TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METFORMİN VE DİĞER ANTİDİYABETİK İLAÇ KULLANIMININ AKUT İSKEMİK İNMEDE ŞİDDET VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Tehran Allahverdiyev

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Canan Yücesan

ANKARA
2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METFORMİN VE DİĞER ANTİDİYABETİK İLAÇ KULLANIMININ AKUT İSKEMİK İNMEDE ŞİDDET VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Tehran Allahverdiyev

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Canan Yücesan

ANKARA
2019

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Fah.Dr.Tehran ALLAHVERDİYEV	**Sınav tarihi:** 9 / 8 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: Nöroloji	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Canan YÜCESAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Metformin kullanımının akut iskemik inmede şiddet ve prognoz üzerine etkisi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.H.Özden ŞENER
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Canan YÜCESAN
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Bijen NAZLIEL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yerine 1. Yenek
Prof.Dr. Canan T. Işıklay

TEŞEKKÜR

Tez çalışması süresince daima bilimsel destek veren, yol gösterici olan ve bana özgür bir entellektüel ortam sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Canan Yücesan'a teşekkür ederim.

Her zaman bana destek veren, problemlerimi dinleyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan değerli hocam Prof.Dr.Hüseyin Özden Şener'e, Prof.Dr.Canan Togay Işıkay'a ve Doç .Dr.Mine H Sorgun'a en içten teşekkür ederim.

Eğitim süresince her zaman bana destek veren, bilgi, disiplin, deneyimleri ile bana yardımcı olan değerli hocam Doç.Dr.Ayşe Petek Bingöl'e sonsuz teşekkür ederim.

Yanlarında çalışarak ilim ve tecrübelerinden faydalandığım AÜTF nöroloji Anabilim Dalı tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tanışmalarına çok şanslı olduğum tüm asistan arkadaşlarıma en içten teşekkür ederim.

Değerli ve saygılı uzman nörologlara, bana verdikleri ilim ve tecrübe destekleri için teşekkür ederim.

Nöroloji Anabilim Dalı'nda tüm çalışan saygılı kadrosuna (hemşire, sekreter, personel) teşekkür ederim.

Son olarak sevgili eşim, hayatımın en parlak noktası, Arzu İbrahimovaya her zaman, eksiksiz yanımda olduğu için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ii

TEŞEKKÜR iii

KISALTMALAR DİZİ v

TABLOLAR viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

Amaç: 1

2. GENEL BİLGİLER 1

2.1. İnme Tanımı ve Epidemiyolojisi 1

2.2 . İnme Risk Faktörleri 2

2.3.İnme Etiyolojik Sınıflanması 6

2.4. Oral Antidiyabetik İlaçlar. 9

2.5. Metforminin Akut İskemik İnme Şiddet ve Prognozu Üzerine Etkisi. 11

2.6. Diğer Antidiyabetik İlaçların Akut İskemik İnmede Şiddet ve Prognozu Üzerine Etkisi 12

3.MATERYAL VE METOD 14

4.BULGULAR 15

5.TARTIŞMA 19

SONUÇ 21

ÖZET 22

KAYNAKLAR 23

EKLER 28

KISALTMALAR DİZİ

ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AF : Atriyal fibrilasyon

AKŞ : Açlık kan şekeri

ARB : Anjiyotensin II reseptör bloker

AV : Atriyoventriküler

BT : Bilgisayarlı tomografi

BTA : Bilgisayarlı tomografik anjiyografi

CADASIL : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CARASIL : Serebral otozomal resesif arteriyopati ile subkortikal enfarktüs ve lökoensefalopati

CCS : Causative classification of stroke

DKB : Diyastolik kan basıncı

DM : Diabetes Mellitus

DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin

DPP-4 : Dipeptidil peptidaz- 4

DSA : Dijital serebral anjiografi

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyogram

EKO : Ekokardiyografi

Hct : Hematokrit

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

GFR : Glomerular filtration rate

GLP : Glukagon benzeri peptid

GLUT : Glukoz transporter

HL : Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

KAH : Koroner arter hastalığı

KKY : Konjestif kalp yetmezliği

LA :Lateral atrial

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

MELAS : Mitochondrial Encephalopathy, Lactic acidosis, and Stroke-like episodes.

