hematolojik hastalıklar, hiperkoagülopatiler, non aterosklerotik vaskülopati gibi nedenlere bağlı olarak gelişen iskemik inmelerdir. Lezyonun, yeri ve büyüklüğü önemli değildir, ancak hasta klinik olarak akut inme kliniğine sahip olmalı ve/veya görüntüleme bulgularına sahip olmalıdır (30).

Etiyolojisi Belirlenemeyen İnme; inme etiyolojisi her hastada belirlenemeyebilir. Kimi hastalarda etiyoloji yoktur veya birden fazla etiyoloji olması belirsizliğe yol açar.

İskemik inmeye neden olan risk faktörlerini bilmek, tedavi açısından önemlidir. Risk faktörleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir (26).

**Tablo 2.2. İskemik İnme Nedenleri**

Değiştirilemeyen Faktörler	Değiştirilebilen Faktörler	
	Kesinleşmiş	Kesinleşmemiş
Yaş	Hipertansiyon	Alkol
Cins	DiyabetesMellitus	Obezite
İrk	Kalp Hastalıkları	Beslenme
Aile Öyküsü	Hiperlipidemi	Fzikelinaktivite
	Sigara	Hiperhomosisteinemi
	Asemptomatikcarotisstenozu	İlaç kullanımı ve bağımlılığı
	Orak hücreli anemi	Hormon Tedavisi
		Hiperkoagulabilite
		Fibrinojen
		İnflamasyon

## 2.6. İskemik İnmede Klinik

İskemik inme tanısı, diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi anamnez ve fizik muayene ile başlar. Görüntüleme yöntemlerinin desteklenmesi ve ayırıcı tanıların ekarte edilmesi sonucu tanı konur (10,33,34). AS yaklaşımlarında tanı aşamasında hızlı olunması, spesifik ve kurtarıcı tedavilerin uygulanması için şarttır (34). AS hekimlerinin, aldıkları anamnez ve muayene sonucu tanı konulmasındaki spesifitesi % 99, sensitivitesi % 85 olarak bildirilmiştir (33).

Hastaların anamnezlerinde belirtilerin başlama şekli ve zamanı, travma öyküsü, hastaların özgeçmişlerindeki komorbid hastalıklar ve soy geçmişlerindeki kalıtsal özellikler sorgulanmalıdır (34). Kliniğin başlangıcından itibaren geçen süre fibrinolitik tedavi açısından çok önemlidir.

## 2.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Anamnez ve fizik muayene sonrası beynin tutulum alanı ve patolojinin olduğu damar tahmin edilebilir. Genelde dominant olan sol hemisferin etkilenmesi durumunda hastalarda; afazi, sağ tarafta kuvvet ve duyu kaybı, sola bakma eğilimi ve sağ homonim hemianopsi meydana gelir. Sağ hemisferin tutulumunda; sol tarafta

duyu ve kuvvet kaybı, sol tarafı yok sayma, sol homonim hemianopsi ve sağa bakma eğilimi görülür. Serebellum ve beyin sapı tutulumunda da genelde bilinç değişikliği, ataksi, konvulsiyon, vertigo, çift görme, disfaji, nistagmus ve konuşma bozukluğu meydana gelir (2,33). Ayrıca tam bir nörolojik muayene, etiyoloji ve prognoz hakkında da fikir verebilir. National Institute of Health Sciences Scale (NIHSS) ve Glaskow Koma Skalası (GKS) sık kullanılan ölçekler olup, hastaların prognozları hakkında bilgi verebilir (Tablo 2.3, 2.4). Yapılan çalışmalarda NIHSS skoru 20'nin üzerinde olan hastaların sağ kalımı %4-16 arasında iken NIHSS skoru 10'un altında olanlarda %60-70 seviyelerindedir (2,33).





**Tablo 2.3.** NIHSS İnme Ölçeği

<p><b>1. Bilinç düzeyi</b>  0=Uyanık, tepkiler canlı  1=Uykulu, küçük uyarılarla uyandırılabilir  2=Tamamen tepkisiz, sadece refleks ve otonom fonksiyonlar vardır.</p>	<p><b>2. Bilinç düzeyi sorgusu (Hangi Aydayız? Kaç yaşındasın?)</b>  0=Her ikiside doğru  1=Biri doğru  2=İkiside yanlış yada yanıt veremiyor</p>
<p><b>3. Bilinç düzeyi komutları (Gözlerini aç/kapa, elini kapa)</b>  0=Her ikiside doğru  1=Biri doğru  2=İkiside yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p><b>4.En iyi dil (Resim-cisim adlandırır)</b>  0=Normal  1=Hafif adlandırma hataları ve anlatımda bozukluk vardır  2=Sessiz veya global afazik</p>
<p><b>5. Görme alanı (Her iki alanda test edilir)</b>  0=Normal 1=Asimetri  2=Tam hemianopsi 4=Kortikal körlük</p>	<p><b>6. Bakış (Sadece horizontal göz hareketleri)</b>  0=Normal  1=Parsiyel bakış paralizisi  2=Zorlu deviyasyon, total bakış paralizisi</p>
<p><b>7. Dizartri</b>  0=Normal  1=kelimeleri hafif karıştırır, anlaşılabilir  2=Anlaşılmaz konuşma</p>	<p><b>8. En iyi motor kol (Kol 90 derece tutulur)</b>  0=Kol 90 derecede 10 saniye tutulur  1=10 saniyeden daha az tutulur  2=Kolu 90 dereceye getiremez  3=Kol düşüyor, yer çekimini yenemez  4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p><b>9. En iyi motor bacak (Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur)</b>  0=Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur  1=Bacak 5 saniyeden daha az tutulur  2=Bacak yer çekimini yenmekte zorlanır. 30 dereceye getirilemez  3=Yer çekimini yenemez  4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>	<p><b>10. Ekstremitateaksisi (Parmak-burun, topuk-inciktesti)</b>  0=Yok  1=Bir ekstremitede var  2=İki ekstremitede var</p>
<p><b>11. Fasiyalparazi</b>  0=Normal  1=Minimal  2=Parsiyel  4=Tam</p>	<p><b>12. Duyusal (Yüz, kol, bacak, gövde, iğne ucuyla iki taraflı test edilir)</b>  0=Duyu kaybı yok  1=Orta derecede duyu kaybı  2=Ciddi veya tam duyu kaybı</p>
<p><b>13. İhmal</b>  0=Yok  1=Görsel, işitsel, dokusal söndürme fenomeni  2=Şiddetli veya total duyu kaybı, dokunulduğunun farkında değil</p>	

**Tablo 2.4.** Glaskow Koma Skalası

<b>Göz Açma</b>	Kendiliğinden açar Sesli uyararla açar Ağrılı uyararla açar Yanıt yok	4 puan 3 puan 2 puan 1 puan
<b>Motor Yanıt</b>	Emirlere uyar Ağrıyı lokalize eder Ağrıdan kaçar Ağrıya fleksör yanıt Ağrıya ekstensör yanıt Yanıt yok	6 puan 5 puan 4 puan 3 puan 2 puan 1 puan
<b>Sözel Yanıt</b>	Anlamlı yanıt verir Konfüzyon Anlamsız yanıt Anlaşılmayan sesler Yanıt yok	5 puan 4 puan 3 puan 2 puan 1 puan

Yapılan diğer sistem muayeneleri, etiyoloji hakkında bilgi toplamamıza yardımcı olabilir. Örneğin kardiyovasküler sistem muayenesinde belirlenen kardiyak üfürümler, karotis üfürümü ve aritmiler etiyoloji hakkında fikir yürütmemizi sağlar (34).

Laboratuvar analizleri ve yardımcı testler, inme ya da inme şüphesi olan hastalara hem ayırıcı tanı hem de daha sonra verilecek tedavi seçenekleri için yapılması gerekir (10). AS’de iskemik inme düşünülen hastalara rutin olarak tam kan sayımı, serum kan şekeri, serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon testleri, elektrokardiyogram (EKG), kardiyak enzimler ve kontrastsız BT tetkikleri istenmektedir. Bazı hastalarda tanı yöntemi olarak MRG kullanılmaktadır. Bunun yanında, seçilmiş ve ayırıcı tanıda başka problemler de olabileceği düşünülen hastalara gebelik testi, karaciğer fonksiyon testleri, kan alkol düzeyi, idrar-kan toksikoloji paneli, arteriyel kan gazı, göğüs radyografisi ve lomber ponksiyon da planlanmalıdır (33).

İnmeye neden olabilen veya inmeden kaynaklanan ve yaşamı tehdit edici bir hal alabilen kalp ritim bozukluklarının tanımlanması için EKG önemlidir. Atriyal fibrilasyon (AF) serebral iskeminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle inmeli hastaların yatırılarak, monitörizasyon ile takibi gerekir (35).

İnmenin etiyolojisinin belirlenmesi ve ayırıcı tanının yapılması amacıyla BT istenir. BT intrakraniyal hemorajiyi ekarte etmek için uygulanabilecek en uygun görüntüleme yöntemidir (10,33). BT, birçok sağlık merkezinde bulunan, hızlı uygulanabilen, genel durumu kötü olan hastalara uygulama esnasında gözlem imkanı vermesi ve MRG'ye göre daha ucuz olması sebebiyle tercih edilir (33,36). İskemik inme için kontrastsız BT'nin sensitivitesi iskemik inme için % 16, spesifisitesi ise %96; hemorajik inmede ise BT'nin sensitivitesi % 89 spesifisitesi %100'dür (33).

Manyetik rezonans görüntüleme; BT ile görülemeyen serebellar ve beyin sapı enfarktılarının gösterilebilmesi amacıyla kullanılır. MRG'nin iskemik inmelerde sensitivitesi % 83, spesifisitesi % 98; hemorajik inmede ise sensitivitesi % 81, spesifisitesi % 100'dür. Difüzyon MRG, akut ve kronik iskemik inme daha güvenilir bir yöntem olup, doğru ve hızlı tanı için iskemik inme şüpheli hastalara ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemi olduğu belirtilmektedir (33). MRG, BT'ye göre yavaş olması, genel durumu kötü hastalardaki uygulama güçlüğü, her kuruluştaki bulunmaması, pacemaker, prostetik kapak, protez sahibi hastalara uygulanamaması nedeniyle kısıtlı kullanım alanına sahiptir (34,36). Ayrıca, fibrinolitik tedavi sonrası perfüze olan bölgenin kontrolünde kullanılır (34).

Digital subtraction anjiyografi (DSA), BT anjiyografi veya MRG anjiyografiler cerrahi karotid end arterektomiye aday hastalar için damar çapındaki daralmayı ölçmede çok güvenilir bir testtir (34,36). Kateter anjiyografi, serebral malformasyon veya vaskülit tanısı için ya da intra veya ekstrakraniyal dolaşıma stent koyulacak vakalar için sık kullanılan bir yöntemdir (36). Karotid doppler USG; BT ve MRG anjiyografilerden nazaran vertebral arterler hakkında daha az görüntü sağlar. İskemik inme vakalarında ekstrakranial ve intrakraniyal damarları görüntülemeye Transkraniyal Doppler USG veya karotid USG öncelikli olarak tercih edilir (36).

İnme tanısında klinisyenin amacı; hastada mevcut olan semptom ve bulguların, iskemik- hemorajik süreçten mi yoksa diğer nörolojik ya da metabolik sebeplerden mi kaynaklandığının tespitidir (33). İnme hastalarının %81'inin tanısının görüntüleme tetkiki yapılmadan doğru tanı aldığı, Libman ve ark. yapmış olduğu çalışmada belirtilmiştir. Diğer %19'luk hasta grubunda ise yaygın olarak nöbet sonrası motor veya duyuşsal kayıp, sistemik infeksiyonlar, intrakraniyal tümör ve toksik metabolik bozukluklar görülmüştür (Tablo 2.5) (36).

**Tablo 2.5. İskemik inme Ayırıcı Tanısı**

<b>Nörolojik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epileptik Nöbet / postiktal durum</li> <li>• Komplike hemiplejik migren</li> <li>• Subdural hematoma</li> <li>• İntrakraniyal abse</li> <li>• İntrakraniyal tümör ya da malignensi</li> <li>• Hipertansif ensefalopati</li> <li>• Multiple skleroz veya diğer demiyelinizan hastalıklar</li> <li>• Kranial veya periferik nöropatiler</li> <li>• Spinalkord ya da disk hastalıkları</li> <li>• Geçici global amnezi</li> <li>• Bell's palsy</li> <li>• Vertigo</li> <li>• Ensefalit</li> </ul>
<b>Metabolik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglisemi</li> <li>• Hipoglisemi</li> <li>• Hiponatremi</li> <li>• Hepatik ensefalopati</li> <li>• İlaç aşırı alımı</li> </ul>
<b>Psikiyatrik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Konversiyon hastalıkları</li> </ul>
<b>Diğer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Senkop</li> <li>• Sistemik infeksiyonlar</li> <li>• Travmatik veya spontan diseksiyonlar</li> </ul>

## 2.8. İskemik İnmede Tedavi

İnme, dünyada ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada olup, nörolojik patolojiye bağlı kronik engellilik halinin birinci sebebi olması ve erken başlanan tedavinin mortalite ve morbiditeyi azaltması sebebiyle tedavi için zaman kaybının engellenmesi gerekir (37). İnme tedavisi 4 aşamada incelenebilir;

Değerlendirme ve tanı aşamasında; inme kliniğiyle acile gelen hastalar hızlı bir değerlendirme süreciyle etiyolojik, patolojik ve anatomik tanıyı almalı, uygun tedavi seçenekleri konusunda fikir yürütülmelidir (2,37).

