



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA KANDA BAKILAN KALP
TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN VE NÖRON SPESİFİK
ENOLAZ SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus Emre FELEK

Ankara, 2022



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA KANDA BAKILAN KALP
TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN VE NÖRON SPESİFİK
ENOLAZ SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus Emre FELEK

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Murat MURATOĞLU

Ankara, 2022

**Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.
Proje No: KA19/325**

TEŞEKKÜR

Öncelikle; uzmanlık eğitim sürecimde bilgisi ve enerjisiyle hep yanımda olan ve emekleri için müteşekkir olduğum Acil Tıp Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Betül GÜLALP'a,

Her konuda ve koşulda arkamızda, yanımda, sağımızda solumuzda; en çok da kalbimizde olan, mentorum ve de tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Murat MURATOĞLU'na,

Acil servisimizde birlikte çalıştığımız dönemleri hep gururla ve güzel duygularla hatırlayacağım yol arkadaşlarım; meslektaşlarıma,

Uzman ağabey ve ablalarıma,

Tez yazım sürecimde birçok konuda destek aldığım kliniğimiz eski asistanlarından Dr. Sevil ÖZEK'e,

Hayatı her anlamda güzelleştiren, beni güçlendiren, sabrı ve sevgisiyle asistanlığımın zor dönemeçlerinde bana rehber hem meslektaşım hem biricik eşim Dr. Büşra FELEK'e,

Canım annem, babam, ablam ve kardeşime,

Teşekkür ederim.

Dr. Yunus Emre FELEK

Mart 2022

ANKARA

ÖZET

İskemik inme tanısında rutin olarak kullanımda olan ideal bir biyobelirteç henüz mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP) veya nöron spesifik enolazın (NSE) iskemik inme için geçerli tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir.

Çalışmamıza başlamadan Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onay alındı (Proje no: KA19/325) ve araştırma giderlerimiz Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklendi. Prospektif olarak tasarlanan çalışmamızda acil servise başvuran ve akut iskemik inme tanısı alan 54 hasta vaka grubunu, aynı periyotta acil servise başvuran ve akut iskemik inme dışında tanı alan 26 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Tüm hastalardan (n=80) başvurusunun ilk 24 saati içerisinde NSE ve H-FABP örnekleme için 5 ml periferik venöz kan örneği alındı ve bu numuneler her iki biyobelirteç için de enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemiyle çalıştırıldı. H-FABP ve NSE değerlerinin iskemik inme tanısını ayırmadaki gücü ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. Her iki biyobelirtecin inme şiddeti, enfarkt boyutu, inme lokalizasyonu, ve belirlenen sonlanımlarla (fonksiyonel durum, hospitalizasyon ihtiyacı, ölüm) ilişkisi incelendi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics v20.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Vaka ve kontrol gruplarında hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edildi ($p > 0,05$). İskemik inme tanısını öngörmedeki tanısal gücü, ROC eğrisi altında kalan alan itibariyle her iki biyobelirteç için istatistiksel açıdan anlamlı değildi. H-FABP için AUC değeri 0,535 (%95 GA: 0,401-0,669) olarak bulunurken, NSE için bu değer 0,494 (%95 GA: 0,360-0,627) olarak saptandı. Hem H-FABP hem NSE düzeylerinin serum medyan değerleri vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (H-FABP için 3,21 ng/ml'ye 3,15 ng/ml; $p = 0,615$, NSE için 10,5 ng/ml'ye 11,59 ng/ml; $p = 0,926$). Ne H-FABP değerleri ne de NSE değerleri, başvuru anında eş zamanlı ölçülen enfarkt alanları (sırasıyla $r = -0,105$ $p = 0,452$; $r = -0,050$ $p = 0,717$), NIHSS skorları (sırasıyla $r = 0,102$ $p = 0,463$; $r = -0,086$ $p = 0,538$) ve semptom süreleriyle (sırasıyla $r = 0,085$ $p = 0,541$; $r = -0,031$ $p = 0,823$) korele bulunmadı. İnme grubunda en sık görülen semptom konuşma bozukluğuydu (%40,7) ve konuşma bozukluğu olan inmeli hastalarda, olmayanlarla kıyaslandığında NSE değerleri daha yüksekti (sırasıyla medyan değerler

15,23 ng/ml'ye 9,28 ng/ml; $p = 0,01$), ancak H-FABP düzeyleriyle herhangi bir başvuru semptomu arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$). Her iki biyobelirteç de inme sorumlusu vasküler bölgeyi göstermede anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). 3 aylık ölüm oranları ile hospitalizasyon ihtiyacını öngörmeye her iki biyobelirteç için de sonuçlar anlamlı bulunmazken, taburculukta fonksiyonel durum değerlendirmesinde sekelsiz iyileşen grupta H-FABP değerleri daha yüksekti (3,54 ng/ml'ye 2,95 ng/ml; $p = 0,048$).

Sonuçlarımız, acil servise başvuran akut iskemik inmeli hastalarda tanısal ve prognostik süreçlerin bir parçası olarak H-FABP ve NSE düzeylerinin kullanılabilirliğine dair anlamlı kanıt sunamamıştır. Rutin kullanıma girebilmeleri için daha geniş ölçekli, standardize şekilde tasarlanacak daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: NSE, H-FABP, iskemik inme, biyobelirteç

Evaluation of Serum H-type Fatty Acid-Binding Protein and Neuron-Specific Enolase Levels in Acute Ischemic Stroke Patients

ABSTRACT

A biomarker routinely used in ischemic stroke is not yet available. The aim of this study was to determine heart-fatty acid binding protein (H-FABP) and neuron-specific enolase (NSE) could be used as valid diagnostic and prognostic biomarkers for acute ischemic stroke.

This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no: KA19/325) and supported by Baskent University Research Fund. Our analysis included 54 patients in case group diagnosed with acute ischemic stroke and we compared results with a control group of 26 patients whom any other diagnosis within the time period we determined. 5 ml of peripheral venous blood samples were taken from all patients (n=80) for NSE and H-FABP within the first 24 hours of admission, and samples were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for both biomarkers. The power of H-FABP and NSE values in differentiating the diagnosis of ischemic stroke was evaluated by the area under the ROC curve (AUC). The relationship of serum NSE and H-FABP levels with stroke severity, infarct size, stroke localization, and outcomes (functional outcome, hospitalization, death) was investigated. The study data was analyzed with SPSS for Windows v20.0 software, and p values <0.05 were considered statistically significant.

We obtained statistically similar results in terms of sociodemographic characteristics in case and control groups (>0.05). The area under the ROC curve was not statistically significant for each biomarker in predicting the diagnosis of ischemic stroke. The AUC value for H-FABP and NSE were 0.535 (95% CI: 0.401-0.669), and 0.494 (95% CI: 0.360-0.627), respectively. We found no difference between the case and control groups for median values of both H-FABP and NSE levels compared (3.21 ng/ml vs. 3.15 ng/ml for H-FABP; p = 0.615, 10.5 ng/ml vs. 11.59 ng/ml for NSE; p = 0.926). There was no correlation between the biomarkers with infarct area (r = -0.105 p = 0.452, r = -0.050 p = 0.717, respectively), NIHSS score (r = 0.102 p = 0.463, r = -0.086 p = 0.538, respectively) and duration of symptoms (r = 0.085 p = 0.541; r = -0.031 p = 0.823, respectively). Speech disorder was the most common symptom in stroke group (40.7%), and stroke patients with speech disorders had higher NSE levels (median values of 15.23 ng/ml vs. 9.28 ng/ml, respectively; p = 0.01), but no significant relationship between H-

FABP levels and initial symptoms. Both biomarkers were not significant in definition the vascular region responsible for stroke (>0.05). We found no significant results for both biomarkers in predicting 3-month mortality and the need for hospitalization. However, H-FABP values were higher in patients recovered with favorable functional outcome at discharge (3.54 ng/ml vs. 2.95 ng/ml; $p = 0.048$).

Our results did not provide significant evidence for the utility of H-FABP and NSE levels as part of the diagnostic and prognostic processes in patients with acute ischemic stroke presenting to the emergency department. More randomized prospective studies with selected methodology should be designed before these biomarkers can be used routinely.

Keywords: NSE, H-FABP, ischemic stroke, biomarker

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Serebral Kan Akımı ve İnme Patofizyolojisi.....	9
2.4. İnme Sınıflandırması.....	13
2.5. İnmede Risk Faktörleri	14
2.6. İnme ve Tanısal Stratejiler	16
2.7. İnme Tanısı ve Klinik Uygulamalarda Biyobelirteçlerin Rolü.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Etik Kurul Onayı.....	29
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı, Türü	29
3.3. Araştırma Evren ve Örneklemi	29
3.4. Araştırma Dizaynı.....	32
3.5. Teknik	36
3.6. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	62

ORJİNALLİK RAPORU	63
KAYNAKLAR	64
EKLER	79
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	79
EK 2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	80
EK 3. OLGU VERİ FORMU	86

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

µg/l	: mikrogram/litre
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACA	: Anterior serebral arter
ADC	: Görünür difüzyon katsayısı
AF	: Atriyal fibrilasyon
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
AICA	: Anterior inferior serebellar arter
aP2	: Adiposit P2
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Amerikan İnme Cemiyeti
AUC	: Eğri altında kalan alan
BA	: Baziller arter
BT	: Bilgisayarlı tomografi
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı-2019
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı görüntüleme
DW-MRI	: Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme
EKG	: Elektrokardiyogram
ELISA	: Enzim bağlı immünosorbent deneyi
F8	: Faktör 8
FABP	: Yağ asidi bağlayıcı protein
FABP3	: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
GDB	: Küresel Hastalık Yüğü (Global Disease Burden)
GFAB	: Glial fibriler asidik protein
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
gr	: gram
H-FABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
HL	: Hiperlipidemi
h-NSE	: İnsan nöron spesifik enolazı

HT	: Hipertansiyon
I-BABP	: İleal safra asidi bağlayıcı protein
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBB	: Kan beyin bariyeri
kDa	: kilo-dalton
MBP	: Miyelin bazik proteini
MCA	: Orta serebral arter
MDGI	: Meme kaynaklı büyüme inhibitörü
ml/dk	: mililitre/dakika
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz 9
MRG	: MDG ilişkili gen
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NDKA	: Nükleozid difosfat kinaz A
ng/ml	: nanogram/mililitre
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüleri
NIHSS	: Ulusal sağlık inme ölçeği
NLO	: Nazolabiyal oluk
NMDA-R-Ab	: N-metil-D-aspartik asit reseptör antikolarları
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PA-FABP	: Psöriyazis ilişkili yağ asidi bağlayıcı protein
PARK7	: DJ-1 veya Parkinson ile ilişkili deglukoz proteinini
PCA	: Posterior serebellar arter
PICA	: Posterior inferior serebellar arter
PMP-2	: Periferel miyelin protein 2
PPAR-α	: Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör alfa
PT	: Protrombin zamanı
RNA	: Ribo nükleik asit
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RT-PCR	: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
S100B	: S100 kalsiyum bağlayıcı protein B
SARS-CoV-2	: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2
SCA	: Superior serebellar arter
TIA	: Geçici iskemik atak

TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan İnme Cemiyeti (AHA/ASA) 2013 yılı ‘21. Yüzyıl için Güncellenmiş İnme Tanımı’ kılavuzu ile önerilen inme terimi kapsamı	5
Tablo 2. Serebral vasküler sistem anatomisi	10
Tablo 3. Akut iskemik inmede TOAST sınıflaması	13
Tablo 4. İskemik inmede risk faktörleri	15
Tablo 5. İskemik inme şüphesi olan hastalarda Yüz Kol Konuşma Testi (FAST) skalası..	17
Tablo 6. İskemik inme hastalarında sıklıkla araştırılan serum biyobelirteçleri.....	19
Tablo 7. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) ailesi ve izoformları.....	22
Tablo 8. Hücresel düzeyde yağ asidi bağlayıcı proteinlerin (FABP) biyolojik işlevleri.....	24
Tablo 9. Vaka ve kontrol gruplarında hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı	40
Tablo 10. Vaka ve kontrol gruplarında ek hastalıkların dağılım analizi	41
Tablo 11. Vaka-kontrol gruplarındaki H-FABP ve NSE düzeylerinin karşılaştırılması ve akut iskemik inme varlığını tespit etmedeki tanısal performansı	44
Tablo 12. Vaka grubunda NSE ve H-FABP düzeyleri için Spearman’s korelasyon analizi	45
Tablo 13. Vaka grubundaki hastalarda kadınlarla erkeklerin NSE ve H-FABP düzeylerinin karşılaştırması.....	45
Tablo 14. Vaka grubundaki hastalarda ek hastalıklarla NSE ve H-FABP düzeylerinin karşılaştırması.....	46
Tablo 15. Vaka grubundaki hastalarda acil servise başvuru anındaki semptomlarla H-FABP ve NSE değerleri arasındaki ilişki	47
Tablo 16. Vaka grubundaki hastalarda tutulan damar bölgesi ile NSE ve H-FABP düzeylerinin karşılaştırması.....	48
Tablo 17. Vaka grubundaki hasta sonlanımları ile NSE düzeylerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 18. Vaka grubundaki hasta sonlanımları ile H-FABP düzeylerinin karşılaştırılması	50
Tablo 19. Vaka grubunda NSE için açıklayıcı değişkenlerle Multiple Lineer Regresyon Analizi sonuçları.....	51
Tablo 20. Vaka grubunda NSE için açıklayıcı değişkenlerle Multiple Lineer Regresyon Analizi sonuçları.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmamızın vaka grubunun hasta akış şeması	36
Şekil 2. Hastaların vaka ve kontrol gruplarında dağılım oranları.....	40
Şekil 3. Vaka grubundaki hastalarda acil servise başvuru semptomlarının dağılımı	42
Şekil 4. Vaka grubundaki hastalarda görüntülemelerde tutulan damar bölgelerinin dağılımı	43
Şekil 5. Vaka grubundaki hastalarda H-FABP ve NSE değerleri için ROC Analizi	44
Şekil 6. Vaka grubundaki hastalarda iyileşme oranları, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite dağılımları.....	49

1. GİRİŞ

Global olarak mortalite ve morbiditelerin önemli sebeplerinden biri olan inme, sağlık sistemine giderek daha fazla yük oluşturmakta ve yarattığı sakatlık tablosu nedeniyle ciddi iş gücü kaybı ile sonuçlanmaktadır (1).

Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA) 2021 yılı için inme istatistikleri raporunda; her yıl yaklaşık 795.000 yeni/tekrarlayan inme olgusunun kaydedildiği, ortalama -her 3 dakika 33 saniyede bir- bir kişinin felçten öldüğü, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) her 19 ölümden yaklaşık birinin inme nedeniyle gerçekleştiğinin tahmin edildiği bildirilmiştir (2). Her yıl eklenen yeni inme olgularının yaklaşık %26'sı temel günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremeyecek düzeyde sakat kalırken, %50'si mobilite kapasitesinin ciddi oranda azalmasıyla sonuçlanan hemiparezi ile, azımsanmayacak yüzdelerdeki hasta grubu ise afazi ve depresyon gibi diğer morbidite etkenleriyle sakat kalmakta ve sağlık sistemine ciddi yük oluşturmaktadır (3). AHA, hem doğrudan hem de dolaylı harcamaları kapsayan toplam inme maliyetinin 2012 yılından 2030 yılına iki katından daha fazla rakamlarla 105,2 milyar dolardan 240,7 milyar dolara yükseleceğini öngörmektedir (4).

Yarattığı sakatlık ve ölüm tablosuyla sağlık sistemine bu denli yük oluşturan ve hasta prognozunun erken tanı ve tedavi modaliteleriyle doğrudan ilişkili olduğu bu ciddi hastalık grubunda tanı klinik ve nöroradyolojik yöntemlerin bir kombinasyonu ile konmakta, tedavi modaliteleri yine inmenin şiddeti, zamanı ve nörogörüntüleme bulgularının ortak değerlendirimi çerçevesinde belirlenmektedir (5). "Time is brain!", global anlamda akut iskemik inmelerde hastalığın özellikle acil servis ve inme departmanlarındaki süreçlerini kapsayan bir slogan haline gelmiştir (6). Akut vasküler bir patolojik temeli olması hasebiyle nöronların sağkalımı zamanla ters orantılıdır, bu bağlamda süregelen araştırmalar, geleneksel tanı stratejisi olarak kullanılan klinik ve görüntüleme yöntemlerinin üzerine çıkabilecek, duyarlılık ve seçicilik oranları yüksek, periferik kanda hızla yükselen dolayısıyla iskemik inmeyi ayırt etmede erken dönemde fayda sağlayabilecek, maliyet etkin, kolay ulaşılabilir, standardize edilmiş eşik değerleri olan hem tanısallık süreçlere hem de hastalık sonlanımlarına ışık tutabilecek biyobelirteçlerin varlığı ve klinik pratikte kullanılabilirliği noktasına odaklanmıştır (7-10).

İnmenin teşhisi, takibi ve prognozu için kullanımı planlanan ideal bir biyobelirtecin; en azından beyne özgü olması, elde edilmesini ve ölçümünü kolaylaştırması açısından beyin omurilik sıvısından (BOS) ziyade, periferik kanda ve serumda tespit

edilebilir olması, inmeden sonraki süreçte çok erken aşamalarda (en fazla saatler içerisinde) serumda ölçülebilir düzeylere gelmesi, pik seviyeleri ile, alternatif olarak ise ROC eğrisi altında kalan alanları itibariyle kümülatif beyin hasarını yansıtmaması, geçici iskemik atak (TIA), akut iskemik inme ve hemorajik inme ayırımını yapabilmesi, iskemik beyin lezyonunun nekrotik ve penumbra yönü hakkında bilgi verebilmesi ve hasta fonksiyonel sonuçları ve mortalite hakkında bilgi verebilmesi gerektiği bildirilmiştir (11).

Akut iskemik inmede henüz tüm bu özellikleri birden kapsayan idealize edilmiş bir biyobelirtecin varlığı söz konusu olamamıştır (12, 13). Çünkü literatür, NSE ve H-FABP dahil onlarca biyobelirtecin hem tek başına hem kombine kullanımlarının akut iskemik inmede tanısal ve prognostik süreçlere katkısı hususunda hastalığın heterojen ve kompleks doğası nedeniyle çelişkili sonuçlarla doludur (13). Oysa akut nörolojik patoloji düşündürecek semptomlarla acil servise başvuran hastalarda akut iskemik inme/inme taklitçileri ayırımını periferik kanda hızla ölçülebilir düzeylere ulaşarak erken dönemde yapmamıza yarayan, tanısal gücü yüksek, ulaşılabilir olan, reperfüzyon tedavisinden fayda görecektir hastaları belirleyebilen, hastalık şiddetini ve sonlanım noktalarını öngörmemizi sağlayacak bir biyobelirteç veya biyobelirteç paneli varlığı, akut iskemik inme tanı ve tedavi yaklaşımlarımızı tamamen değiştirebilir. Bilim dünyasındaki bu ihtiyacı karşılamayı umarak, biz de bu çalışmamızda acil servise başvuran akut iskemik inmeli hastalarda NSE ve H-FABP değerlerinin ideal bir biyobelirteç olarak hastalığı ayırt etmedeki tanısal performansını, bu iki biyobelirtecin yükselmeleri durumunda düzeyleri ile ilişkili olabilecek parametreleri, hastalık şiddetini ve kötü sonuçları öngörmedeki başarılarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

En geleneksel haliyle inme, ‘vasküler orijin dışında bulunabilen başka bir sebep olmadan ani ve hızla ortaya çıkan, semptomların 24 saatten uzun sürdüğü veya ölüme sonuçlandığı fokal/yaygın serebral fonksiyon kaybına sebep olan klinik durum’ (14) şeklinde tanımlanmaya çalışılsa da, modern tıptaki gelişmelere rağmen, halen akut koroner sendrom (15) veya kalp yetersizliğinde (16) olduğu gibi güncel ve üniversal bir tanıma sahip değildir.

İnmeler, akut serebrovasküler acillerin başını çekmekte, yarattığı komplikasyonlar ve mortalite oranlarıyla global olarak önemli bir sorun oluşturmaktadır; ancak henüz tanımlanmasında dahi hemfikir olunamamıştır ve bu çelişki, günümüzde önceleri ‘serebrovasküler olay’ ve daha da öncesinde ‘apopleksi’ olarak ifade edilen bu hastalık grubu için çok eski tarihlere dayanmaktadır; milattan önce 4. ve 5. yüzyıllara doğru geçmişe uzandığımızda, ilk olarak Yunanlı klinisyenlerin ‘hastanın aniden yere düştüğü ve duysal, motor istemli hareket olmaksızın yattığı’ bir klinik durumu (17) belirtmek için “apopleksi” ifadesi kullanılarak, daha sonra Hipokrat yazılarında aynı kavramın daha ayrıntılı ve böylece yeniden inşa edildiği “apoplektik sendrom” ifadesinin de dahil edilmesiyle geniş bir hastalık grubu tanımlanmaya çalışılmıştır (18). İnme olgularını tanıma ve yönetmede binlerce yıl öncesinde dahi klinisyenlerin yaşadığı zorluklar ise, bizzat Hipokrat’ın kendi sözleriyle tarihte ‘*şiddetli bir apopleksi atağını tedavi etmek imkansızdır, hafif olanı tedavi etmek ise zordur.*’ şeklinde vurgulanmıştır (18).

Apopleksi, pek çok sendromu ve klinik durumu kapsayan yelpaze bir tanım olarak kullanılmıştır; bu bağlamda tam bir paralellik göstermemekle birlikte günümüz ‘inme’ terminolojisinin kapsayıcılığından farksızdır, sadece modern tıpla birlikte nörogörüntüleme ve doku temelli araştırmaların, örneğin otopsilerin başarısının ve yaygınlığının artması, inme tanımında alt başlıkları kesin sınırlarla birbirinden ayırmamıza olanak sunmuştur (19). Apopleksi terimi bazen nabız ve solunumun korunduğu ancak zihnin tüm faaliyetlerinin aniden kesildiği epilepsi, parapleji gibi durumları tasvir etmede kullanılırken (20), aynı terimle Hipokrat’ın vaka takdimlerinde ‘ani bir ağrı yaşayan, konuşmasını kaybeden, boğazında bir çingirak, farkında olmadan idrar yapma ve tepkisiz olma hali’ betimlemesiyle dramatik bir santral patoloji tanımlanmaya çalışılmıştır; ancak muhtemelen

bazı vakalar günümüz inme tanımına uyarken, bazıları epilepsi, migren, ani kardiyak ölüm gibi şimdinin “inme taklitçileri” olarak kabul ettiğimiz ayırıcı tanılarını kapsamıştır (21).

Serebrovasküler hastalıkların apopleksi olarak tanımlandığı dönemlerde, inme tedavi edilebilir bir konumda olmayan, çoğunlukla ve hatta kesinlikle ölümlü sonuçlanan, bu ölümlerin neredeyse tamamının ilk bir yıl içerisinde gerçekleştiği gözlenen mortal bir sendrom olarak görülmüştür; ancak bilimsel gelişmelerin ışığında tedavi edilebilir hale gelen inme hastalık grubu, giderek daha az mortal olmaya başladıkça, dünyada giderek daha da yaygınlaşmaya başlamıştır; hastalık dikkat çekmeye başladıkça daha fazla araştırma ihtiyacı doğmuş, terminoloji hususundaki yetersizlikler, inme hastalık grubunun belirsizliklerin giderek arttığı bir alan haline gelmesiyle sonuçlanmıştır (21). Hastalığın seyrine ve erken tanısına yönelik faydaları öngörülerek, aynı zamanda insidans verilerinin netleştirilmesinin sağlanması amacıyla, klinisyenler 2000 yılı aşkın süredir inmenin universal bir tanımını yapmaya çabalamaktadır (14, 18, 21).

‘Inme’ teriminin ilk kaydedilen kullanımı 1599 yılı civarında İngiliz Edebiyatında tıbbi olmayan bir sözcük olarak verilen veya alınan bir darbe anlamında vurma eylemiyle ilgilidir (17). O zamanın otörlerince tıp sözlüğünde yer bulamayan inme kavramı, günümüz tababetinde ancak 1689’da William Cole tarafından *A Physico-Medical Essay Concerning the Late Requences of Apoplexies*’de kullanıldıktan sonra yer bulabilmiştir (22).

Geleneksel haliyle inme; vasküler kökenli başka bir neden olmaksızın, 24 saatten uzun süren veya ölüme yol açan, serebral fonksiyonda fokal veya global bozukluktan kaynaklı hızla gelişen klinik belirtiler olarak tanımlanır (14). Bu klinik tanım, aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) kullandığı tanımdır (ilk olarak 1970 yılında 17 ülkenin işbirliğiyle inme hastalık grubu için epidemiyoloji ve klinik çalışmaların yürütülme başarısının artırılması, inme taklitçilerinin ayırıcı tanılarının yapılabilmesi ve hastalıktan primer ve sekonder korunma modalitelerinin geliştirilebilmesi amacıyla tanımlanmıştır; bu tanım subaraknoidal kanama, kafa içi kanama ve serebral enfarktüs olgularını içerirken, TIA olgularını kapsamaz) (14); ancak Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan İnme Cemiyeti (AHA/ASA), bu tanımlı modası geçmiş ve eskimiş olarak atfetmekte, üstelik tanımın içerisinde yer alan ‘24 saatten uzun süren’ ifadesini kafa karıştırıcı ve yanıltıcı bulmaktadır (inme ile sonuçlanan serebral vasküler oklüzyonlarda kalıcı hasar, çok daha erken sürelerde gelişebilmektedir) (19); dolayısıyla AHA/ASA, düzenli aralıklarla inme üzerine derledikleri kılavuzlarını inmenin net tanımını oluşturabilmek adına sürekli

güncellenmektedir. Bu bağlamda ilk olarak 2013 yılında, ‘21. Yüzyıl için Güncellenmiş İnme Tanımı’ başlığıyla uzman görüş birliği düzeyinde bir derleme yayınlanmıştır; ve inme teriminin geniş olarak Tablo 1’deki alt başlıkların tümünü kapsayacak şekilde kullanılması önerilmiştir (19).

Tablo 1. Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan İnme Cemiyeti (AHA/ASA) 2013 yılı ‘21. Yüzyıl için Güncellenmiş İnme Tanımı’ kılavuzu ile önerilen inme terimi kapsamı

Kapsam	Açıklama
Santral sinir sistemi enfarktüsü	(1) Patolojik olarak, görüntüleme teknikleri kullanılarak veya diğer objektif kanıtlarla ortaya konulmuş olan vasküler dağılımdaki sorunla ilişkili veya (2) 24 saat ve daha uzun süren veya ölüme kadar devam eden semptomların varlığına dayandırılan klinik kanıt ile ↓ serebral, spinal kord veya retinal fokal iskemik hasarı tanımlar. (Not: Santral sinir sistemi enfarktüsü tanımı tip 1 ve 2 olmak üzere hemorajik enfarktüsleri de içerir.)
İskemik inme	Fokal serebral, spinal veya retinal enfarktüsün neden olduğu nörolojik disfonksiyon epizodunu tanımlar. (Not: Yukarıda tanımlanan santral sinir sistemi enfarktüsü kanıtlarından biri mutlaka olmalıdır.)
Sessiz santral sinir sistemi enfarktüsü	Lezyona atfedilebilecek akut nörolojik disfonksiyon semptom ve bulguları olmaksızın, santral sinir sistemi enfarktüsünün görüntüleme veya nöropatolojik kanıtı varlığında kullanılan tanımdır.
İntraserebral hemoraji	Beyin parankiminde veya ventriküler sistemde travmadan kaynaklanmayan fokal kan toplanması olarak kullanılan tanımdır. (Not: İntraserebral hemoraji tanımı, santral sinir sistemi enfarktüsü sonrası oluşan parankimal kanamaları da içerir.)

Tablo 1 (devam). Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan İnme Cemiyeti (AHA/ASA) 2013 yılı '21. Yüzyıl için Güncellenmiş İnme Tanımı' kılavuzu ile önerilen inme terimi kapsamı

İntraserebral hemorajinin neden olduğu inme	Beyin parankiminde veya ventriküler sistemde travmatik olmayan fokal kan toplanmasına sekonder hızla gelişen nörolojik disfonksiyon klinik belirtileri varlığında tanımlanır.
Sessiz serebral hemoraji	Nörogörüntüleme veya nöropatolojik incelemede beyin parankiminde, subaraknoidal boşlukta veya ventriküler sistemde, travmaya bağlı olmayan ve lezyona atfedilebilecek akut nörolojik disfonksiyon kliniği olmayan, kronik, fokal kan toplanmasını tanımlar.
Subaraknoidal hemoraji	Subaraknoidal boşluğa kanama varlığında kullanılan tanımdır.
Subaraknoidal hemorajinin neden olduğu inme	Subaraknoidal boşluğa travmatik olmayan kanama nedeniyle hızla gelişen nörolojik işlev bozukluğu ve/veya baş ağrısı belirtilerinin varlığında kullanılan tanımdır.
Serebral venöz trombozun neden olduğu inme	Serebral venöz yapının trombozu nedeniyle beyin, spinal kord veya retinada gelişen enfarktüs veya hemorajiyi tanımlar. Enfarktüs veya hemoraji olmaksızın geri dönüşümlü ödemin neden olduğu semptom veya bulgular bu tanıma dahil değildir.
Başka türlü adlandırılmayan inme	İskemi veya hemorajinin neden olduğu varsayılan, ≥ 24 saat veya ölüme kadar devam eden, ancak yukarıdakilerden biri olarak sınıflandırılacak yeterli kanıt bulunmayan bir akut nörolojik işlev bozukluğu epizodunu tanımlar.