MI : Miyokard enfarktüsü

MRA : Manyetik rezonans anjiyografi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

mRS :Modifiye rankin skalası

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

PAH :Periferik arter hastalığı

SKB : Sistolik kan basıncı

SSS : Santral sinir sistemi

TEE : Trans özofageal ekokardiyografi

TİA : Transient iskemik atak

TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TKŞ :Tokluk kan şekeri

TTE : Transtorasik ekokardiyografi

USG : Ultrasonografi

VLDL : Very Low Density Lipoproteins

TABLOLAR

Tablo **Sayfa**

2.2: İnme risk faktörleri 2

2.3.1: CCS inme subtipi 7

2.4: Oral antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları ve her grupda yer alan ilaç ismleri 9

2.6: Antidiyabetik ilaçların iskemik inme riski üzerine bu güne kadar bildirilmiş etkileri 13

4.1: Hastaların demografik özellikleri ve başvuru sırasındaki ortalama başvuru kan basıncı ve kan tetkik sonuçları 16

4.2: Etiyolojik alt gruplar 17

4.3: Hastaların inme geçirdikleri sırada kullanmakta olduğu ilaçlar 17

4.4: Taburculuk mRS skoru değeri ve tekrarlayan inme oranları 18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik inme ölüm nedenleri arasında ikinci ve özürlülük nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Yaşla birlikte sıklığı artan inme giderek yaşlanan popülasyonumuzda önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İskemik inme tedavisinde öncelikle inme etiyolojinin aydınlatılmış olması gerekmektedir. İnme etiyolojisine yönelik farklı profilaktik tedaviler gündeme gelebilir. Diabetes mellitus (DM), inme için önemli bir risk faktörüdür; ancak antidiyabetik tedavi ile inme tekrarının önlenmesine yönelik çelişkili sonuçlar vardır. Metformin tedavisinin inme tekrarı, inme şiddeti ve prognozu üzerine olumlu etkilerini işaret edebilecek bazı veriler vardır.

Amaç:

Bu çalışmadaki hipotezimiz damar koruyucu ve anjiogenezisi arttırdığı daha önceden bildirilmiş olan metforminin iskemik inme şiddetini azaltıp, iyileşmeyi arttıracağı yönündendir. Buradan hareketle bu çalışmanın amacı metformin ve diğer antidiyabetik ilaç kullanımının akut iskemik inme şiddet ve prognozu üzerine etkisini araştırmaktır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Tanımı ve Epidemiyolojisi

Amerikan Kalp Derneği İnme Konseyi /Amerikan İnme Derneği (AHA/ASA) önerilerine göre; iskemik inme fokal serebral, spinal veya retinal enfarktüs nedeniyle nörolojik disfonksiyon atağı olarak tanımlanmıştır (1).

Dünya nüfusunun büyümesi ve yaşlanmasından dolayı, inme küresel yükü çarpıcı bir şekilde artmaktadır. Mevcut epidemiyolojik veriler, 16.9 milyon kişinin her yıl felç geçirdiğini göstermektedir; bu durum, yüksek ve düşük gelirli ülkeler arasında belirgin fark göstermekle birlikte küresel inme insidansı yılda 258/100.000'dir. Erkeklerde yaşla düzeltilmiş insidans kadınlara göre 1.5 kat daha yüksektir. Birincil önleme, yüksek gelirli ülkelerde inme insidansının azalmasına katkıda bulunmuştur, ancak birincil önlemenin yeterli uygulanamadığı orta ve düşük gelirli ülkelerde, inme

sıklığı hala görece fazladır. Buna ek olarak, genç yetişkinlerde iskemik inme insidansı artıyor, bu da o yaş grubunda spesifik önleyici müdahalelere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. İnme geçirmiş olanların sayısı 1990 ile 2010 yılları arasında neredeyse ikiye katlandı ve şimdi 33 milyon kişiye ulaşmış durumdadır. Epidemiyolojik veriler bu sayının 2030'a kadar 77 milyona yükseleceğini düşündürmektedir. Sosyo-ekonomik maliyetler açısından da ciddi olumsuz etkileri vardır. Buna ek olarak, her yıl dünya çapında 5.9 milyon inmeye bağlı ölüm vardır (2).

Pek çok analitik epidemiyolojik çalışma, inme için risk faktörleri hakkındaki bilgilerimizi önemli ölçüde arttırmıştır. INTERSTROKE çalışması, tek başına 10 risk faktörünün tüm inmelerin % 88'ini oluşturduğuna dair kanıt sağlamıştır. Bu risk faktörleri; başta hipertansiyon, sigara içmek, diabetes mellitus, aşırı alkol kullanımı, psikososyal faktörler, kardiyak nedenler, Apolipoprotein B/Apolipoprotein A oranı, bel-kalça oranı, kötü beslenme, yetersiz fiziksel aktivitedir. Bu risk faktörlerinin birçoğu değiştirilebilir ve bu inme riskini azaltmayı amaçlayan müdahaleleri teşvik etmek için çaba sarf edilmesi gerektiğini göstermektedir (3).