Resüsitasyon ve fizyolojik düzenleme aşamasında; hasta başvuru kliniğine göre, resusitasyon ünitesine alınmalı, monitorize edilmeli, oksijenasyonu ve ventilasyonu sağlanmalıdır. Hastaların entübasyon ihtiyacı değerlendirilmeli, yeterli sıvı hidrasyonu, kan şekeri, vücut ısısı ve kan basınçları [sistolik kan basıncı (SKB) : 100-200 mmHg; diyastolik kan basıncı (DKB) :80-120] kontrol altına alınmalı, İKB artışı veya şift mevcutsa antiödem tedavi, steroid, cerrahi dekompresyon veya şant planlanmalıdır. Tüm bunlar yapılırken hastanın kan şekeri, elektrolitleri kontrol altında tutulmalıdır (2,37).

Akut İskemik İnme Tedavisi, 4 tedavi seçeneğinin ayrı ayrı veya birlikte kullanımı ile sağlanır. Bunlar: Trombolitik tedavi, antikoagulan tedavi ve antiagregan tedavidir.

### **2.8.1. Trombolitik Tedavi**

Trombolitik tedavi uygulamalarında; damar içerisindeki pıhtı yapısını eriten doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanılmaktadır. İskemik inmeli hastaya tPA uygulayabilmek için; iskemik inme tanısı kesinleştirilmeli, ölçülebilir nörolojik kayıp olmalı, focal nörolojik defisit belirti veya bulgularının 30 dakika ile 3 saat arasında olması, yaşın 18-80 arasında olması ve tedavi onamı alınması gereklidir. tPA dozu 0,9 mg/kg olup, uygulanabilecek maksimum doz 90 mg'dır. Dozun %10'luk kısmı ilk anda bolus olarak, kalan % 90'lık kısmı ise 60 dakikada infüzyon olarak uygulanır. Uygulama esnasında 15 dakikada bir nörolojik gözlem, kan basıncı, nabız ve oksijen saturasyonu takip edilir (2,33,38). tPA uygulanmasındaki American Heart Association (AHA) /ASA 2013 kılavuzundaki kontrendikasyonları Tablo 2.6'da özetlenmiştir;

**Tablo 2.6.** Trombolitik kontrendikasyonları

<p><u>Kesin kontrendikasyonları</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Üç ay içerisinde inme veya kafa travması</li> <li>• SAK ile uyumlu semptomlar</li> <li>• 7 gün içinde kompresyon uygulanamayacak bir bölgeden arter ponsiyonu</li> <li>• Geçmişte intrakraniyal hemoraji öyküsü</li> <li>• İntrakranial neoplazm, arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma öyküsü</li> <li>• Kliniğin nöbet veya postiktal dönem olduğu düşünülmesi</li> <li>• Yakın zamanda intrakranial veya intraspinal cerrahi öyküsü</li> <li>• Tedavi öncesi SKB &gt;185 mmHg veya tedavi sonrası DKB &gt; 110 mmHg olması</li> <li>• Aktif iç kanama (travmaya sekonder büyük organ yaralanması, gastrointestinal, üriner vs.)</li> <li>• Platelet sayısı &lt;100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• 48 saat içinde heparin kullanımı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması</li> <li>• Uluslararası normalizasyon oranı'nun (INR) 1,7'den büyük olması veya (PTZ'nin 15 saniyeden büyük olması)</li> <li>• Direk trombin inhibitörleri ve faktör Xa inhibitörü kullanıma bağlı, kanama olasılığının laboratuvarında gösterilmesi</li> <li>• Kan glukoz &lt; 50 miligram/dL</li> <li>• Beyin BT'de multilobuler infarktüs (serebral hemisferin 1/3'den fazlasında hipodensite)</li> </ul>
<p><u>Rölatif kontrendikasyonları</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sadece küçük yada hızla gelişen iskemik semptomların kendiliğinden gerilemesi</li> <li>• Gebelik</li> <li>• Postiktal reziduel nörolojik bozulmayla giden nöbet</li> <li>• 14 gün içerisinde major cerrahi</li> <li>• 21 gün içinde gastrointestinal ve/veya üriner kanama</li> <li>• Üç ay içerisinde miyokardiyal infarktüs</li> </ul>

### 2.8.2. Antikoagülan Tedavi

Erken antikoagülan tedavinin; rekürren inmeyi önleme, kötüleşmeyi durdurma, prognozu düzeltme ve ölümü azaltma yönünde bir yararı olmadığı gösterilmiştir. HT öyküsü olan hastalarda, kanama riskinin daha yüksek olduğu

unutulmamalıdır. İntravenöz heparin kullanımında aPTT değerinin, 1,5-2 kat oranında artırılması hedeflenir. Oral warfarinle başlanan tedavide ise INR 2,5-3 arasında tutmak hedeflenir. Günlük 5 mg warfarin ile optimum INR düzeyine birkaç günde ulaşılır. Son kılavuzlarda da acil antikoagülan tedavi önerilmemektedir (39, 40).

### **2.8.3. Antiagregan Tedavi**

Akut iskemik inme olgularında belirgin sakınca yoksa ve BT ile hemorajik inme dışlanmışsa, aspirinin (oral 325 mg) bütün hastalara rutin başlanması önerilir. Yapılan çalışmalarda; akut inmeli hastalarda ilk 48 saatte aspirin kullanımının, mortalite ve morbidite oranlarında anlamlı azalma sağladığı görülmüştür. Diğer antiagregan kullanımları (Klopidogrel, tirofiban, eptifibatidin ve Glikoprotein IIb/IIIa) ile olarak yeterli veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir (2,40,41).

### **2.8.4. Nöroprotektif Tedavi**

Nöroprotektif tedavi reperfüzyon hasarını azaltmayı ve nöronların canlılığını sürdürmeyi kapsamakla birlikte, nöroprotektif ilaçlarla yapılan kontrollü klinik çalışmalardan bugüne kadar anlamlı sonuç alınamamıştır. Trombolitik tedavi ile aynı anda veya daha önce uygulanan nöroprotektif tedavi ile korunan perumbra alanının artacağı düşünülmektedir. Nöroprotektif ve trombolitik tedavi kombinasyonlarınabirde fizyolojik koşulların eklenmesi, gelecekteki çalışma tasarımlarında daha çok yer alacağı kanısı vardır (39).

İnme sonrasında hem erken hem de geç dönemde %40-96 arasında komplikasyon gelişebileceği gösterilmiştir (Tablo 2.7). Komplikasyonlar, mortalite ve morbidite oranlarında artışa yol açmaktadır. İlk anlardaki ölümler primer inmeye bağlı olup, sonrasında gelişenler ise komplikasyonlara bağlı olmaktadır. İnmenin komplikasyonlarını bilmek, bunları erkenden tahmin edip önlem almak ya da erken tedaviye başlamak morbidite ve mortalite oranlarının azalması için önemlidir (42).

**Tablo 2.7. İskemik İnme Komplikasyonları**

<b>Nörolojik ve Psikiyatrik Komplikasyonlar</b>	<b>Medikal Komplikasyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Beyin ödemi ve transtentoriyal herniasyon</li> <li>* Tekrarlayan inme</li> <li>* Epileptik nöbet</li> <li>* Hidrosefali</li> <li>* Uyumsuz ADH salınımı</li> <li>* Konfüzyon</li> <li>* Depresyon</li> <li>* Anksiyete bozukluğu</li> <li>* Baş ağrısı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Kardiyo-vasküler komplikasyonlar</li> <li>* Pulmoner komplikasyonlar</li> <li>* Metabolik komplikasyonlar</li> <li>* yüksek ateş</li> <li>* Enfeksiyonlar</li> <li>* Gastrointestinal kanama</li> <li>* Vennöz tromboembolizm</li> <li>* Bası yaraları</li> <li>* Düşmeler</li> <li>* Malnütrisyon</li> <li>* Ağrı</li> <li>* İdrar inkontinansı</li> <li>* Fekal inkontinans ve konstipasyon</li> <li>* Bulantı-kusma</li> <li>* Spastisite ve kontraktürler</li> </ul>

## 2.9. TWEAK Proteini

İnsan TWEAK geni, kromozomal pozisyonda 17p13.1 ve 249-aminoasit (aa)tip II transmembran protein olarak kodlanmıştır (43) TWEAK, tam uzunlukta membrana bağlı bir protein (mTWEAK) olarak üretilir ve daha sonra furin tarafından proteolitik olarak işlenir ve 156 aminoasitli, 18kDa ağırlığında çözünür bir forma (sTWEAK) dönüşür (43).

İnsan Fn14 geni, kromozomal pozisyonu 16p13.3'tür (44) ve 14kDa'lık bir 129-aminoasitten oluşan tip I transmembran proteinini kodlar ve 102-aa'lık olgun bir biçime gelir (45).

TWEAK bağırsak, pankreas, akciğer, beyin, overler, iskelet kası, damar sisteminde ve daha az düzeyde böbrek ve karaciğerde bulunur (43).Sağlıklı dokularda, damarlar ve kalp dahil olmak üzere genellikle Fn14 düşük veya saptanamayacak düzeydedir. Kronik karaciğer hasarı, miyokard enfarktüsü, kolit, denervasyon ile indüklenen iskelet kası atrofi, balon uygulamasından sonra restenoz,



ateroskleroz, otoimmün ensefalomyelit, akut böbrek hasarı ve kardiyak işlev bozukluğu gibi durumların deneysel çalışmalarında Fn14'ün hızla ve yüksek oranda düzenlendiği görülmüştür. Fn14 artışı düzenlendiğinde, TWEAK'e bağlanır ve Fn14 trimerleşmesine ve sinyal iletimine neden olur (46).

Hücre sel cevapta soluble TWEAK, Fn14 ile bağlantılı yanıtlardan sorumlu olmasına rağmen, tam uzunlukta, membrana tutturulmuş TWEAK'ın komşu hücreler üzerindeki Fn14'e bir juxtacrine şekilde bağlanabildiğini ve böylece NF-kB sinyal yolunu aktive edebildiğini bildirmiştir (47).

Fn14, monosit/makrofaj, vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerin hasarlı vasküler duvarında bulunan interlökinler, sitokinler ve çeşitli büyüme faktörleri tarafından arttırılır. T ve B lenfositleri bu hücrelere dahil değildir (45,48,49,50).

Fn14 salınımı ve düzenlenmesi ile ilgili çok az bilgi vardır. Bilinenlerden en iyisi kardiyomiyositlerdeki RhoA/ROCK yolağının Fn14 upregülasyonu ile ilişkili olduğudur (51). Laboratuvar ortamındaki periferal mononükleer hücre ve naturel killerdeki PMA ve IFN- $\gamma$ ; TWEAK proteininin up regülasyonundan sorumludur (50-52). TWEAK tarafından NF-kB nin aktivasyonu, hasarlı damar duvarındaki inflamatuvar hücrelerden çeşitli sitokinlerin salınımına katkıda bulunur. TWEAK düz kas hücrelerinde MCP-1 ve RANTES'i arttırır (53). Bunlara ek olarak; TWEAK farelerin tübuler hücrelerinde CCL19 ve CCL21'in salınımını arttırır ki bu iki sitokin ayrıca hiperlipidemi bağımlı aterosklerozise model olan Apo-E yoksun farelerin aterosklerotik plaklarından da salınmaktadır (54).

TWEAK, hücre proliferasyonu, migrasyon, farklılaşma ve doku inflamasyonu, anjiogenesis ve regenerasyonu regüle edicidir. TWEAK'in farklı patolojik dokulardaki düzenleyici rolünün netleşmesi gerekir.

### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Acil Tıp AD.'nda Mart 2016- Ocak 2017 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Araştırmaya 18 yaşından büyük, gebe olmayan, AMI, KBY gibi ek hastalığı olmayan, daha önce inme hikayesi olmayangönüllü hastalar dahil edildi. Bilinç düzeyinde değişiklik olan hastalar için onam hasta yakınlarında alındı. İnme ile ilgili şikayetleri 12 saattendaha önce başlamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, acil servis değerlendirme bulguları, laboratuar sonuçları, sTWEAKdüzeyi ve DWI'da iskemik alan hacmi değerlendirildi. Kontrol grubunda ise sadeceTWEAK seviyesi ölçülmüştür.

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan 8-10 cc kanın, steril koşullarda serumları ayrılmış ve alındıktan sonra 30 dakika içinde derin dondurucuda-80 °C'de saklanmıştır. Numuneler çalışmadan 3 saat önce oda ısısına çıkarılmıştır. İnsan serum örneklerinde sTWEAK seviyeleri tayini için piyasada bulunan bir ELISA kiti (Boster Biological Technology firmasına ait Human TNFSF12 / TWEAK ELISA Kit) ile, üreticinin talimatlarına uygun bir şekilde ölçümler yapılmıştır. Kitin ölçüm aralığı 62,5 pg/mL – 10000 pg/mL, sensitivitesi < 10 pg/mL'dir. Intra-assay ve inter-assay CV değerleri sırasıyla % 5.4 ve % 6.4'tür.