Bilimsel alanda inme tanımlarının bu kadar derin bir hassasiyetle ve en kesin çizgilerle yapılmaya çalışılması, erken tanındığında ve doğru şekilde yönetildiğinde morbidite ve mortalite oranlarının belirgin azalması ve halen tanısını koymada klinik pratikte kullanabildiğimiz laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin yetersizliğinin bir sonucudur. Çünkü inme; beyin nöroanatomi, işlevleri ve kan akışı hakkındaki bilgiler son 200 yılda önemli ölçüde gelişmesine, nöroloji, nöroşirurji ve nöroradyolojik alanında

ihhtisas yapan klinisyenlerin sayısının son 50 yılda artmasına, serebrovasküler görüntülemelerin güvenli ve hızlı bir şekilde 25 yılı aşkındır yapılabiliyor olmasına ve son iki dekatta nörogörüntüleme yöntemlerinin tıp merkezlerinde genel olarak kullanılabilir hale gelmesine rağmen, yardımcı testlere eşlik eden güçlü bir hasta kliniği ve tanımı olmadan, gerçek insidanslarına ulaşılabilir bir hastalık değildir (19).

Güncel AHA/ASA kılavuzlarında iskemik inme; nöropatolojik, nörogörüntüleme ve kalıcı hasarın objektif klinik kanıtlarına dayalı olarak, iskemiye atfedilebilen beyin, omurilik veya retinal hücre ölümü gibi klinik ve doku kriterleri temelinde tanımlanmaktadır (1).

2.2. Epidemiyoloji

İnme, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm ve sakatlık nedenidir; son 30 yılda inme tanılı hasta grubunun sağlık sistemine getirdiği mali yük önemli ölçüde artış göstermiştir (1). Ayrıca Küresel Hastalık Yüğü (GDB; *Global Disease Burden*) Çalışması'nın son raporları, hastalık gruplarında; bulaşıcı hastalıklar, maternal sorunlar ve nutrisyonel eksikliklere sekonder gelişen hastalıklardan, inme gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara doğru görülme sıklığı bakımından bir kayma olduğunu ortaya koymuştur (23). Bu insidans değişimlerinin sorumlusu olarak dünya nüfusunun giderek yaşlanmasıyla, yaşla beraber her iki cinsiyette de sıklığı artan inme tanısında kümülyasyonların gözlenmesi ve özellikle yüksek gelirli gelişmiş ülkelerde bu hasta grubunda modern tıptaki ilerlemelerle primer/sekonder koruma ve tıbbi bakım kalitesinin iyileştirilmesi sonucu akut tedavi ve nöro-rehabilitasyon alanlarındaki gelişmeler ile ölüm oranlarındaki azalmalar suçlanmaktadır (24).

Değiştirilebilir risk faktörleri nedeniyle inme büyük ölçüde önlenabilir bir hastalık grubu olduğundan hem gelişmiş ve yüksek gelirli hem de gelişmekte olan ve düşük gelirli ülkelerde hastalık yükünde önemli bölgesel farklılıklar görülmektedir (25, 26); bu bağlamda inme insidans ve prevalansındaki eşitsizlikler yaygın ve evrenseldir. Hipertansiyon (HT), sigara, obezite, diyabetes mellitus (DM), atriyal fibrilasyon (AF), dislipidemi ve fiziksel aktivite eksikliği - immobilité gibi risk faktörlerinin kontrolü ve önlenmesini hedefleyen primer koruma temelli sağlık hizmetlerinin sunulduğu gelişmiş ülkelerde, son 20 yılda inme insidans oranlarında azalma gözlenirken, kısmen düşük ve orta gelirli gelişmekte olan ülkelerdeki artan sayılara bağlı olarak, inme vakalarında küresel olarak artış bildirilmiştir (24). Optimal tıbbi altyapı sağlanamaması ve personel yetersizliği, tıbbi bakıma erişimdeki eşitsizlikler, sosyokültürel ve ekonomik faktörler,

etnik köken, bölgedeki yaş ortalamaları, değiştirilemeyen genetik yük gibi iç içe geçmiş sorunların tümü, bölgesel hastalık oranlarını etkilemektedir (27).

Amerika insidans verilerine göre; her yıl yaklaşık 795.000 yeni/tekrarlayan inme olgusunun kaydedildiği, bu olguların tahmini 610.000 kadarı ilk inme atağı iken, 185.000 olgunun ise tekrarlayan inme ataklarına maruz kaldığı bildirilmektedir (2). Ayrıca tüm inmelerin %87'sinin iskemik inme ile en büyük grubu oluşturduğu, %10'unun intraserebral hemoraji ve %3'ünün subaraknoidal hemoraji olduğu rapor edilmiştir (2). Geniş bir popülasyon meta-analizi ve 1993'ten 2015'e kadar dünya çapında bildirilen hastane bazlı çalışmalar, iskemik inme alt tiplerinin oranlarını da belirlemiştir; buna göre kardiyembolizme bağlı iskemik inmeler yaklaşık %22 (%95 GA: %20-23), büyük arter ateroskleroza ile oluşan iskemik inmeler %23 (%95 GA: %21-25), küçük damar tıkanıklığı ile oluşanlar %22 (%95 GA: %21-24), diğer nedenlere bağlı iskemik inmeler %3 (%95 GA: %3-3) ve belirlenemeyen orijinli iskemik inmeler %26 (%95 GA: %24-28) olarak kaydedilmiştir (28). Ek olarak, iskemik inme alt tiplerinin dağılımı da ırk veya etnik köken temelli karıştırıcı faktörler nedeniyle bölgeler ve ülkeler arasında değişebilir (28). En yüksek inme sayısını iskemik inmeler oluştururken, ölümle orantılı olarak küresel inme yükünün çoğu hemorajik inme alt grubuna atfedilmektedir (29). Düşük ve orta gelirli gelişmekte olan ülkelerin hemorajik inme alt grubunda %80 gibi büyük mortalite oranlarıyla yüzleşmek zorunda olduğu rapor edilmiştir (29). Küresel oranlara baktığımızda, ABD'deki her 19 ölümden yaklaşık birinin inme nedeniyle gerçekleştiği tahmin edilmektedir (2). 2019 yılında dünya çapında toplam 6,6 milyon insanın inme nedeniyle öldüğü ve bu ölümlerin toplam 3,3 milyonunun iskemik inmeden, 2,9 milyonunun intraserebral hemorajiden ve 0,4 milyonunun subaraknoidal hemorajiden kaynaklandığı bildirilmiştir (2).

İnme, ABD'de özellikle insidansının en yüksek olduğu yaşlı popülasyonda, uzun süreli sakatlığın önde gelen nedenlerinden biridir; her yıl eklenen yeni inme olgularının yaklaşık %26'sı temel günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremeyecek düzeyde sakat kalırken, %50'si mobilite kapasitesinin ciddi oranda azalmasıyla sonuçlanan hemiparezi ile, azımsanmayacak yüzdelerdeki hasta grubu ise afazi ve depresyon gibi diğer morbidite etkenleriyle sakat kalmakta ve sağlık sistemine ciddi yük oluşturmaktadır (3). Günümüzde Batı ülkelerinde toplam sağlık harcamalarının yaklaşık %3 ila 4'ü inme olguları için harcanmaktadır (30). İskemik inmenin hasta başına düşmekte olan yaşam boyu maliyetinin 140.048 dolar olduğu tahmin edilmektedir (31). Sağlık sistemindeki mali yük oranı;

inmenin şiddeti (örneğin Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) İnme Ölçeği Skoru (NIHSS) > 20 olan hastalarda, tanı ve tedavi stratejilerine bağlı olarak iki kat daha fazladır), hastanın sakatlık düzeyi, önceden var olan (özellikle iskemik kalp hastalığı ve AF olmak üzere) komorbiditeler, kullanılacak tedavi ve rehabilitasyon stratejilerine göre değiştiği, iskemik inme olgularında hemorajik inme olgularına oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (32-34). AHA, hem doğrudan hem de dolaylı harcamaları kapsayan toplam inme maliyetinin 2012 yılından 2030 yılına iki katından daha fazla rakamlarla 105,2 milyar dolardan 240,7 milyar dolara yükseleceğini öngörmektedir (4). Üstelik bu maliyet yükü tahminlerinin, günümüz nörogörüntüleme yöntemlerinin sessiz enfarktleri tanımadaki başarısı göz ardı edilerek yapıldığından, gerçek rakamların çok daha altında kalacağı düşünülmektedir (35).

Gelecekteki oranların öngörülme çalışıldığı prevalans verileri ise, 2030 yılına kadar yetişkin nüfusun %3,9'unu temsil eden 18 yaş ve üzeri 3,4 milyon ABD'li bireyin inme geçirmiş olacağını, 2012'ye göre prevalansta %20,5'lik bir artış olacağını göstermektedir (2). ABD 2018 projeksiyonları, yetişkinlerde inme prevalansını %3,4 olarak rapor etmiştir (2).

Ülkemizde epidemiyolojik verilerin derlenmesi ve kaydedilmesi hususunda yetersiz kalındığından, net insidans/prevalans ve mortalite oranları vermek zor olmakla birlikte; T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019 verileri (36) inmenin, ülkemizde toplam mortalite oranlarının %8'ini oluşturduğunu, global olarak gözlemlendiği üzere tanı yükünün, bulaşıcı hastalıklar, maternal ve yenidoğan ile ilgili sorunlar ile beslenmeyle ilişkili hastalıklardan, inme gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara kaydığını, dünyada olduğu gibi ülkemizde de inmenin sakatlığa sebebiyet veren bulaşıcı olmayan hastalık grubunda ikinci sıklıkla yer aldığını saptamıştır. Yine aynı rapora göre 2019 yılı için 15 yaş ve üzeri bireylerin inme insidansı %0,8 olarak bildirilmiştir (36). 2002 yılından bu yana ise inme oranlarında 2019 yılı için %73,8'lik bir artış olduğu görülmektedir (36).

2.3. Serebral Kan Akımı ve İnme Patofizyolojisi

Serebral dokuda enerji metabolizması için gerekli olan substratların depolanması minimum düzeyde olduğundan, beynin fonksiyonel ve yapısal bütünlüğü kandan sürekli olarak oksijen ve glikoz sağlanmasına bağlıdır (37). Serebrovasküler sistem beyne, normal serebral fonksiyonun sürdürülebilmesi için gerekli miktarda oksijen ve glikoz içeren zengin bir kan akışı sağlar. Beyin dokusu toplam vücut ağırlığının sadece yaklaşık %2 ila %2,5'ine katkıda bulunsa da, toplam kan akımının yaklaşık %20'sini ve toplam oksijen kaynağının %25'ini almaktadır (38). Eğer bu sunumda herhangi bir mekanizmayla

(trombotik, embolik veya azalmış perfüzyon basıncı/artmış kan viskozitesi sonucunda hipoperfüzyon) serebrovasküler kan akışının azalmasıyla sonuçlanan bir aksaklık oluşursa, beynin enerji kaynaklarının yetersizliğine bağlı bir dizi patofizyolojik kaskad sonucu iskemik inme tablosu oluşur (37). Bu noktada iskemik inmenin klinik yansımalarını anlayabilmek adına, serebrovasküler anatomiye de bilmek önemlidir. Serebral kan akımı, anterior bölgede karotid sistem, posterior bölgede ise vertebrobaziller sistem (Willis poligonu) tarafından yönetilir (39) (Tablo 2).

Tablo 2. Serebral vasküler sistem anatomisi

Karotid Sistem (Beyin dokusunun yaklaşık %80'inin perfüzyonu bu sistemden sağlanır) (37).

İnternal Karotid Arter: Boyun bölgesinde ana karotid arterin verdiği iki daldan biridir. İlk dalı, optik siniri ve retinayı besleyen oftalmik arterdir. Temporal kemik içindeki karotid kanaldan geçip kranyum boşluğuna girer. Seyri boyunca 4 parçaya incelenir:

- **Servikal parça:** Ana karotid arterden karotid kanala girişine kadar olan kısım.
- **Petröz parça:** Orta kulak ön tarafını besler.
- **Kavernöz parça:** Hipofiz, trigeminale ganglion, kranial fossanın tabanı, oftalmik arter, optik sinir, retina, etmoid ve frontal sinüsleri besler.
- **Supraklinoid parça:** 2 arterden meydana gelir;
 - ✓ *Anterior koroidal arter:* Optik trakt, koroid pleksus, serebral pedinkül, lateral genikulat cisim, internal kapsülün arka kısmının 2/3'ü, hipokampus, kaudat çekirdeğin kuyruğu, amigdalyı besler.
 - ✓ *Posterior komünikan arter:* Talamus, subtalamus, internal kapsül, mamiller cisimler, optik kiazmayı besler.

İnternal karotid arter beyin yüzeyine optik kiazmanın lateralinden çıkar ve iki son dalına burada ayrılır:

- ✓ **Anterior serebral arter (ACA):** Anterior komünikan arter ile optik kiazma ve hipotalamusu besler. Heubner'in rekürren arteri ile globus pallidus, rostral putamen, orbitofrontal korteks arkası, kaudat nükleusun baş kısmı, internal kapsül ön kısmını; diğer dalları ile frontal lobun orbital ve medial kısımlarını, singulat girus, parasantral lobül, korpus kallozum, parietal lobda preküneal girusu kanlandırır. Serebral hemisferlerin bazal ve medial yönlerini besler ve parietal

Tablo 2 (devam). Serebral vasküler sistem anatomisi

lobun ön üçte ikisine kadar uzanır.

- ✓ **Orta serebral arter (MCA):** Kaudat nükleus, putamen, internal kapsül, globus pallidus ve talamusun majör bölümlerini, insula, frontal lob ön yüzünü, parietal lob arka kısmını ve temporal lobu kanlandırır. Lentikülostriat dalları putamenleri, iç kapsülün ön kolunun bir kısmını, lentiform çekirdeği ve dış kapsülü besler. Orta serebral arterin ana kortikal dalları, frontal lobun ön kısmından posterolateral oksipital loba kadar serebral korteksin lateral yüzeylerini besler.

Vertebrobaziller Sistem

Vertebral arter: Subklavyen arterden çoğunlukla trunkus tiroservikalis'in kenarından nadiren ise arkus aortadan dallanır. Her iki vertebral arter, ponsun ön tarafının üstünde orta hattaki baziller sulkusun kaudal tarafında bir araya gelerek baziller arteri meydana getirirler.

Bu birleşimden evvel vertebral arterin ayrıldığı arterler;

- ✓ **Posterior spinal arter:** Medulla ve spinal kord arka tarafını kanlandırır.
- ✓ **Anterior spinal arter:** Medullanın piramitleri ve spinal kordun 2/3 ön kısmını kanlandırır.
- ✓ **Posterior inferior serebellar arter (PICA):** Medullanın dorsolateral tarafını, serebellum alt tarafını, 4. ventrikülün koroid pleksus ve serebellar nükleusları kanlandırır.

Baziller arter (BA): Ponsun ventral tarafında kaudalden başlar ve rostral uçta ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri meydana getirir.

Baziller arterin dalları, kaudalden rostrale doğru olmak üzere;

- ✓ **Anterior inferior serebellar arter (AICA):** Serebellum ön ve alt kısmını kanlandırır.
- ✓ **Oditer dallar:** 7. ve 8. kranial sinirler ile iç kulağı kanlandırır.
- ✓ **Pontin dallar:** Ponsu kanlandırır.
- ✓ **Superior serebellar arter (SCA):** Serebellumun üst ve orta pedinkülünü, pineal bezi kanlandırır.
- ✓ **Posterior serebral arter (PCA):** Baziller arterin sonlandığı noktadan çıkar, kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun alt-iç kısmı, parietal lobun üst kısmını kanlandırır. Diğer dalları ile talamus lateral ve medial kısmını, 3. ventriküler koroid pleksus ve orta beyini kanlandırır.

Serebral kan akımı, 100 gram beyin dokusuna karşılık gereken kan miktarıdır ve normal serebral kan akımı dakikada 40 ila 60 ml'dir (37). Serebral kan akımı 100 gr beyin dokusu için dakikada 15 ila 18 ml altına düştüğünde, etkilenen hücrelerde bir enerji açığına yol açar. Sonuç, enerji açığının derecesine ve süresine bağlı olarak hücrelerde fonksiyonel ve hatta yapısal hasardır (37, 40). Nöronal membran bütünlüğü ve işlevi bozulmadan kalsa da beyin elektriksel aktivitesini kaybederek elektriksel olarak "sessiz" hale gelir (37).

Bugün, inme patofizyolojisine ilişkin anlayışımız, lokal kan dolaşımındaki ilk bozulmanın ani etkilerinin çok ötesine uzanmaktadır (40). Serebral kan akımı dakikada 20 ila 25 ml'nin altına düştüğünde nöronal hücrelerin hayatta kalma yeteneği, kan akımındaki azalmanın hem büyüklüğüne hem de süresine bağlıdır. İskemik inmede oklüzyon süresi nöronal hayatta kalmada kritik bir rol oynar. 100 gr beyin dokusu için 5-10 ml/dk'lık bir serebral kan akımı, sadece 1 saatten daha kısa bir süre için tolere edilebilirken, 10-15 ml/dk'lık akımlar 2-3 saat hücre ölümü oluşturmayabilir. Ek olarak, hücre ölümünün meydana gelme hızı, nöronların bölgesel özelliklerine bağlıdır: bazı nöronlar, diğer hücreler için öldürücü olan bir süre boyunca aynı azalmayı tolere edebilir; örneğin beyaz madde, perfüzyon bozukluğuna gri maddeden daha toleranslıdır (41).

Beynin oksijen ve glikoz için çok yüksek bir talebi olduğundan, damar tıkanıklığından etkilenen bölgelerdeki dolaşımın bozulması, substratların dakikalar içinde tükenmesine ve potansiyel toksik metabolitler birikmesine neden olur (40). İnmenin patofizyolojisi karmaşıktır ve enerji yetersizliği; hücre iyonu homeostazının kaybı, asidoz, hücre içi kalsiyum seviyelerinde artış, eksitotoksisite, serbest radikallerin oluşumuna bağlı toksisite, araşidonik asit ürünlerinin oluşumu, sitokin aracılı sitotoksisite, kompleman aktivasyonu, kan-beyin bariyerinde bozulma, glial hücrelerin aktivasyonu ve lökositlerin infiltrasyonu gibi pek çok kompleks mekanizmayı tetikler (42). Bunlar, ciddi şekilde etkilenen iskemik çekirdek bölgelerinde meydana gelen, iskemik nekroza yol açabilen birbiriyle ilişkili ve koordineli olaylardır. Serebral iskemiden birkaç dakika sonra, en dramatik kan akışı düşüşüne maruz kalan beyin dokusunun çekirdeği ölümcül şekilde yaralanır ve ardından nekrotik hücre ölümüne uğrar. Bu nekrotik çekirdek, kan akışının azalmasıyla işlevsel olarak sessiz hale getirilen, ancak metabolik olarak aktif kalan, daha az ciddi şekilde etkilenen ve kollateral damarlardan zayıf bir kan akışıyla korunan bir doku bölgesi (penumbra) ile çevrilidir. İskemik penumbra olarak bilinen enfarktüs çekirdeğini çevreleyen bu bölge, iskeminin ilk evrelerinde toplam lezyon hacminin yarısı kadarını oluşturur ve inme sonrası tedavi yoluyla kurtarma olanağının bulunduğu bölgeyi temsil

eder (43). Daha az şiddetli iskemi, fokal iskemik enfarktüsün penumbra bölgesinde meydana geldiği gibi, daha yavaş gelişir ve spesifik genlerin aktivasyonuna bağlıdır ve nihayetinde apoptoz ile sonuçlanabilir (44-46). Nekrozun aksine, apoptoz, nispeten düzenli bir enerji bağımlı programlanmış hücre ölümü süreci gibi görünmektedir. Apoptoza uğrayan hücreler, komşu hücrelere verilen hasarı ve bozulmayı en aza indirecek şekilde organize bir şekilde içeriden parçalanır. Penumbradaki apoptoz, inmenin başlangıcından itibaren dakikalar içerisinde gelişmeye başlayan nekroza farklı olarak, saatler ve günler sonrasında geliştiğinden, inme başlangıcından sonraki potansiyel kurtarılabilir alan penumbra olarak atfedilmektedir (47).

2.4. İnme Sınıflandırması

İnme, altta yatan sebeplerinin ve sorumlularının çok çeşitli olabildiği kompleks ve heterojen bir hastalıktır. Bu nedenle inmenin patolojik sürece göre tanımlanması ve sınıflandırılması çok önemlidir ve farklı amaçlara hizmet eder. Günlük pratikte, terapötik karar vermede hastaları sınıflandırmak için, araştırma çalışmalarında hastaların özelliklerini tanımlamak için ve genetik ile epidemiyolojik çalışmalarda hastaları gruplandırmak veya fenotipleme için kullanılabilir (48). En genel haliyle inme, iskemik ve hemorajik inmeler olarak iki ana gruba ayrılırken, hemorajik inmeler de kendi içinde intraserebral hemorajiler ve subaraknoidal hemorajiler olarak iki gruba ayrılır. Bu klasifikasyonda en büyük yeri kaplayan iskemik inmelerin sınıflandırılmasında, 40 yılı aşkın sürede pek çok sistem geliştirilmiştir (49-54); ancak günümüzde en sık kullanılan sınıflama 1990'lı yılların başlarında geliştirilmiş olan, vasküler risk faktörlerini, erken/geç dönem rekürensleri ve sürviyi içine alan TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflaması olarak bilinen sınıflandırmadır (Tablo 3) (55-59).

Tablo 3. Akut iskemik inmede TOAST sınıflaması

İnme alt tipi (%)	Nedeni
Büyük damar aterotrombozu (%20)	Beynin büyük kan damarlarındaki aterosklerotik plaklar iskemi ve enfarktüse yol açar. En sık karotis bifurkasyonunda, vertebral arterlerin başlangıç bölgelerinde ve baziller arterde görülür (57).
Küçük penetran arter trombozu	Beyindeki bir veya daha fazla damar

Tablo 3 (devam). Akut iskemik inmede TOAST sınıflaması

(Laküner enfarkt) (%25)	etkilenir (mikro ateromatozis). En sık yerleştiği bölgeler bazal gangliyonlar, pons, talamus ve internal kapsülün arka bacağıdır. HT en önemli risk faktörüdür ve laküner enfarktlara %80 oranında eşlik eder. Tanıda nöroradyolojik olarak 15 mm'den küçük, derin enfarktların görülmesi tipiktir (58).
Kardiyoembolik inme (%15)	AF en önemli risk faktörü olmakla birlikte akut miyokart enfarktüsü, romatizmal kalp hastalığı, enfektif endokardit, dilate kardiyomiyopati, kalp kapağı varlığı da kardiyoembolik inme riskini arttıran diğer faktörlerdir (59).
Kriptojenik inme (%5-10)	Nedeni bilinmeyen inmelerin görüldüğü alt tiptir.
Diğer nedenlerle ilişkili inme (%20-25)	Yasadışı madde kullanımı vb. gibi nedenlerle ilişkili inmelerdir.

AF: atriyal fibrilasyon, HT: hipertansiyon

İskemik inme hastalarında altta yatan etioloji ve patolojiyi göstermede NSE ve H-FABP düzeylerinin biyobelirteç olarak performansını değerlendiren çalışmalar da bildirilmiştir; bu bağlamda Park ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada H-FABP yüksekliği, aterotrombotik ve kardiyoembolik etiolojiyi göstermede laküner enfarktlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken (60), NSE için Brouns ve arkadaşları (61) ile Mongardon ve arkadaşlarının (62) yaptıkları iki ayrı çalışmada NSE yüksekliğinin inme etiolojisini ve lokasyonunu öngörmeye başarısız bulunduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bu etiyojik sınıflandırma alt gruplarında inme riski oluşturan faktörleri tanımlamada daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (63).

2.5. İnmede Risk Faktörleri

Henüz iskemik inmede TOAST sınıflandırmasındaki 5 alt gruba yönelik risk faktörleri ile ilişkili yeterli kanıt ortaya konamamış olsa da, iskemik inmedeki risk

faktörleri profili süregelen çalışmalarla net olarak rapor edilmiş durumdadır (25, 52, 64) (Tablo 4).

Tablo 4. İskemik inmede risk faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Irk• Yaş• Cinsiyet• Aile öyküsü
Değiştirilebilir Risk Faktörleri
✓ İlişkisi kesin olarak ortaya konmuş faktörler
<ul style="list-style-type: none">i. Hipertansiyonii. Diyabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransıiii. Kardiyovasküler hastalıklar, atriyal fibrilasyoniv. Hiperlipidemiv. Sigaravi. Asemptomatik karotis stenozuvii. Fiziksel inaktiviteviii. Obezite, diyet ve beslenme alışkanlıklarıix. Postmenapozal hormon tedavisix. Orak hücreli anemi
✓ İlişkisi kesin olarak kanıtlanamamış faktörler
<ul style="list-style-type: none">i. Alkol kullanımıii. Metabolik sendromiii. Hiperhomosisteinemiiv. İlaç kullanımı ve bağımlılığıv. Oral kontraseptif kullanımıvi. Hiperkoagülabilitévii. Enfeksiyonviii. Enflamasyonix. Migrenx. Yüksek lipoprotein seviyelerixi. Uyku apne sendromu

Literatüre baktığımızda akut iskemik inme hastalarında serum biyobelirteçleriyle risk faktörlerinin hastalık üzerine etkilerinin ilişkisini araştıran çok az çalışma ile karşılaşmaktadır. Hindistan'dan bildirilen bir çalışmada, HT'si olan, sigara kullanan ve erkek cinsiyet grubundaki hastalarda akut iskemik inme riskinin arttığı, HT ve DM'nin yaşlı inme grubunda anlamlı yüksek olduğu, yaşlı inme grubunda prognozun kötü olduğu

ve NSE düzeylerindeki yüksekliğin inme hastalarında kötü prognostik gösterge olduğu üzerinden dolaylı bir ilişki kurulmuştur (65). Başka bir çalışmada, serebral iskeminin iyi bilinen risk faktörlerinden uyku apne sendromu hastaları, hafif ve ciddi uyku apnesi olan iki gruba randomize edilmiş ve gruplar arası NSE değerleriyle serebral iskemik hasar tespit edilmeye çalışılmıştır. Ancak serum NSE düzeylerinin uyku apne sendromu hastalarında iskemik hasar varlığını tespit etmede başarısız bulunduğu bildirilmiştir (66). NSE değerleri ve HT ilişkisi açısından bakıldığında yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, iskemik inme geçiren hastalarda artan serum NSE seviyeleri ile, artan sakatlık ve nörolojik disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (67). Başka bir çalışmada ise, NSE değerlerinin iskemik inme hastalarında prognostik açıdan bağımsız bir risk faktörü olduğu ancak HT varlığından NSE düzeylerinin etkilenmediği vurgulanmıştır (68). Yine başka bir çalışmada iskemik inme geçiren hastalarda normoglisemik ve hiperglisemik gruplar arasında NSE değerleri karşılaştırıldığında, hiperglisemik grupta serum NSE düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir; bu durumda NSE değerleri ile iskemik inme risk faktörlerinden DM varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir sonucuna varılmıştır (69). H-FABP ve DM ile ilişkili olarak ise, stabil koroner arter hastalığı (KAH) olgularından oluşan çalışmada hastalar normal glisemik olgular, prediyabetikler ve DM olguları olarak 3 gruba randomize edildiğinde, prediyabetik grup ve DM grubundaki hastalarda H-FABP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (70). İskemik inme hastalarında kanıtlanmış risk faktörleriyle NSE ve H-FABP düzeylerinin arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar, gelecekte iskemik inmelerin önlenmesi stratejilerinde yüksek riskli olguları belirlemek adına tarama testi olarak bu biyobelirteçlerin kullanımını gündeme getirebilir.

2.6. İnme ve Tanısal Stratejiler

İskemik inme, akut vasküler bir hadise olduğundan inme taklitçilerinden hızlıca ayırt edilip doğru şekilde tanısının konması gereken bir hastalık grubudur, çünkü reperfüzyon stratejilerinden uzak kalınan her an, boşa geçen zamandır ve hasta prognozunu kötüleştirir. Bu bağlamda modern tıptaki gelişmeler ışığında, iskemik inme hastalarında hızlı tanı stratejileri geliştirilmeye çalışılmakta ve bu amaç için skorlama sistemleri (71, 72), nörogörüntülemeler (73) ve tanısal ve prognostik algoritmalarda yer bulabilmeleri ümidiyle çeşitli biyobelirteçler (9, 74) kullanılmaktadır.