2.2 . İnme Risk Faktörleri

Son yıllarda inme nedenli ölüm oranı düşmekle birlikte inme, halen major bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update). Akut iskemik inmede uygulanan tromboliz ve diğer tedavilerdeki ilerlemelere karşın, inmede en etkili yaklaşım birincil korunmadır. İnmeye yol açan risk faktorlerinin belirlemesinde başlıca veriler çok merkezli, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalar ışığında risk faktörleri kontrol edildiği takdirde inme insidansının azalacağı ortaya konulmuştur. Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri kesinleşmiş risk faktörleri başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise kesinleşmemiş risk faktörleri olarak ele alınmaktadır. Diğer bir ayırım da bir bölüm risk faktörünün kalıtsal, bir bölümünün ise çevresel ve kişinin yaşam sitili ile ilişkili olmasına göre yapılmaktadır. Bu özellikler ele alındığında da inme risk fökterleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak sınıflanmaktadır **(Tablo 2. 2)(4).**

Tablo2.2. İnme risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	**A.Kesinleşmiş faktörler**
Cinsiyet	1. Hipertansiyon
Irk	2.Sigara
Aile öyküsü/genetik	3.Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı
İnme ya da geçici iskemik öyküsü	4.Kardiyovasküler hastalıklar (koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı
	5.Asemptomatik karotid stenozu
	6.Atrial fibrilasyon
	7.Orak hücreli anemi
	8.Dislipidemi
	9.Obezite
	10.Diyet ve beslenme alışkanlığı
	11.Fiziksel inaktivite
	12.Postmenapozal hormon tedavisi
	B. Kesinleşmemiş faktörler
	1.Metabolik sendrom
	2.Alkol kullanımı
	3.Hiperhomosisteinemi
	4.İlaç kullanımı ve bağımlığı
	5.Hiperkoagülabilite
	6.Oral kontraseptif kullanımı
	7.İnflamasyon
	8.Enfeksiyon
	9.Migren
	10 .Yüksek Lipoprotein(a), yüksek Lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A_2
	11.Uykuda solunum bozuklukları

Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş, ilerledikce inme riski artmaktadır. Ellibeş yaşından sonraki her on yılda bu risk 2 katına çıkmaktadır (4).

Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve 85 yaşından büyük kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Burada gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski artırırken, ileri yaşda ise erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaşta ölümü neden olarak gösterilmektedir (4) .

Irk: Hastalık üzerine ırk ve etnik kökenlerin etkisini ayrı ayrı düşünmek zor olabilir. Afrika ve Hispanik kökenli Amerikalılarda, Avrupa kökenli Amerikalılara göre inme insidansı ve ölüm oranı daha yüksek oranda bulunmaktadır (4).

Aile öyküsü /genetik: Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksek olup, bu fark 5 katına kadar ulaşmaktadır. Ailesinde yüksek inme riski taşıyanlar, düşük riskli aile öyküsü bulunanlara göre 4 kat daha fazla inme geçirmeye ve bunun daha erken yaşlarda oluşmasına adaydırlar. İnme için bir takım genetik nedenler vardır. Kalıtımsal dislipoproteinemiler gibi bazı kalıtsal hastalıklar hızlandırılmış ateroskleroza yatkınlığa neden olur. Bir takım kalıtsal hastalıklar; Ehlers-Danlos (özellikle tip IV) sendromu, Marfan sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı ve Sturge-Weber sendromu gibi nonaterosklerotik vaskülopatiler ile ilişkilidir. Ailesel atriyal miksomalar, kalıtsal kardiyomiyopatiler ve kalıtsal kardiyak iletim bozuklukları, inmeye yatkın kalıtsal kalp rahatsızlıklarının örnekleridir. Protein C ve S veya antitrombin (AT) eksiklikleri inmeye neden olabilen kalıtsal hematolojik anormalliklerin örnekleridir. Son olarak, inmeye neden olabilen nadir görülen kalıtsal metabolik bozukluklar, Mitokondriyal ensefalopati-Laktik asidoz ve inme benzeri ataklar (MELAS), Fabry hastalığı ve homosistinüriyi içerir. Yaşlı bireylerde apolipoprotein epsilon-2 alleli varlığı ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) gen delesyonu inme riskini artırabilir, ancak inme alt tipi ile olan ilişkisi belirsizdir (4).