Çalışma metodu; önceden anti-humans TWEAK antikoru ile kaplanmış kuyucuklara konulan standart ve numuneler 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi. Sonrasında biotinlenmiş anti-human TNFSF12 antikoru eklendi ve tekrar 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresi tamamlanınca kuyucuklar 0.01 M TBS ile 3 kez yıkandı. Daha sonra kuyucuklara Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) eklendi ve 37 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası tekrar 0.01 M TBS ile 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın sonrasında TMB color developing reagent eklendi ve plate 37 °C'de karanlıkta 25-30 dakika inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara TMB stop solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda otomatik ELISA okuyucu ile absorbansları okundu. Standartlar kullanılarak hazırlanan eğri ile absorbans değerlerinden numunelerdeki human TWEAK konsantrasyonları hesaplandı. sTWEAK düzeyleri 10000pg/ml üzerinde olan hastalar için dilüsyon metodu kullanılarak ölçümler yapıldı.

İnme şüphesi olan hastaların tamamına acil servise başvurularından sonraki ilk 1 saat içinde 1.5 Tesla Philips Achieva (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) cihazında (b değeri 0 ve 1000 s/mm<sup>2</sup> kullanılarak) DWI görüntüleri elde edildi. Kırküç saniye süren DWI sekans parametreleri: TR/TE, 7216/122.8; flip angle, 90°; FOV 24 × 24 cm; ve matriks boyutu 128 × 128 mm olarak seçildi. Yirmi-24 adet aksiyel kesit elde edildi. Kesit kalınlığı 5 mm olup intersection aralığı 1 mm idi. DWI görüntüleri birbirinden bağımsız iki radyolog tarafından değerlendirildi ve enfarkt hacim hesaplaması yapıldı. Enfarkt hacmi hesaplamasında, en geniş enfarkt alanı izlenen kesitte, birbirine dik olan en büyük diyagonal uzunluklar A ve B değerleri, kesit kalınlığı (enfarktın izlendiği kesitlerin sayısı) C değeri olarak kabul edildi. Hacim hesabı için  $A \times B \times C$  formülü kullanıldı ancak çoğu infarkt elipsoid olduğu için 0.5 ile çarpılarak elde olunan sonuçlar kayıt edildi.

Araştırma verileri "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) " aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi ve tüm sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı. İki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc bonferroni düzeltmesi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. sTWEAK proteinin stroku ve ilk 7 gün içindeki prognozu öngörmedeki tanısal karar verdirici özelliği ROC Eğrisi Analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Mart 2016- Ocak 2017 tarihleri arasında Acil Servisimize toplam 112 stroke hastası başvurmuştur. Bu hastalardan 31'i (%27.6) semptomların başlamasından sonra 12 saatten daha geç gelmiş olmaları, 7'si (%6.25) hemorajik strok olması, 13'ü (%11.6) daha önce geçirilmiş stroke hikayesi, 9'u (%8) geçirilmiş MI hikayesi olması, 6'sı (%5) KBY olması nedeni ile ve 5'i (%) de onam alınamaması ve/veya verilerin eksik olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Nihai olarak çalışmamıza 41 iskemik stroke hastası dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması  $66.27 \pm 14.18$  (min:23, max:94, medyan:67) yılıdır. Hastaların 26'sı (%63.4) erkek ve 15'i (%36.6) kadındır.

Kırkbir hastanın 31'inde (%75.6) kronik hastalık mevcuttu. Kronik hastalıklar arasında 26 (%83.9) hastadakardiyak, 5 (%16.1) hastada DiabetusMellitus ve 6 (%19.4) hastada diğer hastalıklar (KOAHI, Geçirilmiş Pulmoner emboli, psikiyatrik hastalıklar, malignite) olduğu saptandı. (Tablo 4.1)

Araştırmaya dahil edilen hastaların 24'ünde (%58.5) sigara kullanımı mevcut iken alkol ve madde kullanan hasta yoktu. Hastaların 29'u (%70.7) düzenli olarak ilaç kullanıyordu. Kullanılan ilaçların 20'si (%48.8) kardiyak, 16'sı (%39) antihipertansif ve 5'i (%12.2) antidiyabetik ilaçlardı (Tablo 4.1).

Hastaların 32'sinin (%78) inme ile ilgili şikayeti ilk 3 saat içinde, 6'sının (%14.7) 4-6 saat arasında ve 3'ünün de (%7.3) 7-12 saat arasında başlamıştı.

Acil serviste yapılan değerlendirme sonucu hastaların 14'ünde (%34.1) sadece lateralizan bulgu saptanırken 12'sinde (%29.3) lateralizanbulgu+konuşma bozukluğu, 6'sında (%14.6) lateralizanbulgu+konuşmabozukluğu+bilinç kaybı, 3'ünde (%7.3) sadece konuşma bozukluğu, 1'inde (%2.4) sadece denge bozukluğu, 1'inde (%2.4) lateralizanbulgu+bilinç kaybı, 1'inde (%2.4) lateralizanbulgu+oral alamama, 1'inde (%2.4) lateralizanbulgu+görme bozukluğu, 1'inde (%2.4) denge bozukluğu+görme bozukluğu ve 1'inde (%2.4) denge bozukluğu+bilinç kaybı saptandı (Tablo 4.1).

Hastaların acil servise başvuru anındaki Glaskow Koma Skalası ortalaması  $13.07 \pm 2.25$ 'ti (Min:8-Max:15) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** İnme hastalarının bazı demografik ve klinik özellikleri

<i>(n=41)</i>	
<b>Yaş (yıl),<math>\bar{X}\pm S</math>/ medyan (min-maks)</b>	66.27 $\pm$ 14.18 / 67 (23-94)
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Kadın	15 (36.6)
Erkek	26 (63.4)
<b>Kronik Hastalık Durumu, n (%)</b>	
Yok	10 (24.4)
Var	31 (75.6)
<b>Mevcut Olan Kronik Hastalıklar#, n (%)</b>	
Kardiyak hastalık	26 (83.9)
DiabetesMellitus	5 (16.1)
Diğer*	6 (19.4)
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>	24 (58.5)
<b>Düzenli İlaç Kullanma Durumu, n (%)</b>	
Kullanmıyor	12 (29.3)
Kullanıyor	29 (70.7)
<b>Kullanılan İlaçlar#, n (%)</b>	
Kardiyak ilaç	20 (48.8)
Antihipertansif	16 (39.0)
Antidiyabetik	5 (12.2)
<b>Şikayetlerin Başlama Zamanı, n (%)</b>	
0-3 saat	32 (78.0)
4-6 saat	6 (14.7)
7-12 saat	3 (7.3)
<b>Acil Servis Değerlendirme Sonucu, n (%)</b>	
Lateralizan bulgu	14 (34.1)
Lateralizanbulgu+Konuşma bozukluğu	12 (29.3)
Lateralizanbulgu+Konuşmabozukluğu+Bilinç kaybı	6 (14.6)
Konuşma bozukluğu	3 (7.3)
Denge bozukluğu	1 (2.4)
Lateralizanbulgu+Bilinç kaybı	1 (2.4)
Lateralizanbulgu+Oral alamama	1 (2.4)
Lateralizanbulgu+Görme Bozukluğu	1 (2.4)
Denge bozukluğu+Görme Bozukluğu	1 (2.4)
Denge bozukluğu+Bilinç kaybı	1 (2.4)
<b>GKS, <math>\bar{X}\pm S</math> / medyan (min-maks)</b>	13.07 $\pm$ 2.25 / 14 (8-15)

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; %: Yüzde; GKS: Glaskow Koma Skalası

#Bir hastada birden fazla kronik hastalık vardı/ ilaç kullanıyordu, yüzde hasta sayısı üzerinden hesaplandı

İnme hastalarının kan laboratuvar bulguları ile sTWEAK değeri ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacmi Tablo 4.2'de sunulmuştur.

**Tablo 4.2.** İnme hastalarının kan laboratuvar bulguları ile sTWEAK değeri veMRI'da ölçülen iskemik alan hacmi

(n=41)	$\bar{X}\pm S$	Medyan (min-maks)
<b>Beyaz Küre (bin/<math>\mu</math>L)</b>	9.68 $\pm$ 2.13	9.76 (5.24-16.70)
<b>BUN (mg/dL)</b>	33.29 $\pm$ 16.82	28 (19-98)
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1.07 $\pm$ 0.36	0.97 (0.82-2.97)
<b>ALT (U/L)</b>	25.32 $\pm$ 6.41	26 (12-38)
<b>AST (U/L)</b>	25.90 $\pm$ 5.55	25 (14-36)
<b>sTWEAK (pg/ml)</b>	3144.8 $\pm$ 3628.7	1739 (377-17126)
<b>İskemik Alan Hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	152199 $\pm$ 254319	49806 (174-947000)
(n=37)		

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; BUN: Kan üre nitrojeni; ALT: Alaninaminotransferaz; AST: Aspartataminotransferaz

İnme hastalarının cinsiyetleri ile yaş, kronik hastalıklar, sigara kullanma durumu, ilaç kullanma durumu ve kullanılan ilaçlar, şikayetlerin başlama zamanı, acil servisteki değerlendirme, bulgu sayısı ve GKS açısından fark olup olmadığı değerlendirildi. Cinsiyetleri ile yaş, kronik hastalıklar, ilaç kullanma durumu ve kullanılan ilaçlar, şikayetlerin başlama zamanı, acil servisteki değerlendirme, bulgu sayısı ve GKS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Erkek inme hastalarında sigara kullanma durumu anlamlı şekilde fazla idi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** İnme hastalarının cinsiyetine göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

(n=41)	Kadın (n=15)	Erkek (n=26)	p
<b>Yaş (yıl), medyan (min-maks)</b>	74 (23-94)	64.5 (32-86)	<b>0.011***</b>
<b>Kronik Hastalık Durumu, n (%)</b>			
Yok	3 (20.0)	7 (26.9)	0.720*
Var	12 (80.0)	19 (73.1)	
<b>Mevcut Olan Kronik Hastalıklar#, n (%)</b>			
Kardiyak hastalık	9 (75.0)	17 (89.5)	0.350*
Diyabetus mellitus	1 (8.3)	4 (21.1)	0.624*
Diğer*	4 (33.3)	2 (10.5)	0.174*
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>	3 (20.0)	21 (80.8)	<b>&lt;0.001**</b>
<b>Düzenli İlaç Kullanma Durumu, n (%)</b>			
Kullanmıyor	5 (33.3)	7 (26.9)	0.730*
Kullanıyor	10 (66.7)	19 (73.1)	
<b>Kullanılan İlaçlar#, n (%)</b>			
Kardiyak ilaç	7 (46.7)	13 (50.0)	0.837**
Antihipertansif	6 (40.0)	10 (38.5)	0.923**
Antidiyabetik	1 (6.7)	4 (15.4)	0.636*
<b>Şikayetlerin Başlama Zamanı, n (%)</b>			
0-3 saat	11 (73.3)	21 (80.8)	0.701*
4-12 saat	4 (26.7)	5 (19.2)	
<b>Acil Servis Değerlendirme Sonucu, n (%)</b>			
Lateralizan bulgu	12 (80.0)	23 (88.5)	0.651*
Konuşma bozukluğu	10 (66.7)	11 (42.3)	0.133**
Bilinç kaybı	4 (26.7)	4 (15.4)	0.434*
Denge bozukluğu	1 (6.7)	2 (7.7)	1.000*
Görme Bozukluğu	0	2 (7.7)	0.524*
Oral alamama	0	1 (3.8)	1.000*
<b>Acil Servis Değerlendirmesinde Bulgu Sayısı, n (%)</b>			
Bir bulgu	6 (40.0)	12 (46.2)	0.756**
İki bulgu	6 (40.0)	11 (42.3)	
Üç bulgu	3 (20.0)	3 (11.5)	
<b>GKS, medyan (min-maks)</b>	13 (10-15)	15 (8-15)	<b>0.149***</b>

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; GKS: Glaskow koma skalası; \*Fisher'in kesin Testi; \*\*Ki-Kare Testi; \*\*\*Mann-Whitney U Testi

İnme hastalarının cinsiyetine göre kan laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacimleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastaların cinsiyetleri ile ALT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.035$ ). Kadınların serum ALT değerleri erkeklerden anlamlı olarak yüksekti. Ancak bu değerler ALT’nin normal sınırlar içindeki yüksekliği olup klinik olarak bir anlam ifade etmemektedir. Diğer taraftan inme hastalarının cinsiyetleri ile beyaz küre sayısı, BUN, kreatinin, AST, sTWEAK ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** İnme hastalarının cinsiyetine göre kan laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı

	Kadın (n=15)	Erkek (n=26)	<i>p</i> *
	medyan (min-maks)	medyan (min-maks)	
<b>Beyaz Küre (bin/<math>\mu</math>L)</b>	9.62 (6.42-14.00)	9.82 (5.24-16.70)	0.968
<b>BUN (mg/dL)</b>	29 (19-98)	27 (19-63)	0.445
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.96 (0.85-2.97)	0.98 (0.82-1.63)	0.862
<b>ALT (U/L)</b>	29 (17-38)	21.5 (12-32)	<b>0.035</b>
<b>AST (U/L)</b>	28 (17-36)	25 (14-36)	0.327
<b>sTWEAK (pg/ml)</b>	1411 (377-10578)	1796.5 (455-17126)	0.583
<b>İskemik Alan Hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	52590 (216-786780)	41588 (174-947000)	0.962

BUN: Kan üre nitrojeni; ALT: Alaninaminotransferaz; AST: Aspartataminotransferaz; \*Mann-Whitney U Testi

Araştırmaya dahil edilen inme hastalarının kronik hastalık durumları ile yaş ve düzenli ilaç kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.013$ ,  $p<0.001$ ). Kronik hastalığı olan hastaların kronik hastalığı olmayanlara göre daha yaşlı olduğu saptandı. Ayrıca kronik hastalık durumları ile sigara kullanma durumu, şikayetlerin başlama zamanı, acil servisteki değerlendirme sonucu, bulgu sayısı ve GKS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5).