AHA/ASA önerileri doğrultusunda iskemik inme ile ilişkili tanısal süreçler, hastane öncesi dönemden başlamalıdır; bu bağlamda dernekler ve kurullar aracılığıyla, hem

halktan kurtarıcılarının hastane öncesi dönemde iskemik inmeden şüphe etmesini sağlayarak sağlık sistemlerini erken aktive edebilmeleri, hem de yardımcı sağlık personellerinin bu hastaların trombolitik ve endovasküler tedaviye hızlıca ulaşabilmeleri açısından inme merkezlerine öncelikli nakli konusunda hassasiyetlerinin ve farkındalıklarının artırılması hususunda gerekli önlemlerin alınması ve yeterli eğitimlerin verilmesi önerilmektedir (75).

Şüpheli iskemik inme hastalarının hastane öncesi dönemde erken tanınmalarını sağlamak amacıyla valide ve standardize edilmiş birden fazla skorlama sistemi geliştirilmiştir; bunlardan en bilineni, en basit ve uygulanabilir olması nedeniyle Yüz Kol Konuşma Testi (FAST) skorlamasıdır (Tablo 5) (75, 76). Ancak posterior sistem ilişkili inmeleri atlayabilmesi ve inme taklitçilerini yeterince ayırt edememesi (71, 76) nedeniyle farklı tanı araçlarının kullanılması da gündeme gelmiştir. 2016'da yapılan sistematik bir incelemede FAST, Acil Serviste İnme Tanıma (ROSIER), Los Angeles Hastane Öncesi İnme Ölçeği (LAPSS), Melbourne Ambulans İnme Ölçeği (MASS), Ontario Hastane Öncesi İnme Taraması Ölçeği (OPSS), Medic Hastane Öncesi İnme Değerlendirme Ölçeği (MedPACS) ve Cincinnati Hastane Öncesi İnme Ölçeği (CPSS) olmak üzere yedi farklı tanısal skorlamanın performansı değerlendirilmiş; hangi skalanın seçileceği konusunda sensitivite ve spesifisite değerlerinin birbirlerine yakın olmaları nedeniyle skorların birbirine üstünlükleri bulunmadığından, güçlü bir tavsiyede bulunamayacakları sonucuna varmışlardır (72).

Tablo 5. İskemik inme şüphesi olan hastalarda Yüz Kol Konuşma Testi (FAST) skalası

Face (yüz)	Kişiden gülümsemesini isteyin. Yüzün bir tarafı sarkıyor mu?
Arm (kol)	Kişiden iki kolunu da kaldırmasını isteyin. Bir kol aşağı doğru mu kayıyor?
Speech (konuşma)	Kişiden basit bir cümleyi tekrarlamasını isteyin. Konuşmada gariplik/bulanıklık var mı?
Time (zaman)	Bu belirtilerden herhangi birini görürseniz hemen bir ambulans çağırın.

>1 bulgu (yüz, kol ve konuşma) varlığında olasılık oranı (likelihood ratio [LR]): 5,5 (%95 GA ile 3,3-9,1) iken, üçünün de olmaması olasılığı azaltır; 0 bulgu varlığında LR:0,39 (%95 GA ile 0,25-0,61) olarak bildirilmiştir.

Şu an için iskemik inmede kesin tanıyı koydurmada ve tedavi süreçlerini yönetmede en kesin bilgiler veren tanısal araçlar nörogörüntüleme yöntemleridir. İnme şüphesi ile başvuran hastada ilk olarak ve ivedilikle yapılması gereken kontrastsız beyin

BT aracılığıyla hemorajik inme veya büyük damar oklüzyonlarını dışlamak ve trombolitik terapi uygulanabilir hastalarda kapı iğne zamanında gecikmelere yol açmamak üzerindedir. Ancak son yıllarda trombolitik tedavi ve endovasküler tedavilerin uygulanabildiği kısa zaman penceresini genişletmek amacıyla, geç zaman aralığında başvuran hastalarda dahi risk altındaki beyin dokusunun canlılığını ve kurtarılabilirliğini değerlendirmek amacıyla konvansiyonel zaman pencerelerinin dışında akut inme tedavisi için nöroradyolojiye dayalı hasta seçiminin yapılabilmesi temelli randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır (73, 77, 78). Bu bağlamda DWI-MR, DWI FLAIR, perfüzyon MR, perfüzyon BT ve BT anjiyografi gibi yöntemler tedaviyi yönlendirme hususunda iskemik inme hastalarında bireysel tanı algoritmalarının içine dahil olmuş durumdadır (79-84).

2.7. İnme Tanısı ve Klinik Uygulamalarda Biyobelirteçlerin Rolü

Akut iskemik inme hastalarında klinik uygulamalarda faydalı olabilmeleri ve güncel klinik ve nöroradyolojik tanısal süreçleri değiştirerek rutin algoritmaların bir parçası haline gelebilmeleri için, kullanılacak olan biyobelirteçlerin klinik, epidemiyolojik, prognostik olarak klinisyenlerin aradıkları şu sorulara yanıt verebiliyor olmaları gerekmektedir (85, 86):

1. İnme riskini tahmin edebiliyor mu?
2. Akut iskemik inmeyi hemorajik inmeden ve inme taklitçilerinden ayırt edebiliyor mu?
3. İnmede görülen patofizyolojik mekanizmalara ışık tutabiliyor mu?
4. İnme gelişimini, re-enfarktları, enfarkt volümlerini, fonksiyonel sonlanımları öngörerek hasta takibini sağlıyor mu?
5. Kötü sonlanımları tahmin etmede başarılı mı?
6. Komplikasyonların tahmini ve izleminde rol alabilir mi?
7. Klinik araştırmalar, tedavi protokolleri ve ilaç geliştirme süreçlerine katkı sağlayabilir mi?

İNME patofizyolojisinin karmaşıklığı ve heterojenliği ile cevaplanması gereken klinik ve araştırma sorularının çeşitliliği göz önüne alındığında, tek bir biyobelirtecin bize aradığımız tüm cevapları veremeyeceğini öngörmek zor değildir (87). Bu bağlamda literatürde inme hastalarında yukarıda bahsi geçen sorulara yanıt olması ümidiyle onlarca serum biyobelirteci araştırma konusu olmuştur (Tablo 6) (88-90).

Tablo 6. İskemik inme hastalarında sıklıkla araştırılan serum biyobelirteçleri

S100B	Glial hücrelerde kalsiyum bağlayıcı protein olarak görev yapar. İnme hastalarında trombolitik tedavi sonrası hemorajik transformasyon, prognoz, enfarkt veya hematoma volümü tahmininde kullanılabilir. Glial hücrelerle ilişkili protein biyobelirteçler grubunda yer alır.
GFAP	Astrositler için biyobelirteç olarak kullanılan ara filaman proteindir. İskemik ve hemorajik inme ayırımında kullanılabilir de, sonuçların ve yöntemlerin standardizasyonunun sağlanamadığı koşullar nedeniyle farklı sonuçlar bildirilmiştir.
NSE	Nöronal glikolitik enzim olarak santral sinir sistemine özgü bir biyobelirteçtir. Nöronal hücrelerle ilişkili protein biyobelirteçler grubunda yer alır. Enfarkt hacmini tahmin etmede kullanılabilir, ancak sonuçlar test tekniği ve biyolojik varyasyonlar nedeniyle tutarsızlık göstermektedir. NSE değerleri eritrositlerden etkilendiği için, kan numunesi alımı esnasında hemolizden kaçınılması önerilmektedir.
NMDA-R-Ab	NMDA reseptörüne karşı oluşan antikorlardır. Serebral iskemide düzeyleri nörotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. Hem TIA hem iskemik inme hastalarında düzeylerinin yükseldiğini, inmede yüksek seviyelerin enfarkt volümleri ve inme şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır.
MBP	Miyelin kılıf proteindir. İnmenin erken teşhisi için faydalı olabileceği bildirilmiştir ancak literatürde çok az validasyon çalışması vardır, bu nedenle sonuçlar çeşitlidir.
CRP	Akut faz reaktanı olarak görev yapan CRP; yüksek saptandığında artan inme riski, tekrarlayan inme, enfarkt hacmi, inme şiddeti ve uzun vadeli sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. İnmenin erken evrelerinde fonksiyonel sonuçlar için prognostik bir faktör olarak kullanılabilir. Yüksek CRP seviyeleri ile rekürens ve sonlanımlar ile ilişki bulunamayan çalışmalar da bildirilmiştir. CRP, inme sonrası bir komplikasyon olarak enfeksiyonların gelişimi açısından bağımsız

	<p>risk faktörüdür. Ölçüm için en uygun zaman aralığı semptomların başlangıcından itibaren 24-48 saattir. Düzeyler yaş, cinsiyet, etnik farklılıklardan etkilenmezken, egzersiz, sigara, obezite, alkol ve ilaçlar sonuçları etkileyebilir.</p>
VCAM-1	<p>İnme kaynaklı enflamasyonda önemli bir olay olan lökositlerin bağlanmasına ve transendotelyal göçüne aracılık edebilen adezyon molekülleridir. Ekspresyonlarının enflamatuvar koşullar altında indüklendiği gösterilmiştir. Hem plazma serumunda hem BOS'ta ölçülebilir. Henüz çalışmalar arasında ortak sonuçlar elde edilememiş olsa da inme şiddeti, tekrarlayan inme ve kötü sonuçların yararlı göstergeleri olabileceği bildirilmiştir.</p>
MMP-9	<p>Proteolitik enzim ailesine mensup, enflamatuvar yanıt olarak astrositlerden ve mikroglialardan salınan bir enzimdir. Artan MMP-9, kan beyin bariyeri bozulması ile ilişkili olduğu gibi, hemorajik transformasyonu (doku plazminojen aktivatörlerinin (t-PA) MMP-9'u doğrudan aktive ettiği gösterilmiştir) ve vazojenik ödem oluşumunu tahmin etmede de yararlı bir biyobelirteçtir. Plazma seviyeleri enfarktüs hacmi, inme şiddeti ve prognoz ile ilişkilidir.</p>
D-dimer	<p>Fibrin polimerlerinin plazmin enzimi tarafından fibrinoliz yoluyla parçalanması sonucu oluşan yüksek molekül ağırlıklı fibrin yıkım ürünleridir. Hem iskemik hem de hemorajik inmelerin prognostik bir biyobelirteci olarak, tekrarlayan inme ve inme progresyonu riskini belirlemede kullanımı önerilmiştir. Plazma seviyeleri, inme alt tipleri ve enfarktüs hacmi ile de ilişkili bulunmuştur. Düşük D-dimer seviyeleri ise erken iyileşme ile ilişkilidir.</p>
von Willebrand faktör	<p>F8'i stabilize eden, trombosit adezyonu ve agregasyonunda kritik rol oynayan bir glikoproteindir. İskemik inmede hemostatik biyobelirteçler grubunda yer alır. Yüksek seviyelerinin artan inme riski ile ilişkilendirildiği çalışmalar bildirilmiştir. Bazı sonuçlar ise düzeylerinin inme alt tipini öngörmeye faydalı olabileceğini göstermektedir.</p>
PARK7	<p>RNA bağlayıcı protein olarak tanımlanır. Santral sinir sistemine özgü olmadığından kullanımı sınırlıdır. Otopsi sonuçlarında, sağlıklı</p>

	bireylerde BOS seviyeleri ölçülemezken, inme olgularında pozitif BOS seviyeleri saptanması nedeniyle biyobelirteç olarak kullanılabilirliği gündeme gelmiştir. Validasyon gerektiren sonuçlar olsa da inmenin 3 saati içinde arttığını, diğer inme biyobelirteçleri ile kıyaslandığında daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle iskemik inme olgularını ayırt etmede kullanılabileceği gösterilmiştir.
NDKA	PARK7 ile beraber kullanımı söz konusudur ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.
H-FABP	Hücre içi yağ asidi metabolizmasını düzenleyen ve yağ asitlerinin taşınmasında görev alan sitozolik proteinlerdir. Nöronal hücrelerle ilişkili protein biyobelirteçler grubunda yer alır. İnmenin erken teşhisinde ve diğer belirteçlerle kombine kullanımda inme prognozunda potansiyel faydaları gösterilmiştir. Sonuçları etkileyebilecek değişkenler hakkında bilgiler sınırlı olmakla birlikte, yaş, böbrek fonksiyonları, beden kitle indeksi ve cinsiyet gibi faktörlerin düzeyleri etkileyebileceği gösterilmiştir.
DNA profili	Plazmada ölçülen dolaşımdaki DNA seviyeleri, inme de dahil olmak üzere çeşitli patolojik koşullara yanıt olarak artar. Plazma DNA konsantrasyonu, iskemik ve hemorajik inme başlangıcından sonraki 3 saat içinde yükselir ve prognozu kötü olanlarda daha yüksek düzeylere sahiptir. DNA seviyesi aynı zamanda hemorajik inmelerdeki hematoma hacmiyle de ilişkili bulunmuştur. DNA ve S100B düzeylerinin kombinasyonunun kullanımı, iskemik ve hemorajik inmelerin tanısında biyomarker paneli olarak önerilmiştir.

CRP: C-reaktif protein, DNA: Deoksiribo nükleik asit, F8: Faktör 8, GFAB: Glial fibriller asidik protein, H-FABP: kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, NDKA: nükleozid difosfat kinaz A, NMDA-R-Ab: N-metil-D-aspartik asit reseptör antikoru, NSE: nöron spesifik enolaz, MBP: Miyelin bazik proteini, MMP-9: Matriks metallopeptidaz 9, PARK7: DJ-1 veya Parkinson ile ilişkili deglukaz proteini, RNA: Ribo nükleik asit, S100B: S100 kalsiyum bağlayıcı protein B, TIA: geçici iskemik atak, t-PA: doku plazminojen aktivatörü, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü 1.

2.7.1. Bir biyobelirteç olarak yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP)

Hücrelerdeki yağ asidi taşıma ve transportu, hücresel fonksiyonun birçok yönünü etkileyen karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Yağ asitleri, gen ekspresyonunu, büyüme ve hayatta kalma yollarını, enflamatuvar ve metabolik tepkileri modüle etmek için enzimatik

ve transkripsiyonel ağlar aracılığıyla hareket ederek hem bir enerji kaynağı hem de metabolik düzenleme için sinyal molekülleri olarak işlev görür. Yağ asitleri hidrofobik moleküller olmaları nedeniyle hücre içi ve dışı ortamlarda serbest olarak taşınmadığından, plazmada albüminlere bağlanarak (91), hücre içi sitoplazmik ortamda ise FABP'ler aracılığıyla yüksek afiniteyle ve geri dönüşümlü olarak lipit şaperonları halinde taşınırlar (92). Ayrıca FABP'ler hücrelerdeki lipit yanıtlarını koordine eden, metabolik ve inflamatuvar yollarla güçlü bir şekilde bağlantılı olan ve sitozolik retinol bağlayıcı proteinleri de içine alan çeşitli alt tipleriyle geniş bir molekül grubudur (92, 93). Yine de tam biyolojik işlevleri ve etki mekanizmaları hakkında araştırmalar devam etmektedir (94).

Özellikle kalp ve karaciğer gibi aktif yağ asidi metabolizmasına sahip dokularda bol miktarda eksprese edilen FABP'ler, lipokalin ailesine mensup ve yaklaşık 14-15 kDa boyutlarında küçük sitoplazmik proteinlerdir (95). FABP'lerin 1972 yılındaki ilk keşfinden bu yana (96), baskın bulunduğu veya ilk olarak tanımlandığı doku ve organa göre isimlendirilmiş olan çok sayıda alt tipi tanımlanmıştır (Tablo 7) (95, 97). Karaciğer, bağırsak, kalp, yağ dokusu, epidermis, ileum, beyin, miyelin kılıf, plasenta ve testis dahil olmak üzere vücudun neredeyse tüm organ ve dokularında eksprese edilirler (95). Bununla birlikte, hiçbir FABP belirli bir doku veya hücre tipine özel olmadığından ve çoğu doku birkaç FABP izoformunu birden ifade ettiğinden, bu sınıflandırmanın bazı otörler tarafından biraz yanıltıcı olduğu da düşünülmektedir; örneğin L-FABP sadece karaciğerde değil aynı zamanda bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer ve mideden eksprese edilmektedir (95). FABP'lerin dokuya özgü ekspresyonunun ve fonksiyonunun düzenlenmesi tam olarak anlaşılammış olsa da, farklı izoformlar benzersiz ekspresyon paternleri sergiler ve buldukları doku veya organlar için lipit metabolize etme kapasitesini yansıtır olduğu düşünülmektedir (97).

Tablo 7. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) ailesi ve izoformları

Gen adı	Genel adı	Alternatif adı	Ekspresyon ^a	Kromozom
FABP1	karaciğer tipi FABP	L-FABP, hepatik FABP, z protein, hem-bağlayıcı protein	karaciğer, bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer, mide	2p11
FABP2	intestinal FABP	I-FABP, gut tipi FABP (gFABP)	bağırsak, karaciğer	4q28–q31

Tablo 7 (devam). Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) ailesi ve izoformları

FABP3	kalp tipi FABP	H-FABP, O-FABP, meme kaynaklı büyüme inhibitörü (MDGI)	kalp, iskelet kası, beyin, böbrek, akciğer, mide, testis, adrenal bez, meme, plasenta, over, kahverengi yağ doku	1p33–p31
FABP4	adiposit tipi FABP	A-FABP aP2	adipositler, makrofajlar, dendritik hücreler, iskelet kası lifleri	8q21
FABP5	epidermal FABP	E-FABP, keratinosit tipi FABP (KFABP), psöriyazis ilişkili FABP (PA-FABP)	deri, dil, adipositler, makrofajlar, dendritik hücreler, meme, beyin, mide, bağırsak, böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, iskelet kası, testis, retina, lens, dalak, plasenta	8q21.13
FABP6	ileal FABP	II-FABP, ileal lipit bağlayıcı protein (ILLBP), intestinal safra asidi bağlayıcı protein (I-BABP), gastropin	ileum, over, adrenal bez, mide	5q23–q35
FABP7	beyin tipi FABP	B-FABP, beyin yağ asidi bağlayıcı protein (BLBP), MRG	beyin, santral sinir sistemi, glial hücreler, retina, meme	6q22–q23
FABP8	miyelin tipi FABP	M-FABP, periferik miyelin protein-2 (PMP2)	periferik sinir sistemi, schwann hücreleri	8q21.3–q22.1
FABP9	testis tipi FABP	T-FABP, testis lipit bağlayıcı protein (TLBP), PERF, PERF 15	testis, tükürük bezi, meme	8q21.13
FABP12	-	-	Retinoblastom hücresi ^b , retina (gangliyon ve iç nükleer tabaka hücreleri) ^c , testis germ hücreleri ^c , serebral korteks ^c , böbrek ^c , epididim ^c	8q21.13

aP2: adiposit P2, FABP: yağ asidi bağlayıcı protein, A-FABP: adiposit tipi FABP, B-FABP: beyin tipi FABP, E-FABP: epidermal FABP, H-FABP: kalp tipi FABP, I-BABP: intestinal safra asidi bağlayıcı protein, II-FABP: intestinal tip FABP, ILLBP: ileal lipit bağlayıcı protein, KFABP: keratinosit tipi FABP, L-FABP: karaciğer tipi FABP, M-FABP: miyelin tip FABP, MDGI: meme kaynaklı büyüme inhibitörü, MRG: MDGI-ilişkili gen, PA-FABP: psöriyazis ilişkili FABP, PERF, PERF15: testiküler germ hücresine özgü yağ asidi bağlayıcı protein, PMP2: periferik miyelin protein-2, T-FABP, TLBP: testis lipit bağlayıcı protein.

^a: Ekspresyon edildiği doku/organlar verilirken, en çok ekspresyonun olduğu bölgeden en azına doğru sıralama yapılmıştır.

^b: İnsanlarda gösterilmiştir.

^c: Kemirgenlerde gösterilmiştir.

FABP'ler, yağ asitlerinin lipit biyosentezi, depolanması veya parçalanması için önemli substratlar olarak görev yaptığı hepatositler, adipositler, kardiyak miyositler gibi hücrelerde, çözünen haldeki sitozolik proteinlerin tümünün %1 ila %5'ini oluşturur (98). Bu miktarlar, lipitlerin söz konusu hücrelere akışını takiben belli dönemlerde daha da artabilir. Örneğin DM varlığı, ya da kas iskelet hücrelerinde yağdan zengin beslenmeyi takiben hücresel düzeyde artan yağ asidi maruziyeti, çoğu hücre tipinde FABP ekspresyonunda belirgin bir artışa yol açar (99, 100). Benzer FABP ekspresyon değişiklikleri, hücre dışı yüksek lipit seviyeleri maruziyetinin kronik olduğu durumlarda da tespit edilmiştir (99). Bu bilgiler, hedef hücrenin değişken lipit düzeylerine yanıt olarak FABP düzeylerini belirleyen hassas ve kusursuz bir adaptif algılama mevcudiyetini göstermekle birlikte, hücrelerin özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin olumsuz etkilerinden korunmak amaçlı bir savunma mekanizması olarak da FABP düzeylerinde artış yarattığı söylenebilir (101, 102). FABP'lerin kanıtlanmış ve tahmin edilmekte olan hücresel düzeydeki tüm biyolojik işlev ve fonksiyonları Tablo 8'de görülmektedir (102). Esas fizyolojik rolleri, hidrofobik uzun zincirli yağ asitlerini sitrik asit siklusu aracılığıyla mitokondri içindeki metabolizmaya katılmaları için hücre zarından hücre içine taşımak olarak tanımlanmıştır (103).

Tablo 8. Hücresel düzeyde yağ asidi bağlayıcı proteinlerin (FABP) biyolojik işlevleri

Yerleşik fonksiyonlar
1. Uzun zincirli yağ asitlerinin bağlanması.
2. Hem, bilirubin, prostaglandinler, seçilmiş hepatokarsinojenlerin bağlanması (yalnızca L-FABP için tanımlanmıştır).
3. Yağ asitlerinin membranlar boyunca ve sitoplazma içinde translokasyonunun kolaylaştırılması.
4. Yağ asitlerinin substrat olduğu veya düzenleyici sinyal molekülü olarak görev aldığı reaksiyonlar için kofaktör görevi.
5. Mitoz modülasyonu, hücre büyümesi, hücre farklılaşması.
Varsayılan işlevler
6. Yağ asitlerinin belirli metabolik yollara taşınması.
7. Sinyal iletim yollarına ve yağ asitlerinin gen ekspresyonunun düzenlenmesine katılım.
8. Uzun zincirli yağ asitlerinin olumsuz etkilerine karşı koruma.

Nöronlar ve glial hücreler gibi beyni oluşturan hücreler karmaşık morfolojileri nedeniyle yüksek hücre zarı/sitoplazma oranına sahiptirler. Hücre zarı ise yapısal olarak

lipit çift tabakasından oluştuğundan, lipitler beyin ana bileşenleri olarak işlev görür (104, 105). Bu bağlamda FABP'ler, santral sinir sistemiyle ilişkili nörovasküler patolojilerden, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklara geniş bir grupta araştırma konusu olmuştur (106). İnsan beyin dokusunda eksprese edildiği gösterilmiş H-FABP (FABP3), E-FABP (FABP5) ve B-FABP (FABP7) olmak üzere 3 farklı tip FABP keşfedilmiştir (107). H-FABP, ilk olarak 1988'de iskemik sıçan kalplerinden izole edildiği ve hasarlı miyokarddan salındığı tespit edildiğinden kalp tipi FABP olarak anılğelse de (108); süregelen sonraki çalışmalarla günümüze dek iskelet kası, beyin, renal korteks, akciğer, testis, aort, adrenal bez, meme bezi, plasenta, yumurtalık ve kahverengi yağ dokusu dahil olmak üzere çok çeşitli dokulardan izole edilmiştir (100). H-FABP düzeylerinin egzersiz, bir nükleer reseptör proteini olan peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör alfa (PPAR- α) agonistleri ve testosterondan etkilendiği, aynı zamanda sirkadiyen ritimle salınımının gerçekleştiği bildirilmiştir (109-111). Ayrıca B-FABP ile H-FABP düzeylerinin beyin bölgelerine göre de konsantrasyon değişikliği gösterdiği saptanmıştır: örneğin H-FABP ponda ve gri maddede daha fazla bulunmaktayken, B-FABP frontal lobda daha fazladır ancak her bölgede B-FABP düzeylerine göre H-FABP düzeylerinin yaklaşık 10 kat daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (112). Bununla birlikte, serum H-FABP konsantrasyonu, moleküler yapısının küçük oluşu nedeniyle böbrek klirensinden önemli ölçüde etkilenir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yararlılığı açısından sınırlamaları vardır (113). Fizyolojik koşullarda sağlıklı hastaların plazmasında düşük miktarlarda H-FABP konsantrasyonları saptanmıştır, ancak rapor edilen normal aralıklar teste, yöntemle, ve H-FABP moleküllerinin salınım fizyolojisine göre değişiklik gösterebildiğinden net olarak belirlenememiştir (114). Bir çalışmada fizyolojik koşullarda plazma düzeylerinin üst referans limiti 6,1 $\mu\text{g/l}$ olarak bildirilmiştir (115).

Literatürde geçmişten günümüze, H-FABP düzeylerinin tanısız performansının kanıtı dayandırıldığı en önemli hastalık grubu akut koroner sendromlar olmakla birlikte (116-119), Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve Parkinson hastalığı olan hastaların BOS ve serumunda daha yüksek H-FABP seviyeleri gözlenmiştir (120). Ayrıca akut böbrek hasarını göstermede (121), kardiyovasküler cerrahi sonrası (122), akut pulmoner emboli tanısında (123), şiddetli sepsiste (124), akut kalp yetersizliğinde, tiroidal/paratiroidal bozukluklarda (125-127) periferik arter hastalarında (128) ve travmatik beyin yaralanmalarında (129) olmak üzere H-FABP düzeylerinin değerlendirildiği birçok

çalışma vardır. Stabil koroner arter hastalarında da gelecekteki kardiyovasküler riskleri öngörmeye anlamlı bulunmuştur (130).

Kalp dokusunda hasarlı ve nekroza uğramış miyositlerde hücresel düzeyde membran bütünlüğünün bozulmasıyla, sitoplazmada bulunan H-FABP'lerin hızlıca ve kolayca plazmaya geçişi söz konusudur ve aynı patofizyolojik mekanizma, akut iskemik inme tanılı hasta grubunda hasarlı beyin dokusunda gerçekleşerek serumda H-FABP düzeylerinin artışı ile sonuçlanmaktadır. Deneysel düzeyde sonuçlar H-FABP düzeylerinin akut iskemik inmede iskemik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öngörse de, klinik pratikte H-FABP'lerin ideal biyobelirteç olmamalarından kaynaklı henüz kanıta dayandırılmamıştır (131).

2.7.2. Bir biyobelirteç olarak nöron spesifik enolaz (NSE)

Nöron spesifik enolaz (NSE), 2-fosfo-gliseratı fosfoenolpirüvata dönüştüren bir glikolitik enzim olan enolazın dimerik izoenzimidir (132), esas olarak nöronlarda ve nöroendokrin hücrelerde bulunan yaklaşık 78 kDa boyutlarında bir sitoplazmik proteindir (133). NSE, hücresel düzeyde beyin dokusunda yüksek oranda çözünür halde bulunan toplam proteinlerin, %0,4 ila %2,2'sini oluşturan önemli bir beyin proteindir. Ancak bu oranlar bölgesel olarak değişiklikler de gösterebilir; bazı nöronlarda NSE, toplam çözünür protein miktarlarının %3 ila 4'ünü oluşturur (134). Fizyolojik koşullarda ve normal şartlarda vücut sıvılarındaki düzeyleri stabildir (135). Fizyolojik olarak NSE'nin periferik kandaki serum konsantrasyonu $8,7 \pm 3,9$ ng/ml (erkeklerde $8,9 \pm 3,9$ ng/ml, kadınlarda $8,3 \pm 4,0$ ng/ml) ile ihmal edilebilir kabul edilmektedir. BOS'ta NSE konsantrasyonu ise $17,3 \pm 4,6$ ng/ml (erkeklerde $17,4 \pm 4,2$ ng/ml, kadınlarda $17,0 \pm 5,2$ ng/ml) olarak rapor edilmiştir (136). NSE'nin trombositlerde ve eritrositlerde de bulunduğu, eritrositlerdeki NSE varlığının ise klinik olarak önemli olduğu çünkü %2'lik hafif bir hemoliz ile bile serum NSE düzeylerinin beş kat artabileceği bildirilmiştir (137).