İnme ya da geçici iskemik atak öyküsü: Daha önce inme geçirmiş bir kişide tekrar inme geçirme riski, geçirmemiş kişiye göre daha fazladır. Geçici iskemik atak inme habercisi olup, bir ya da daha fazla sayıda geçici iskemik atak geçiren kişi, aynı yaş ve cinsiyetteki bir kişiye göre yaklaşık 10 kat artmış inme riski taşır (4).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

A.Kesinleşmiş faktörler

Hipertansiyon: Hem iskemik hem de hemorajik inme için major risk faktörü oluşturmaktadır. Arteriyel hipertansiyon, aterosklerozu şiddetlendirerek ve kalp hastalığını hızlandırarak, inme göreceli riskini yaklaşık üç ila dört kat arttırır (4).

Sigara içmek koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı için en büyük risk faktörüdür. Her yaştan erkek ve kadında iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü ve erkeklerde karotis aterosklerozu için önde gelen bir risk faktörüdür (4).

Diabetes Mellitus (hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, tip II DM): Diabetes mellitus serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (40,41). Diyabetin vasküler risk üzerindeki etkisinin ne kadarının diğer geleneksel vasküler risk faktörleri (örneğin obezite, lipitler veya kan basıncı) ile ilişkili olduğu kesinlik kazanmamıştır (42). DM, Japon kadın ve erkeklerinde, özellikle hipertansiyon ve hiperlipidemi olmayan bireylerde, embolik olmayan iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür(40).

DM olan kişilerde ateroskleroza artmış bir duyarlılık söz konusudur. Olgu kontrol ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar iskemik inmede DM'nin bağımsız bir etkisinin olduğunu ve rölatif risk artışının 1,8 ile 6 kat arasında değiştiğini ortaya koymaktadır. Honolulu Heart çalışmasında diyabeti olanlarda, olmayanlar göre tromboembolik inme riskinin 2 kat arttığı bulunmuştur. Yüziki prospektif çalışmayı içeren ve toplam 700 bine yakın bireyin ele alındığı bir veri analizinde DM'nin koroner kalp hastalıklarını 2 kat, iskemik inmeyi 2,27 ve hemorajik inmeyi 1,56 kat arttırdığı saptanmıştır. Diyabetik hastalarda sıkı hipertansiyon kontrolünün inme insidansını belirgin şekilde azaltmasına karşı, sıkı glisemik kontrolün 9 yıllık takibde inmede anlamlı azaltma yapmadığı saptanmıştır (4).

Kardiyovasküler hastalıklar: Dilate kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalıkları, intrakardiyak konjenital defektler, miyokard infarktüsü, düşük ejeksiyon fraksiyonu, atrial fibrilasyon inme riskini artmaktadır. Atrial fibrilasyon olan hastalarda inme riski 3-4 kat artmaktadır. Yaş ilerledikçe atrial fibrilasyon prevalansı artmaktadır (4).

Asemptomatik karotid stenozu: Asemptomatik karotid stenozunda % 50'nin üzerindeki darlıklarda ipsilateral inme geçirme riski yıllık % 2-3,3 orandadır (4).

Orak hücreli anemi: Homozigot hastalarda inme riski yüksektir ve 20 yaş civarında inme prevalansı en az %11 orandadır, ancak hastaların pek çoğunda beyin görüntülemesinde sessiz lezyonlara rastlanmaktadır. En yüksek inme riski çocukluk döneminde görülmektedir ve senelik % 1 olarak belirtilmektedir. Yüksek serebral kan akımı hızı olanlarda ise %10 a kadar çıkmaktadır (4).

Dislipidemi: Yüksek total kolesterol ve yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyi ateroskleroz ile ilişkilidir. Dislipidemi, iskemik inme için kabul gören bir risk faktörüdür (4).

Obezite ve vücut yağ dağılımı: Kilo vermenin inme riskini azaltmada ki etkisi klinik gözlemlerle kanıtlanmamış olmakla birlikte, kilo vermenin kan basıncını düşürdüğü ve inme riski üzerine etkisinin indirekt olduğunu göstermektedir (4).

Diyet ve beslenme: Yüksek meyve/sebze ve düşük yağ tüketiminin inme riskini azalttığı bildirilmiştir. Yüksek sodyum alımının inme riskini artırdığı, yüksek potasyum alımının ise azalttığı görülmüştür (4).