**Tablo 4.5.** İnme hastalarının kronik hastalık durumuna göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

(n=41)	<b>Kronik Hastalık Yok (n=10)</b>	<b>Kronik Hastalık Var (n=31)</b>	<i>p</i>
<b>Yaş (yıl), medyan (min-maks)</b>	58 (32-94)	68 (23-87)	<b>0.013**</b>
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>	6 (60.0)	18 (58.1)	1.000*
<b>Düzenli İlaç Kullanımı, n (%)</b>	0	29 (93.5)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Şikayetlerin Başlama Zamanı, n (%)</b>			
0-3 saat	9 (90.0)	23 (74.2)	0.410*
4-12 saat	1 (10.0)	8 (25.8)	
<b>Acil Servis Değerlendirme Sonucu, n (%)</b>			
Lateralizan bulgu	9 (90.0)	26 (83.9)	1.000*
Konuşma bozukluğu	5 (50.0)	16 (51.6)	1.000*
Bilinç kaybı	2 (20.0)	6 (19.4)	1.000*
Denge bozukluğu	1 (10.0)	2 (6.5)	1.000*
Görme Bozukluğu	1 (10.0)	1 (3.2)	0.433*
Oral alamama	0	1 (3.2)	1.000*
<b>Acil Servis Değerlendirmesinde Bulgu Sayısı, n (%)</b>			
Bir bulgu	4 (40.0)	14 (45.2)	0.855***
İki bulgu	4 (40.0)	13 (41.9)	
Üç bulgu	2 (20.0)	4 (12.9)	
<b>GKS, medyan (min-maks)</b>	15 (9-15)	14 (8-15)	0.665**

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; GKS: Glaskow koma skalası; \*Fisher'in kesin Testi; \*\*Mann-Whitney U Testi; \*\*\*Ki-Kare Testi

İnme hastalarının kronik hastalık durumları ile beyaz küre sayısı, BUN, kreatinin, ALT, AST, sTWEAK ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** İnme hastalarının kronik hastalık durumuna göre bazı kan laboratuvar bulguları ile sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı

	Kronik Hastalık Yok	Kronik Hastalık Var	<i>p</i> *
	(n=10)	(n=31)	
	medyan (min-maks)	medyan (min-maks)	
<b>Beyaz Küre (bin/<math>\mu</math>L)</b>	9.41 (6.70-11.00)	10.12 (5.24-16.70)	0.314
<b>BUN (mg/dL)</b>	25.5 (19-39)	30 (19-98)	0.119
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.94 (0.82-1.20)	1.01 (0.84-2.97)	0.075
<b>ALT (U/L)</b>	25 (18-36)	(12-38)	0.777
<b>AST (U/L)</b>	25.5 (17-34)	25 (14-36)	0.501
<b>sTWEAK (pg/ml)</b>	2481.5 (1015-12144)	1572 (377-17126)	0.200
<b>İskemik Alan Hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	95000 (1113-941000)	25100 (174-947000)	0.266

BUN: Kan üre nitrojeni; ALT: Alaninaminotransferaz; AST: Aspartataminotransferaz; \*Mann-Whitney U Testi

İnme hastalarının sigara kullanma durumları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.025$ ). Sigara kullanan hastaların yaşı kullanmayanlardan daha küçüktü. Diğer taraftan sigara kullanımı ile düzenli ilaç kullanma durumu, kullanılan ilaçlar, şikayetlerin başlama zamanı, acil servisteki değerlendirme sonucu, bulgu sayısı ve GKS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** İnme hastalarının sigara kullanma durumuna göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

(n=41)	<b>Sigara Kullanmıyor (n=17)</b>	<b>Sigara Kullanıyor (n=24)</b>	<i>p</i>
<b>Yaş (yıl), medyan (min-maks)</b>	72 (50-94)	65.5 (23-86)	<b>0.025***</b>
<b>Düzenli İlaç Kullanımı, n (%)</b>	12 (70.6)	17 (70.8)	1.000*
<b>Kullanılan İlaçlar, n (%)</b>			
Kardiyak ilaç	9 (52.9)	11 (45.8)	0.654**
Antihipertansif	6 (35.3)	10 (41.7)	0,680**
Antidiyabetik	2 (11.8)	3 (12.5)	1.000*
<b>Şikayetlerin Başlama Zamanı, n (%)</b>			
0-3 saat	14 (82.4)	18 (75.0)	0.711*
4-12 saat	3 (17.6)	6 (25.0)	
<b>Acil Servis Değerlendirme Sonucu, n (%)</b>			
Lateralizan bulgu	14 (82.4)	21 (87.5)	0.679*
Konuşma bozukluğu	11 (64.7)	10 (41.7)	0.146**
Bilinç kaybı	5 (29.4)	3 (12.5)	0.341*
Denge bozukluğu	1 (5.9)	2 (8.3)	1.000*
Görme Bozukluğu	0	2 (8.3)	0.502*
Oral alamama	1 (5.9)	0	0.415*
<b>Acil Servis Değerlendirmesinde Bulgu Sayısı, n (%)</b>			
Bir bulgu	6 (35.3)	12 (50.0)	0.357**
İki bulgu	7 (41.2)	10 (41.7)	
Üç bulgu	4 (23.5)	2 (8.3)	
<b>GKS, medyan (min-maks)</b>	13 (9-15)	15 (8-15)	<b>0.084***</b>

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; GKS: Glaskow koma skalası; \*Fisher'in kesin Testi; \*\*Ki-Kare Testi; \*\*\*Mann-Whitney U Testi

İnme hastalarının sigara kullanma durumları ile beyaz küre sayısı, BUN, kreatinin, ALT, AST, sTWEAK ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** İnme hastalarının sigara kullanma durumları ile kan laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı

	Sigara Kullanmıyor	Sigara Kullanıyor	<i>p</i> *
	(n=17)	(n=24)	
	medyan (min-maks)	medyan (min-maks)	
<b>Beyaz Küre (bin/<math>\mu</math>L)</b>	10.48 (6.42-16.70)	9.44 (5.24-13.60)	0.181
<b>BUN (mg/dL)</b>	30 (19-98)	25 (19-61)	0.023
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1.01 (0.82-2.97)	0.97 (0.84-1.63)	0.853
<b>ALT (U/L)</b>	26 (17-38)	25.5 (12-32)	0.498
<b>AST (U/L)</b>	27 (17-36)	25 (14-36)	0.559
<b>sTWEAK (pg/ml)</b>	2036 (377-17126)	1689.5 (455-12144)	0.812
<b>İskemik Alan Hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	80495 (216-947000)	24300 (174-578000)	0.156

BUN: Kan üre nitrojeni; ALT: Alaninaminotransferaz; AST: Aspartataminotransferaz; \*Mann-Whitney U Testi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda şikayetlerin başlama zamanı ile yaş, düzenli ilaç kullanma durumu, kullanılan ilaçlar, acil servisteki değerlendirme sonucu, bulgu sayısı ve GKS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** İnme hastalarının şikayetlerinin başlama zamanına göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

(n=41)	Şikayetin Başlama Zamanı		p
	0-3 saat (n=32)	4-12 saat (n=9)	
<b>Yaş (yıl), medyan (min-maks)</b>	67 (32-94)	74 (23-87)	0.145**
<b>Düzenli İlaç Kullanımı, n (%)</b>	23 (71.9)	6 (66.7)	1.000*
<b>Kullanılan İlaçlar, n (%)</b>			
Kardiyak ilaç	16 (50.0)	4 (44.4)	1.000*
Antihipertansif	12 (37.5)	4 (44.4)	0.717*
Antidiyabetik	5 (15.6)	0	0.568*
<b>Acil Servis Değerlendirme Sonucu, n (%)</b>			
Lateralizan bulgu	28 (87.5)	7 (77.8)	0.537*
Konuşma bozukluğu	15 (46.9)	6 (66.7)	0.454*
Bilinç kaybı	6 (18.8)	2 (22.2)	1.000*
Denge bozukluğu	2 (6.3)	1 (11.1)	0.535*
Görme Bozukluğu	2 (6.3)	0	1.000*
Oral alamama	1 (3.1)	0	1.000*
<b>Acil Servis Değerlendirmesinde Bulgu Sayısı, n (%)</b>			
Bir bulgu	14 (43.8)	4 (44.4)	
İki bulgu	14 (43.8)	3 (33.3)	0.727
Üç bulgu	4 (12.5)	2 (22.2)	
<b>GKS, medyan (min-maks)</b>	15 (8-15)	13 (10-15)	0.466**

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; GKS: Glaskow koma skalası;\*Fisher'in kesin Testi; \*\*Mann-Whitney U Testi

İnme hastalarında şikayetinbaşlama zamanı ile beyaz küre sayısı, BUN, kreatinin, ALT, AST, sTWEAK ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** İnme hastalarının şikayetlerinin başlama zamanına göre bazı kan laboratuvar bulguları ile sTWEAK değeri ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı

	Şikayetin Başlama Zamanı		<i>p</i> *
	0-3 saat (n=32)	4-12 saat (n=9)	
	medyan (min-maks)	medyan (min-maks)	
<b>Beyaz Küre (bin/<math>\mu</math>L)</b>	9.82 (5.24-16.70)	9.23 (6.42-11.18)	0.343
<b>BUN (mg/dL)</b>	29 (19-98)	23 (19-54)	0.154
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.98 (0.82-2.97)	0.93 (0.84-1.63)	0.546
<b>ALT (U/L)</b>	26 (17-38)	27 (12-36)	0.653
<b>AST (U/L)</b>	26 (17-36)	24 (14-32)	0.154
<b>sTWEAK (pg/ml)</b>	1609 (455-17126)	2216 (377-10578)	0.343
<b>İskemik Alan Hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	61470 (174-947000)	16247 (216-578000)	0.502

BUN: Kan üre nitrojeni; ALT: Alaninaminotransferaz; AST: Aspartataminotransferaz; \*Mann-Whitney U Testi

İnme hastalarının acil değerlendirilmesi sırasında saptanan bulgu sayısı ile yaş, GKS, laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacmi arasında bir fark olup olmadığı araştırıldı. Hastaların acil değerlendirmesi sırasında tespit edilen bulgu sayıları ile GKS ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.022$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkların acil serviste sadece 1 bulgu saptananlarla 3 bulgu saptananlar arasında olduğu görüldü. Acil servis değerlendirmesinde 3 bulgu saptanan inme hastalarının yaşı ve iskemik alan hacmi, bir bulgu saptananlara göre yüksekti. Ancak hastaların acil değerlendirilmesi sırasında saptanan bulgu sayısı ile yaş, beyaz küre sayısı, BUN, kreatinin, ALT, AST ve sTWEAK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.11).

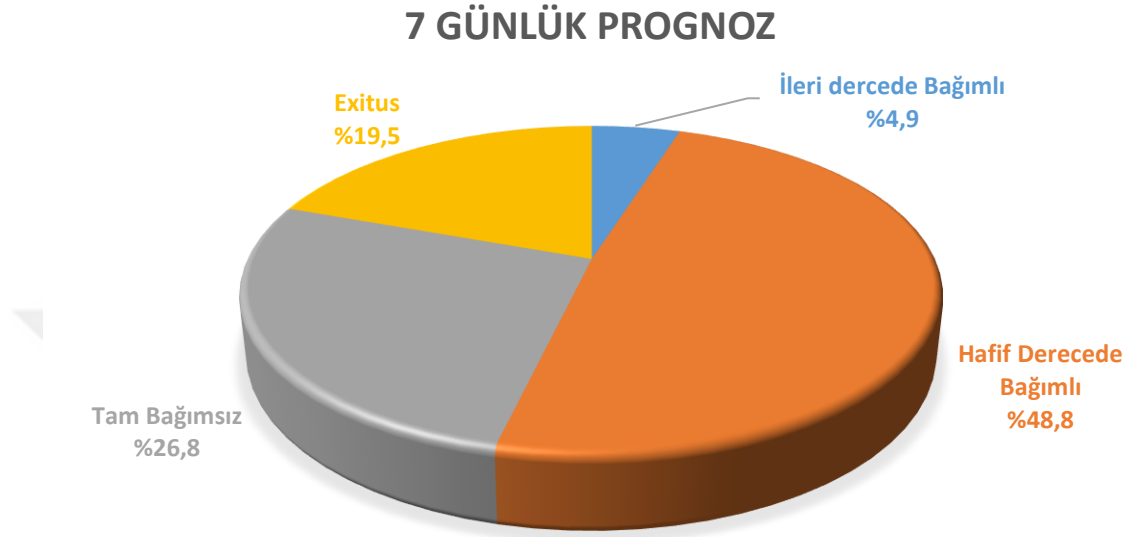
**Tablo 4.11.** İnme hastalarının acil değerlendirilmesi sırasında saptanan bulgu sayısı ile yaş, GKS, laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI’da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı

	Acil Servis Değerlendirmesinde Bulgu Sayısı			<i>p</i> *
	Bir Bulgu (n=18)	İki Bulgu (n=17)	Üç Bulgu (n=6)	
	medyan (min- maks)	medyan (min- maks)	medyan (min- maks)	
<b>Yaş (yıl)</b>	65.5 (23-94)	67 (32-86)	72.5 (55-87)	0.470
<b>GKS</b>	15 (8-15) <sup>c</sup>	13 (10-15)	10 (9-12)	<b>0.001</b>
<b>Beyaz Küre (bin/μL)</b>	9.24 (5.24-11.24)	10.12 (7.25- 16.70)	10.73 (6.42- 11.20)	0.196
<b>BUN (mg/dL)</b>	26 (19-63)	31 (19-78)	27.5 (21-98)	0.189
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.96 (0.85-1.63)	1.02 (0.84-1.57)	0.95 (0.82-2.97)	0.402
<b>ALT (U/L)</b>	25 (12-36)	27 (17-32)	24.5 (18-38)	0.881
<b>AST (U/L)</b>	25 (14-34)	27 (17-36)	27 (20-36)	0.705
<b>sTWEAK (pg/ml)</b>	2138 (536- 17126)	1854 (455- 10578)	1038.5 (377- 12144)	0.216
<b>İskemik Alan Hacmi (mm<sup>3</sup>)</b>	9184 (216- 235352) <sup>c</sup>	70479 (174- 947000)	301785 (25100- 941000)	<b>0.022</b>

BUN: Kan üre nitrojeni; ALT: Alaninaminotransferaz; AST: Aspartataminotransferaz; \*Kruskal Wallis Testi

<sup>c</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada “acil servis değerlendirmesinde 3 bulgu” saptananlarla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Araştırmaya dahil edilen inme hastalarının ilk 7 günlük prognozu bakılacak olursa;20'si (%48.8) hafif derecede bağımlı iken 2'si (%4.9) ileri derecede bağımlı ve 11'i (%26.8) tam bağımsızdı. Hastaların 8'i (%19.5) exitus oldu (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** İnme hastalarının ilk 7 günlük prognozu

Kırkbir inme hastasından ilk 7 gün içinde exitus olanlarla yaşayanlar arasında yaş ve sigara kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.049$ ). İlk 7 gün içinde exitus olan hastalar daha yaşlı idi. Şaşırtıcı şekilde exitus olanlar arasında sigara içemeyenler daha fazlaydı. Diğer taraftan ilk 7 günlük prognoz ile cinsiyet, kronik hastalık varlığı, düzenli olarak ilaç kullanma durumu, şikayetlerin başlama zamanı, acil servisteki değerlendirme sırasında bulgu sayısı ve GKS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.12).



**Tablo 4.12.** İnme hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre 7 günlük prognozunun dağılımı

(n=41)	7 Günlük Prognoz		p
	Yaşiyor (n=33)	Exitus (n=8)	
<b>Yaş (yıl), medyan (min-maks)</b>	66 (23-86)	81.5 (60-94)	<b>0.001**</b>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın	11 (73.3)	4 (26.7)	0.434*
Erkek	22 (84.6)	4 (15.4)	
<b>Kronik Hastalık Durumu, n (%)</b>			
Yok	8 (80.0)	2 (20.0)	1.000*
Var	25 (80.6)	6 (19.4)	
<b>Mevcut Olan Kronik Hastalıklar#, n (%)</b>			
Kardiyak hastalık (yok/var)	3 (60.0) /22 (84.6)	2 (40.0) /4 (15.4)	0.241*
Diyabetus mellitus (yok/var)	21 (80.8) /4 (80.0)	5 (19.2) /1 (20.0)	1.000*
Diğer* (yok/var)	21 (84.0) /4 (66.7)	4 (16.0) /2 (33.3)	0.567*
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>			
Kullanmıyor	11 (64.7)	6 (35.3)	0.049*
Kullanıyor	22 (91.7)	2 (8.3)	
<b>Düzenli İlaç Kullanma Durumu, n (%)</b>			
Kullanmıyor	10 (83.3)	2 (16.7)	1.000*
Kullanıyor	23 (79.3)	6 (20.7)	
<b>Kullanılan İlaçlar#, n (%)</b>			
Kardiyak ilaç (yok/var)	16 (76.2) /17 (85.0)	5 (23.8) /3 (15.0)	0.697*
Antihipertansif (yok/var)	20 (80.0) /13 (81.3)	5 (20.0) /3 (18.8)	1.000*
Antidiyabetik (yok/var)	29 (80.6) /4 (80.0)	7 (19.4) /1 (20.0)	1.000*
<b>Şikayetlerin Başlama Zamanı, n (%)</b>			
0-3 saat	26 (81.3)	6 (18.8)	1.000*
4-12 saat	7 (77.8)	2 (22.2)	
<b>Acil Servis Değerlendirme Sonucu, n (%)</b>			
Lateralizan bulgu (yok/var)	6 (100) /27 (77.1)	0/8 (22.9)	0.323*
Konuşma bozukluğu (yok/var)	17 (85.0) /16 (76.2)	3 (15.0) /5 (23.8)	0.697*
Bilinç kaybı (yok/var)	28 (84.8) /5 (62.5)	5 (15.2) /3 (37.5)	0.172*
Denge bozukluğu (yok/var)	30 (78.9) /3 (100)	8 (21.1) /0	1.000*
Görme Bozukluğu (yok/var)	31 (79.5) /2 (100)	8 (20.5) /0	1.000*
Oral alamama (yok/var)	33 (82.5) /0	7 (17.5) /1 (100)	0.195*
<b>Acil Servis Değerlendirmesinde Bulgu Sayısı, n (%)</b>			
Bir bulgu	16 (88.9)	2 (11.1)	0.111***
İki bulgu	14 (82.4)	3 (17.6)	
Üç bulgu	3 (50.0)	3 (50.0)	
<b>GKS, medyan (min-maks)</b>	15 (10-15)	10 (8-10)	<b>&lt;0.001**</b>

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; GKS: Glaskow koma skalası; \*Fisher'in kesin Testi; \*\*Mann-Whitney U Testi; \*\*\*Ki-Kare Testi

İnme hastalarının ilk 7 günlük prognozu ile laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacminin arasındaki fark incelendi.

Hastalardan ilk 7 gün içinde exitus olanlarla yaşayanlar arasında BUN, kreatinin ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.011$ ;  $p=0.029$ ;  $p=0.004$ ). İlk 7 gün içinde exitus olan inme hastalarının BUN, kreatinin değerleri ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacmi yaşayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan ilk 7 gün içinde exitus olanlarla yaşayan hastalar arasında beyaz küre sayısı, ALT, AST ve sTWEAK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** İnme hastalarının 7 günlük prognoza göre laboratuvar bulguları, sTWEAK değeri ve MRI'da ölçülen iskemik alan hacminin dağılımı

	7 Günlük Prognoz		<i>p</i> *
	Yaşıyor (n=33)	Exitus (n=8)	
	medyan (min-maks)	medyan (min-maks)	
<b>Beyaz Küre (bin/<math>\mu</math>L)</b>	9.62 (5.24-13.60)	10.36 (6.42-16.70)	0.276
<b>BUN (mg/dL)</b>	26 (19-63)	37.5 (24-98)	<b>0.011</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.96 (0.84-1.63)	1.20 (0.82-2.97)	<b>0.029</b>
<b>ALT (U/L)</b>	26 (12-35)	30 (18-38)	0.112
<b>AST (U/L)</b>	25 (14-36)	29 (20-36)	0.339
<b>sTWEAK (pg/ml)</b>	1739 (455-17126)	1842 (377-6632)	0.809
<b>İskemik Alan Hacmi (<math>\text{mm}^3</math>)</b>	28835 (174-333000)	578000 (11790-947000)	<b>0.004</b>

BUN: Kan üre nitrojeni; ALT: Alaninaminotransferaz; AST: Aspartataminotransferaz; \*Mann-Whitney U Testi

İnme hastalarının yaşları, GKS, laboratuvar değerleri, sTWEAK değerleri ve iskemik alan hacimleri arasındaki ilişki Tablo 4.14'te sunulmuştur.

İnme hastalarının MRI'da ölçülen iskemik alan hacmi ile GKS arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ( $r= -0.61$ ), beyaz küre sayısı ( $r=0.44$ ), BUN ( $r=0.40$ ) ve kreatinin ( $r=0.36$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Hastaların sTWEAK düzeyi ile ALT düzeyi arasında negatif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $r= -0.32$ ;  $p<0.05$ ). İnme hastalarının yaşı ile GKS arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ( $r= -0.54$ ), BUN ( $r=0.39$ ), kreatinin ( $r=0.41$ ), ALT ( $r=0.46$ ) ve AST ( $r=0.35$ ) düzeyleri

arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.14).

Hastaların GKS skorları ile beyaz küre sayısı ( $r= -0.33$ ), BUN ( $r= -0.43$ ) ve kreatinin ( $r= -0.42$ ) düzeyleri arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.14).

İnme hastalarının beyaz küre sayısı ile BUN ( $r=0.38$ ) ve kreatinin ( $r=0.36$ ) düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.14).

Hastaların kreatinin düzeyi ile BUN ( $r=0.65$ ) arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, AST ( $r=0.32$ ) arasında ise pozitif yönde, ortadüzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.14).

Yukarıda belirtilenler dışında hastaların yaşları, GKS, laboratuvar değerleri, sTWEAKdeğerleri ve iskemik alan hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** İnme hastalarının yaşları, GKS skorları, bazı laboratuvar değerleri, sTWEAKdeğerleri ve iskemik alan hacimleri arasındaki ilişki

( $n=41$ )	Yaş	GKS	Beyaz Küre	BUN	Kreatinin	ALT	AST	sTWEAK	İskemik Alan Hacmi
Yaş	1.000								
GKS	<b>-0.540**</b>	1.000							
Beyaz Küre	0.214	<b>-0.327*</b>	1.000						
BUN	<b>0.386*</b>	<b>-0.434**</b>	<b>0.377*</b>	1.000					
Kreatinin	<b>0.408**</b>	<b>-0.420**</b>	<b>0.355*</b>	<b>0.653*</b>	1.000				
ALT	<b>0.463**</b>	-0.247	-0.014	0.202	0.222	1.000			
AST	<b>0.347*</b>	-0.232	-0.012	0.284	<b>0.322*</b>	<b>0.872**</b>	1.000		
sTWEAK	0.004	0.068	0.028	0.048	0.022	<b>-0.321*</b>	-0.275	1.000	
İskemik Alan Hacmi#	0.215	<b>-0.609**</b>	<b>0.438**</b>	<b>0.400*</b>	<b>0.361*</b>	0.018	0.127	-0.008	1.000

GKS: Glasgow koma skalası; BUN: Kan üre nitrojeni; ALT: Alaninaminotransferaz; AST: Aspartataminotransferaz; #n=37; \* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$

İnme hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yaşın, cinsiyetin ve sTWEAK değerinin dağılımı Tablo 4.15'te sunulmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen inme hastaları ile sağlıklı kontroller arasında yaş ve sTWEAK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ). İnme hastalarının yaşı ve sTWEAK düzeyi sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.15).

Diğer taraftan inme hastaları ile sağlıklı kontrollerinin cinsiyetleri benzerdi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** İnme hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yaşın, cinsiyetin ve sTWEAK değerinin dağılımı

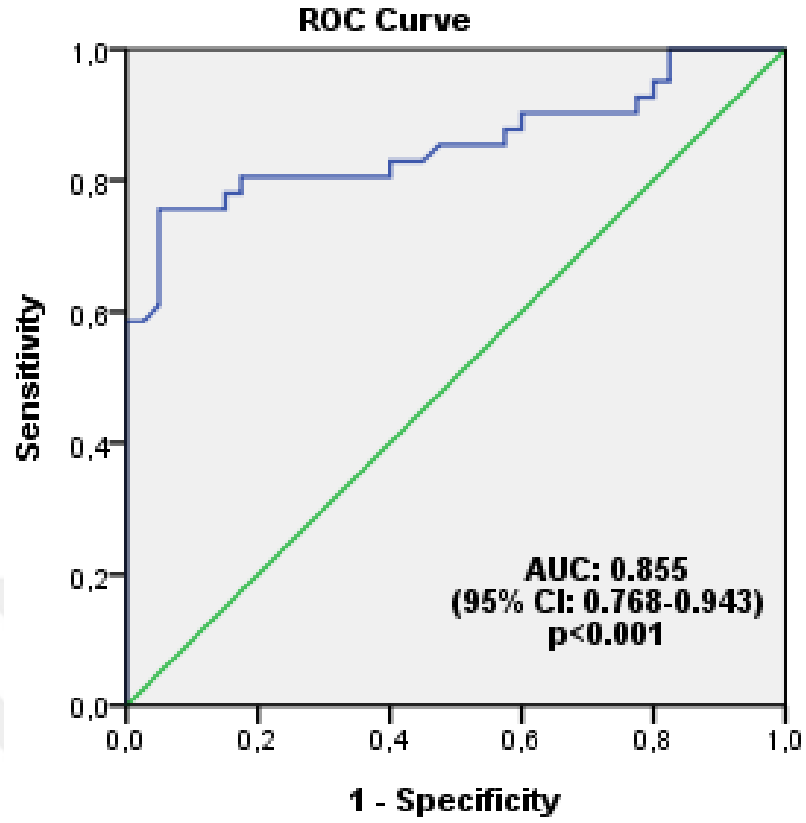
	İnme (n=41)	Kontrol (n=40)	p
<b>Yaş (yıl), medyan (min-maks)</b>	67 (23-94)	46.5 (27-69)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın	15 (36.6)	16 (40.0)	0.752**
Erkek	26 (63.4)	24 (60.0)	
<b>sTWEAK (pg/ml), medyan (min-maks)</b>	1739 (377-17126)	706.5 (147-1515)	<b>&lt;0.001*</b>

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; \*Mann-Whitney U Testi; \*\*Ki-Kare Testi

Araştırma kapsamında incelenen sTWEAK proteinin inme tanısını öngörmedeki karar verdirici özelliği ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. Buna göre sTWEAK proteinin inme tanısını öngörmeye değerli bir belirteç olduğu saptandı [AUC:0.86 (0.77-0.94) ;  $p < 0.001$ ] ve cut-off değeri 995.5 olarak belirlendi (Şekil 4.2).

sTWEAK için belirlenen 995.5 cut-off değerinin sensitivitesi %80.5, spesifitesi %82.5, pozitif prediktif değeri %82.5 ve negatif prediktif değeri %80.5 olarak hesaplandı (Tablo 4.16).