İlk olarak 1965'li yıllarda keşfedilen NSE'nin biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 48 saattir (138, 139). Bu proteinleri eksprese eden hücrelerde meydana gelen herhangi bir hasar, BOS, periferik kan ve idrar gibi vücut sıvılarında artan NSE konsantrasyonlarıyla sonuçlanır ve bu durum, NSE'nin hemorajik veya iskemik inme, kafa travması, kardiyak arrest gibi beyin hasarı oluşturan durumlarda santral patolojilerin bir biyobelirteci olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasını gündeme getirmiştir (140). NSE düzeylerinin çalışıldığı hasta popülasyonu ve tanı grupları çok çeşitlidir; meningoensefalit (141), status epileptikus, (142) hepatik ensefalit, Creutzfeldt-Jakobs hastalığı, nöroendokrin tümörler,

küçük hücreli akciğer karsinomu (134), prostat karsinomu (143), non-Hodgkin lenfomalar, sepsis (144) bunlardan sadece bazılarıdır. Literatürde NSE serum düzeylerinin kardiyak cerrahi sonrası nörolojik sonlanımları göstermede (145, 146), status epileptikus hastalarında prognostik olarak ve statusun süresi ile ilişkili olarak (147), kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımın sağlandığı hastalarda kötü nörolojik sonuçları öngörmeye (148) ve yine kardiyak arrest sonrası hedeflenmiş sıcaklık yönetiminin nörolojik sonlanımlar üzerindeki olumlu etkilerini öngörmeye (149) spontan subaraknoidal hemorajilerde (150, 151) kullanılabileceğine dair çalışmalar da bildirilmiştir.

Başlangıçta, koşulların kontrolü ve optimize edilebilmesi adına, hayvan deneyleri yapılarak NSE'nin BOS düzeyleri ile iskemik inme tanısı ve şiddeti ile ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır (152, 153). Ancak daha sonraları BOS düzeyi ölçümlerinin klinik pratikte kullanılabilirliğinin ve seri ölçümlerinin yapılabilmesinin sınırları nedeniyle, hem hayvan modellerinde (140) hem de klinik araştırma protokolleriyle (154) NSE'nin serum seviyeleri ile çalışmalar düzenlenmiştir.

Serebral iskemiyi göstermede NSE, ideal bir biyobelirteç için gerekli kriterleri karşılıyor gibi görünüyor ve bazı çalışmalarda erken beyin iskemisinin bir belirteci olarak umut vaat ediyor olsa da, BOS'ta ve serumda zirve değerlere ulaşım süreçlerindeki heterojenite; reperfüzyon tedavisinin yararını göstermesi, ilaç araştırmalarında kullanılması ve dar zaman penceresine sahip olduğumuz iskemik inmede erken tanı stratejisi olarak kullanılması hususunda sınırlı değeri ile sonuçlanmaktadır (155, 156). Ayrıca 597 hastadan oluşan bir meta-analizde NSE değerlerinin inmeyi ayırt etmede ve enfarkt hacimlerini belirlemede başarısı ortaya konmuş ancak inme şiddeti ve fonksiyonel sonuçlarla da ilişkili olmadığı gösterilmiştir (156).

Cunningham ve arkadaşları, ilk inme atağını geçiren hastalarda başvuru anında ve ilk dört gün boyunca her gün bir kez olmak üzere serum NSE düzeylerine bakmışlar ve iskemik inme hastalarında NSE yüksekliğinin ve pik değerlerinin enfarkt volümüyle ilişkili olduğunu, ancak hemorajik inme hastalarında hemoraji boyutunu göstermede istatistiksel anlamlı bir sonuca varamadıklarını açıklamışlardır (157). Enfarkt volümleri ile en korele NSE düzeylerinin 48. ve 96. saatte ölçülen değerler olduğunu ve büyük enfarkt volümüne sahip hastalarda, NSE yükselişinin 4. günden sonra da kümülatif olarak yükseklebileceğini göstermişler, özellikle büyük enfarkt hacimlerine sahip inmeli hastalarda NSE ölçümlerinin daha uzun sürelerle devam etmesi gerektiğini vurgulamışlardır (157).

Wunderlich ve arkadaşları ise, NSE'nin iskemik inme sonrası ilk 7-8 saatin sonunda yüksek düzeylerine ulaştığını, 1. gün düşüşe geçtiğini ve sonrası tekrar ikinci bir pik yaptığını bildirmişler, NSE yüksekliği ile inme şiddeti (NIHSS skoru) ve enfarkt hacimleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu ancak lezyon yerini ve etiyolojiyi saptamada NSE düzeylerinin başarısızlığını vurgulamışlardır (158) Brea ve arkadaşları ise hemorajik inmeli olgularda 24. saat, iskemik inmeli olgularda ise 72. saatte pik düzeylere (10,4 ng/ml) ulaştığını bildirmişler; yüksek seviyeleri hem NIHSS skorları ile hem de kötü prognozla ilişkili bulmuşlardır (159). Başka bir çalışmada NSE için hastalığın başlangıcından 12-14 gün sonra olumlu fonksiyonel sonuçları gösteren eşik değeri 2 ng/ml'nin altındaki NSE konsantrasyonları olarak belirlenirken, 2,6 ng/ml'nin üzerindeki değerler mortal sonuçlar açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (160). Görüldüğü üzere, iskemik inme hastalarında tanısal ve prognostik süreçlere ışık tutabilen kesin eşik değerler henüz valide edilememiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA19/325, onay tarihi: 08.05.2020) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı, Türü

Araştırmamız, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde, 13.05.2020 ila 11.05.2021 tarihleri arasındaki yaklaşık 1 yıllık periyotta, tek merkezli, prospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı.

Araştırmamızın yürütüldüğü Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, akut iskemik inme ve hemorajik inme tedavisinde her türlü uygulamayı yapabilecek alt yapı ve personele sahip olması hasebiyle, her ne kadar T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Ankara ili için belirlemiş olduğu 9 inme merkezi hastanesi arasında yer almasa da (161), akut iskemik ve hemorajik inme ile başvuran hastalara kapsamlı bir sağlık hizmeti sunmaktadır. 7 gün 24 saat prensibi ile trombolitik tedavi ve nöro-endovasküler tedaviler yapılabilmekte, nörogörüntüleme ihtiyacı olan bu hasta grubu için bilgisayarlı tomografi (BT), BT anjiyografi, BT perfüzyon, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), MRI anjiyografi, MRI perfüzyon ve konvansiyonel anjiyografi yapabilecek donanıma sahip bir görüntüleme ünitemiz bulunmaktadır. Hastanemizde, Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki akademik kadromuzca, en az bir nöroloji uzmanı tarafından yönetilen, trombolitik veya endovasküler tedavi alan akut iskemik inmeli hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı, olası komplikasyonlarda veya gerekli olan durumlarda hastaların takip edilebileceği 2 yataklı nöroloji yoğun bakım ünitemiz bulunmaktadır. Akut inme tedavisini esas olarak yöneten nöroloji kliniğimiz dışında, bu grup hastaların multidisipliner değerlendirimi açısından kalp ve damar cerrahisi, beyin ve sinir cerrahisi, anesteziyoloji, radyoloji ve kardiyoloji kliniklerimiz de yeter donanımla sürece dahil olabilmektedir.

3.3. Araştırma Evren ve Örneklemi

Çalışmamız için belirlediğimiz zaman aralığında acil servise başvuran ve başvuru anında dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar seçilirken, sürekli örnekleme yöntemi kullanıldı. Sadece erişkin hastalara hizmet veren ve pediatrik hasta grubu için pediatri acil servisi ayrı bulunan kliniğimiz, çalışmamıza 18 yaş ve üzerindeki hastaların dahil

edilmesini mümkün kıldı. 80 yaş ve üzerinde olan hastalar, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu ile Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından bu yaş grubunda ödenek sağlanamayacağı gerekçesiyle desteklenmediğinden çalışmaya alınmadı. Acil servise başvurusunda hastalardaki akut serebrovasküler hastalık ile uyumlu semptom ve klinik bulgular değerlendirilirken Amerika Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü'nün (162) belirlediği semptomatoloji listesi baz alındı. Buna göre; acil servise başvuru sebebi yüz, kol veya bacakta, özellikle vücudun tek tarafında yeni başlayan uyuşukluk veya güçsüzlük, ani başlangıçlı konfüzyon, konuşmada veya konuşmayı anlamada zorluk, yeni başlayan unilateral veya bilateral vizüel semptomlar, yürümede güçlük, baş dönmesi, denge veya koordinasyon kaybı ve bilinen bir nedeni olmayan ani şiddetli baş ağrısı semptomlarından bir veya birkaçı olan hastalar, akut serebrovasküler hastalık ön tanısıyla vaka grubuna dahil edilmek üzere değerlendirmeye alındı. Bu semptomlara eşlik eden ve olası karotid veya vertebrobasiller sistem akut patolojisi ile ilişkili olabilecek; senkop, nöbet, bulantı, kusma, disfaji, Horner's sendromu bulguları ve/veya nistagmus varsa kaydedildi. Akut hemorajik inme olgularını, vaka grubumuza dahil ettiğimiz akut iskemik inme olgularından ayırt etmek bağlamında, AHA/ASA'nın 2018 yılında yayınladıkları Akut İskemik İnme hastalarının Erken Yönetimi'ne ilişkin kılavuzun 2019 güncellemesinin (163) önerileri baz alınarak, değerlendirmeye alınan her hastaya akut intraserebral hemorajiyi dışlamak amacıyla non-contrast beyin BT görüntülemesi uygulandı. BT'de hemorajik inme kanıtı olan hastalar dışlandıktan sonra, olguda akut iskemik inme tanısının kesinleştirilmesi, çekilen difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DW-MRI) ile sağlandı. Akut iskemik inme tanısı klinik ve nöroradyolojik olarak kesinleştirilmiş hastalar, araştırma protokolüne katılım için oluşturduğumuz gönüllü aydınlatılmış onam formu (EK 2) okutularak, bir şahit eşliğinde rızaları alındıktan sonra vaka grubuna dahil edildi. Eğer hastanın mevcut tanısı nedeniyle bilişsel fonksiyonları elverişli değil ise, onam hastanın acil serviste bulunan birinci derece yakınından alındı. Benzer demografik özelliklere sahip ancak acil servise akut serebrovasküler hastalık dışında hastalıklara ait semptomlarla başvurup, klinik ve nöroradyolojik olarak akut iskemik ve hemorajik inme kanıtı olmayan ve araştırma protokolüne katılım için rızası alınmış hastalar ile de kontrol grubumuz oluşturuldu.

3.3.1. Dahil edilenler

Vaka grubu için;

- 18 ila 80 yaş arasında olanlar

- Acil servise başvurusunda akut serebrovasküler hastalık ile uyumlu semptomlara ve klinik bulgulara sahip olup akut iskemik inme tanısı nöroradyolojik olarak kesinleştirilmiş olan hastalar
- Araştırma protokolüne katılım için gönüllü aydınlatılmış onam alınabilen hastalar
- Epikriz bilgilerine yeterli erişimin sağlanabildiği hastalar

Kontrol grubu için;

- 18 ila 80 yaş arasında olanlar
- Acil servise akut serebrovasküler hastalık dışında hastalıklara ait semptomlarla başvurup akut iskemik inme dışında bir tanı almış olan hastalar
- Araştırma protokolüne katılım için gönüllü aydınlatılmış onam alınabilen hastalar
- Epikriz bilgilerine yeterli erişimin sağlanabildiği hastalar

3.3.2. Dışlananlar

- Gebe hastalar
- <18 veya ≥ 80 yaş olan hastalar
- Kafa travması ile başvuran hastalar
- Nörogörüntülemelerde hemorajik inme kanıtı olan hastalar
- DW-MRI için kontrendikasyonu bulunan hastalar
- Araştırma protokolüne katılım için gönüllü aydınlatılmış onam alınamayan hastalar
- Eş zamanlı Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) açısından bakılmış gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitifliği olan hastalar

COVID-19'un serum H-FABP ve NSE düzeyleri ile olan ilişkisini henüz keşfedememiş olmamız, pandemi dönemine denk gelen bu araştırmamıza eş zamanlı COVID-19 olgularını neden dahil etmediğimiz sorusuna yanıt oluşturmaktadır. Literatür taraması sonuçlarımız göstermiştir ki şu ana kadar COVID-19 hastalarında serum H-FABP düzeyleri ile hastalığın tanısı, seyri, şiddeti veya prognozu ile ilişki kuran herhangi bir çalışma literatüre kazandırılmamıştır. Durum H-FABP için böyle olsa da, öte yandan NSE ve COVID-19 ilişkisi ortaya konmaya çalışılmış, ilk olarak Ganti ve arkadaşları 77 yaşında

COVID-19'lu bir erkek hastanın BOS'ta NSE düzeylerinin 4 kat artmış olduğunu göstererek, NSE'nin vaka takdimi düzeyinde Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) ile enfekte ve özellikle nörolojik semptomları olan hastalarda nöro-enflamasyon için tanısal/prognostik bir biyobelirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (164). Bu çalışmanın ilham olduğu bir başka araştırma ise Cione ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, COVID-19 tanısı almış vaka grubu ile COVID-19 tanısı almamış kontrol grubu olgularının serum NSE düzeyleri karşılaştırılmış, vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek serum NSE düzeyleri ile karşılaşılmıştır (165). Bu literatür verileri ışığında, araştırmamıza vaka ve kontrol gruplarının her ikisine de uygulanması kaydıyla dışlama kriteri olarak 'eş zamanlı COVID-19 açısından bakılmış RT-PCR testinin pozitif olması' maddesi de eklendi.

3.4. Araştırma Dizaynı

Verilerin standart bir şekilde toplanabilmesi amacıyla, çalışmamız için hazırladığımız veri toplama formları kullanıldı (EK 3). Sürekli örnekleme yöntemi ile vaka grubuna 54 hasta, kontrol grubuna ise 26 hasta olmak üzere toplam 80 hasta prospektif olarak araştırmamıza dahil edildi. Belirlediğimiz akut serebrovasküler hastalık ile uyumlu semptom ve klinik bulgulara sahip olan tüm hastalar, ilk olarak başvuru anındaki acil servis nöbetçi hekimi tarafından değerlendirildi. Akut inme ön tanısıyla değerlendirilen tüm hastalara hemorajik inmenin dışlanması amacıyla, non-kontrast beyin BT görüntülemesi yapıldı. Eğer görüntülemesi yapılan hasta trombolitik tedavi adayı ise ilk 20 dakika içerisinde, trombolitik tedavi adayı değil ise olabilecek en kısa ve en uygun sürede non-kontrast beyin BT çekimi sağlandı. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları; [1] non-kontrast beyin BT görüntülemelerde intrakraniyal hemoraji kanıtı olan hastalar, [2] son 3 ay içerisinde iskemik inme atağı geçirmiş olan hastalar, [3] son 3 ay içerisinde ciddi kafa travması öyküsü olan hastalar, [4] başvuruda akut kafa travması öyküsü olan hastalar, [5] son 3 ay içerisinde intrakraniyal veya spinal cerrahi geçirmiş olan hastalar, [6] herhangi bir zamanda intrakraniyal hemoraji geçirmiş olan hastalar, [7] subaraknoidal hemorajisi olan hastalar, [8] gastrointestinal sistem malignensi öyküsü olan veya son 21 gün içerisinde gastrointestinal sistem kanaması geçirmiş olan hastalar, [9] trombosit sayımı $<100.000/mm^3$ veya INR $>1,7$ olan hastalar (trombositopeni öyküsü olmayan hastalarda, trombosit sayımı sonucu beklenmeden trombolitik tedavisi başlatılabilir, ancak trombosit sonucu $<100.000/mm^3$ geldiğinde hızlıca kesilmelidir. Benzer şekilde, yakın zamanda

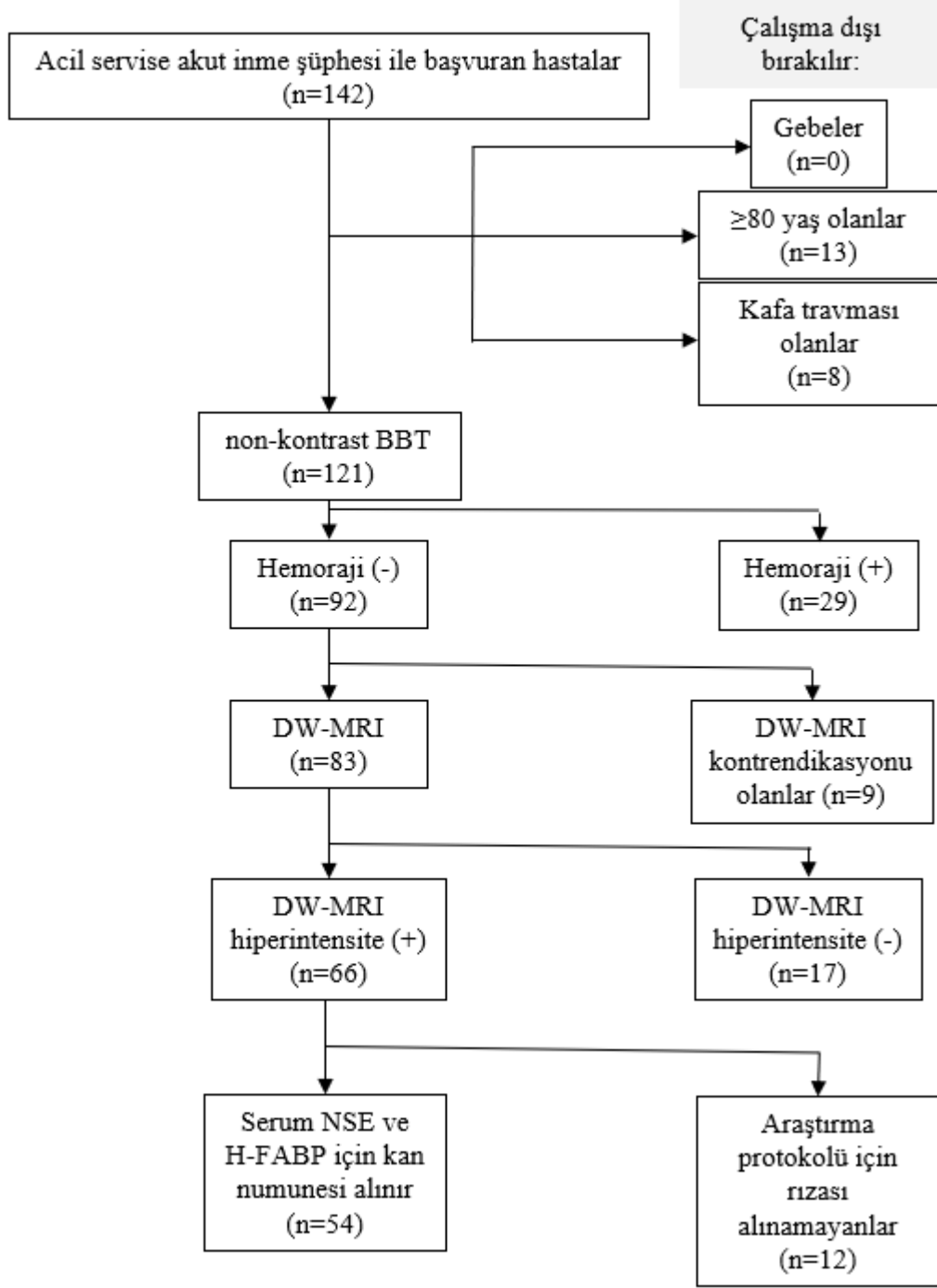
oral antikoagülan veya heparin kullanmamış hastalarda, trombolitik tedavi INR >1,7 gelmesi durumunda hızlıca kesilmek koşuluyla INR sonucu beklenmeden başlatılabilir), [10] son 24 saat içerisinde tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmış olan hastalar, [11] eş zamanlı enfektif endokardit semptom ve bulguları olan hastalar, [12] aortik ark diseksiyonu şüphesi veya tanısı olan hastalar, [13] intraaksiyal intrakraniyal neoplazmı olan hastalar, [14] semptomlarının ilk 3 saati içerisinde başvurmuş olup NIHSS puanı 0-5 arasında olan hafif dereceli inme atağı geçiren hastalar, [15] semptomlarının 3 ila 4,5. saati içerisinde başvurmuş olup NIHSS puanı 0-5 arasında olan hafif dereceli inme atağı geçiren hastalar ve [16] beyin BT görüntülemesinde çok geniş enfarkt alanına sahip olan hastalar olarak belirlendi. Beyin BT görüntüleri, klinik bulgular eşliğinde hastayı ilk değerlendiren acil servis hekimi, en az bir radyolog ve hastanın konsülte edildiği en az bir nörolog tarafından olmak üzere multidisipliner olarak değerlendirildi. Hemorajik inme dışlandıktan sonra, tüm hastalara, akut iskemik inme kesin tanısının konulabilmesi amacıyla DW-MRI yapıldı. MRI görüntüleme için kontrendikasyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. MRI kontrendikasyonları; [1] elektriksel manyetik implantı veya yabancı cisim olan hastalar, [2] ferromanyetik implantı veya yabancı cisim olan hastalar veya [3] göz içi metalik yabancı cisim şüphesi olan hastalar olarak belirlendi. DW-MRI görüntüleri, hastayı ilk değerlendiren acil servis hekimi, alanında deneyimli en az bir radyolog ve hastanın konsülte edildiği nöroloji uzmanı tarafından olmak üzere multidisipliner olarak değerlendirildi. Akut iskemik inme kesin tanısı için, DW-MRI görüntülemelerde T2 ağırlıklı bir sekans olan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) yüksek sinyal olan hiperintens lezyon varlığı arandı. DWI, görüntünün difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient – ADC) haritalaması ile eş zamanlı değerlendirilerek, akut iskemik inme için DWI’da hiperintens lezyonların ADC haritalamasındaki karşılıklarının düşük sinyale bağlı hipointens görünmesi beklendi. Bu sayede inmenin zamansal düzlemdeki evresi (akut/kronik evre) belirlenmeye çalışıldı. Nöroradyolojik olarak DW-MRI görüntüleme akut iskemik inme kanıtı olan klinik uyumlu hastalar vaka grubuna dahil edildikten sonra, araştırma protokolü için onamları alındı. Serebrovasküler hastalık riskinin hasta bazında bireysel klinik değerlendirmesinin yapılabilmesi için, vaka grubundaki tüm hastalarda öyküde daha önceden geçirilmiş iskemik veya hemorajik inme varlığı, sigara kullanımı, HT, DM, hiperlipidemi (HL), aterosklerotik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı ve AF varlığı sorgulandı. Bunlarla birlikte ek komorbid durumlar varsa kaydedildi.

Vaka grubundaki tüm hastalara inme şiddetini standart bir şekilde ölçebilmek amacıyla nörolojik muayenede NIH İnme Skalası (Ulusal Sağlık İnme Ölçeği, National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) uygulandı. NIHSS; bilinç, görme, duyu, hareket ve konuşma dahil olmak üzere beyin fonksiyonunun çeşitli yönlerini ölçen, odaklanmış nörolojik muayene esnasında hastalara bu fiziksel ve bilişsel işlevlerin her biri için belli sayıda puanın verildiği ve bu puantajın 11 kategoriyle minimum 0 ila maksimum 42 arasında değiştiği, inme şiddetini standart bir değerlendirmeye tabii tutan bir skala olarak tanımlanmaktadır. 42 puan en şiddetli ve yıkıcı inmeyi gösterirken; 0 puan inme yok, 1 ila 4 arası puan hafif inme, 5 ila 15 arası puan orta derecede inme, 16 ila 20 arasında puan orta/şiddetli derecede inme ve 21 ila 42 arasında puan şiddetli derecede inmeyi temsil etmektedir (166).

İskemik inme ile başvuran hastaların yaklaşık %3'ünde eş zamanlı akut miyokard enfarktüsü de görülebildiğinden (167), vaka grubundaki tüm hastalara mutlaka en az bir kez standart 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) çekilerek, akut koroner sendrom kanıtı olup olmadığı değerlendirildi. Her hastadan başvuru anında hem akut iskemik inme yönetiminde standart olarak önerilen biyokimik testlerin (tam kan sayımı, glukoz, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, troponin, PT, aPTT, INR) değerlendirilmesi, hem de serum NSE ve H-FABP düzeylerinin araştırmamız protokolü dahilinde çalışılması için periferik venöz yolla yeter miktarda kan numunesi alındı. Kan örnekleme için numune alınması işlemi, ilgili hasta başvurusunda acil serviste aktif mesaisinde olan araştırma protokolüne kör yardımcı sağlık personelleri tarafından yapıldı. Hastaların hospitalizasyon ihtiyacı olup olmadığı, eğer hastane yatışı gerçekleştiyse yatış süresiyle ilgili bilgiler (gün formatında), taburculuk sırasında yatış sebebi olan iskemik inme atağında kalan sekeli veya tam iyileşme durumları, inme atağı sonrası ilk 3 ay içerisinde ölüm gerçekleştiyse mortalite bilgileri veri toplama formlarına kaydedildi. İskemik inme atağından sonraki tam iyileşme; başvuru anındaki ve yatışı boyunca takibi sırasında gözlenen nörolojik semptomlarda tamamen düzelme, yani hastanın semptomlarının başlamadan önceki dönemiyle tamamen aynı bazal haline geri dönüşünün sağlanmış olması olarak tanımlandı.

Semptomların başlangıcından acil servise başvurana kadar geçen süreler ise saat formatında kaydedildi. Uykusunda geçirdiği akut iskemik inme (wake-up-stroke) ile başvuran hastalarda semptom süresi belirlenirken, semptom başlangıç zamanı olarak hastanın en son sağlıklı veya bazal durumunda görüldüğü saat baz alınarak hesaplama yapıldı.

Vaka grubundaki tüm hastaların DW-MRI görüntülemeleri MRI alanında deneyimli bir radyoloğumuz tarafından geriye dönük olarak tekrar incelendi. Lezyonların olduğu beyin parankim bölgeleri değerlendirilerek, tutulan sulama alanına uyan damarlar, tutulan parankimal bölgeler, lezyon sayısı ve lezyon boyutları belirlendi. Lezyon sayısı, tek veya multiple olarak, lezyon boyutları ise MRI aksiyal görüntülemelerde en yüksek çapın gözleendiği kesitte birbirine doksan derece iki farklı çap ölçümü baz alınarak not edildi. Böylece geçirilen inme atağının nöroradyolojik ciddiyeti ve inme hacmi araştırıldı. Vaka grubundaki hastalarda akut iskemik inme yönetimine ilişkin acil servis protokolümüz belirlenirken standardizasyon amacıyla AHA/ASA'nın 2018 yılında yayınladıkları Akut İskemik İnme hastalarının Erken Yönetimi'ne ilişkin kılavuzun 2019 güncellemesi (163) ve 2020 yılında ülkemizde yayımlanan T.C. Sağlık Bakanlığı Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi (168) göz önünde bulunduruldu. Benzer demografik özelliklere sahip ancak akut inme kanıtı klinik ve nöroradyolojik olarak bulunmayan, araştırma protokolüne katılımı için rızası alınmış 26 kontrol grubu hastasından ise serum NSE ve H-FABP düzeyleri için çalışılmak amaçlı uygun prosedürde venöz kan örnekleme yapıldı. Serum NSE ve H-FABP düzeyleri, her iki grupta karşılaştırıldı. H0 hipotezi olarak; acil servise başvuran akut iskemik inme tanılı hastalarda serum NSE ve H-FABP düzeyleri ile iskemik inme varlığı arasında ilişki olmadığı, H1 hipotezi olarak; acil servise başvuran akut iskemik inme tanılı hastalarda serum NSE ve H-FABP düzeyleri ile iskemik inme varlığı arasında ilişki olduğu araştırıldı. Serum NSE ve H-FABP düzeyleri için akut iskemik inme riskinin arttığı eşik değer hesaplanırken, diğer yandan bu biyobelirteçlerin hastaların demografik özellikleriyle, nöro-görüntülemelerinden elde ettiğimiz inme boyutlarıyla, tutulum bölgesiyle, NIHSS skorları ile, olumsuz sonuçlarla ve mortaliteyle olan ilişkisi incelendi. Çalışmamızda vaka grubundaki hastalar için primer sonlanım 3 ay içerisinde ölüm olarak belirlenirken, sekonder sonlanım noktaları yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı ihtiyacı ve inme atağından taburculuk sırasında tam ve sekelsiz iyileşme olarak belirlendi. Araştırmamızın protokolü ve hasta akış şeması Şekil 1'de görüldüğü gibidir.



Şekil 1. Çalışmamızın vaka grubunun hasta akış şeması

3.5. Teknik

3.5.1. NSE ve H-FABP için laboratuvar tekniği

Tüm testler, standart ve kurumsal biyogüvenlik prosedürlerine uygun olarak yapıldı. Testleri uygulayan laboratuvar teknisyenleri, tüm diğer çalışma verilerine ve

hastaların klinik bilgilerine kör bırakıldı. Araştırma protokolüne katkı sağlamak amacıyla akut iskemik inme tanı ve tedavi yönetimi algoritmalarına göre rutin olarak uygulanan laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine ek olarak NSE ve H-FABP ölçümü için hastalardan serum seperatör tüplerine 5 mL periferik venöz kan örneği alındı. Kan örnekleme, hastaların acil servise başvuru anından itibaren ilk 24 saat içerisinde yapıldı. Laboratuvara gelen örnekler rölatif santrifüj kuvveti 1500 g olacak şekilde 10 dakika santrifüj edildikten sonra hemoliz yönünden değerlendirildi. Hemolizli örneklerde NSE değerlerinin hatalı yüksek çıkması nedeniyle hemolizli örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Serum örnekleri santrifüj işlemi sonrası bekletilmeden ayrıldı ve çalışma gününe kadar eksi 40°C’de muhafaza edilmesi sağlandı.