Fiziksel inaktivite: Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi kan basıncını düşürmesi, kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır. Bunlara ek olarak plazma fibrinojen ve trombosit aktivitesinin azalmasını, plazma doku plazminojen aktivatorlerinin ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünün artmasını sağlamaktadır (4).

2.3.İnme Etiyolojik Sınıflanması

Güvenilir ve kesin bir etiyolojik sınıflandırma yöntemi, iskemik inmeli hastalar için terapötik kararlar ve prognostik değerlendirmeler için önemlidir. Şu an en yaygın kullanılan yöntemler TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ve CCS (Causative Classification System) yöntemleridir.

TOAST sınıflandırma sisteminde iskemik inme büyük damar hastalığı, kardiyoembolik, küçük damar hastalığı, diğer nedenler ve nedeni belirsizler olmak üzere 5 alt grupa ayrılır.

Orijinal TOAST sınıflandırma şeması 1990'lı yılların başında geliştirilmiştir. İnme değerlendirme ve tanısal görüntülemesindeki gelişmeler, muhtemel vasküler ve kardiyak inme nedenlerinin daha sık belirlenmesine olanak sağladı. Sonuç olarak,

Santral sinir sistemi (SSS)-TOAST olarak adlandırılan TOAST kriterlerinin kanıtlanmış bir modifikasyonu geliştirildi. SSS-TOAST sistemi, orijinal TOAST alt türünün her birini, önceden tanımlanmış klinik ve görüntüleme kriterleri ile belirlenen tanısal kanıtların ağırlığına göre "belirgin", "muhtemel" veya "mümkün" olarak üç alt kategoriye böler. Diğer yandan, inme alt sınıflandırmasının yararlılığını ve doğruluğunu iyileştirmek için SSS-TOAST'ın CCS olarak adlandırılan otomatikleştirilmiş bir versiyonu geliştirildi. CCS, anket tipi sınıflandırma şemasından oluşan bilgisayarlı bir algoritmadır. CCS'in, merkezler arasında anlaşmada güvenilirliği iyi görünmektedir (5-8).

Tablo 2.3.1 CCS inme subtipleri:

	Kesin	Olası	Mümkün
Büyük arter atrosklerozu			
Kardiyak embolism			
Küçük damar tıkanıklığı			
Diğer nedenler Açıklama:			
Nedeni bilinmeyen-kriptojenik embolizm			
Nedeni bilinmeyen-diğer kriptojenik			
Yeteri kadar araştırılmamış			
Sınıflandırılamamış (birden fazla etyoloji) Açıklama:			

Büyük Damar Hastalığı

İskemik inme hastalarının yaklaşık %15-40 lık bölümünü oluştururlar. Hastanın kliniğinde sorumlu iskemi bölgesini sulayan intrakraniyel veya ekstrakraniyel damarlarda ateroskleroza bağlı %50 den fazla stenoz varlığında veya stenoz derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon veya plak üzerinde trombus varlığında etiyolojide ön planda büyük arter aterosklerozu düşünülmelidir. İnme patofizyolojisinden aterom plağından kaynaklanan emboliler ve daha seyrek olarak da

stenozun yaratmış olduğu hemodinamik yetmezlik sorumlu olabilir. İntrakraniyel damarlardaki aterosklerozlarda, ana damardan çıkan dalların aterosklerotik plak veya plak üzerinde oluşan pıhtı ile doğrudan tıkanması da patofizyolojide rol oynayabilir (4).

Kardiyoembolik İnme

Kardiyoembolik inme, kalp kaynaklı tromboemboli nedeni ile ortaya çıkan tüm inmeleri içerir. Çoğu zaman, kardiyoembolizm, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sol atriyal apendikste oluşan trombozdan kaynaklanır. Ancak kardiyoembolizm, bozuk ya da mekanik bir kalp kapağından, ventrikül duvar trombüsünden, son zamanlarda olan miyokard enfarktüsünden veya şiddetli dilate kardiyomiyopatiden de kaynaklanabilir. Kardiyoembolik inmeler atriyal miksoma veya marantik endokardit gibi neoplastik nedenlerden veya infektif endokardit gibi infeksiyöz nedenlerden de kaynaklanabilir. Tüm iskemik inmelerin %20-25 inden sorumludur. Beyinde farklı arter sulama alanlarda çok sayıda enfarkt varlığı veya eş zamanlı sistemik emboli varlığı kardiyoembolik etyolojiyi düşündürmelidir **(4)** .