Ayrıca inme hastalarında, sTWEAK proteininin ilk 7 günlük prognozu öngörmeye değerliliği yine ROC Eğrisi Analizi ile değerlendirildi ve prognostik karar verdirici özelliğinin olmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4.3).

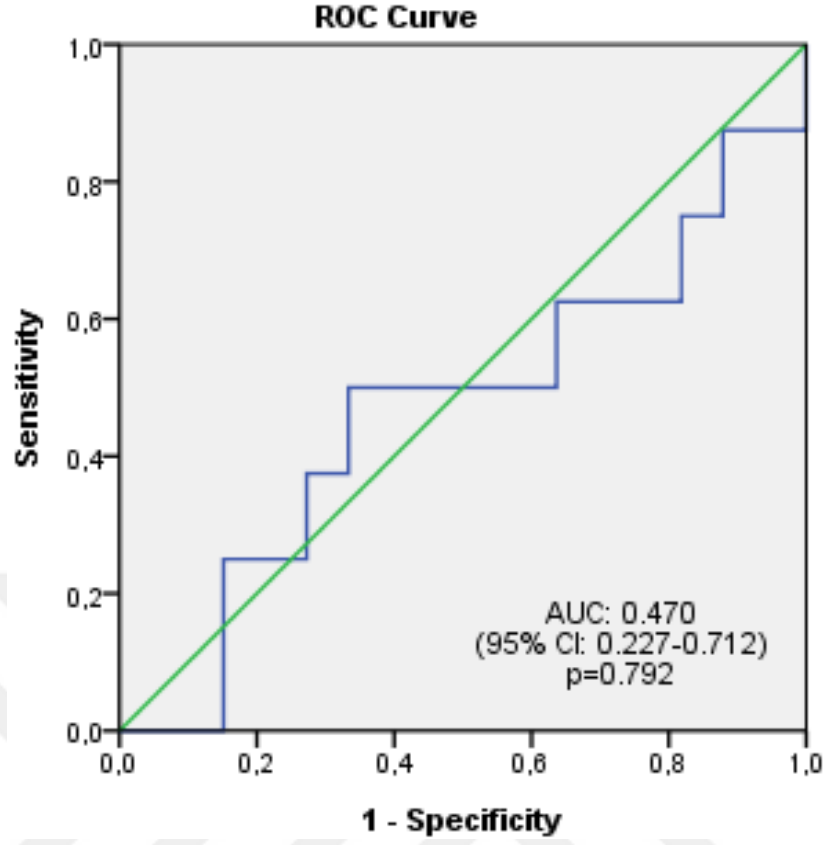


**Şekil 4.2.** sTWEAK'inin inme tanısını öngörmeye karar verdirici özelliğinin ROC Eğrisi Analizi ile değerlendirilmesi

**Tablo 4.16.** sTWEAK için belirlenen cut-off değerinin inme tanısını öngörmeye sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

	<b>Cut-off</b>	<b>Sensitivite</b> (%)	<b>Spesifisite</b> (%)	<b>PPD (%)</b>	<b>NPD (%)</b>
<b>sTWEAK</b>	995.5	80.5	82.5	82.5	80.5

PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer; %: Yüzde



**Şekil 4.3.** İnme hastalarında, sTWEAK proteinin ilk 7 günlük prognozuöngörmede değerliliğinin ROC Eğrisi Analizi ile değerlendirilmesi

## 5. TARTIŞMA

İnme Amerika Birleşik Devletlerinde sakat kalma nedenleri arasında 1. sırada, ölüm nedenleri arasında ise beşinci sıradadır (55). Her yıl, ABD’de yaklaşık 795,000 kişi yeni (610,000 kişi) veya tekrarlayan (185,000 kişi) inme yaşamaktadır (56). Epidemiyolojik çalışmalar inmelerin %82-92’sinin iskemik olduğunu göstermektedir. Bizim de çalışmamıza alınan 81 inme hastasından %91.4’nün inme olduğu ve bu hastaların yaş ortalamalarının  $66,27 \pm 14,18$  olduğu tespit edilmiştir. İnme görülme riski, 55 yaşından sonra her on yıllık yaşam için yaklaşık iki katına çıkar (57). İnme sıklıkla ileri yaşların hastalığı olarak düşünülmesine karşın, inmelerin üçte biri 65 yaştan daha genç kişilerde görülmektedir (58).

Erkekler kadınlara göre inme konusunda daha fazla risk taşır; beyaz erkeklerde inme insidansı 62.8/100.000 ve mortalite %26 iken, kadınlarda insidans 59/100.000, mortalite %39.2’dir (59). Benzer şekilde bazı yayınlar premenopozal dönemde kadınların iskemik inme açısından erkeklere göre daha az risk taşıdıklarını bildirir de; (60) gebelik, preeklampsi / eklampsi veya gestasyonel diyabet öyküsü, oral kontraseptif kullanımı ve sigara içimi kadınlar için özel inme riskleri oluşturabilir. Ayrıca postmenopozal dönem ve hormon tedavisi de kadınlarda iskemik inme riskini artırmaktadır (57). 2016 da AHA tarafından yayınlanan güncellenmiş bilgilere göre, yaş-spesifik insidans oranlarının esasen genç ve orta yaş gruplarında kadınlarda erkeklere göre daha düşük olduğu, fakat bu farklılığın yaşlı kadınlarda erkeklerle eşit hatta daha fazla olduğu bildirilmiştir (56). Bizim hastalarımızın da %64.5’i erkektir. Kadın hastalarımızın yaş ortalamaları 74, erkek hastalarımızın ise 64.5 idi. Kadın hastalarımızın %80’i  $\geq 65$  yaş idi

Hastalarımızdan %75.6’sında komorbid hastalık mevcuttu. En sık olarak kardiyak hastalıklar ve diabetes mellitus inme hastalarında eşlik eden komorbid hastalıklardı. Literatür incelendiğinde Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Kardiyak hastalık (Atrial fibrilasyon, vasküler hastalık, kalp krizi, mitral darlık) ve hiperkolesteroleminin iskemik inme için risk oluşturan başlıca komorbid hastalıklardan olduğu görülmektedir (61). Araştırmaya dahil edilen hastaların %58.5’inde sigara kullanımı mevcut iken alkol ve madde kullanan hasta yoktu. Shah ve ark. çalışmalarında sigara içmenin inme riskini 3-4 kat ve ev içi ortamda sigara

dumanına maruz kalmanın ise 1.5-2 kat inme riskini arttırdığını belirtmişlerdir (62). Literatürde alkolün inme açısından risk oluşturup oluşturmayacağı ya da dozu ile ilgili farklı çalışmalar dikkat çekicidir. Bazı yayınlar orta veya düşük doz alkol alımının iskemik inme açısından koruyucu olabileceğini savunurken, bazı çalışmalar orta veya yüksek doz alkol alımının riski artırdığını belirtmektedir. Arasına alınan az miktardaki alkolün etkileri ile ilgili çalışmalar ise çok azdır (63-64-65).

İnme vakalarında semptomların başlaması ile hastaneye başvuru süresi, tedavinin düzenlenmesi ve prognoz açısından en önemli parametrelerdendir. Semptomların başlamasından sonraki ilk 3 saat içinde başvurulması ve tanı konulması trombolitik tedavi şansını sağlayacaktır. Qureshive ark'nın toplam 1590 iskemik inme hastasında yaptığı çalışmasında %21 hastanın semptomlar başladıktan sonraki 0-3 saatte, %11 hastanın 3-6 saatte, %19 hastanın 6-24 saatte, %26 hastanın 24 saatten daha geç başvurdukları tespit edilmiştir. Yüzde 22 hastanın ise semptomların başlama saati tam olarak tespit edilememiştir (66). Biz çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğunun (%78.0) inme ile ilgili şikayetleri başladıktan sonraki ilk 3 saat içinde başvurduklarını saptadık. On iki saatten daha uzun süreden beri semptomları olan hastalar (%27.6) çalışmaya dahil edilmediği için bu oranın yüksek olduğu düşüncesindeyiz. Hastaların neden tPA tedavisinden dışlanmak zorunda kaldığını araştıran başka bir çalışmada; Gecikmenin en belirgin sebepleri %24.2 oranında başlama zamanında belirsizlik, %29 oranında hastaların semptomlar düzeler diye beklemeleri, %8.9 oranında dış merkezden transferin gecikmesi ve %5.7 oranında tedavi sağlayabilecek hastaneye ulaşamama olarak raporlanmıştır (67). Çalışmalar göstermektedir ki; halen inme hakkında farkındalığın artırılması önemli bir halk sağlığı sorunudur.

İskemik inme hastalarında gerek diagnostik gerekse prognostik olarak pek çok skalaların ve belirteçlerin değeri uzun yıllardır çalışılabilen bir konudur. Lin ve ark. GCS  $\leq$  12 olmasının iskemik inme hastalarında erken nörolojik kötüleşmenin bir göstergesi olduğunu saptamışlardır. Ayrıca NIHSS  $\geq$  12 üzerinde olmasını da GKS ile beraber bağımsız bir parametre olarak sunmuşlardır (68). Bizim çalışmamızda da iskemik inme hastalarının acil servise ilk başvuruda değerlendirilen GKS $<$ 10 olmasının ilk 7 günlük mortalitede önemli bir gösterge olduğu görülmüştür. Literatürde iskemik inmede BUN ve kreatinin hakkında çok geniş çalışmalar olmasa



da; relatif dehidratasyonun göstergesi olarak BUN/kreatinine >15 olmasının erken nörolojik kötüleşmede yine bağımsız bir parametre olduğu saptanmıştır (68-69). Çalışmamızda benzer şekilde ilk 7 gün içerisinde exitus olan 8 hastamızın BUN ve kreatinin düzeylerinin yaşayan hastalarımıza göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Literatüre paralel olarak hastalarımızda WBC, AST ve ALT düzeylerinin diagnostik ya da kısa dönem prognostik bir değerini olmadığını gördük (70-71).

Gerek hasta ve yakınları için, gerekse ülkeler sağlık harcamaları açısından çok yıkıcı olan inme tanısının hızla konabilmesi ve prognoz tahmini yapılabilmesi için neredeyse hergün yeni belirteçler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. IL-6 (72), TNF $\alpha$  (72), C-reaktif protein (73), P-selektin (73), homosistein (73-75), glial fibriller asidik protein (74), metalloproteinaz (75) (MMP-9), glukoz (75), demir(75) ve high-densitif lipoprotein kollerol (75), trombositler (75), insülin(75), insülin rezistans (75), ve ferritin (75) IL-10 (76) rekursor nöropeptit proenkephalin A (PENK-A) ve protakkinin (PTA) (77), son yıllarda inme mortalite ve sonuç tahmininde değerliliği araştırılan belirteçlerdendir.

Dokulardaki serbest su hareketliliğini temel alarak beyinin beyaz cevherinde yolakların anatomisini gösterme kapasitesinden ötürü diffüzyon manyetik rezonans (DWI) son on yılda kullanılmaya başlayan ve hiperakut - akut dönemde beyinde iskemik alanı görüntüleme ileri düzeyde etkin bir görüntüleme yöntemidir. DWI akut iskemik inmenin değerlendirilmesinde konvensiyonel MR'a tamamlayıcıdır. İskemik inme hastalarının tanısında DWI'nin sensitivitesi %88-100 ve spesifitesi %86-100'dür (1).

İlk olarak Moseley ve ark. tarafından DWI ile suyun ilerleyici hareketini ölçerek kedilerde serebral iskemik gösterilmiştir. Hayvan iskemik inme modellerinde beyinde iskemik başlangıcından dakikalar sonra DWI'ın su hareketlerine sensitive olduğunu göstermişlerdir (78-79) İnsan akut inmelerinde de buna benzer bir doku diffüzyon etkisi gözlenmiştir (80).