Tüm örneklerin toplanması tamamlandıktan sonra test çalışmasına geçildi. Çalışma günü tüm örnekler çözdürüldü ve VELP Scientifica ZX3 marka vorteks karıştırıcı ile vortekslenerek çalışmaya hazır hale getirildi. Serum NSE düzeyleri için DiaMetra marka (Spello, İtalya) h-NSE ELISA kitleri, serum H-FABP düzeyleri için BT-LAB marka (Zhejiang, Çin) FABP3 ELISA kitleri kullanılarak üretici firma talimatlarına uygun olarak NSE için ayrı, H-FABP için ayrı olmak üzere test çalışmaları gerçekleştirildi. Her iki test için de ön dilüsyon adımı bulunmamaktaydı. NSE kiti için gün içi tekrarlanabilirlik <%4,4 olarak, günler arası tekrarlanabilirlik ise <%11,2 olarak belirtildi. H-FABP kiti için gün içi tekrarlanabilirlik <%8 olarak, günler arası tekrarlanabilirlik ise <%10 olarak belirtildi. NSE ve H-FABP için kaydedilen sayısal değerlerde birim tüm hastalarda ng/ml olarak alındı.

Serum NSE düzeyleri için ELISA Test Çalışması:

Standart eğri oluşturmak amacıyla 5 adet kalibratör örneği çift olarak pipetlendi. 25 µL hasta örneği kuyucuklara pipetlendikten sonra üzerlerine monoklonal h-NSE antikoru içeren 100 µL konjugat eklenerek karanlıkta 1 saat oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 5 defa yıkandı. Kuyucuklara 100 µL 3,3’5,5’-tetrametil benzidin dihidroklorid substrat çözeltisi (TMB-Substrate) eklenerek karanlıkta 15 dakika süreyle oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak amacıyla 100 µL 0,15 mol/l’lik sülfürik asit içeren stop solüsyonu eklendi. 10 dakika içinde GENTAUR Micro Read 1000 cihazı kullanılarak 450 nm’de 620 nm referans dalga boyuna karşı örnekler okutuldu. Kalibratör örneklerinden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Oluşturulan standart eğri kullanılarak interpolasyon yöntemiyle hasta sonuçları elde edildi.

Serum FABP3 düzeyleri için ELISA Test Çalışması:

Standart eğri oluşturmak amacıyla 6 adet kalibratör örneği çift olarak pipetlendi. 40 µL hasta örneği kuyucuklara pipetlendikten sonra üzerlerine 10 µL monoklonal FABP3 antikoru içeren 50 µL konjugat eklenerek karanlıkta 1 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 5 defa yıkandı. Kuyucuklara 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B eklenerek karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak amacıyla 100 µL 0,15 mol/l'lik sülfürik asit içeren stop solüsyonu eklendi. 10 dakika içinde GENTAUR Micro Read 1000 cihazı kullanılarak 450 nm'de okuma yapıldı. Kalibratör örneklerinden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Oluşturulan standart eğri kullanılarak interpolasyon yöntemiyle hasta sonuçları elde edildi.

3.5.2. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DW-MRI) için radyolojik teknik

Vaka grubu ve kontrol grubu olmak üzere çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda beyin BT için SIEMENS SOMATOM go.All markalı BT cihazı kullanıldı. Teknik parametreler; matrix: 512x512 piksel, tüp voltajı: 120 kV, tüp akımı: 174-300 mAs, kesit kalınlığı: 0,7 mm, pitch: 3x3 mm ve FOV: 208x196 mm olarak ayarlandı. Araştırmamızın yapıldığı zaman diliminde hastanemiz Radyoloji Ünitesi'nde 2010 SIEMENS 1.5T Avanto MRI ve 2001 Siemens MAGNETOM Symphony 1.5T MRI marka olmak üzere iki adet DW-MRI cihazı bulunmakta idi. Hangi cihazın kullanılacağı, çekimi yapacak teknisyenin cihaz uygunluk durumunu değerlendirerek mevcut şartlardaki tercihine bırakıldı. Her iki cihaz için de çekim sırasındaki teknik parametreler her hasta için; TR: 4000 ms, TE: 105 ms, kesit kalınlığı: 5,5 mm, kesit aralığı: 2,2 mm, matrix: 192x256 piksel ve FOV; FoV read: 230 mm, FoV phase: %100 olarak ayarlandı. Bu iki görüntüleme özelinde hiçbir hastaya herhangi bir aşamada intravenöz kontrast madde kullanılmadı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırma protokolü başlatılmadan önce, gerekli olan örneklem büyüklüğü hesaplaması G*Power version 3.1.9.4 programında gerçekleştirildi. İnme tanısında serum H-FABP ve NSE düzeylerinin araştırılması için %80 güç ve p<0,05 önemlilik düzeyinde; dahil edilmesi gereken hasta sayısı her bir grupta 53 hasta olmak üzere toplam 106 olarak bulundu. Ancak araştırma protokolümüzün uygulandığı bir yıllık periyodun tamamı

COVID-19 pandemisi dönemine denk geldiğinden ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca ayrılan bütçenin kısıtlılığından dolayı hedeflenen hasta sayısına ulaşamayarak mevcut hasta sayısı ile çalışma sonlandırıldı.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin iki gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde T-test, normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı.

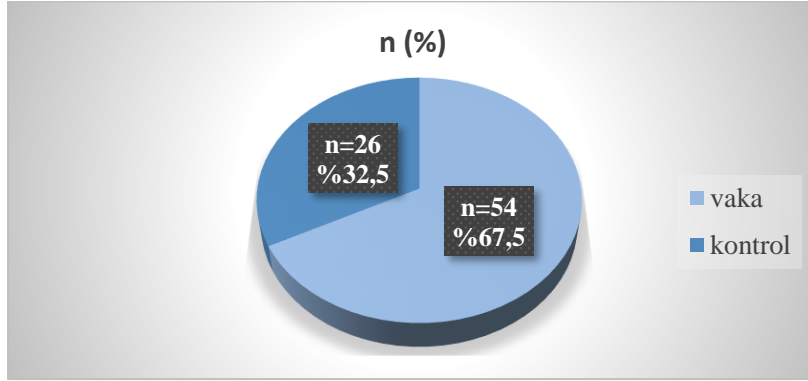
Sürekli veriler arasındaki ilişkiler Spearman's Korelasyon Katsayısı ile incelendi.

H-FABP ve NSE değerlerinin iskemik inme tanısını ayırmadaki gücü ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. H-FABP ve NSE değerlerini açıklamada hangi değişkenlerin etkili olduğu Çok Değişkenli Lineer Regresyon modeli ile incelendi.

İstatistiksel analiz öncesi araştırma protokolüne dahil edilen hastalardan elde edilen veriler Microsoft Excel programı ile kaydedildi, istatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics v20.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, acil servisimize 13.05.2020 - 11.05.2021 tarih aralığını kapsayan yaklaşık 1 yıllık periyotta akut iskemik inmeyle ilişkili semptomlar ile başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan olgular vaka grubunu oluştururken (n=54; %67,5); aynı zaman diliminde acil servise başvuran ve başvuru sırasında akut iskemik inme tanısı almayan olgular ise kontrol grubunu (n=26; %32,5) oluşturdu (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların vaka ve kontrol gruplarında dağılım oranları

Toplam 80 hasta üzerinden yürüttüğümüz çalışmamızda, vaka ve kontrol gruplarında hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edildi ($p>0,05$). Vaka grubundaki hastalarda ortalama yaş 71 (20-80) iken, kontrol grubunda 72,5 (27-79) idi ve her iki grupta da hem hasta yaşlarının aritmetik ortalamaları hem cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Vaka ve kontrol gruplarında hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

	Vaka (n=54)		Kontrol (n=26)		a,bTest istatistiği	p
	Ort.±Ss. Ortanca (min.-maks.)		Ort.±Ss. Ortanca (min.-maks.)			
Yaş (yıl)	67,52±12,61 71 (20-80)		69,46±12,07 72,5 (27-79)		a-0,555	0,579
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	27	50	13	50	b0,000	1,000
Erkek	27	50	13	50		

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, min.: minimum, maks.: maksimum

* $p<0,05$

a: Mann-Whitney U Testi

b: Ki-kare Testi

Çalışmamıza dahil ettiğimiz vaka ve kontrol grubundaki hastalarda ek hastalıkların dağılımlarını incelediğimizde (Tablo 10), hem vaka hem de kontrol grubunda en sık eşlik eden hastalığın HT olduğu saptandı (vaka grubu için n=41/54, %75,9; kontrol grubu için n=17/26, %65,4). Ancak her iki grup arasında HT görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,323). Vaka grubundaki hastalarda ikinci en sık görülen komorbidite DM olarak kaydedilirken (n=20/54; %37), kontrol grubunda bu hastalık KAH idi ve vaka grubundaki hastalara göre kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldü (vaka grubunda %33,3 (18/54), kontrol grubunda %61,5 (16/26); p=0,017). Diğer komorbiditelerin dağılımlarının karşılaştırılması Tablo 10'da görüldüğü gibidir.

Tablo 10. Vaka ve kontrol gruplarında ek hastalıkların dağılım analizi

		Vaka (n=54)		Kontrol (n=26)		^a Test istatistiği	p
		n	%	n	%		
HT	Yok	13	24,1	9	34,6	0,978	0,323
	Var	41	75,9	17	65,4		
DM	Yok	34	63	15	57,7	0,205	0,650
	Var	20	37	11	42,3		
HL	Yok	54	100	26	100	-	-
	Var	-	-	-	-		
KAH	Yok	36	66,7	10	38,5	0,205	*0,017
	Var	18	33,3	16	61,5		
AF	Yok	48	88,9	26	100	3,123	0,170
	Var	6	11,1	0	0		
İskemik inme öyküsü	Yok	46	85,2	25	96,2	2,115	0,258
	Var	8	14,8	1	3,8		
Hemorajik inme öyküsü	Yok	51	94,4	26	100	1,501	0,547
	Var	3	5,6	0	0		
Kraniyal cerrahi öyküsü	Yok	52	96,3	26	100	0,988	1,000
	Var	2	3,7	0	0		
Malignensi	Yok	49	90,7	22	84,6	0,660	0,462
	Var	5	9,3	4	15,4		
Demans	Yok	53	98,1	26	100	0,488	1,000
	Var	1	1,9	0	0		
Epilepsi	Yok	51	94,4	26	100	1,501	0,547
	Var	3	5,6	0	0		

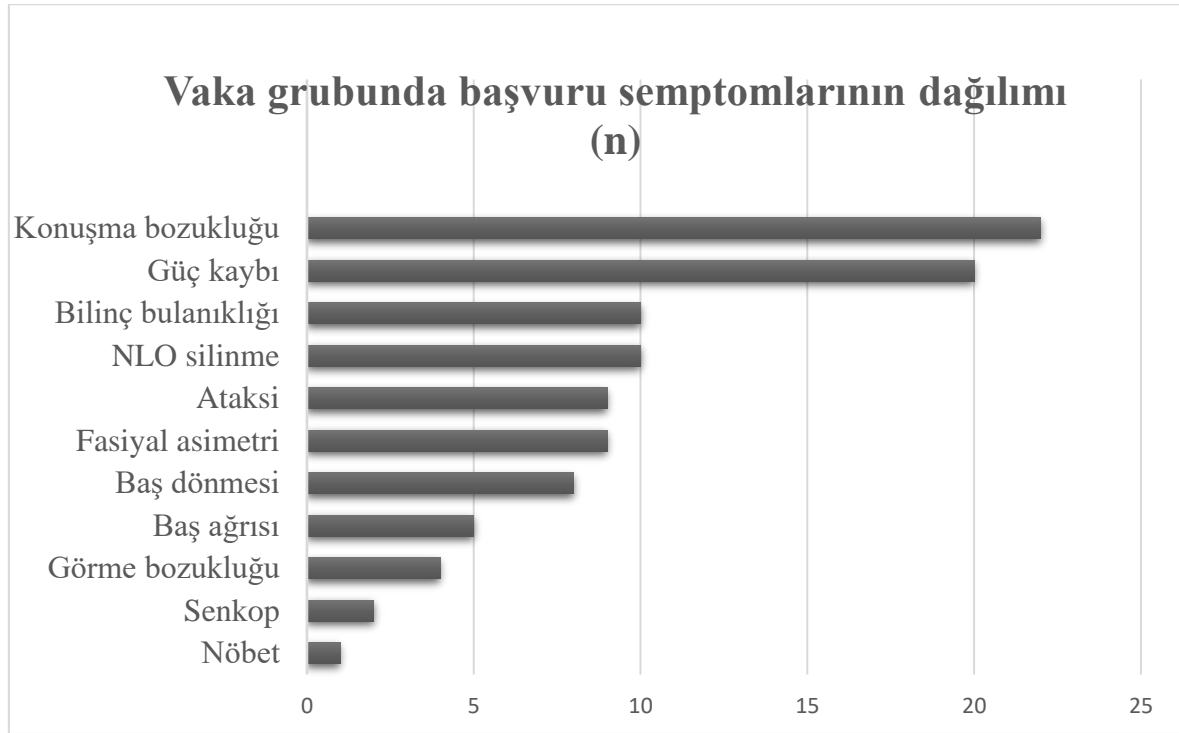
HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, AF: Atriyal fibrilasyon

^a: Ki-kare Testi/ Fisher's Exact test **p*<0,05

Hastalarda birden fazla komorbidite gözlenmiştir.

Çalışmamızın vaka grubunu oluşturan hastalarda acil servis başvuruları anındaki yakınmalarının dağılımlarını incelediğimizde (Şekil 3), iskemik inme ilişkili en sık semptomun konuşma bozukluğu olduğu görüldü (n=22/54, %40,7). Konuşma bozukluğunu takiben sırasıyla hastaların %37'sinde (n=20/54) güç kaybı, %18,5'inde (n=10/54) bilinç bulanıklığı, %18,5'inde (n=10/54) nazolabiyal olukta silinme, %16,7'sinde (n=9/54) ataksi, %16,7'sinde (n=9/54) fasiyal asimetri, %14,8'inde (n=8/54) baş dönmesi, %9,3'ünde (n=5/54) baş ağrısı, %7,4'ünde (n=4/54) görme bozukluğu, %3,7'sinde (n=2/54) senkop ve %1,9'unda (n=1/54) nöbet kaydedildi. Vaka grubundaki hastalarda kaydedilen bu semptomların başlangıcından acil servise başvurana kadar geçen sürelerin medyan değeri ise 6 (1-96) saat olarak saptandı.

Vaka grubundaki tüm hastalarda başvuru anında NIHSS skoru kullanılarak inme şiddeti hesaplandı. Buna göre, hastalarda en düşük puan 0 olarak, en yüksek puan ise 15 olarak kaydedilirken, medyan değer 2 olarak saptandı.



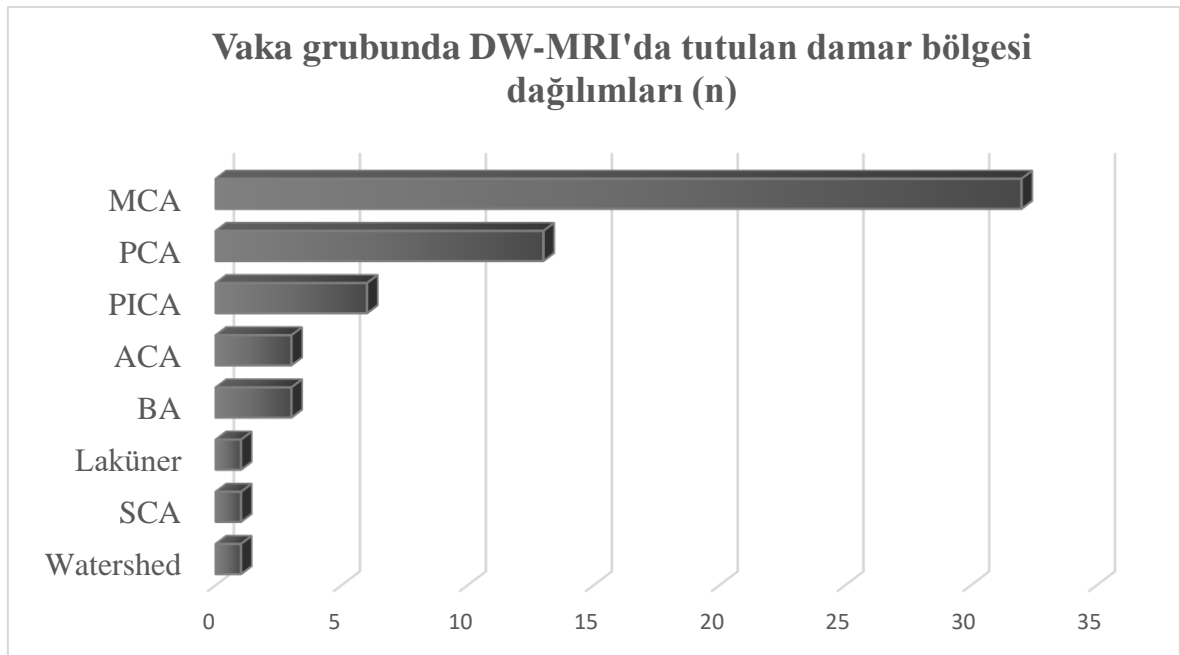
NLO: nazolabiyal oluk
Hastalarda birden fazla başvuru semptomu gözlenmiştir.

Şekil 3. Vaka grubundaki hastalarda acil servise başvuru semptomlarının dağılımı

Çalışmamız vaka grubundaki hastaların akut iskemik inme kesin tanısını aldıkları DW-MRI görüntülemelerinde, sorumlu damar tutulumlarının dağılımlarını incelediğimizde

(Şekil 4), en sık tıkanan damar %59,3 ile orta serebral arter olarak, diğer serebral oklüzyon dağılımları ise sırasıyla hastaların %24,1'inde posterior serebral arter, %11,1'inde posterior inferior serebellar arter, %5,6'sında anterior serebral arter, %5,6'sında baziller arter, %1,9'unda laküner enfarkt, %1,9'unda superior serebellar arter ve %1,9'unda watershed enfarkt olarak kaydedildi. Ayrıca vaka grubu olgularının yarısından fazlasında (n=30/54; %55,6) görüntülemelerde birden fazla bölgede tutulum gözlemlendi.

Vaka grubundaki hastalarda görüntülemeler serebral iskeminin nöroradyolojik ciddiyetini ortaya koymak adına alanında deneyimli ve çalışmanın diğer verilerine kör bir radyolog tarafından tekrar değerlendirildi ve oklüzyon alanlarının boyutları ayrıca hesaplandı. Buna göre, vaka grubu olgularında DW-MRI görüntülemelerde gözlenen iskemi alanlarının toplamının medyan değeri 2,65 cm² (minimum 0,08 cm² ile maksimum 110,82 cm²) olarak kaydedildi.



Hastalarda birden fazla damar bölgesinde tutulum gözlenmiştir.

MCA: orta serebral arter, PCA: posterior serebral arter, PICA: posterior inferior serebellar arter, ACA: anterior serebral arter, BA: baziller arter, SCA: superior serebellar arter

Şekil 4. Vaka grubundaki hastalarda görüntülemelerde tutulan damar bölgelerinin dağılımı

Vaka grubunda, H-FABP ve NSE değerlerinin akut iskemik inme tanısını öngörmedeki başarısını ROC Analizi ile değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçları, H-FABP ve NSE için ayrı ayrı olacak şekilde Tablo 11 ve Şekil 5'te görüldüğü gibidir. Sonuçlarımıza göre; her iki biyobelirteç için de analizler, acil servise başvuran hastalarda

akut iskemik inme varlığını öngörmedeki tanısal performansları açısından, ROC eğrisi altında kalan alan itibariyle istatistiksel açıdan anlamlı değildi. H-FABP için AUC değeri 0,535 (%95 GA: 0,401-0,669; $p>0,05$) olarak bulunurken, NSE için bu değer 0,494 (%95 GA: 0,360-0,627; $p>0,05$) idi. Vaka ve kontrol gruplarında her iki biyobelirteç için ortalama değerler karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu.

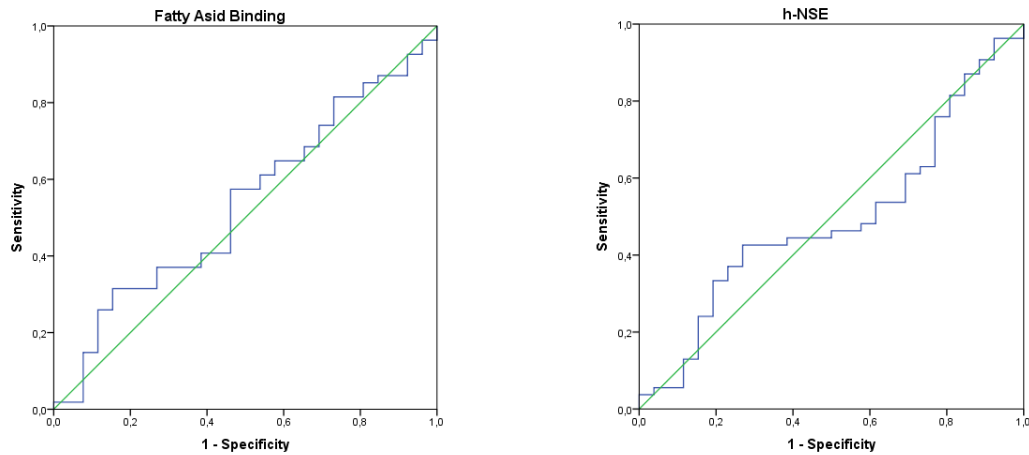
Tablo 11. Vaka-kontrol gruplarındaki H-FABP ve NSE düzeylerinin karşılaştırılması ve akut iskemik inme varlığını tespit etmedeki tanısal performansı

	Vaka (n=54)	Kontrol (n=26)	^a Test istatistiği	AUC	%95 GA (min.-maks.)	p
	Ort.±Ss. Ortanca (min.-maks.)	Ort.±Ss. Ortanca (min.-maks.)				
H-FABP	3,36±1,7 3,21 (0,24-12,62)	3,22±1,23 3,15 (1,44-6,54)	-0,503	0,535	0,401-0,669	0,615
NSE	15,71±13,86 10,5 (3,82-77,70)	14,62±11,04 11,59 (4,23-49,03)	-0,092	0,494	0,360-0,627	0,926

H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, NSE: nöron spesifik enolaz, AUC: Area Under Curve, GA: güven aralığı, min.: minimum, maks.: maksimum

^a: Mann-Whitney U Testi * $p<0,05$

Her iki biyobelirteç için de birim ölçüsü ng/ml olarak alınmıştır.



Şekil 5. Vaka grubundaki hastalarda H-FABP ve NSE değerleri için ROC Analizi

Çalışmamızda H-FABP ve NSE değerlerinin akut iskemik inme tanısını öngörmedeki anlamsız sonuçlarının, yaş ve cinsiyet değişkenlerinin karıştırıcı faktör olup

olmaması ile ilişkisini ortaya koymak adına yaptığımız istatistiksel analiz sonuçları Tablo 12 ve 13'te görüldüğü gibidir. Analiz sonuçlarımız, ne H-FABP düzeyleri ne de NSE düzeyleri ile vaka grubundaki hastaların yaş aritmetik ortalamaları arasında pozitif veya negatif bir korelasyon saptamadığı gibi (Tablo 12), her iki biyobelirteç açısından da cinsiyet grupları arasında yaptığımız karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 13). Her iki biyobelirteç ile ayrı ayrı değerlendirdiğimiz; nöro-görüntülemelerdeki iskemi alanları, NIHSS skorları ve semptom süreleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon yok idi (Tablo 12). Ayrıca NSE ve H-FABP düzeylerinin arasında da pozitif ya da negatif yönde bir korelasyon tespit edilmedi ($r = -0,179$; $p = 0,194$).

Tablo 12. Vaka grubunda NSE ve H-FABP düzeyleri için Spearman's korelasyon analizi

	NSE		H-FABP	
	r*	p	r*	p
H-FABP	-0,179	0,194	-	-
Yaş	0,174	0,208	-0,120	0,288
Stroke hacmi	-0,050	0,717	-0,105	0,452
NIHSS skoru	-0,086	0,538	0,102	0,463
Semptom süresi	-0,031	0,823	0,085	0,541

H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, NSE: nöron spesifik enolaz, NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü
*Spearman's Korelasyon Katsayısı $*p < 0,05$

Tablo 13. Vaka grubundaki hastalarda kadınlarla erkeklerin NSE ve H-FABP düzeylerinin karşılaştırması

	Kadın (n=27)	Erkek (n=27)	^a Test istatistiği	p
	Ort.±Ss. Ortanca (min.-maks.)	Ort.±Ss. Ortanca (min.-maks.)		
NSE	17,29±16,52 9,33 (4,50-77,70)	14,13±10,66 12,31 (3,82-58,24)	-0,112	0,910
H-FABP	3,36±2,13 3,09 (0,60-12,62)	3,36±1,17 3,56 (0,24-5,78)	-1,341	0,180

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, min.: minimum, maks.: maksimum $*p < 0,05$
H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, NSE: nöron spesifik enolaz
^a: Mann-Whitney U Testi
Her iki biyobelirteç için de birim ölçüsü ng/ml olarak alınmıştır.

Çalışmamızda H-FABP ve NSE düzeylerinin, hastaların akut iskemik inme tanısı almadan önceki dönemde sahip oldukları ek hastalıklardan etkilenip etkilenmediğini ortaya koymak adına yaptığımız analiz Tablo 14'te verilmiştir. Buna göre, vaka grubunda H-FABP düzeylerinin KAH varlığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek oluşu (p=0,03) ve NSE düzeylerinin, eski iskemik inme öyküsü varlığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunuşu (p=0,021) dışında, her iki biyobelirteç için de diğer komorbiditelerin varlığı veya yokluğundan etkilendiğine dair istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmedi (p>0,05). Vaka grubunda en yüksek H-FABP düzeyleri 3,91 ng/ml ile KAH olan grupta kaydedilirken, en yüksek NSE değerleri 17,47 ng/ml ile geçirilmiş hemorajik inme öyküsü olan hastalarda kaydedildi.

Tablo 14. Vaka grubundaki hastalarda ek hastalıklarla NSE ve H-FABP düzeylerinin karşılaştırması

		H-FABP	^a Test istatistiği	p	NSE	^a Test istatistiği	p
HT	var	3,16	-1,315	0,188	10,74	-1,022	0,307
	yok	3,84			9,23		
DM	var	3,43	-1,164	0,244	10,68	-0,896	0,370
	yok	3,15			9,61		
KAH	var	3,91	-2,165	*0,030	11,16	-0,312	0,755
	yok	3,15			9,84		
AF	var	2,43	-1,459	0,152	16,92	-1,349	0,187
	yok	3,21			9,84		
İskemik inme öyküsü	var	3,36	-0,426	0,676	5,99	-2,289	*0,021
	yok	3,17			11,95		
Hemorajik inme öyküsü	var	3,84	-0,699	0,516	17,47	-1,114	0,288
	yok	3,21			10,0		
Kraniyal cerrahi öyküsü	var	-	-	-	-	-	-
	yok	3,21			10,50		
Malignite	var	3,14	-0,701	0,504	15,66	-0,492	0,643
	yok	3,22			10,0		
Demans	var	-	-	-	-	-	-
	yok	3,21			10,63		
Epilepsi	var	3,84	-1,001	0,343	14,80	-0,208	0,859
	yok	3,21			10,38		

H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, NSE: nöron spesifik enolaz

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, AF: Atriyal fibrilasyon

^a: Mann-Whitney U Test

***p<0,05**

H-FABP ve NSE için ortanca değerler verilmiştir.

Her iki biyobelirteç için de birim ölçüsü ng/ml olarak alınmıştır.

Çalışmamızda semptomlarla her iki biyomarker arasındaki ilişki analizi Tablo 15'te görüldüğü gibidir. Vaka grubundaki hastaların acil servise başvuru anındaki yakınmalarının dağılımı ile H-FABP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmazken, konuşma bozukluğu olan hastalarda NSE değerleri olmayanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,01$). Diğer semptomların varlığıyla serum NSE düzeyleri arasında herhangi bir ilişki yoktu.