Küçük Damar Hastalığı

Bu inmeler, orta serebral arterden (lentikülostriat), arka serebral veya posterior komünikan arterlerden (tüberotalamik, paramedian, posterior koroidal, inferolateral) ve baziler arterden (pontin perforatörler) oluşan küçük perforan arterlerin tıkanmasından kaynaklanır. Bu damarlar segmental arter duvarının dezorganizasyon ve fibrozisine, yani lipohyalinozis olarak bilinen bir sürece ve mikroaterom oluşumuna eğilimlidirler. Zamanla arteryel duvar kalınlaşır ve damar lümeni bozulur ve çapı genellikle 1.5 cm'den küçük akut iskemik lezyona neden olur. Hipertansiyon en büyük risk faktörüdür, ancak diyabet, yaş ve sigaranın da katkısı bulunabilir. Laküner enfarktlar en çok bazal ganglia, talamus, internal kapsül, korona radiata ve pons'ta görülür. Genellikle saf motor sendrom, saf duyusal sendrom, sensori-motor sendrom, ataksik hemiparezi ve dizartri–beceriksiz el gibi klasik klinik tablolarla kliniğe başvururlar. İskemik inmelerin %15-20’sini oluşturmaktadırla (4).

Nedeni Aydınlatılamayanlar

İskemik inmelerin %40 kadarının etiyolojisi, kapsamlı laboratuvar ve radyolojik incelemeler sonrasında bile kriptojenik veya belirsiz kalır. Bununla birlikte, bu hastaların önemli bir kısmında, ("kriptojenik" inmeli hastaların %10-20'sinde) uzun

süreli kardiyak monitörizasyondan sonra okült atriyal fibrilasyon bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (4).

Diğer Nedenler

İnme kategorisinin diğer nedenleri akut iskemik inmelerin %5 inden azını oluşturur ve bir hastalık sürecinin inme ile zamansal ilişkisini ya da bağımlılığını gösteren durumlar şeklinde tanımlanır (**4**).

2.4. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Oral antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları ve her grupda yer alan ilaç isimleri Tablo 2.4'de gösterilmiştir (28,29).

Tablo 2.4 Oral antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları ve her grupda yer alan ilaç isimleri

İnsülin sekresyonu artıranlar	
Sülfonilüreler-pankreasın beta hücresi plazma membranı üzerindeki potasyum kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır. Artan insülin sekresyonu hepatik glukoz çıkışını baskılarken, periferik dokuda glukoz kullanımını arttırır. 1. **Kuşak** a. Klorpropamid b. Tolbutamid c. Tolazomid d. Asetohekzamid 2. **Kuşak** a. Gliburid b. Glipizid c. Gliklazid d. Glimepirid	**Glinidler**- pankreasın beta hücresi plazma membranı üzerindeki potasyum K kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde, kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır. Artan insülin sekresyonu hepatik glukoz çıkışını baskılarken, periferik dokuda glukoz kullanımını arttırır. 1. Nateglinid 2. Repaglinid

<table>
<tr><td>e. Glibenklamid
f. Glibornurid
g. Glikuidon</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">İnsülin duyarlılığını artıranlar</td></tr>
<tr><td>Biguanidler-hepatik glukoz üretimini, barsaklardan glukoz emilimini, periferik dokularda insülin direncini azaltır, periferik dokularda glukoz girişini ve kullanılmasını artırır.

1. Metformin

2. Fenformin</td><td>Tiyazolidinedionlar (glitazonlar)-periferik kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını arttırır, adipoz hücrelerinde preadipositlerin insülin duyarlılığı yüksek olan adipositlere dönüşümünü sağlar, kas dokusunda glukoz transporter (GLUT-1) ve GLUT-4 ekspresyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırır, serbest yağ asidi düzeylerini düşürür ve heptik glukoz yapımını azaltır.

1. Pioglitazon
2. Roziglitazon</td></tr>
<tr><td colspan="2">İnkretin-bazlı ilaçlar.</td></tr>
<tr><td>Dipeptidil peptidaz-4 enzim inhibitörleri-dipeptidil peptidaz-4 enzimi glukagon benzeri peptid-1 ve gastrik inhibitör peptid gibi birçok biyoaktif peptidi yıkan enzimdir. Dipeptidil peptidaz-4 enzim inhibitörleri bu biyoaktif peptidlerin yıkımını engeller. Özellikle GLP-1 düzeyinin artışı doz bağımlı olarak hipoglisemi olmaksızın insülin salgılanmasını arttırır. Beta hücre proliferasyonu artar, apopitoz azalır ve beta hücre rezervinin restorasyonu sağlanır.