İnmenin belirgin heterogenitesinden dolayı iskemik inmede fonksiyonel sonuçlar ile doğru tahmin yapmak zordur. Hastalığın olası sonuçları için pek çok belirleyici etken sayılmıştır. Hastanın yaşının ileri olması, NIHSS yüksek olması, BT de erken dönem bulguların varlığı kötü prognoz göstergelerindedir (81). MRI da iskemik alan volümünün büyüklüğü de inme şiddeti ve sonuçları hakkında önemli

göstergelerden biridir. Son yıllarda iskemik inmede MRI ile ilgili pek çok çalışma literatürde yer almaktadır. Araştırılan konular arasında MRI çekilme zamanı ve hangi metodun kullanılması gerektiği oldukça dikkat çekicidir (82). Özellikle semptomların başlamasından sonra kaçınıcı saatte çekilen MRI'da volüm hesaplanmasının prognoz açısından en değerli bilgileri vereceği hakkında çok farklı verilere rastladık. DWI'daki lezyon volümünün primer patolojik durumu yansıtan önemli bir parametre olduğuna inanılmakta, ve bu patolojik tablonun boyutunun nörolojik defisit ve fonksiyonel sonuç ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (83). İnmesemptomların başlagıcından 1 saat sonra, lezyon DWI ile görüntülenebilir (84). Bizim çalışmamızda hastalar acil servise başvurduktan sonraki ilk saat içinde DWI çekimi yapılmıştır. Hastalarımızın %78'i semptomlar başladıktan sonraki ilk 3 saatte başvuran hastalardır ve hastaların tamamının DWI görüntüleri ilk 13 saat içinde çekilmiştir. Çalışmamız sonucunda ilk saatlerde çekilen DWI görüntülerde hesaplanan iskemik alan volümünün hastaların ilk 7 günlük prognozunun tahmininde değerli olduğunu saptadık. Thijs VN ve ark. (85),48. Saatte, Morita Nve ark. (86) ise 3-24 saat içinde çekilen DWI da lezyon volümü ölçümünün fonksiyonel sağkalım için bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Biz de ilk 7 gün içinde exitus olan ve ileri düzeyde bağımlı olan inme hastalarında DWI'da ölçülen iskemik alan hacminin yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık.

sTWEAK son yıllarda tanımlanmış proinflatuar sitokinlerden biridir. Bu protein çözünür bir tümör nekrozis faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici olarak tanımlanmıştır.

sTWEAK proteininin apoptozun sitümilasyonu, inflamatuar sitokinlerin salınımı, hücre büyümesi ve anjiogenezin indüksiyonu gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde aktif olduğu bilinmektedir (9).

Chorianopoulos E ve ark. akut miyokard enfartüsü olan hastalarda sTWEAK düzeyindeki yükselişin kısa dönem sonuçlar hakkında değerliliğini araştırmışlardır. ST elevasyonlu myokard enfarktüsü (STEMI) olan hastalarda sağlıklı kontrol grubu ve stabil koroner arter hastalığı olanlara göre sTWEAK düzeyini belirgin şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır (87). Çalışmalarında buna ilave olarak sTWEAK düzeyinin kadınlarda daha yüksek olduğunu, semptomların başlama zamanı ve CRP düzeyleri ile korele olduğunu da bildirmektedirler. Ayrıca STEMI

sonrası 30 gün içinde, sTWEAK düzeyinin ROC-defined cut-off (>1286 pg/ml) değerinin üzerinde olmasının belirgin şekilde kötü prognoz göstergesi olduğunu savunmaktadırlar. Bizim çalışmamızda ROC defined cut-off değeri diagnostik olarak 995.5pg/ml olarak hesaplanmıştır. sTWEAK düzeyleri erkeklerde daha yüksek gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Diğer taraftan çalışmamızda sTWEAK düzeyi ile yaş, kronik hastalıkların varlığı, sigara kullanımı, hastaların acil servis değerlendirme bulguları, laboratuvar bulguları, DWI da lezyon hacmi ve 7 günlük kötü prognoz ile arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Benzer şekilde STEMI hastalarında yapılan çalışmada diabetes mellitus, hipertansiyon, aktif sigara içimi, yaş, beyaz küre sayısı (WBC), pik troponin T düzeyi ve enfarkt boyutu arasında bir ilişki saptanmamıştır (87).

Klinik olarak akut inme hastalarında TWEAK ile ilgili literatürde tek bir makaleye rastladık. Inta ve ark. semptomlar başladıktan ilk 24 saat içinde hastaneye gelen 27 iskemik inme hastasında yaptıkları çalışmalarında TWEAK protein konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, buna karşın TWEAK düzeyleri ile enfarkt boyutları arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Çalışmaya dahil edilen ve exitus olan 3 hastada beyinde enfarkt alanında ve lezyon alanı komşuluğundaki beyin dokusunda TWEAK mRNA düzeyi ve membrane reseptörü Fn14 düzeyini incelemiştir. Enfarkt alanında TWEAK mRNA düzeyinde artış olduğunu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve Fn14 expressionun istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak TWEAK ve membrane receptor Fn14 ün strok hastalarında arttığını ve artışın inme sağkalımında katkısı olduğunu savunmaktadırlar (88). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlar ile korele olarak TWEAK proteini inme hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmasına rağmen enfarkt boyutları ile anlamlı bir korelasyon elde edilememiştir ve karşıt olarak sTWEAK yüksekliği ile erken dönem sağkalım arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

sTWEAK için belirlenen 995.5 cut-off değerinin sensitivitesi %80.5, spesifisitesi %82.5, pozitif prediktif değeri %82.5 ve negatif prediktif değeri %80.5 olarak hesaplanmıştır.

Literatürde strok dışında birkaç farklı klinik durumda sTWEAK ile ilgili çalışmaya rastladık. Yılmaz ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda

sTWEAK ve endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir korelasyon saptamışlardır. Ayrıca sTWEAK plazma konsantrasyonu ile GFR arasında negatif bir ilişki tespit etmişlerdir (89).

Ricter ve ark. 2010 yılında ileri derecede iskemik ve non iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda sTWEAK çalışmışlardır. Non iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda sTWEAK düzeyi yüksekliğinin iyi prognoz göstergesi olduğunu söylemektedirler. Bu farkın iskemik ve non iskemik kalp yetmezliğinde farklı patojenik mekanizmalar ile ilişkili olabileceğini belirtmektedirler (90). Benzer şekilde diğer bir çalışmada düşük sTWEAK düzeylerinin kronik stabil kalp yetmezliği hastalarında kötü prognoz göstergesi olduğunu saptamışlardır (91).

Filuschve ark.'nın kontrol grubu ile Pulmoner arterial hipertansiyonlu (PAH) hastalarıkaraşılaştırdığı çalışmada, benzer şekilde, PAH'lı hastalarda anlamlı derecede düşük sTWEAK düzeyleri göstermişlerdir [ortalama 314 pg/ml (interquartile range 217–473 pg/ml) vs. 405 (321–496 pg/ml) ; PAH vs. kontrol grubu;  $P < 0.0001$ ]. sTWEAK düzeyleri; New York Heart Association (NYHA) sınıflaması, pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç, NT-proBNP ve troponin T düzeyleri ile ters orantılı iken kardiyak indeks, indirgenmiş 6-dakikalık yürüme test mesafeleri ve pik oksijen tüketimi ile doğrudan korele olarak saptanmıştır. PAH hastalarındaki sTWEAK düzeylerinin ROC eğrisi analizi, PAH'lı hastalarda NT-proBNP'ye kıyasla benzer prediktif değerleri olan azalmış bir egzersiz kapasitesinin (6 dakikalık yürüme testi  $< 300$  m) göstergesi olarak; sTWEAK için 306 pg/ml'lik bir cutoff değeri olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma sTWEAK'ın bireysel seri değerlendirmesinin, PAH'lı hastalarda izlem marker olarak potansiyelini ortaya çıkarmıştır (92).

PAH'lı hastalarda sTWEAKdüşüşünün kesin mekanizması hakkında bir açıklama yapılamamakla beraber kalp yetmezliği, diyabet ve aterosklerozlu hastalar için de benzer bulgular bildiren çalışmalar mevcuttur (93-94). Yine Küçük AAA ( $\leq 5$  cm;  $353 \pm 12$  pg/mL;  $n = 25$ ,  $p = 0.03$ ) ve büyük AAA ( $>5$  cm;  $315 \pm 21$  pg/mL;  $n = 18$ ,  $p = 0.004$ ) olan hastaların sağlıklı gönüllüler ( $411 \pm 22$  pg/mL;  $n=27$ ) ile sTWEAK konsantrasyonunu karşılaştıran bir çalışmada sTWEAK düzeyleri AAA'nda da daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Ayrıca sTWEAK konsantrasyonunun AAA büyüklüğü ile negatif korelasyonu olduğu tespit edilmiştir. Bu

çalışmada Ventura ve ark. sTWEAK proteininin AAA hastalarında yeni bir diagnostik ve prognostik marker olabileceğini söylemektedir (95).sTWEAK ile ilgili olarak çok farklı hasta gruplarında farklı cut-off değerleri, tanısal ve sağkalıma etkisi açısından değişken verilere rastlanmaktadır. Bu farklılıklar çalışma gruplarındaki ve/veya metodolojilerdeki heterojeniteden kaynaklanıyor olabilir. Literatürdeki makaleleri değerlendirirken farklılıkların akut ya da kronik hastalıklarda ve stable ya da unstable hastalarda sTWEAK düzeylerindeki değişiklikten de kaynaklanılabileceği hipotezi düşünülmüştür. Apoptozun bir göstergesi olan bu biomarker ile ilgili yeni ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.



## 6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 112 inme hastasından 81'i iskemik inme olup bunlarda 41'i dahil edilmiştir.
- Hastaların yaş ortalaması  $66,27 \pm 14$  yıldır. Hastaların 26'sı erkek ve 15'i kadındır.
- Hastaların 32'sinin inme ile ilgili şikayeti ilk 3 saat içinde, 6'sının 4-6 saat arasında ve 3'ünün de 7-12 saat arasında başlamıştır.
- Hastaların acil servise başvuru anındaki Glaskow Koma Skalası ortalaması 13'tür.
- Araştırmaya dahil edilen inme hastalarının kronik hastalık durumları ile yaş ve düzenli ilaç kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kronik hastalığı olan hastaların kronik hastalığı olmayanlara göre daha yaşlı olduğu görüldü.
- Kırkbir inme hastasından ilk 7 gün içinde exitus olan hastalar daha yaşlı idi. Şaşırtıcı şekilde exitus olanlar arasında sigara içmeyenler daha fazlaydı.
- İskemik inmeli hastalarda sTWEAK düzeylerinde yükselme saptanırken DWI'da etkilenen alanın büyüklüğüyle sTWEAK düzeyleri arasında ilişki bulunamadı.
- İlk 7 günlük prognozlarında ise iskemik alanın büyüklüğü kötü prognoz olarak değerlendirildi.

## 7. KAYNAKLAR

1. <https://radiopaedia.org/articles/diffusion-weighted-mri-in-acute-stroke-1>)
2. Go S, Worman DJ. Stroke Syndromes. In: Tintinalli JE (Eds), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (8th ed) Chapter 167. McGraw-Hill 2015; Pp: 1142-56.
3. Koç F. Akut inmeli hastaya yaklaşım. In: Kekeç Z (Edt) Tüm Yönleriyle Acil Tıp Adana 2013. Pp:921-9.
4. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1588-1593.
5. Novoyatleva T, Diehl F, van Amerongen MJ, Patra C, Ferrazzi F, Bellazzi R, Engel FB. TWEAK is a positive regulator of cardiomyocyte proliferation. Cardiovasc Res 2010; 85: 681-690.
6. Tran NL, McDonough WS, Donohue PJ, Winkles JA, Berens TJ, Ross KR. The human Fn14 receptor gene is upregulated in migrating glioma cells in vitro and overexpressed in advanced glial tumors. Am J Pathol 2003;162: 1313-1321.
7. Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Blanco-Colio LM, Selgas R, Ruiz-Ortega M. TWEAK and the kidney the dual role of a multifunctional cytokine. Adv Exp Med Biol 2011; 691: 323-335.
8. Kataria NG, Bartold PM, Dharmapatni AA, Atkins GJ, Holding CA, Haynes DR. Expression of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor, fibroblast growth factor-inducible 14 protein (Fn14), in healthy tissues and in tissues affected by periodontitis. J Periodontal Res 2010; 45: 564-573.
9. Burkly L. C., Michaelson J. S., Hahm K., Jakubowski A., Zheng T. S. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of

- TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. *Cytokine*. 2007;40 (1) :1–16. doi: 10.1016/j.cyto.2007.09.007.
10. Hill MD. Diagnostic biomarkers for stroke: a stroke neurologist's perspective. *Clin Chem*. Nov 2005;51 (11) :2001-2.
  11. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990;21;637-76
  12. Hossmann KA. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2006; 26:1057–83
  13. Oğuz Y: Serebrovasküler Hastalıklar: Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y: Nöroloji Ders Kitabı. 4. Baskı, Ankara 2000:183-218.
  14. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, syf: 446.
  15. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet*. Oct 1998;352 Suppl 3:SIII1-4
  16. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, 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 (12) :3754-832.
  17. Cerebrovascular Disease. In; Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). *Principles of Neurology* 6th ed. USA: Mc Graw Hill Co, 1997;34:777-873.
  18. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG, for the TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713–6.
  19. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014