Tablo 15. Vaka grubundaki hastalarda acil servise başvuru anındaki semptomlarla H-FABP ve NSE değerleri arasındaki ilişki

	NSE		^a Test istatistiği	p	H-FABP		^a Test istatistiği	p
	Ortanca (min.-maks.)				Ortanca (min.-maks.)			
Baş ağrısı (n)								
Yok (49)	10,74 (3,82-77,70)		-1,716	0,089	3,22 (0,24-12,62)		-0,776	0,449
Var (5)	7,17 (4,50-15,49)				2,68 (1,54-5,49)			
Baş dönmesi (n)								
Yok (46)	10,68 (3,82-77,70)		-1,315	0,197	3,21 (0,24-12,62)		-0,706	0,495
Var (8)	8,56 (4,12-17,56)				3,50 (1,54-5,49)			
Senkop (n)								
Yok (52)	10,68 (4,12-77,70)		-	-	3,19 (0,24-12,62)		-	-
Var (2)	-				-			
Nöbet (n)								
Yok (53)	10,63 (3,82-77,70)		-	-	3,21 (0,24-12,62)		-	-
Var (1)	-							
Bilinç bulanıklığı (n)								
Yok (44)	10,56 (4,12-58,24)		-0,646	0,515	3,15 (0,24-12,62)		-1,614	0,106
Var (10)	9,93 (3,82-77,70)				3,44 (1,59-5,78)			
Konuşma bozukluğu (n)								
Yok (32)	9,28 (3,82-26,64)		-2,588	*0,01	3,21 (0,24-12,62)		-0,651	0,515
Var (22)	15,23 (5,32-77,70)			0	3,20 (0,60-4,74)			
Fasiyal asimetri (n)								
Yok (45)	10,38 (3,82-77,70)		-0,453	0,651	3,21 (0,24-12,62)		-0,545	0,585
Var (9)	14,06 (7,06-21,76)				3,48 (1,59-5,41)			
NLO silinme (n)								
Yok (44)	10,19 (3,82-77,70)		-0,846	0,397	3,21 (0,24-12,62)		-0,267	0,789
Var (10)	14,43 (5,69-32,42)				3,13 (1,59-4,26)			

Tablo 15 (devam). Vaka grubundaki hastalarda acil servise başvuru anındaki semptomlarla H-FABP ve NSE değerleri arasındaki ilişki

Görme bozukluğu (n)							
Yok (50)	10,68 (3,82-77,70)	-0,892	0,396	3,21 (0,24-5,78)	-0,528	0,621	
Var (4)	7,30 (7,06-20,80)			4,06 (1,54-12,62)			
Ataksi (n)							
Yok (45)	10,38 (4,80-77,70)	-0,406	0,685	3,21 (0,24-12,62)	-0,383	0,702	
Var (9)	10,74 (3,82-36,18)			3,22 (0,60-5,49)			
Güç kaybı (n)							
Yok (34)	9,93 (3,82-77,70)	-0,914	0,361	3,25 (1,51-5,78)	-1,236	0,216	
Var (20)	10,98 (5,02-58,24)			3,11 (0,24-12,62)			

H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, NSE: nöron spesifik enolaz, NLO: nazolabiyal oluk, min.: minimum, maks.: maksimum

^a: Mann-Whitney U Test * $p < 0,05$

Her iki biyobelirteç için de birim ölçüsü ng/ml olarak alınmıştır.

Çalışmamızın vaka grubunda nörogörüntülemelerde tespit edilen iskemik enfarkt alanı sorumlusu damar bölgeleri ile H-FABP ve NSE değerleri arasındaki ilişkiyi analiz ettiğimiz sonuçlarımız Tablo 16'da görülmektedir. Ne H-FABP değerleri, ne de NSE düzeyleri için, akut oklüzyon gösteren damarı ve iskemi bölgesini saptamada istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo 16. Vaka grubundaki hastalarda tutulan damar bölgesi ile NSE ve H-FABP düzeylerinin karşılaştırması

	H-FABP				NSE			
			^a Test				^a Test	
	var	yok	istatistiği	p	var	yok	istatistiği	p
MCA	3,21	3,12	-0,035	0,972	10,19	13,18	0,000	1,000
PCA	2,92	3,22	-0,233	0,816	9,33	10,63	-0,293	0,769
PICA	2,99	3,21	-0,532	0,601	14,77	10,19	-0,330	0,758
ACA	3,18	3,21	-0,208	0,859	14,50	10,38	-0,208	0,859
BA	3,63	3,21	-0,585	0,590	7,05	10,63	-0,699	0,516
Laküner	-	3,21	-	-	-	10,38	-	-
SCA	-	3,21	-	-	-	10,38	-	-
Watershed	-	3,21	-	-	-	10,38	-	-

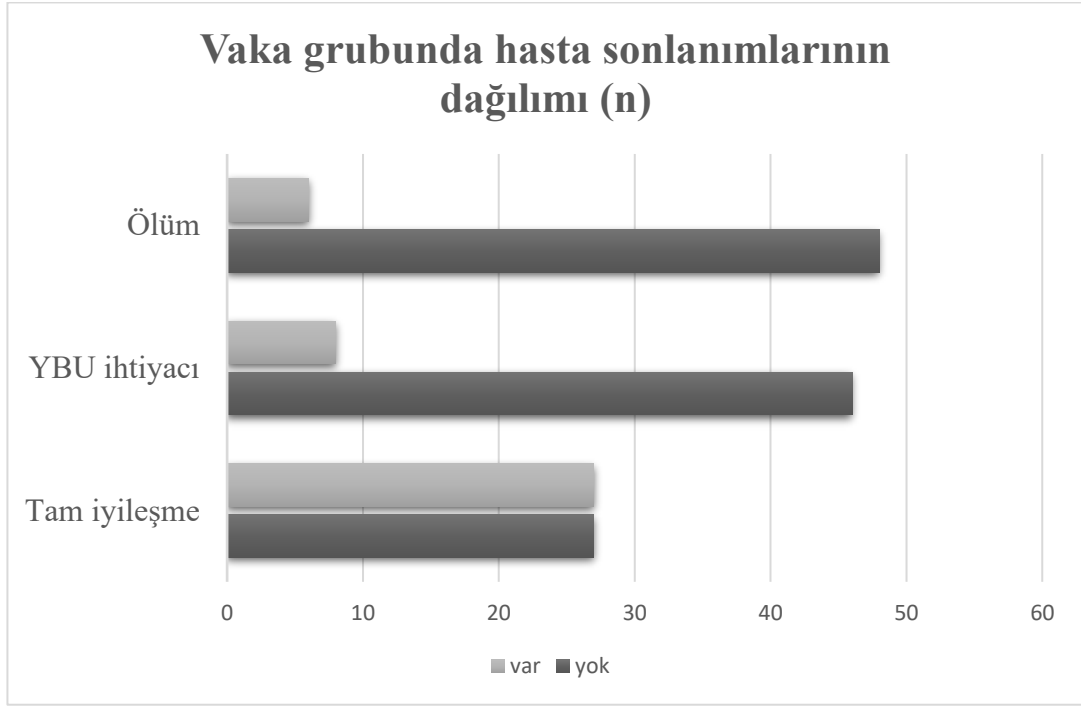
H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, NSE: nöron spesifik enolaz, MCA: orta serebral arter, PCA: posterior serebral arter, PICA: posterior inferior serebellar arter, ACA: anterior serebral arter, BA: baziller arter, SCA: superior serebellar arter

^a: Mann-Whitney U Test * $p < 0,05$

H-FABP ve NSE için ortanca değerler verilmiştir.

Her iki biyobelirteç için de birim ölçüsü ng/ml olarak alınmıştır.

Çalışmamızda, vaka grubundaki hastalarda akut iskemik inme tanısı sonrası %14,8 (n=8/54) oranında yoğun bakım yatış ihtiyacı olurken, hastaların %50'sinde (n=27/54) taburculuk sırasında yatışa sebebiyet veren inme atağının sekelsiz iyileştiği görüldü. Mortalite yüzdelerine baktığımızda ise, vaka grubundaki olguların %11,1'i (n=6/54) primer sonlanım noktası olan ilk 3 ay içerisinde ölüm ile sonuçlandı (Şekil 6).



Şekil 6. Vaka grubundaki hastalarda iyileşme oranları, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite dağılımları

Çalışmamızda vaka grubunda tam iyileşme, YBÜ yatış ihtiyacı ve ölüm olarak belirlediğimiz hasta sonlanımları ile serum NSE ve H-FABP düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, her iki biyobelirteç için de yoğun bakım ihtiyacını ve mortalite oranlarını belirlemede istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç tespit edilmedi (Tablo 17 ve 18). Vaka grubunda hastaların yatış sürelerinin medyan değeri 6 (1-31) gün olarak hesaplandı. Mevcut iskemik atağından taburculuk sırasında tam iyileşme durumunu göstermede ise H-FABP, tam iyileşen olgularda iyileşemeyenlere kıyasla daha yüksek bulundu (medyan değerler; tam iyileşen olgularda 3,54 ng/ml iken tam iyileşemeyenlerde 2,95 ng/ml) ve bu farklılık istatistiksel açıdan zayıf düzeylerde anlamlıydı (p=0,048) (Tablo 18); ancak taburculuk sırası fonksiyonel sonuçlar açısından NSE düzeyleri için istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Vaka grubundaki hasta sonlanımları ile NSE düzeylerinin karşılaştırılması

	NSE		^a Test istatistiği	p
	Ort.±Ss.	Ortanca (min.-maks.)		
Tam iyileşme				
Yok	16,91±15,93	10,38 (4,50-17,70)	-0,458	0,647
Var	14,50±11,62	10,63 (3,82-58,24)		
Yoğun bakım ihtiyacı				
Yok	14,15±11,30	9,84 (3,82-58,24)	-1,607	0,112
Var	24,65±22,94	19,68 (5,02-77,70)		
Ölüm (3 ay)				
Yok	14,27±11,01	10,19 (3,82-58,24)	-1,376	0,178
Var	27,22±26,84	17,02 (7,18-77,70)		

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, min.: minimum, maks.: maksimum

**p*<0,05

NSE: nöron spesifik enolaz

^a Mann-Whitney U Test

NSE birimi ng/ml olarak alınmıştır.

Tablo 18. Vaka grubundaki hasta sonlanımları ile H-FABP düzeylerinin karşılaştırılması

	H-FABP		^a Test istatistiği	p
	Ort.±Ss.	Ortanca (min.-maks.)		
Tam iyileşme				
Yok	3,25±2,25	2,95 (0,24-12,62)	-1,981	*0,048
Var	3,47±0,90	3,54 (1,59-5,78)		
Yoğun bakım ihtiyacı				
Yok	3,48±1,79	3,24 (0,24-12,62)	-1,607	0,112
Var	2,70±0,87	2,62 (1,54-4,26)		
Ölüm (3ay)				
Yok	3,47±1,73	3,21 (0,24-12,62)	-1,514	0,136
Var	2,47±1,21	2,78 (0,60-3,87)		

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, min.: minimum, maks.: maksimum

**p*<0,05

H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein

^a Mann-Whitney U Test

H-FABP birimi ng/ml olarak alınmıştır.

Çalışmamızda, tek değişkenli analizlerde her iki biyobelirteç ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunan (*p*<0,05) veya anlamlılığa yakın bulunan (*p*<0,20) değişkenlerin bağımsız değişkenler olarak belirlendiği ve hem NSE hem H-FABP değerleri için ayrı ayrı modellediğimiz çoklu lineer regresyon analizi sonuçlarımız Tablo 19 ve 20'de görüldüğü gibidir. Sonuçlarımıza göre, NSE için bağımsız değişkenleri H-FABP, baş ağrısı, baş

dönmesi, konuşma bozukluğu, AF, iskemik inme öyküsü olarak aldığımız modellememizde, konuşma bozukluğunun varlığının NSE değerlerindeki artış açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu (p=0,007) ve konuşma bozukluğu varlığında NSE değerlerinin 10,985 ng/ml şeklinde artış gösterdiği saptandı. Diğer değişkenler ile NSE değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu.

Tablo 19. Vaka grubunda NSE için açıklayıcı değişkenlerle Multiple Lineer Regresyon Analizi sonuçları

	NSE					
	Estimate(β)	Std.Error	%95 GA		t	p
H-FABP	-0,589	1,077	-2,754	1,577	-0,547	0,587
Baş ağrısı	-1,902	6,867	-15,716	11,913	-0,277	0,783
Baş dönmesi	-2,630	5,548	-13,791	8,531	-0,474	0,638
Konuşma bozukluğu	10,985	3,868	3,114	18,675	2,817	*0,007
AF	-1,133	5,824	-12,849	10,583	-0,195	0,847
İskemik inme öyküsü	-6,136	4,998	-16,190	3,918	-1,228	0,226

NSE: nöron spesifik enolaz, GA: güven aralığı, H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, AF: atriyal fibrilasyon
*p<0,05

H-FABP için ise bağımsız değişkenlerimizi kadın cinsiyet, bilinç bulanıklığı, HT yokluğu, KAH ve AF yokluğu olarak aldığımız modellemde, HT yokluğunun, H-FABP düzeylerindeki artışta açıklayıcı faktör olduğu (p=0,047) ve HT olmaması durumunda FABP değerlerin 1,113 ng/ml arttığı tespit edildi. Diğer değişkenlerle H-FABP arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktu.

Tablo 20. Vaka grubunda NSE için açıklayıcı değişkenlerle Multiple Lineer Regresyon Analizi sonuçları

	H-FABP					
	Estimate(β)	Std.Error	%95 GA		t	p
Cinsiyet (kadın)	0,255	0,470	-0,690	1,199	0,542	0,590
Bilinç bulanıklığı	0,477	0,594	-0,722	1,676	0,800	0,428
HT (olmaması)	1,113	0,545	0,016	2,209	2,041	*0,047
KAH varlığı	0,607	0,499	-0,397	1,610	1,215	0,230
AF (olmaması)	0,935	0,739	-0,551	-2,420	1,265	0,212

GA: güven aralığı, H-FABP: kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, AF: atriyal fibrilasyon
*p<0,05

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, acil servise başvuran akut iskemik inme hastalarında H-FABP ve NSE düzeylerinin tanısal performansını, NIHSS skorları üzerinden inme şiddeti ile ilişkisini, hastaların demografik ve klinik özelliklerinin bu değerler üzerindeki etkisini, primer ve sekonder sonlanımları öngörmeye bu iki biyobelirtecin anlamlılık düzeyini değerlendirdik. Çalışma sonuçlarımızın analizi, en önemli hipotezimiz olan serum H-FABP ve NSE değerlerinin acil servise başvuran akut iskemik inme hastalarını ayırt etmede yüksek duyarlılık ve seçicilik ile kullanılabileceğine dair anlamlı bir kanıt sunamamıştır. Ayrıca çalışmamızda hastaların başvuru anında hesapladığımız NIHSS skorları üzerinden belirlenen inme şiddetleri ve DW-MRI üzerinden hesaplanan inme boyutlarıyla ne NSE ne de H-FABP düzeyleri arasında pozitif veya negatif yönde anlamlı bir korelasyon olmadığını saptadık. Hastaların başvuru anındaki klinik özellikleriyle her iki biyobelirteç arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, konuşma bozukluğu olanlarda serumda NSE yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması dışında semptomlarla NSE ve H-FABP düzeyleri arasında başka bir anlamlı ilişki ortaya koyamadık. Tutulan damar bölgesini göstermede hem serum NSE hem H-FABP düzeyleri için istatistiksel anlamlılık gösteremedik. Primer sonlanım noktasını 90 günlük ölüm olarak belirlediğimiz çalışmamızda mortaliteyi öngörmeye her iki biyobelirteç için de istatistiksel anlamlı bir sonuca ulaşamadık. Sekonder sonlanım noktası olarak belirlediğimiz yoğun bakım yatış ihtiyacını göstermede hem NSE hem H-FABP başarısız bulunurken, diğer sekonder sonlanım noktamız olan taburculukta tam iyileşme görülmesi açısından H-FABP değerlerini, tam iyileşen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk.

Literatüre baktığımızda, önceki vaka-kontrol çalışmalarının çoğu, akut iskemik inmeyi takiben periferik kanda nöronal, astroglial, enflamatuvar ve hemostatik olarak gruplandırılan birçok biyobelirteç düzeyinde önemli yükselmeler göstermiştir (90, 169). Bu çalışmaların akut iskemik inmeli hastalarda tanı ve tedavi prosedürlerinde kullanıma uygun biyobelirteçleri ortaya koyma hususunda umut verici sonuçlarına rağmen, araştırma tasarımlarındaki birtakım kısıtlılıklar, çalışılan biyobelirteçlerin hasta grubunda periferik kandan alım zamanı ve çalışılma zamanı ile ilişkili heterojeniteler, iskemik inmede tanısal stratejilerin ortak bir konsensüse biat edilerek belirlenmemiş olması, kontrol grubu seçimindeki objektif olmayan değişken parametreler gibi karıştırıcı faktörler, klinik olarak yararlı ve kullanılabilir, yüksek duyarlılık ve seçicilikte biyobelirteçlerin oluşturulmasının önündeki engeller olarak suçlanmaktadır (169). Özellikle acil servislerde kan

biyobelirteçlerinin eklenmesinin inme teşhisini öngörmeye klinik parametrelerin performansını iyileştirip iyileştirmediği, çalışmalar arasındaki verilerin azlığı ve heterojen sonuçlar nedeniyle tartışmalıdır (170-172). Ayrıca bu biyobelirteçlerin tek başlarına kullanımından ziyade, kombine kullanımlarında iskemik inme hastalarını inme taklitçilerinden ayırt etmede öngördürücülüklerinin artış gösterdiğine dair araştırma sonuçları da ortaya konmuştur (173, 174).

H-FABP, miyokarda bol miktarda bulunan ve hücre hasarının başlamasından sonra kardiyomiyositlerden hızla dolaşıma salınan sitoplazmik bir FABP'tir (175). H-FABP değerlerinin serum düzeyi ölçümlerinin kullanılması, akut miyokard enfarktüsünün erken biyokimyasal belirteci ve kalp yetersizliği olan hastalarda miyokard hasarının saptanması ve değerlendirilmesi için hassas bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (119, 176). Akut koroner sendromlarda semptomların başlamasından hemen sonra 1-2 saat içinde kanda tanısız konsantrasyona ulaşabildiği gösterildiğinden (118, 119), akut koroner sendromlu hastalarda miyokard hasarının erken bir kardiyak biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (177-179). Miyokard hasarı için bir belirteç olarak hizmet etmenin yanı sıra, H-FABP düzeylerinin akut koroner sendromlularda gelecekteki kardiyak sonuçlar için potansiyel bir prognostik gösterge olduğu da bildirilmektedir (180). Literatürde hem akut koroner sendromlu hastalarda hem de stabil koroner arter hastalarında yüksek H-FABP seviyesi ile daha kötü kardiyak olaylar arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (130, 181, 182).

Beyin dokusunda eksprese edilen izoformlar arasında en büyük yüzdeyi kapsayan H-FABP, miyokard hasarını göstermede bir biyobelirteç olarak gösterilmesinin yanı sıra, akut iskemik inme hastalarında hem tanısız hem prognostik marker olarak çalışılmıştır (183). Ayrıca H-FABP düzeylerinin iskemik inme hastalarının yaklaşık %80'inde ilk 24 saat içerisinde yükseldiğinin gösterilmesi, sadece tanısız değil, trombolitik ve endovasküler terapiler açısından kısıtlı bir zaman penceresine sahip bu hastalık grubunda 'erken tanısız' biyobelirteç olarak da kullanılabilceğini ortaya koymuştur (11). Zimmermann-Ivol ve arkadaşları bu çalışmaları ile serum H-FABP düzeylerinin ölçümünün, yaklaşık %70 duyarlılık ve %100 özgüllük ile inme hastalarını tanımladığını ortaya koyarken, H-FABP düzeyleriyle iskemik/hemorajik inme ayırımının yapılamadığını ve hasarlı bölge lokalizasyonu hakkında herhangi bir yönde korelasyon bulamadıklarını bildirmişlerdir (11). Öte yandan, An ve arkadaşları, akut iskemik inme hastalarını ayırt etmede klinik tanı yöntemlerine üstün bir biyobelirteç panelinin varlığını araştırdıkları çalışmalarında H-FABP düzeylerinin de dahil olduğu bir kombine panel kullanımında, biyobelirteçlerin

düşük ayırt etme yeteneği nedeniyle klinik yararlılıklarını sınırlı bulduklarını bildirmişlerdir (184). Akpınar ve arkadaşları da H-FABP düzeylerinin akut iskemik inme hastalarında tanısal biyobelirteç olarak kullanımının sınırlı olduğunu, literatürdeki anlamlı sonuçların, serum düzeyi ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklı olabileceğini belirtmişlerdir (185). Biz de bu çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında rutin kullanımını desteklemeyen sonuçlarla aynı yönde olmak üzere, H-FABP düzeylerinin ROC eğrisi altında kalan alan itibariyle tanısal performansının düşük olduğunu ve diyagnostik stratejilerde kullanılmayacağını göstermiş olduk. Bu noktada çalışmamızın H-FABP değerlerinin tanısal performansı ile ilişkili olumsuz sonuçlarının sebebi olarak en büyük etkenin, serum H-FABP düzeyleri numunelerinin hastalardan alınma zamanlamasını standardize etmememizle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu bağlamda bu hipotezimizi destekleyen en önemli çalışma Wunderlich ve arkadaşlarının çalışmasıdır ki (186); akut iskemik inme hastalarında H-FABP konsantrasyonlarını seri ölçümlerle değerlendiren ilk çalışma olma özelliğiyle literatürde öne çıkmaktadır. Çalışmalarında, H-FABP düzeylerinin seri ölçümlerde stabil bir yükseliş ve düşüş seyri izlemediğini göstererek, anlık ölçümlerin yanıltıcı olabileceğine vurgu yapmışlardır. H-FABP düzeylerinin inme varlığında pik yaptığı zamanları standardize şekilde belirlemek maksadıyla, sadece semptomlarının ilk 6 saatinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve başvuru anı 0. saat kabul edilerek, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 120. saat olmak üzere 14 farklı zamanda H-FABP değerleri çalışılmıştır; sonuç olarak H-FABP düzeylerinin 2. ve 3. saatlerde yükseldiği ve 3. saatte pik değerlerine ulaştığı, 120. saate kadar da yüksek kalabildiği ortaya konmuştur (186). Farklı bir çalışmada ise inme sonrası serum H-FABP değerlerinin ancak 4,5 saat sonra yükselmeye başladığı gösterilmiştir (187). Çalışmamızda semptomların başlangıcından acil servise başvurana kadar geçen sürelerin medyan değeri 6 saat olmakla birlikte, semptomlarının 1. saatinde de 96. saatinde de başvuran hastalar mevcuttu, üstelik hangi zamansal dilimde periferik kandan numune alındığı bilinmiyordu. H-FABP'lerin hasarlı hücreden dolaşıma salındıktan sonra moleküler boyutlarının küçük olması hasebiyle 20 dk'lık bir plazma yarı ömrü ile hızla böbrek tarafından temizlendiği bilgisini de hesaba kattığımızda (90), hastaların serum H-FABP düzeylerinin renal klirens özelliklerinden, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve kreatinin değerlerinden de etkilenebileceğini ve bu pik zamanlarının ve düşüş hızlarının hasta özelinde değişkenlik gösterebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle hastaların böbrek hastalıklarının olup olmadığı ve GFR ile kreatinin değerlerinin de çalışılarak yapılacak olan ileri çalışmalarda H-FABP değerleri açısından daha optimal sonuçlar elde edilebilir. Ek olarak yüksek H-

FABP seviyeleri için BT’de büyük enfarkt alanları varlığı ile ve yüksek NIHSS skorları ile pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (186, 188). Bizim çalışmamızda vaka grubundaki hastalarda NIHSS skorları düşüktü ve enfarkt alanları küçüktü; dolayısıyla serum H-FABP düzeylerindeki yüksekliğin inme şiddeti ve iskemi alanları boyutlarıyla korele bulunduğu çalışmaların aksi sonuçlar elde etmemizin sebebinin, vaka grubumuzun kliniği hafif inme hastalarından oluşuyor olması ile ilişkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

H-FABP sadece serebrovasküler olaylarda değil, pulmoner emboli, metabolik sendrom, kalp yetersizliği, akut koroner sendromlar, kardiyomiyopatiler, akromegali, sepsis gibi çeşitli durumlarda da yükselmektedir (124, 131, 189-192). Çalışmamızda, vaka grubunda sadece ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarını her hastadan başvuru anındaki EKG’leri görerek dışlamış olduk ancak, karıştırıcı faktör olabilecek diğer tanıları hem kontrol grubunda hem vaka grubunda dışlama kriterleri olarak belirlediğimiz bir metodolojiye sahip değildik. H-FABP değerlerinin yükselmesine sebep olan iskemik inme dışındaki tanıların, çalışmamızda H-FABP düzeylerinin iskemik inme tanısını ayırt etmedeki gücünü zayıflatan sebeplerden biri olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca H-FABP sadece nöronal hücrelerden değil, fizyolojik koşullarda dahi miyokardiyal hücreler, iskelet kası, böbrek, karaciğer, bağırsak ve nöronal hücrelerde eksprese edildiğinden (193, 194), sonuçlarımızın anlamsızlığına katkıda bulunmuş olabilir ancak bu durum değiştirilemeyen bir karıştırıcı faktör olarak gelecek çalışmalarda da varlığını sürdürecektir.

Literatür, H-FABP düzeyleri yüksekliği ile KAH varlığını ilişkili bulmaktadır (181). Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenen KAH oranları, H-FABP düzeylerinin vaka ve kontrol grubundaki olgularda birbirine çok yakın ortalamalarla benzer olması ile sonuçlanmış ve dolayısıyla iskemik inme tanısını ayırt etmede başarısız olmasını etkileyen faktörlerden biri olmuş olabilir.

H-FABP düzeylerinin iskemik inme hastalarını ayırt etmedeki başarısını etkileyen faktörlerden biri de çalışmalar arasında farklılık gösteren H-FABP ölçüm prosedürleriyle ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda kullanılan biyokimyasal yöntem, H-FABP düzeylerinin ölçümünde yaygın olarak kullanılan ELISA yöntemidir ve bu yöntem karmaşık uygulama prosedürleriyle hatalı sapmalara sebebiyet vermektedir (195). Dolayısıyla iskemik inme tanısında H-FABP düzeylerinin kullanılabilirliği ve standardize edilmiş eşik değerlerinin belirlenebilmesi için başka H-FABP düzeyi belirleyicisi yöntemlerle yapılacak olan validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

H-FABP düzeylerinin beyin hasarı oluşturan durumlarda fonksiyonel sonlanımları ve mortalite ile ilişkisini gösteren çalışmaların sayısı oldukça azdır. İskemik inme hastalarında 3 aylık takibin sonunda Modifiye Rankin Ölçeği (mRS) üzerinden değerlendirilen fonksiyonel sonlanım ile H-FABP düzeylerinin ilişkisini inceleyen kimi çalışmalarda, mRS skorları ile H-FABP değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken (60, 186, 188), bazı çalışmalarda ise bu ilişki travmatik beyin hasarı olgularında 6 aylık tam iyileşme ile H-FABP değerleri yüksekliğinin negatif korelasyonu olarak ortaya konmuştur (196). Çalışmamızda, tam iyileşme gösteren hastalarda H-FABP değerlerinin, fonksiyonel sonlanımı kötü olan gruptaki hastalarinkine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstererek, literatürün aksi bir sonuç elde etmiş olduk. Bunun altta yatan sebebinin, fonksiyonel sonlanım değerlendirmesini hasta taburculuğu esnasında yapmamız ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde en az 3 aylık periyotların sonunda değerlendirilen hasta fonksiyonelliği, H-FABP değerlerinin bu süreç zarfında düşüşüne izin vermiş olabilir ancak çalışmamızda, hastaneye yatıştan taburculuğa kadar geçen sürelerin medyan değeri 6 gündü, literatürde serum H-FABP seviyelerinin iskemik inme hastalarında 120. saate kadar yüksek kalabildiğini ortaya koyan sonuçlar varken (186), çalışmamız için taburculuk sırasında henüz H-FABP düzeylerinde gerekli düşüşlerin gözlenmediği bir zaman aralığına denk gelen sonuçlarımızın tam iyileşme gösteren hasta grubu lehine anlamlılık göstermiş olabileceğini söyleyebiliriz.

Literatürde H-FABP değerlerinin renal klirens ile negatif korelasyonu nedeniyle yaş ile beraber, özellikle de 50 yaş üzerinde artan sonuçlardan, kas kitlesinin daha fazla olması dolayında erkek cinsiyette kadın cinsiyetteki değerlere kıyasla daha yüksek olduğundan ve sirkadiyen ritme göre değişiklik gösterebileceğinden bahsedilmektedir (114). Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet özelliklerinin dağılımı istatistiksel açıdan benzerdi; bu da iskemik inme tanısını öngörmedeki istatistiksel anlam arz etmeyen serum H-FABP sonuçlarımızın açıklayıcı faktörü olarak yaş ve cinsiyet değişkenlerini öne sürmemize engel olmuştur. Park ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları da H-FABP değerlerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediğini göstermiştir (188).