1. Sitagliptin
2. Vildagliptin
3. Saksagliptin
4. Linagliptin
5. Alogliptin</td><td>Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri-glukagon benzeri peptid-1 resptörlerini aktive ederek pankreas beta hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır, alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırırlar.

1. Eksenatid
2. Liraglutid
3. Liksisenatid
4. Albiglutid
5. Dulaglutid
6. Senaglutid</td></tr>
</table>

Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri-alfa glukozidaz enzimi ince barsakta fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monasakkaridlere parçalayan enzimdir. Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri bu enzimleri kompetetiv olarak inhibe ederler. 1. Akarboz 2. Miglitol
Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri-renal proksimal tubulusda sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonuna azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırırlar. 1. Canagliflozin 2. Dapagliflozin **3.** Empagliflozin

2.5. Metforminin ve Akut İskemik İnmede, Şiddeti ve Prognozu Üzerine Etkisi

Makroanjiyopati, diabetes mellitusun majör bir komplikasyonudur ve önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabet aterosklerotik plakların ilerlemesini hızlandırır. Bu sürece, enflamatuar olaylarda anahtar faktör olan, plak erozyonu ve yırtılmasıyla sonuçlanan vasküler hücre fonksiyon bozukluğu ile beraber oksidatif stres aracılık eder. Epidemiyolojik çalışmalar, postprandiyal hipergliseminin inme ve inme ilişkili mortalite ile güçlü bir ilişkilisi olduğunu da göstermektedir. Postprandiyal hiperglisemi, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, oksidatif stres, inflamasyon ve hiperkoagülabilite gibi çeşitli mekanizmalarla vasküler hasara katkıda bulunabilir.

Metformin, DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antihiperglisemik ajandır. Metformin biguanid grubunda yer alan ve insülin duyarlılığını arttıran ilaçlardan biridir. Glikoz düşürücü etkilerinin ötesinde, metforminin birkaç epidemiyolojik çalışmada gözlemlenen vasküloprotektif etkilere katkıda bulunan antioksidan özellikleri de olduğu öne sürülmüştür. Metformin, in vitro olarak üretilen serbest radikallere karşı doğrudan bir temizleme etkisine sahiptir ve hem NADPH oksidaz hem de mitokondriyal solunum yolaklarının azalması aracılığıyla aort endotelyal hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre içi üretimini azaltır. Serbest oksijen radikallerinin düşük ağırlıklı lipoproteinlerin oksidasyonunu arttırarak

çok sayıda zararlı kardiyovasküler etki yaptığı bilinmektedir; metformin oksijen radikallerini temizler (38).

Bir retrospektif çalışmada tip 2 *DM* tanısı olan ve metformin kullanan hastalarda, metformin dışında diğer antidiabetik ilaçları kullanan ve hiçbir antidiabetik ilaç kullanmayan akut iskemik inme hastalarındakiyle karşılaştırıldığında hafif inme vakalarının görülme sıklığı daha az bulunmuştur. Bu çalışmada inme şiddeti, metformin kullanan grupta, metformin kullanmayan gruba göre anlamlı derecede düşük olarak bildirilmiştir. Fonksiyonel sonuçların iyileştirilmesinde önceki metformin kullanımının yararları, sadece inme tekrarı olanlarda kaydedilmiştir (10).

Randomize kontrollü çalışmalar ile yoğun glisemik kontrolün, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve koroner kalp hastalığı oranlarını azaltmada sınırlı da olsa etkili olduğu gösterilmiştir, ancak inme hastaları üzerinde etkisi tam bilinmemektedir (23). Metformin tedavisinin, metformin içermeyen diyabetik tedaviye kıyasla inme riskini azalttığı gösterilmiştir (9,24). DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan nöroprotektif etkilere sahip bir ilaç olan metforminin, inme sonrası anjiyogenez hızını ve iyileşmeyi arttırdığını gösterilmiştir (25,26). Diabetes Mellitus hastalarında metformin tedavisinin, dört yıl izlemde tekrarlayan inme insidansının yaklaşık yarısını önlediği ve etkisinin yüksek riskli inmeli hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (24). Yeni tanılı tip 2 diabetes mellitus ve aşırı kilolu hastalarda metformin tedavisinin iskemik inme riskini ortalama 10 yıllık izlemde insülin ve sülfonilüre tedavisi alan hastalara göre daha fazla azalttığı bildirilmiştir (9). Benzer şekilde başka bir çalışmada inme öncesi metformin tedavisinin, metformin içermeyen diyabetik tedaviye kıyasla inme riskini azalttığı gösterilmiştir (10). Literatürde metforminin inme öncesinde kullanılmasının inme üzerine olumlu etkileri olup olmadığı, DM hastalarında inme şiddeti veya sonuçları hakkında az sayıda veri vardır.