- update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129 (3): 399-410.
20. Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD: Deaths: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;61 (4) :1-117.
  21. Thomas Wolber, MD, Micha Maeder, MD, Ramin Atefy, MD. Should Routine Echocardiography Be Performed in All Patients With Stroke? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2007;16 (1) :1-7.
  22. Zuber M, Mas TL: Epidemiologie des Accidents Vasculaires Cerebraux. *Rev Neurol*. 1992: 148;245-55.
  23. Stephen G. Waxman. *Correlative Neuroanatomy*. Lange Medical Books, 1999;168-72.
  24. Kumral E, Kumral K: İnme Risk Faktörleri. *Nöropsikiatri Arşivi* 1985: 28; 55-8.
  25. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri: Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Derg*. 2000;6 (2) :31-5.
  26. Balkan S: *Serebrovasküler Hastalıklar*, Güneş Kitabevi Yayınları İstanbul 2002.
  27. Hossmann KA. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2006; 26:1057–83.
  28. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
  29. Adams HP Jr, Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke: history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification. *Stroke*. 2015 May;46 (5) :e114-7

30. Adams H, Bendixen BH, Jaap K, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of akute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:35-41.
31. Torvik A, Swirland A, Lindboe CF. Pathogenesis of carotid thrombosis. *Stroke* 1989; 20:1477-83.
32. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C: The natural history of lacunar infarction: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987; 18:545-51.
33. Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet*. Jan 27 2007;369 (9558) :319-30.
34. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. *Stroke. Diagnosis and Therapeutic Management of Cerebrovascular Disease*. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60 (7) :753-69.
35. Weinberger J, Rothlauf E, Materese E, et al. Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and atrial fibrillations. *Arch Intern Med*, 1998; 148:1785-8.
36. Jamieson DG. Diagnosis of ischemic stroke. *Am J Med*. 2009;122 (4 Suppl 2) :S14-20.
37. Bentley P, Sharma P. Pharmacological treatment of ischemic stroke. *Pharmacol Ther*. Dec 2005; 108 (3) :334-52.
38. Akut İskemik İnme Cep Kılavuzu [http://www.noroloji.org.tr/html/f\\_ile/TND%20kilavuz%2002-2007](http://www.noroloji.org.tr/html/f_ile/TND%20kilavuz%2002-2007).
39. Kutluk K. İskemik İnme. İstanbul, 2004:165-71.
40. Sarihan A. Nörolojik Aciller: <http://www.xn--aciltp-t9a.com/inme>
41. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke

trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31 (6) :1240-9.

42. Işıkkay CT, Mutluer N. Strok Komplikasyonları. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005: 345-61.
43. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem* (1997) **272**:32401–10. doi:10.1074/jbc.272.51.32401
44. Feng SL, Guo Y, Factor VM, Thorgeirsson SS, Bell DW, Testa JR, et al. The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas. *Am J Pathol* (2000) **156**:1253–61. doi:10.1016/S0002-9440(10)64996-6
45. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity* (2001) **15**:837–46. doi:10.1016/S1074-7613(01)00232-1
46. Brown SA, Richards CM, Hanscom HN, Feng SL, Winkles JA. The Fn14 cytoplasmic tail binds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor kappa B activation. *Biochem J* (2003) **371**:395–403. doi: 10.1042/BJ20021730
47. Brown SA, Ghosh A, Winkles JA. Full-length, membrane-anchored TWEAK can function as a juxtacrine signaling molecule and activate the NF-kappa B pathway. *J Biol Chem* (2010) **285**:17432–41. doi: 10.1074/jbc.M110.131979
48. Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Martínez E, Sánchez S, Hernández G, Ortega L, et al. Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulation by atorvastatin. *Stroke* (2006) **37**:2044–53. doi:10.1161/01.STR.0000230648.00027.00

49. Donohue PJ, Richards CM, Brown SA, Hanscom HN, Buschman J, Thangada S, et al. TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-Amitogenic activity. *ArteriosclerThrombVasc Biol* (2003) **23**:594–600.doi:10.1161/01.ATV.0000062883.93715.37
50. Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, Lawrence D, Leblanc H, Lee W, et al. TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity. *Cell* (2005) **123**:931–44.doi: 10.1016/j.cell.2005.09.022
51. Chorianopoulos E, Heger T, Lutz M, Frank D, Bea F, Katus HA, et al. FGF inducible 14k-Daprotein (Fn14) is regulated via the RhoA/ROCK kinase pathway in cardiomyocytes and mediates nuclear factor-kappa B activation by TWEAK. *Basic Res Cardiol* (2010) **105**:301–13.doi: 10.1007/s00395-009-0046-y
52. Nakayama M, Kayagaki N, Yamaguchi N, Okumura K, Yagita H. In volvement of TWEAK in interferon  $\gamma$ -stimulated monocyte cytotoxicity. *J ExpMed* (2000) **192**:1373–80.doi: 10.1084/jem.192.9.1373
53. Muñoz-García B, Moreno JA, López-Franco O, Sanz AB, Martín-Ventura JL, Blanco J, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knock out mice. *Arterioscler Thromb VascBiol* (2009) **29**:2061–8. doi:10.1161/ATVBAHA.109.194852
54. Damås JK, Smith C, Øie E, Fevang B, Halvorsen B, Waehre T, et al. Enhanced expression of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 in clinical and experimental atherosclerosis: possible pathogenic role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb VascBiol* (2007) **27**:614–20.doi:10.1161/01.ATV.0000255581.38523.7c
55. Towfighi A, Saver JL Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke*. 2011 Aug. **42** (8) :2351-5.)

56. Mozaffarian D et al. HeartDisease and StrokeStatistics-2016Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133 (4) :e38-360.
57. [http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/UnderstandingRisk/Understanding-Stroke-Risk\\_UCM\\_308539\\_SubHomePage.jsp](http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/UnderstandingRisk/Understanding-Stroke-Risk_UCM_308539_SubHomePage.jsp).
58. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke*. 2011 Aug. 42 (8) :2351-5
59. <http://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview#a6>
60. Roy AM Haast, Deborah R Gustafson and Amanda J Kiliaan Sex differences in stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2012) 32, 2100–2107.
61. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Schoenenberger RA, Kappeler L, Hollinger P et al. Impact of comorbidity on ischemic stroke Outcome. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 108–113.
62. Reena S Shah and John W Cole. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 July; 8 (7) : 917–932. doi:10.1586/erc.10.56.
63. Spaak J, Merlocco AC, Soleas GJ, Tomlinson G, Morris BL, Picton P, Notarius CF, Chan CT, Floras JS. Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H605–612.
64. 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;37:13–19.
65. Elizabeth Mostofsky, Mary R. Burger, Gottfried Schlaug, Kenneth J. Mukamal, Wayne D. Rosamond. Alcohol and Acute Ischemic Stroke Onset: The

- Stroke Onset Study. *Stroke*. 2010 September; 41 (9): 1845–1849. doi:10.1161/STROKEAHA.110.580092
66. A. I. Qureshi, J. F. Kirmani, M. A. Sayed, A. Safdar, S. Ahmed, R. Ferguson et al. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology* June 28, 2005 vol. 64 no. 12 2115-2120.
  67. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*. 2001 Apr 24;56 (8) :1015-20.)
  68. Lin LC, Yang JT, Weng HH, Hsiao CT, Lai SL, Fann WC. Predictors of early clinical deterioration after acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2011;29:577–81).
  69. Kunal Bhatia, Smita Mohanty, B. K. Tripathi, B. Gupta, and M. K. Mittal\* Predictors of early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke with special reference to blood urea nitrogen (BUN) /creatinine ratio & urine specific gravity. *Indian J Med Res*. 2015 Mar; 141 (3) : 299–307.
  70. Bakhshayesh-Eghbali B, Roudbary SA, Basir Jafari S, Nabizadeh SP, Naderi-Asrami N, Sohrabnejad R. Ability of serum C-reactive protein and white blood cell count in predicting acute ischemic stroke. A short-term follow-up study. *Caspian J Intern Med*. 2016 Summer;7 (3) :206-210.
  71. Tan G, Lei C, Hao Z, Chen Y, Yuan R, Liu M Liver function may play an uneven role in haemorrhagic transformation for stroke subtypes after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2016 Mar;23 (3) :597-604. doi: 10.1111/ene.12904
  72. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke*. 2000 Oct;31 (10) :2325-9.
  73. Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive

systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Aug;74 (2) :230-40. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04212.x.

74. Schiff L, Hadker N, Weiser S, Rausch C. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther.* 2012 Apr 1;16 (2) :79-92. doi: 10.2165/11631580-000000000-00000.
75. Lehmann MF, Kallaur AP, Oliveira SR, Alfieri DF, Delongui F, de Sousa Parreira J, de Araújo MC, Rossato C, de Almeida JT, Pelegrino LM, Bragato EF, Lehmann AL, Morimoto HK, Lozovoy MA, Simão AN, Kaimen-Maciel DR, Reiche EM. Inflammatory and metabolic markers and short-time outcome in patients with acute ischemic stroke in relation to TOAST subtypes. *Metab Brain Dis.* 2015 Dec;30 (6) :1417-28. doi: 10.1007/s11011-015-9731-8. Epub 2015 Sep 11.
76. Basic Kes V, Simundic AM, Nikolac N, Topic E, Demarin V. *Clin Biochem.* 2008 Nov;41 (16-17) :1330-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.08.080. Epub 2008 Sep 4. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in acute ischemic stroke and their relation to early neurological deficit and stroke outcome.
77. Doehner W, von Haehling S, Suhr J, Ebner N, Schuster A, Nagel E, Melms A, Wurster T, Stellos K, Gawaz M, Bigalke B. Elevated plasma levels of neuropeptide proenkephalin predict mortality and functional outcome in ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jul 24;60 (4) :346-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.024.
78. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 May;14 (2) :330-46.
79. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR. Early detection of regional cerebral ischemia in

- cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med. J Neuroradiol.* 1990 May;11 (3) :423-9.
80. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology.* 1992Sep;42 (9) :1717-23. Erratum in: *Neurology* 1992 Nov;42 (11) :2192.
  81. Johnston KC, Connors AF Jr, Wagner DP, Knaus WA, Wang X, Haley EC Jr. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31:448–455.
  82. S. K. Schiemanck, G. Kwakkel, M.W. M. Post, and A. J. H. Prevo. Predictive Value of Ischemic Lesion Volume Assessed With Magnetic Resonance Imaging for Neurological Deficits and Functional Outcome Poststroke: A Critical Review of the Literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2006; 20 (4) ; 492-502.)
  83. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, et al. Correlation of perfusion and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology* 1998; 50:864-70.
  84. Schiemanck, G. Kwakkel, M.W. M. Post, and A. J. H. Prevo. Predictive Value of Ischemic Lesion Volume Assessed With Magnetic Resonance Imaging for Neurological Deficits and Functional Outcome Poststroke: A Critical Review of the Literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2006; 20 (4) ; 492-502.)
  85. Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW. Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke.* 2000 Nov;31 (11):2597-602.)
  86. Morita N, Harada M, Uno M, Matsubara S, Nagahiro S, Nishitani H. Evaluation of initial diffusion-weighted image findings in acute stroke patients using a semiquantitative score. *Magn Reson Med Sci.* 2009;8 (2) :47-53.



87. Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, Giannitsis E, Frey N, Katus HA. Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome. *Atherosclerosis*. 2010 Jul;211 (1) :322-6.
88. Inta I, Frauenknecht K, Dörr H, Kohlhof P, Rabsilber T, Auffarth GU, Burkly L, Mittelbronn M, Hahm K, Sommer C, Schwaninger M. Induction of the cytokine TWEAK and its receptor Fn14 in ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2008 Dec 15;275 (1-2) :117-20.
89. Yilmaz M. I., Carrero J. J., Ortiz A., et al. Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4 (11) :1716–1723. doi: 10.2215/CJN.02760409.
90. Richter B, Rychli K, Hohensinner PJ, Berger R, Mo¨rtl D, Neuhold S, Zorn G, Huber K, Maurer G, Wojta J, Pacher R, Hu¨lsmann M, Niessner A (2010) Differences in the predictive value of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in advanced ischemic and non-ischemic heart failure. *Atherosclerosis* 213 (2) :545–548
91. Chorianopoulos E, Rosenberg M, Zugck C, Wolf J, Katus HA, Frey N (2009) Decreased soluble TWEAK levels predict and adverse prognosis in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Fail* 11:1050–1056.
92. Arthur Filusch, Thomas Zelniker, Christian Baumga¨rtner, Sabine Eschricht, Norbert Frey, Hugo A. Katus, Emmanuel Chorianopoulos. Soluble TWEAK predicts hemodynamic impairment and functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol* (2011) 100:879–885
93. Blanco-Colio LM, Martı´n-Ventura JL, Mu˜noz-Garcı´a B, Orbe J, Páramo JA, Michel JB, Ortiz A, Meilhac O, Egido J (2007) Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:916–922

94. Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lössner U, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M (2008) Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 199:440–444).
95. Martín-Ventura JL, Lindholt JS, Moreno JA, Vega de Céniga M, Meilhac O, Michel JB, Egido J, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK plasma level predict expansion of human abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis*. 2011 Feb;214 (2) :486-9.