NSE, fizyolojik koşullarda sekrete edilmediği (197) ve hem BOS'ta, hem de periferik kanda iskemik hasar yaratan durumlarda ölçülebilir olduğu için (198), akut iskemik inmeli hastalarda tanısal ve prognostik süreçlere ışık tutabilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği açısından klinisyenlerce pek çok araştırmaya tabii tutulmuştur. İskemik hasarın bir göstergesi olarak periferik kanda varlığı kanıtlanmış olsa da (199), tanısal ve prognostik belirteç olarak kullanılabilmesi evrensel eşik değerler henüz

bulunmamıştır (169). Yapılan çalışmalarla, inmede beyinde kümülasyon gösterebilen iskemi ve nekrotik süreçlerin, rekürren hasarların veya remodelling süreçlerinin etkisiyle olduğu düşünülen değişken zamanlarda değişen düzeyde NSE seviyeleri ölçümlerinin olması (200), standart laboratuvar prosedürlerin belirlenememesi (201), tek seferlik ölçümlerin klinik yararının gösterilememesi (202), trombolitik ve endovasküler tedavi faydasını göstermedeki başarısızlıkları (203, 204), yarılanma ömrünün görece uzun olması (139), NSE'yi ideal bir biyomarker olma yolundan uzaklaştırmıştır. Ayrıca iskemik inme hastalarında plazmaya sekresyon paternleri de değişkenlik göstermektedir (69). Bir çalışmada NSE düzeyleri ile iskemik inme arasında anlamlı ilişkinin ancak 4. günden sonra oluşan NSE zirve düzeyleriyle gerçekleştiği rapor edilmiştir (205). İskemik inme hastalarında NSE düzeylerinin kanda uzun süreler yüksek seyredediğini gösteren bir başka çalışma, anlamlı artışın görüldüğü günü 2. gün olarak kaydederken, zirve değerlere ancak 7. günde ulaşıldığı ve bu periferik kan düzeyindeki yüksekliklerin 14. güne kadar devam edebildiğini bildirmiştir (206). Brea ve arkadaşları ise NSE düzeylerinin ancak 72. saatte zirve değerlere ulaşabildiğini göstermişlerdir (159). Akut iskemik inme hastalarında NSE salınım paternlerini analiz eden çalışmalardan bir diğeri ise Wunderlich ve arkadaşlarının çalışmasıdır ki; NSE düzeylerinin, ilk inme semptomlarının başlamasından 2-3 saat sonraki sürede artış gösterdikten sonra, 12. saate kadar azaldığını, ardından 5. günde ikincil bir artış gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada NSE düzeyleri ilk 24 saat içinde hastaların sadece %13'ünde, 5 gün içinde ise ancak %43'ünde 12,5 µg/l'lik eşik değerinin üzerinde bulunmuştur (207).

Öte yandan, elbette ki önceki çalışmalarla NSE konsantrasyonlarının iskemik inme tanısı ile ilişkide olduğu gösterilmiştir (154, 199, 208-211). Ancak iskemik inme hastalarını ayırt etmede tanısız ve prognostik performansının anlamlı bulunduğu çalışmalarda NSE eşik değerleri için spesifisite çok düşüktür (207, 212, 213). Oysa ideal bir biyobelirteç hem sensitif, hem de spesifik olmalıdır (214). Yine başka bir çalışmada, akut iskemik inme hastalarını inme taklitçilerinden ayırt etmede serum NSE düzeylerinin düşük duyarlılık ve düşük özgüllük ile tanısız araç olarak kullanımının sınırlarından bahsetmişlerdir (202). Whiteley ve arkadaşları, çoğu kan belirteci için bildirilen yüksek duyarlılık ve özgüllüklerin, bunların inme teşhisi için duyarlılık ve özgüllüklerini artıran çalışma tasarımlarından kaynaklandığını belirtmişlerdir (172).

Literatürde semptomlarının başlangıcının ilk 6 saatinde acil servise başvuran 1308 olgu üzerinden prospektif ve çok merkezli bir çalışma olarak dizayn edilen en büyük ölçekli biyobelirteç çalışması Stroke-Chip çalışmasıdır ki NSE dahil olmak üzere 21 farklı

biyobelirtecin inme tanılı hastaları inme taklitçilerinden ve hemorajik ila iskemik inme hastalarını birbirinden ayırt etmedeki başarısının valide edildiği bir kapsamla dikkat çekmektedir; ancak analiz sonuçları, modellemeler klinik değişkenlerle birleştirildikten sonra dahi, ‘serum biyobelirteçlerinin iskemik inme tanısını öngörmedeki doğruluk oranları gerçek bir senaryoda istenilenden hala çok uzaktır’ şeklinde yorumlanmıştır (215). Zhang ve arkadaşlarının tip A aort diseksiyonu hastalarında operasyon sonrası bir komplikasyon olarak gelişen akut iskemik inme durumunda NSE düzeylerini tanısal biyobelirteç olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, operasyon sonrası 3. güne kadar 8 ayrı zaman noktasında seri ölçülen NSE değerlerinin, hiçbir zaman noktasında iskemik inme hastalarını ayırt etmede anlamlı sonuçlar göstermediğini rapor etmişlerdir (216). Ayrıca NSE düzeylerinin kimi çalışmalarda iskemik inmeyi ayırt etmedeki istatistiksel anlamı bozmasa da kontrol gruplarında da yükseldiği gösterilmiştir (211); bu sonuçlar NSE’nin nöronal hasar dışında sebeplere sekonder de yükselebileceği ve hasta özelliklerinin bu biyobelirteç düzeylerini tanısal araç olarak kullanmamızda kısıtlılık yaratıp yaratmayacağı sorusunu akıllara getirmektedir. Salınım paternleri literatürde bu kadar değişken olarak bildirilen serum NSE düzeylerini, çalışmamızdaki hastalarda başvuru anından sonraki ilk 24 saat içerisinde ve farklı zaman noktalarında tek seferlik ölçümlerle tespit etmiş olmamız, iskemik inme tanısını ayırt etmede NSE düzeylerinin başarısızlığını açıklayan en önemli faktördür. Çalışmamızda serum NSE düzeyleri ile H-FABP düzeyleri arasında herhangi bir yönde anlamlı korelasyon saptayamamamızın sebebinin de, yine her iki biyobelirtecin iskemik hasar durumlarında doğası gereği sergilediği kompleks salınım paternleriyle ve serum konsantrasyonlarında sabit bir yükseliş eğrisi göstermemesiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca NSE düzeylerini ölçümde kullandığımız laboratuvar yöntemi de karmaşık uygulama prosedürleriyle hatalı saptamalara sebebiyet vermiş olabilir.

Brouns ve arkadaşları, her ne kadar NSE düzeylerini BOS numunelerinde karşılaştırmış olsalar da, vaka-kontrol karşılaştırması yaptıklarında NSE düzeylerinin inme tanısı, şiddeti, hacmi, yeri ve fonksiyonel sonlanımlarla ilişkide olmadığı göstermişlerdir (61). Ancak akut iskemik inme hastalarında inmenin şiddeti, enfarkt hacmi ve fonksiyonel sonlanımlarla ilişkisinin gösterilemediği klinik çalışmalar da vardır (158, 208, 211, 217). Selakovic ve arkadaşlarının akut iskemik inme hastalarını Grotta skorlama sistemini (218) kullanarak hafif, orta ve ciddi şiddette inme hastaları olarak alt gruplara ayırdıkları çalışmalarında, BOS ve plazmada NSE konsantrasyonunun en yüksek artışı şiddetli inme hastalarında gözlenirken, hafif iskemik inme hastalarında en düşük düzeylerde

bildirilmiştir (198). Çalışmamızda vaka grubundaki olguları değerlendirirken, Selakovic ve arkadaşlarının inme ciddiyetini belirlemede kullandıkları benzer bir sınıflandırma sistemi kullanmadık ancak, hastalarımızda başvuru anındaki NIHSS skorlarını ve DW-MRI görüntülemelerdeki enfarkt alanlarını hesaplayarak inme şiddetini değerlendirdik. Hastalarımızın hem NIHSS skorları hem de enfarkt alan boyutları açısından düşük medyan değerleri göz önünde bulundurulduğunda, vaka grubumuzun şiddetli inme hastalarından oluşmadığını söyleyebiliriz. NSE düzeylerimizin inme ciddiyetini ayırt etmede başarısız bulunmasının, hastalarımızın şiddetli inme kliniğine sahip olmayışı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca Kaca-Oryńska ve arkadaşları da çalışmamızda olduğu gibi enfarkt volümlerinin sayısal değerlerini hesaplayarak bu nominal değişkenlerin NSE düzeyleri ile korelasyonunu değerlendirmişler, NSE ile enfarkt boyutları arasında herhangi bir yönde korelasyon bulamamışlardır (211).

Başka bir çalışmada NSE ve S100B düzeylerinin iskemik inme hastalarında enfarkt hacmi ve fonksiyonel sonuçlarla ilişkisi değerlendirilmiş, S100B hem enfarkt hacmini hem de fonksiyonel sonuçları göstermede başarılı bulunurken, NSE düzeyleriyle anlamlı ilişki kurulamamıştır; bunun sebebinin S100B'ye göre daha büyük moleküler boyutlara sahip NSE'nin periferik kana geçişindeki zorluk ile ilişkili olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (208). Cunningham ve arkadaşlarının akut iskemik inme hastalarında maksimum NSE düzeyleri ile enfarkt volümleri ilişkisinin, ancak iskeminin 2 ila 4. günleri arasında oluştuğunu, bunun sebebinin ise serum yarılanma ömrünün görece uzun olması nedeniyle büyük enfarkt alanlarından salınımının kümülatif etkisinin ancak ilerleyen günlerde ortaya çıkmasıyla tespit edilebileceği hipotezi savunulmuştur (157). Yine Gonzales ve arkadaşları, başvuru anındaki inme ciddiyeti ile NSE düzeyleri arasında bir korelasyon bulamamakla birlikte, 2 aylık fonksiyonel sonuçlar ile düzeylerin ilişkide olduğunu ortaya koymuşlardır (219). Wunderlich ve arkadaşları ise hem S100B hem NSE düzeylerini NIHSS skorları ve enfarkt hacimleri ile ilişkili bulmuşlardır (158, 220). Wunderlich ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise en yüksek NSE konsantrasyonları ile enfarkt hacimleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken, 18. saat NSE değerleri de NIHSS skorları ve klinik ciddiyetle yüksek korelasyon göstermiştir. Aynı çalışmada taburculuktaki fonksiyonel sonuçlarla en ilişkili düzeylerin 120. saatte ölçülenler olduğu sonucuna varılmış, 3 aylık kötü sonuçlanımları %89 duyarlılıkta ve %42 seçicilikte gösteren eşik değerlerin ise 14,85 ng/ml olduğu bildirilmiştir (207). Bu kapsamlı literatür sonuçlarıyla görmekteyiz ki her sonuçlanımı göstermede (inme şiddeti, taburculuktaki fonksiyonel durum, 3 aylık prognoz, enfarkt hacmi) ayrı eşik değerlerine ihtiyaç olduğu

gibi, zamanla sabit ve kümülatif yükselmeler göstermediğinden, rekürren pikleri olduğundan ve plazmada günlerce değişen derecelerde yüksek kaldığından NSE düzeylerinin tek bir ölçümle elde edilmiş tek bir değerden ziyade, seri ölçümleri klinik yarar sağlayacaktır. Çalışmamızda, enfarkt boyutlarıyla NSE değerleri arasında anlamlı ilişki bulamayışımız, hastalarda NSE ölçümlerimizin beklenen pik değerlere henüz ulaşmadan alınmış numunelerde değerlendirilmiş olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızdaki NSE düzeylerinde fonksiyonel sonuç ve enfarkt alanları ile ilişkisiz sonuçların, literatürde de bildirildiği üzere NSE salınım paternindeki heterojenite ve serum NSE düzeylerini ölçtüğümüz yöntemle ilişkilendirmek de mantıklıdır.

NSE düzeylerinin, tam mekanizması açıklanamamış olsa da, teorikte nöroendokrin stres yanıtı hipoteziyle (221, 222) ilişkili olduğu düşünülen bir diğer husus da NSE düzeylerinin serum glukoz düzeylerinden etkilendiği yönündedir. Bir çalışmada hiperglisemik iskemik inmeli hastalar, normoglisemik iskemik inmeli hastalarından oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığında, NSE düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (69). Çalışmamızda hastaların iskemik inme tanısı aldığı ve serum NSE düzeylerinin ölçüldüğü zamanlarda kaydedilen eş zamanlı serum glukoz düzeylerini çalışma metodolojisine dahil etmediğimizden, hipergliseminin bir karıştırıcı faktör olarak NSE ilişkili sonuçlarımızı değiştirip değiştirmediğine dair anlamlı bir kanıt sunamadık.

Öte yandan serum NSE düzeylerinin yüksekliği, hastaların başvuru semptomlarından konuşma bozukluğunun varlığı ile anlamlı ilişkili bulundu. Ancak literatürde, akut iskemik inme hastalarında semptomatoloji ve NSE düzeylerinin ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Konuşma merkezi olarak tanımlanan Wernicke ve Broca alanlarının, beyin korteksinde sırasıyla temporal ve frontal giruslarda bulunduğu (223) ve NSE'nin beyinde en çok salgılandığı bölgelerden birinin gri madde olarak tahmin edildiği bilgilerinin ışığında (224), hastalarımızda görülen konuşma bozukluğu varlığı ve NSE düzeyleri yüksekliği arasındaki anlamlı ilişkinin, NSE'nin hasarlı serebral alanlardaki bölgesel salınım paternleriyle ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu alanda yapılacak geniş ölçekli daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Bunlardan birincisi, her iki biyobelirteç için de Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca ayrılan bütçenin kısıtlılığından dolayı vaka ve kontrol alt gruplarında hedeflenen hasta sayısına ulaşamadığından, çalışmamızın örnekleme tüm evrende kısıtlı bir popülasyonu yansıtmış olabilir. Yine alt gruplarda az

hasta sayısına ulaşılmış olması, H-FABP ve NSE düzeylerinin tanısal ve prognostik değerinin araştırıldığı hipotezlerdeki tahmin değerinin yetersiz istatistiksel g¼c¼ ile sonuçlanmış olabilir. İkincisi, hasta kayıt kriterlerimiz ve takip protokol¼m¼z açıkça tanımlanmış olmasına rağmen, hasta klinik profillerinden ve araştırmacı katılımından kaynaklı seçim yanlılığı tamamen dışlanamamıştır. Örneğin, klinik profili kötü, bilinci kapalı veya konfüze, dolayısıyla araştırma protokol¼ne katılım onamı hastanın kendisinden alınamayan hastalarda, sürece katılım konusunda hasta yakınları onam vermede çekimsiz davranmış olabilir ve bu durum çalışmamızdaki hasta pop¼lasyonunun inme ciddiye oranlarını etkilemiş olabilir. Üçüncüsü, araştırma protokol¼ne dahil etmediğimiz böbrek fonksiyonları, kan glukoz düzeyleri, eşlik eden enfeksiyonlar, eşlik eden pulmoner emboli, kalp yetersizliği, nöroendokrin hastalıklar, metabolik sendrom gibi hasta özelliklerinin, NSE ve H-FABP düzeylerinde herhangi bir karıştırıcı faktör etkisi gösterip göstermediğine dair bir kanıt sunamadık. Dolayısıyla araştırdığımız serum biyobelirteç düzeylerini potansiyel olarak etkileyebilecek koşulları dahil etmeyişimizin, serum H-FABP ve NSE düzeylerinin inme teşhisi ile ilişkisi üzerinde bir etkisi olabileceğinin farkındayız. Ancak, herhangi bir tıbbi duruma bakılmaksızın, acil servise başvuran tüm akut iskemik inme hastalarına uygulanabilecek bir tanı testi geliştirebilmek için, bu grup hastaların dışlandığı değil, değerlendirmesi yapılan biyobelirteçler üzerindeki etkilerinin de dahil edilerek dizaynı yapılacak çalışmaların, inmenin molek¼ler teşhisine katkısının daha fazla olacağını düşünmekteyiz. Son olarak ise çalışmamızda serum H-FABP ve NSE düzeylerinin akut iskemik inme tanısında acil servise başvuru anındaki tek seferlik ölç¼m¼, biyobelirteçlerin zamansal ilişkisini doğru şekilde yansıtmamasıyla sonuçlanmış olabilir. Bu biyobelirtelerdeki seri değişiklikleri elde eden ileri çalışmalar, akut iskemik inme tanı ve takibinde H-FABP ve NSE düzeylerinin rol¼nü netleştirmek adına faydalı olacaktır.

6. SONUÇ

Akut iskemik inmeler, yarattığı yıkımlar nedeniyle önlenmesi, geliştirse erken tanınması ve hızlıca tedavi protokollerinin aktive edilmesi, gerçekleşirse rekürenslerin ve komplikasyonlarının önüne geçilmesi gereken ciddi bir hastalık grubudur. Bu noktada, klinik pratikte hem tanı yöntemi olarak kullandığımız hasta semptomları ve nörogörüntülemelerin kombine kullanımı stratejilerini geliştirebilmek hem de hastalık süreçleri hakkında bilgi edinebilmek maksadıyla pek çok serum biyobelirteci hem tanısal hem de prognostik süreçleri geliştirebilmek adına çalışmalara konu olmuştur. Bu ihtiyaçla tasarladığımız çalışmamızda acil servise başvuran hastalarda akut iskemik inme olgularını ayırt etmede tanısal, inme şiddetini, fonksiyonel sonuçları, enfarkt alanlarını ve sağkalımı öngörmeye ise prognostik biyobelirteçler olarak değerlendirdiğimiz serum NSE ve H-FABP düzeylerinin, acil servislerde akut iskemik inme hasta grubunda kullanılabileceğine ilişkin anlamlı kanıtlar sunamadık. Her iki biyobelirtecin de salınım paternlerinin kompleksliği, yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonları, kan glukoz düzeyleri, ek hastalıkların varlığı gibi pek çok faktörden etkileniyor olması, inmenin kendisinin heterojen patofizyolojisi, inme sonrası süreçte serebral iskemik progresyonunun devam edebiliyor olması, serum düzeylerinin analizi için kullanılan laboratuvar tekniklerindeki standart olmayan prosedürler; serum NSE ve H-FABP düzeylerinin ideal bir biyobelirteç olarak kullanımının önündeki engellerdir. Sonuç olarak akut iskemik inme tanısıyla acil servise değerlendirilen hastalarda klinik ve nöroradyolojik tanısal araçlara üstün, hızlı sonuç veren, maliyet etkin, standardize edilmiş biyobelirteçlerin rutin kullanıma girebilmesi için, duyarlılığını ve özgüllüğünü açıkça belirlemek adına geniş ölçekli, daha yüksek bütçeli ve standardize metotlarla tasarımı yapılmış daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca akut iskemik inme olgularında tanısal ve prognostik süreçlere katkıları hususunda serumda tek seferlik değil, ancak seri ölçümlerle değerlendirildikleri gelecek validasyon çalışmalarıyla, literatüre anlamlı kanıtlar sunulabilir.

ORİJİNALLİK RAPORU

T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIPTA UZMANLIK TEZ ÇALIŞMASI ORİJİNALLİK RAPORU

Tarih: 14/03/2022

Adı, Soyadı: Dr. Yunus Emre FELEK

Anabilim Dalı: Acil Tıp

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Murat Muratoğlu

Tez Başlığı: AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA KANDA BAKILAN KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN VE NÖRON SPESİFİK ENOLAZ SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen Tıpta Uzmanlık tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 62 sayfalık kısmına ilişkin, 14/03/2022 tarihinde şahsım tarafından TURNİTİN adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 11'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

KAYNAKLAR

1. Feigin V, Norrving B, Sudlow CL, Sacco RL. Updated criteria for population-based stroke and transient ischemic attack incidence studies for the 21st century. *Stroke*. 2018;49(9):2248-55.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
3. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2003;12(3):119-26.
4. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(8):2361-75.
5. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. In: Tintinalli JE, editor. 9 ed: McGraw-Hill Education; 2020. p. 1119-36.
6. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
7. Guo Y, Li P, Guo Q, Shang K, Yan D, Du S, et al. Pathophysiology and biomarkers in acute ischemic stroke—a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;12(6):1097-105.
8. Huang XL. Association of Serum Levels of Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein and High-Sensitivity C Reactive Protein with Severity of Acute Ischemic Stroke. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(2):359-61.
9. Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(2).
10. Pawluk H, Woźniak A, Grześk G, Kołodziejaska R, Kozakiewicz M, Kopkowska E, et al. The role of selected pro-inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke. *Clinical interventions in aging*. 2020;15:469.
11. Zimmermann-Ivol CG, Burkhard PR, Le Floch-Rohr J, Allard L, Hochstrasser DF, Sanchez J-C. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2004;3(1):66-72.
12. Sidorov E, Sanghera DK, Vanamala JK. Biomarker for ischemic stroke using metabolome: a clinician perspective. *Journal of stroke*. 2019;21(1):31.
13. Brouns R, De Deyn P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2009;111(6):483-95.
14. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization*. 1980;58(1):113.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231-64.

16. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021.
17. Pound P, Bury M, Ebrahim S. From apoplexy to stroke. *Age and ageing.* 1997;26(5):331-7.
18. Clarke E. Apoplexy in the Hippocratic writings. *Bulletin of the History of Medicine.* 1963;37(4):301-14.
19. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
20. Schutta HS. Morgagni on apoplexy in *De Sedibus*: a historical perspective. *Journal of the History of the Neurosciences.* 2009;18(1):1-24.
21. Leak RK, Zheng P, Ji X, Zhang JH, Chen J. From apoplexy to stroke: historical perspectives and new research frontiers. *Prog Neurobiol.* 2014;115:1-5.
22. Cole W. A physico-medical essay concerning the late frequency of apoplexies together with a general method of their prevention and cure: in a letter to a physician: Oxford:: Printed at the Theater; 1983.
23. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
24. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet.* 2016;388(10053):1459-544.
25. O'donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet.* 2010;376(9735):112-23.
26. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology.* 2015;45(3):161-76.
27. Morgenstern LB, Kissela BM. Stroke disparities: large global problem that must be addressed. *Stroke.* 2015;46(12):3560-3.
28. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology.* 2021;97(20 Supplement 2):S6-S16.
29. VL F, Norrving B and Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res.* 2017;120(3):439-48.
30. Struijs JN, Van Genugten ML, Evers SM, Ament AJ, Baan CA, Van Den Bos GA. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. *International journal of technology assessment in health care.* 2006;22(4):518-24.

31. Johnson BH, Bonafede MM, Watson C. Short-and longer-term health-care resource utilization and costs associated with acute ischemic stroke. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2016;8:53.
32. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
33. Krishnamurthi RV, Devereber G, Feigin VL, Barker-Collo S, Fullerton H, Mackay MT, et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in children and youth aged 0-19 years: data from the global and regional burden of stroke 2013. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):177-89.
34. Lekander I, Willers C, Von Euler M, Lilja M, Sunnerhagen KS, Pessah-Rasmussen H, et al. Relationship between functional disability and costs one and two years post stroke. *PloS one*. 2017;12(4):e0174861.
35. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation research*. 2017;120(3):472-95.
36. Birinci Ş, Ülgü MM. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/40564,saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf?0>; 2021. Report No.: 1185 Contract No.: 978-975-590-792-5.
37. Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, editors. 9th ed. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier; 2018. p. 1242-43.
38. Schoenemann PT. Evolution of the size and functional areas of the human brain. *Annu Rev Anthropol*. 2006;35:379-406.
39. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. *Netter's Atlas of Neuroscience*. Third ed. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste. 1800 Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier; 2016. p. 93-124.
40. Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metabolic brain disease*. 2004;19(3):151-67.
41. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. In: Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, editors. 6th ed: Elsevier; 2016. p. 28-46.
42. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(20):7609.
43. Ginsberg MD. The new language of cerebral ischemia. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. 1997;18(8):1435.
44. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*. 1999;22(9):391-7.
45. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological reviews*. 1999;79(4):1431-568.
46. Zheng Z, Yenari MA. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurological research*. 2004;26(8):884-92.
47. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009;40(5):e331-e9.

48. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan L, Donnan G, Hennerici M. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular diseases*. 2009;27(5):493-501.
49. Mohr J, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler J, et al. The Harvard cooperative stroke registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978;28(8):754-.
50. Sacco R, Ellenberg J, Mohr J, Tatemichi T, Hier D, Price T, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1989;25(4):382-90.
51. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*. 1991;337(8756):1521-6.
52. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083-92.
53. Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slattery J, Sandercock P. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke*. 1993;24(12):1801-4.
54. Touboul P-J, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adraï Vr, Chédru Fo, et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Étude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral (GÉNIC) case-control study. *Circulation*. 2000;102(3):313-8.
55. Donkor ES. Stroke in the century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke research and treatment*. 2018;2018.
56. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
57. Song S, Burgess RE, Kidwell CS. Racial differences by ischemic stroke subtype: a comprehensive diagnostic approach. *Stroke research and treatment*. 2012;2012.
58. Potter GM, Marlborough FJ, Wardlaw JM. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging. *Stroke*. 2011;42(2):359-66.
59. Behrouz R, Malek AR, Torbey MT. Small vessel cerebrovascular disease: the past, present, and future. *Stroke research and treatment*. 2012;2012.
60. Park SY, Kim J, Kim OJ, Kim JK, Song J, Shin DA, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study. *Crit Care*. 2013;17(2):R45.
61. Brouns R, De Vil B, Cras P, De Surgeloose D, Mariën P, De Deyn PP. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clin Chem*. 2010;56(3):451-8.
62. Mongardon N, Arnaout M, Geri G, Chenevier-Gobeaux C, Deye N, Legriel S, et al. Usefulness of early plasma S-100B protein and Neuron-Specific Enolase measurements to identify cerebrovascular etiology of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;130:61-6.
63. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Functional neurology*. 2012;27(1):35.

64. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke*. 2006;37(8):2181-8.
65. Kawle AP, Nayak AR, Lande NH, Kabra DP, Chandak NH, Badar SR, et al. Comparative evaluation of risk factors, outcome and biomarker levels in young and old acute ischemic stroke patients. *Ann Neurosci*. 2015;22(2):70-7.
66. Jordan W, Hagedohm J, Wiltfang J, Laier-Groeneveld G, Tumani H, Rodenbeck A, et al. Biochemical markers of cerebrovascular injury in sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*. 2002;20(1):158-64.
67. Bharosay A, Bharosay VV, Saxena K, Varma M. Role of Brain Biomarker in Predicting Clinical Outcome in Hypertensive Cerebrovascular Ischemic Stroke. *Indian J Clin Biochem*. 2018;33(2):178-83.
68. Nayak AR, Shekhawat SD, Lande NH, Kawle AP, Kabra DP, Chandak NH, et al. Incidence and Clinical Outcome of Patients with Hypertensive Acute Ischemic Stroke: An Update from Tertiary Care Center of Central India. *Basic Clin Neurosci*. 2016;7(4):351-60.
69. Pandey A, Saxena K, Verma M, Bharosay A. Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients. *J Neurosci Rural Pract*. 2011;2(1):50-4.
70. Zhang HW, Jin JL, Cao YX, Liu HH, Zhang Y, Guo YL, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid-binding protein in patients with stable coronary artery disease and impaired glucose metabolism: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):15.
71. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, et al. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke*. 2004;35(6):1355-9.
72. Rudd M, Buck D, Ford GA, Price CI. A systematic review of stroke recognition instruments in hospital and prehospital settings. *Emergency Medicine Journal*. 2016;33(11):818-22.
73. Thomalla G, Gerloff C. Acute imaging for evidence-based treatment of ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(4):521-9.
74. Biciato G, Arnold M, Gebhardt A, Katan M. Precision medicine in secondary prevention of ischemic stroke: how may blood-based biomarkers help in clinical routine? An expert opinion. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(1):45-54.
75. Hankey GJ. *Stroke*. *Lancet*. 2017;389(10069):641-54.
76. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*. 2003;34(1):71-6.
77. Scheldeman L, Wouters A, Lemmens R. Imaging selection for reperfusion therapy in acute ischemic stroke beyond the conventional time window. *J Neurol*. 2022;269(3):1715-23.
78. Ben Alaya I, Limam H, Kraiem T. Applications of artificial intelligence for DWI and PWI data processing in acute ischemic stroke: Current practices and future directions. *Clin Imaging*. 2022;81:79-86.
79. Ragoschke-Schumm A, Walter S. DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important? *Radiologe*. 2018;58(Suppl 1):20-3.

80. Ren Z, Mokin M, Bauer CT, Miao Z, Burgin WS, Wang Y. Indications for Mechanical Thrombectomy-Too Wide or Too Narrow? *World Neurosurg.* 2019;127:492-9.
81. Zhongxing Y, Zhiqiang L, Jiangjie W, Qing C, Jinfeng Z, Chaoqun W, et al. Efficacy and Safety of Endovascular Treatment for Acute Large-Vessel Ischemic Stroke Beyond 6 h After Symptom Onset: A Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:654816.
82. Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26(2):310-31.
83. Almekhlafi MA, Kunz WG, McTaggart RA, Jayaraman MV, Najm M, Ahn SH, et al. Imaging Triage of Patients with Late-Window (6-24 Hours) Acute Ischemic Stroke: A Comparative Study Using Multiphase CT Angiography versus CT Perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(1):129-33.
84. Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26(2):268-86.
85. Hussein NE, Laskowitz DT. Clinical application of blood biomarkers in cerebrovascular disease. *Expert review of neurotherapeutics.* 2010;10(2):189-203.
86. Miao Y, Liao JK. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke. *Expert review of neurotherapeutics.* 2014;14(2):173-85.
87. Pullagurla SR, Baird AE, Adamski MG, Soper SA. Current and future bioanalytical approaches for stroke assessment. *Bioanalysis.* 2015;7(8):1017-35.
88. Rothstein L, Jickling GC. Ischemic stroke biomarkers in blood. *Biomarkers in medicine.* 2013;7(1):37-47.
89. Makris K, Haliassos A, Chondrogianni M, Tsivgoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* 2018;55(5):294-328.
90. Maas MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2009;3(4):363-83.
91. Richieri GV, Anel A, Kleinfeld AM. Interactions of long-chain fatty acids and albumin: determination of free fatty acid levels using the fluorescent probe ADIFAB. *Biochemistry.* 1993;32(29):7574-80.
92. Kaikaus R, Bass N, Ockner R. Functions of fatty acid binding proteins. *Experientia.* 1990;46(6):617-30.
93. McArthur MJ, Atshaves BP, Frolov A, Foxworth WD, Kier AB, Schroeder F. Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids. *Journal of lipid research.* 1999;40(8):1371-83.
94. Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2000;1486(1):28-44.
95. Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics.* 2011;5(3):170-91.
96. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science.* 1972;177(4043):56-8.

97. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(6):489-503.
98. Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins—insights from genetic manipulations. *Progress in lipid research*. 2004;43(4):328-49.
99. Veerkamp J, Van Moerkerk H. Fatty acid-binding protein and its relation to fatty acid oxidation. *Cellular Fatty Acid-Binding Proteins II*: Springer; 1993. p. 101-6.
100. Zanotti G. Muscle fatty acid-binding protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1999;1441(2-3):94-105.
101. Glatz JF, Storch J. Unravelling the significance of cellular fatty acid-binding proteins. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(3):267-74.
102. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Progress in lipid research*. 1996;35(3):243-82.
103. Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clinical chemistry*. 2006;52(1):19-29.
104. Bourre J, Bonneil M, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, et al. Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1993;48(1):5-15.
105. Zerouga M, Beauge F, Niel E, Durand G, Bourre J. Interactive effects of dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and chronic ethanol intoxication on synaptic membrane lipid composition and fluidity in rats. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1991;1086(3):295-304.
106. Matsumata M, Inada H, Osumi N. Fatty acid binding proteins and the nervous system: Their impact on mental conditions. *Neuroscience research*. 2016;102:47-55.
107. Shimamoto C, Ohnishi T, Maekawa M, Watanabe A, Ohba H, Arai R, et al. Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(8):2409-.
108. Glatz J, Van Bilsen M, Paulussen R, Veerkamp J, Van der Vusse G, Reneman R. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1988;961(1):148-52.
109. Coe NR, Bernlohr DA. Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. *Biochimica et biophysica acta*. 1998;1391(3):287-306.
110. Motojima K. Differential effects of PPAR α activators on induction of ectopic expression of tissue-specific fatty acid binding protein genes in the mouse liver. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2000;32(10):1085-92.
111. Furuhashi M, Ura N, Murakami H, Hyakukoku M, Yamaguchi K, Higashiura K, et al. Fenofibrate improves insulin sensitivity in connection with intramuscular lipid content, muscle fatty acid-binding protein, and beta-oxidation in skeletal muscle. *Journal of Endocrinology*. 2002;174(2):321-9.
112. Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D, Arts B, Peters M, Ponds R, et al. Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain: tissue distribution and clinical utility. *Clinical chemistry*. 2004;50(9):1568-75.

113. Furuhashi M, Ura N, Hasegawa K, Yoshida H, Tsuchihashi K, Nakata T, et al. Serum ratio of heart-type fatty acid-binding protein to myoglobin. *Nephron Clinical Practice*. 2003;93(2):c69-c74.
114. Pelsers MM, Chapelle J-P, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AM, Hermens WT, et al. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clinical Chemistry*. 1999;45(3):441-3.
115. Pagani F, Bonora R, Bonetti G, Panteghini M. Evaluation of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of serum heart fatty acid-binding protein. *Annals of clinical biochemistry*. 2002;39(4):404-5.
116. Chan CPY, Sanderson J, Glatz J, Cheng W, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2004;93(5):388-97.
117. Hastrup B, Gill S, Kristensen SR, Jørgensen PJ, Glatz JF, Haghfelt T, et al. Biochemical markers of ischaemia for the early identification of acute myocardial infarction without ST segment elevation. *Cardiology*. 2000;94(4):254-61.
118. Kleine AH, Glatz JF, Nieuwenhoven FAV, Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Lipid Metabolism in the Healthy and Disease Heart*: Springer; 1992. p. 155-62.
119. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K-I, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clinical biochemistry*. 1991;24(2):195-201.
120. Guo Q, Kawahata I, Degawa T, Ikeda-Matsuo Y, Sun M, Han F, et al. Fatty Acid-Binding Proteins Aggravate Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. *Biomedicines*. 2021;9(5).
121. Shirakabe A, Kobayashi N, Hata N, Shinada T, Tomita K, Tsurumi M, et al. The serum heart-type fatty acid-binding protein (HFABP) levels can be used to detect the presence of acute kidney injury on admission in patients admitted to the non-surgical intensive care unit. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):1-12.
122. Parikh CR, Puthumana J, Shlipak MG, Koyner JL, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, et al. Relationship of kidney injury biomarkers with long-term cardiovascular outcomes after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(12):3699-707.
123. Langer M, Forkmann M, Richter U, Tausche A-K, Sveric K, Christoph M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein and myocardial creatine kinase enable rapid risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Journal of Critical Care*. 2016;35:174-9.
124. Weng G, Tian P, Yan X, Cheng Q. Altered function of the left ventricle and clinical significance of heart-type fatty acid-binding protein in cardiac dysfunction among patients with sepsis. *Exp Ther Med*. 2020;20(5):58.
125. Gunes F, Asik M, Temiz A, Vural A, Sen H, Binnetoglu E, et al. Serum H-FABP levels in patients with hypothyroidism. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(21):727-33.
126. Ucan B, Şahin M, Özbek M, Çalışkan M, Kızılgül M, Öztürk G, et al. Serum Heart Type Fatty Acid Binding Protein Levels in Primary Hyperparathyroidism. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2018;22(1).

127. Ozbek M, Gungunes A, Sahin M, Ginis Z, Ucan B, Sayki M, et al. Serum heart type fatty acid binding protein levels are not changed in hyperthyroidism. *Minerva endocrinologica*. 2016;41(3):298-301.
128. Syed MH, Zamzam A, Khan H, Singh K, Forbes TL, Rotstein O, et al. Fatty acid binding protein 3 is associated with peripheral arterial disease. *JVS Vasc Sci*. 2020;1:168-75.
129. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Montaner J, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, et al. H-FABP: A new biomarker to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175572.
130. Ho SK, Wu YW, Tseng WK, Leu HB, Yin WH, Lin TH, et al. The prognostic significance of heart-type fatty acid binding protein in patients with stable coronary heart disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):14410.
131. Lescuyer P, Allard L, Hochstrasser DF, Sanchez JC. Heart-fatty acid-binding protein as a marker for early detection of acute myocardial infarction and stroke. *Mol Diagn*. 2005;9(1):1-7.
132. Marangos P, Schmechel D, Parma A, Clark R, Goodwin F. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *Journal of Neurochemistry*. 1979;33(1):319-29.
133. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *stroke*. 1994;25(3):558-65.
134. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125-43.
135. Kato K, Suzuki F, Umeda Y. Highly sensitive immunoassays for three forms of rat brain enolase. *Journal of Neurochemistry*. 1981;36(3):793-7.
136. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L, et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *European journal of neurology*. 2005;12(5):369-74.
137. Lima J, Takayanagui O, Garcia L, Leite J. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome of neurological disorders in patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004;37:19-26.
138. Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clinica chimica acta*. 1989;183(1):13-31.
139. Ishiguro Y, Kato K, Ito T, Nagaya M, Yamada N, Sugito T. Nervous system-specific enolase in serum as a marker for neuroblastoma. *Pediatrics*. 1983;72(5):696-700.
140. Hatfield RH, McKernan RM. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain research*. 1992;577(2):249-52.
141. Song T-J, Choi Y-C, Lee K-Y, Kim W-J. Serum and cerebrospinal fluid neuron-specific enolase for diagnosis of tuberculous meningitis. *Yonsei medical journal*. 2012;53(6):1068-72.
142. Correale J, Rabinowicz A, Heck C, Smith T, Loskota W, DeGiorgio C. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology*. 1998;50(5):1388-91.

143. Bilgin E, Dizdar Y, Serilmez M, Soydinc HO, Yasasever CT, Duranyildiz D, et al. For which cancer types can neuron-specific enolase be clinically helpful in Turkish patients? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(4):2541-4.
144. Yao B, Zhang LN, Ai YH, Liu ZY, Huang L. Serum S100 β is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study. *Neurochem Res*. 2014;39(7):1263-9.
145. Isgro F, Schmidt C, Pohl P, Saggau W. A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery? *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1997;11(4):640-4.
146. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*. 2000;31(3):645-50.
147. DeGiorgio C, Correale J, Gott P, Ginsburg D, Bracht K, Smith T, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology*. 1995;45(6):1134-7.
148. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, et al. Time course of serum neuron-specific enolase: a predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*. 1999;30(8):1598-603.
149. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke*. 2003;34(12):2881-6.
150. Moritz S, Warnat J, Bele S, Graf BM, Woertgen C. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(1):21-31.
151. Siman R, Giovannone N, Toraskar N, Frangos S, Stein SC, Levine JM, et al. Evidence that a panel of neurodegeneration biomarkers predicts vasospasm, infarction, and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*. 2011;6(12):e28938.
152. Hårdemark H, Persson L, Bolander HG, Hillered L, Olsson Y, Pählman S. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke*. 1988;19(9):1140-4.
153. Kotwica Z, Persson L, Hårdemark H, Pählman S. Usefulness of determining the level of neuron-specific enolase (NSE) in the cerebrospinal fluid as a biochemical indicator of the extent of cerebral ischemic stroke. *Experimental study of the rat model of stroke. Neurologia i neurochirurgia polska*. 1989;23(3):198-202.
154. Cunningham R, Young I, Winder J, O'kane M, McKinstry S, Johnston C, et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *European journal of clinical investigation*. 1991;21(5):497-500.
155. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke*. 2006;37(10):2508-13.
156. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(4):213-9.

157. Cunningham R, Watt M, Winder J, McKinstry S, Lawson J, Johnston C, et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *European journal of clinical investigation*. 1996;26(4):298-303.
158. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*. 1999;30(6):1190-5.
159. Brea D, Sobrino T, Blanco M, Cristobo I, Rodríguez-González R, Rodríguez-Yañez M, et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(12):1513-8.
160. Kurakina A S, Semenova TN, Guzanova EV, Nesterova VN, Schelchkova NA, Mukhina IV, et al. Prognostic Value of Investigating Neuron-Specific Enolase in Patients with Ischemic Stroke. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(2):68-72.
161. Ünal Ö. Ek-8 Ankara İli İnme Merkezleri Nöbet Talimatı-4. <https://ankara112.saglik.gov.tr/Eklenti/63122/0/ek-8-ankara-ili-inme-merkezleri-nobet-talimati-4-4-sayfapdf.pdf>: T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü. p. 4.
162. Stroke B. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21(4).
163. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
164. Ganti L, Serrano E, Toklu HZ. Can Neuron Specific Enolase Be a Diagnostic Biomarker for Neuronal Injury in COVID-19? *Cureus*. 2020;12(10):e11033.
165. Cione E, Siniscalchi A, Gangemi P, Cosco L, Colosimo M, Longhini F, et al. Neuron-specific enolase serum levels in COVID-19 are related to the severity of lung injury. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251819.
166. Wikipedia. National Institutes of Health Stroke Scale. [Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/National_Institutes_of_Health_Stroke_Scale].
167. Micheli S, Agnelli G, Caso V, Alberti A, Palmerini F, Venti M, et al. Acute myocardial infarction and heart failure in acute stroke patients: frequency and influence on clinical outcome. *Journal of neurology*. 2012;259(1):106-10.
168. Özdemir AÖ, Nazlıel B, Arsava EM, Şirin H, Güngör L, Topçuoğlu MA, et al. Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; 2020. Report No.: 1152 Contract No.: 978-975-590-745-1.
169. Whiteley W, Tseng M-C, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2008;39(10):2902-9.
170. Sibon I, Rouanet F, Meissner W, Orgogozo JM. Use of the Triage Stroke Panel in a neurologic emergency service. *Am J Emerg Med*. 2009;27(5):558-62.
171. Vanni S, Polidori G, Pepe G, Chiarlone M, Albani A, Pagnanelli A, et al. Use of biomarkers in triage of patients with suspected stroke. *J Emerg Med*. 2011;40(5):499-505.

172. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, et al. Blood biomarkers for the diagnosis of acute cerebrovascular diseases: a prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):141-7.
173. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC, Group BS. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke*. 2009;40(1):77-85.
174. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, Quintana-Diaz M, et al. Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200394.
175. Glatz J, Kleine A, van Nieuwenhoven FA, Hermens WT, van Diejen-Visser M, Van der Vusse G. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *Heart*. 1994;71(2):135-40.
176. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *The American journal of medicine*. 2002;113(9):717-22.
177. Liebetrau C, Nef HM, Dörr O, Gaede L, Hoffmann J, Hahnel A, et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Heart*. 2014;100(8):652-7.
178. PyAti AK, Devaranavadagi BB, SAjjAnnAr SL, Nikam SV, Shannawaz M. Heart-type fatty acid binding protein: a better cardiac biomarker than CK-MB and myoglobin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(10):BC08.
179. Ye X-d, He Y, Wang S, Wong GT, Irwin MG, Xia Z. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. *Acta pharmacologica sinica*. 2018;39(7):1155-63.
180. Goel H, Melot J, Krinock MD, Kumar A, Nadar SK, Lip GYH. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. *Ann Med*. 2020;52(8):444-61.
181. Nguyen HC, Qadura M, Singh KK. Role of the Fatty Acid Binding Proteins in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(11).
182. Lu YC, Lee TL, Hsuan CF, Hung WC, Wu CC, Wang CP, et al. Elevated plasma fatty acid-binding protein 3 is related to prolonged corrected QT interval and reduced ejection fraction in patients with stable angina. *Int J Med Sci*. 2021;18(9):2076-85.
183. Pelsers MM, Glatz JF. Detection of brain injury by fatty acid-binding proteins. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):802-9.
184. An SA, Kim J, Kim OJ, Kim JK, Kim NK, Song J, et al. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke. *Clin Biochem*. 2013;46(9):710-5.
185. Akpınar O, Geyik S, Açıkalin A, Karakan Y, Tiryaki O. H-FABP in the early diagnosis of stroke. *J Neurol*. 2009;256(11):1922-3.
186. Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M, Spener F, Glatz JF, Wallesch CW, et al. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J Neurol*. 2005;252(6):718-24.

187. Herisson F, Delaroche O, Auffray-Calvier E, Duport BD, Guillon B. Ischemia-modified Albumin and Heart Fatty Acid-binding Protein: Could Early Ischemic Cardiac Biomarkers Be Used in Acute Stroke Management? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2010;19(4):279-82.
188. Park SY, Kim MH, Kim OJ, Ahn HJ, Song JY, Jeong JY, et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of long-term clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(4):405-10.
189. Akbal A, Kurtaran A, Selçuk B, Akyüz M. H-FABP, cardiovascular risk factors, and functional status in asymptomatic spinal cord injury patients. *Herz*. 2013;38(6):629-35.
190. Akbal E, Özbek M, Güneş F, Akyürek Ö, Üreten K, Delibaşı T. Serum heart type fatty acid binding protein levels in metabolic syndrome. *Endocrine*. 2009;36(3):433-7.
191. Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y, et al. Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92(5):615-8.
192. Ozbek M, Erdogan M, Dogan M, Akbal E, Ozturk MA, Ureten K. Serum heart-type fatty acid binding protein levels in acromegaly patients. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):576-9.
193. Maatman RG, van de Westerlo EM, Van Kuppevelt T, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver-and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochemical Journal*. 1992;288(1):285-90.
194. Paulussen RJ, van Moerkerk HT, Veerkamp JH. Immunochemical quantitation of fatty acid-binding proteins. Tissue distribution of liver and heart FABP types in human and porcine tissues. *International Journal of Biochemistry*. 1990;22(4):393-8.
195. Li J. Development of a quantitative detection card for heart-type fatty acid-binding protein based on background fluorescence quenching immune chromatography. *Journal of Medical Biochemistry*. 2019;38(2):172-80.
196. Lagerstedt L, Azurmendi L, Tenovuo O, Katila AJ, Takala RSK, Blennow K, et al. Interleukin 10 and Heart Fatty Acid-Binding Protein as Early Outcome Predictors in Patients With Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2020;11:376.
197. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR, et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restorative neurology and neuroscience*. 2003;21(3-4):109-21.
198. Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J Clin Neurosci*. 2005;12(5):542-7.
199. Li K, Jia J, Wang Z, Zhang S. Elevated Serum Levels of NSE and S-100 β Correlate with Increased Risk of Acute Cerebral Infarction in Asian Populations. *Med Sci Monit*. 2015;21:1879-88.
200. Kim BJ, Kim YJ, Ahn SH, Kim NY, Kang DW, Kim JS, et al. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(9):2437-43.

201. Mlynash M, Buckwalter MS, Okada A, Caulfield AF, Venkatasubramanian C, Eynogorn I, et al. Serum neuron-specific enolase levels from the same patients differ between laboratories: assessment of a prospective post-cardiac arrest cohort. *Neurocrit Care*. 2013;19(2):161-6.
202. González-García S, González-Quevedo A, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínz C, Fernández-Carriera R, Arteche-Prior M, et al. Serum neuron-specific enolase and S100 calcium binding protein B biomarker levels do not improve diagnosis of acute stroke. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(3):199-204.
203. Wang J, Fang X, Wang D, Xiao Y. Effect of intravenous thrombolysis with alteplase on clinical efficacy, inflammatory factors, and neurological function in patients with acute cerebral infarction. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(5):e10000.
204. Pujol-Calderón F, Zetterberg H, Portelius E, Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, et al. Prediction of Outcome After Endovascular Embolectomy in Anterior Circulation Stroke Using Biomarkers. *Transl Stroke Res*. 2021.
205. Jager D. Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. *European journal of clinical investigation*. 1999;29(1):6-11.
206. Gruener N, Gross B, Gozlan O, Barak M. Increase in superoxide dismutase after cerebrovascular accident. *Life sciences*. 1994;54(11):711-3.
207. Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(6):558-63.
208. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences*. 1997;148(1):101-5.
209. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28(10):1956-60.
210. Oh S-H, Lee J-G, Na S-J, Park J-H, Choi Y-C, Kim W-J. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level. *Archives of neurology*. 2003;60(1):37-41.
211. Kaca-Oryńska M, Tomasiuk R, Friedman A. Neuron-specific enolase and S 100B protein as predictors of outcome in ischaemic stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(5):459-63.
212. Tokshilykova AB, Sarkulova ZN, Kabdrakhmanova GB, Utepkaliyeva AP, Tleuova AS, Satenov ZK. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. *J Mol Neurosci*. 2020;70(8):1267-73.
213. Onatsu J, Vanninen R, JÄkÄlÄ P, Mustonen P, Pulkki K, Korhonen M, et al. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events. *In Vivo*. 2020;34(5):2577-86.
214. Byrnes SA, Weigl BH. Selecting analytical biomarkers for diagnostic applications: a first principles approach. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2018;18(1):19-26.

215. Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, Penalba A, Giralt D, García-Berrocso T, et al. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke*. 2017;48(9):2419-25.
216. Zhang K, Wang Z, Zhu K, Dong S, Pan X, Sun L, et al. Neurofilament Light Chain Protein Is a Predictive Biomarker for Stroke After Surgical Repair for Acute Type A Aortic Dissection. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:754801.
217. Butterworth R, Wassif W, Sherwood R, Gerges A, Poyser K, Garthwaite J, et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke: An enzymatic test for predicting outcome? *Stroke*. 1996;27(11):2064-8.
218. Grotta JC, Lemak NA, Gary H, Fields WS, Vital D. Does platelet antiaggregant therapy lessen the severity of stroke? *Neurology*. 1985;35(5):632-.
219. González-García S, González-Quevedo A, Fernández-Concepción O, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínz C, Hernández-Díaz Z, et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem*. 2012;45(16-17):1302-7.
220. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2004;227(1):49-53.
221. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *Bmj*. 1997;314(7090):1303.
222. Wass CT, Lanier WL, editors. *Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations*. Mayo Clinic Proceedings; 1996: Elsevier.
223. Monroy-Sosa A, Chakravarthi SS, Cortes-Contreras AP, Hernandez-Varela M, Andres-Arrieta V, Epping A, et al. The evolution of cerebral language localization: Historical analysis and current trends. *World Neurosurgery*. 2021;145:89-97.
224. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection. *Brain sciences*. 2018;8(2):33.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.05.2020-14084



Sayı : 94603339-604.01.02/
Konu : Proje Onayı

12.05.2020

ACİL TIP ANABİLİM DALINA

Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan Dr. Öğr. Üyesi Dr. Murat Muratoğlu tarafından yürütülecek olan KA19/325 nolu "Akut iskemik inme hastalarında kanda bakılan fatty acid-binding protein ve nöron spesifik enolaz seviyelerinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08/05/2020 tarih ve 20/32 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Kurul Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanın eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Taşkent Caddesi (Eski 1. Caddesi) 77. Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler / Ankara
Birim Telefon No: 0 312 212 90 65 Faks No: 0 312 221 37 59
E-Posta: arastirma@baskent.edu.tr İnternet Adresi: www.baskent.edu.tr

Bilgi İçin: Liliifer TAŞBİLEK
Unvan: Sekreter
Telefon No: 2129065-2228



EK 2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Akut iskemik inme hastalarında kanda bakılan Fatty Acid-Binding protein (yağ asidi bağlayıcı protein) ve nöron spesifik enolaz seviyelerinin değerlendirilmesi

Fatty Acid-Binding protein (FABP): kanda bakılan bir protein olup inme durumunda kan değeri yükselmektedir.

Nöron spesifik enolaz (NSE): kanda bakılan bir enzim olup inme durumunda kan değeri yükselmektedir.

Bu çalışmada iki biyobelirteç arasındaki tanısal değer karşılaştırılacaktır.

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü sayısı 106 (yüz altı)'dır.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Hasta acil servis başvurusu sırasında değerlendirilerek gerekli tetkik ve tahliller alınacaktır. Hasta takibi veya kontrol muayenesi yapılmayacaktır.

Akut iskemik inme ön tanısıyla araştırılan hastaların rutin tetkik süreleri yaklaşık olarak 2-4 saat sürmektedir.

İMZALAR: Gönüllü (varsa) Vasi Araştırmacı Tanık [syf. __]

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı, "iskemik inme hastalarının saptanmasında kanda bakılan hangi tetkikin daha doğru ve daha hızlı sonuç vereceğinin saptanmasıdır."

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dâhil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

1. MR çekilmesi konusunda herhangi bir probleminizin olmaması
2. MR çekilmesi için herhangi bir kontraendikasyonunuzun (yapılmasına engel bir durum) bulunmaması (kalp pili, protez, yapay kalp kapakçığı vb. vücutta MR çekilmesine engel bir cisim bulunmaması)
3. BT çekilmesi konusunda herhangi bir probleminizin olmaması
4. 18-80 yaş aralığında olmak

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

1. Araştırma için sizden yaklaşık 4 ml (4 çay kaşığı) miktarda kan alınacaktır.
2. Araştırma için size yaklaşık 15 saniye süre ile beyin Bilgisayarlı Tomografi (özel bir görüntüleme yöntemi) tetkiki yapılacaktır.
3. Araştırma için size yaklaşık 2 dakika süre ile beyin görüntülemesi için yapılan difüzyon MR (özel bir görüntüleme yöntemi) tetkiki yapılacaktır.
4. Çalışma ya da kontrol grubundan herhangi birinde olabilirsiniz. Bu seçim rastgele yapılacaktır.
5. Araştırma için kullanılacak olan BT ve MR tetkikleri acil servise başvuran akut iskemik inme düşünülen hastalarda standart olarak uygulanmaktadır (NOT: akut iskemik inme düşünülen hastalarda görüntüleme tetkikleri rutin olarak yapılmaktadır, çalışmaya katkı sağlamak amacıyla fazladan herhangi bir görüntüleme tetkiki yapılmayacaktır.)

7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI

MR veya BT için herhangi bir kontrendikasyonu (yapılmasına engel bir durum) olmaması.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup sizin doğrudan yarar görmenez ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması sayılabilir.

MR: Tıbbi açımdan herhangi bir yan etkisi olmayan, kapalı ortamda çekilen bir tetkiktir. Kapalı alan fobisi bulunan hastalara doktor eşlik edecektir.

BT: Radyasyon içeren bir tetkiktir. Zorunlu kalınmadığı sürece gebelere ve çocuklara çekilmesi önerilmez.

İMZALAR: Gönüllü (varsa) Vasi Araştırmacı Tanık [syf. _]

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediğinizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

Yunus Emre FELEK

Yukarı Bahçelievler, 54. Cad. No:45, 06490 Çankaya/Ankara

İş: 0312 203 68 68 – 6707 (dahili) Cep: 0555 210 06 16

İstediğinizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

Murat MURATOĞLU

Yukarı Bahçelievler, 54. Cad. No:45, 06490 Çankaya/Ankara

İs: 0312 203 68 68 – 6707 (dahili) Cep: 0507 279 59 54

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik

İMZALAR: Gönüllü (varsa) Vasi Araştırmacı Tanık [syf. __]

kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. **Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.**

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Akut patoloji (acil müdahale edilmesi gereken durum) tanısı alan hastalar Nöroloji bölümü tarafından uygun koşullarda tedavisi yapılacaktır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Dr. Yunus Emre Felek tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi

İMZALAR: *Gönüllü* *(varsa) Vasi* *Araştırmacı* *Tanık* [syf. __]

önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımuma ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 6 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASİ (Varsa)		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

İMZALAR: Gönüllü (varsa) Vasi Araştırmacı Tanık [syf. __]

ARAŞTIRMACI		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>	Arş. Gör. Dr. Yunus Emre Felek	
<i>ADRES</i>	Yukan Bahçelievler, 54. Cad. No:45, 06490 Çankaya/Ankara	
<i>TELEFON</i>	0312 203 68 68 – 6707 (dahili)	
<i>TARİH</i>		

ONAM ALMA İÇİNE BAŐINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŐ GÖREVLİSİ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

İMZALAR: Gönüllü (varsa) Vasi Araştırmacı Tanık [syf. _]

EK 3. OLGU VERİ FORMU

OLGU VERİ FORMU

AD-SOYAD		BAŞVURU SEMPTOMU		Süre (saat)
PROTOKOL NO		BAŞ AĞRISI:		NLO SİLİNME:
BAŞVURU TARİHİ		BAŞ DÖNMESİ:		HEMİPLEJİ: (sağ)
YAŞ/CİNSİYET		SENKOP:		(sol)
		NÖBET:		HEMİPAREZİ: (sağ)
		KONFÜZYON:		(sol)
		KONUŞMADA BOZ.:		GÖRME FONK.:
HASTA GRUBU	vaka	kontrol	FASİYAL ASİMETRİ:	ATAKSİ:

EK HASTALIK			
Hipertansiyon		Atriyal Fibrilasyon	Malignensi
Diyabetes Mellitus		Eski inme öyküsü	Demans
Hiperlipidemi		Eski hemoraji öyküsü	Epilepsi
Koroner arter hastalığı		Kraniyal cerrahi öyküsü	

TUTULAN DAMAR					
PICA	SAG	SOL	Enfarkt alanı (BT/cm2):		
MCA	SAG	SOL	NIH İnme Ölçeği Skoru:		
PCA	SAG	SOL	YBÜ yatış ihtiyacı:	var	yok
ACA	SAG	SOL	yatış süresi (gün)		
BA			taburculukta fonksiyonel durum	sekelli	sekelsiz
SCA	SAG	SOL	sağkalım (3 ay)	evet	hayır

LABORATUVAR	
serum NSE (ng/ml)	
serum H-FABP (ng/ml)	