2.6.Diğer Antidiyabetik İlaçların Akut İskemik İnmede Şiddet ve Prognoz Üzerine Etkisi

Metformin ve diğer antidiyabetik ilaçların iskemik inme riski üzerine bugüne kadar bildirilmiş olan etkisi tablo 2.6 da özetlenmiştir. Genel olarak sülfonilüre grubu ilaçların iskemik inme üzerine etkisiz olduğu bildirilmiştir (tablo 2.6) (12,37). Prospektif pioglitazon klinik deneme makrovasküler olaylar çalışmasında (PROactive çalışması), pioglitazon tedavisiyle, tip 2 diyabetli ve inme öyküsü olan hastalarda inme

rekürensinin azaldığı tespit edilmiştir (13,14). İnmeli veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren ve insülin direnci olan hastalarda pioglitazon tedavisinin tekrarlayan inme ve miyokard enfarktüsünü azalttığı gösterilmiştir (15-18). Darsalia ve arkadaşları, DPP-4 inhibitörünün linagliptin'in normal ve diyabetik faredeki inmeyi engellediğini gösterdi. DPP-4 inhibitörleri kullanan tip 2 diyabetli hastalarda inme insidansının daha düşük olduğu meta-analiz ile desteklenmiştir. Koruyucu etki yalnızca tek başına iyileştirilmiş bir glisemik kontrole değil, aynı zamanda nöroprotektif DPP-4 substratlarının uzatılmış yarı ömrüne de atfedilebilir (19-22).

Diabetes Mellitus hastalarında alogliptin, saksogliptin, sitagliptin, liraglutid ve lixisenatid tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında iskemik inme insidansı üzerinde bir etkisi gösterilememiştir (31,32,33,34, 36). İnme öncesi semaglutid tedavisinin ise inme riskini azalttığı gösterilmiştir (35). α-glukosidaz inhibitörlerinin diyabetli hastalarda serebrovasküler olay riskini azaltmada yararlı olduğunu gösterilmiştir (27).

Empagliflozin tedavisinin, diabetes mellitus hastalarında plasebo grubuna kıyasla kardiyovasküler nedenlerden ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüs ve ölümcül olmayan inme riskini azalttığı gösterilmiştir (30). İnsülin ile yapılan tedavinin iskemik inme riski üzerinde bir etkisi görülmemiştir (11).

Hayvan modellerinde, akut fokal ve global iskemi sırasında insülin tedavisinin iskemik beyin hasarını azalttığı ve nöroprotektif olabileceği gösterilmiştir (43-45). İnsülinin, glikoz seviyelerini düşürerek glukozun zarar verici etkilerini tersine çevirirken, doğrudan faydalarının olabileceğine dair kanıtlar da vardır. Global bir iskemik modelde, insülinin, glukoz seviyeleri üzerindeki etkisine bakılmaksızın nöronal nekrozu azalttğı gözlenmiştir (44). Ayrıca insülin ve daha az oranda insülin benzeri büyüme faktörü-1, doğrudan beyin ventriküllerine enjekte edildiğinde iskemik hasarı azaltmıştır (46). Bu nedenle, insülinin merkezi sinir sistemi parankimi üzerinde doğrudan nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. İnsülinin in vitro ve in vivo olarak güçlü bir anti-enflamatuar etkiye sahip olduğunu öne süren birçok çalışma vardır (47-58).

Tablo 2.6. Antidiyabetik ilaçların iskemik inme riski üzerine bu güne kadar bildirilmiş etkileri (Tablo 2.6)

Antidiyabetik ilaçlar	**İskemik inme riski üzerinde etkisi**
Empagliflozin	Etkisiz
Sülfonilüreler	Etkisiz
İnsülin	Etkisiz
Alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, linagliptin	Tartışmalı: Yok/azaltır
Liraglutid, lixisenatid, semaglutid	Tartışmalı: Yok/azalttır
Metformin	Azaltır
Akarboz, miglitol	Azaltır
Tiyazolidinedionlar (glitazonlar)	Tekrarlayan inme riskini azaltır

3.MATERYAL VE METOD

Ocak 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesinin Nöroloji kliniğine akut iskemik inme tanısı ile yatan ve çalışmaya katılmak isteyen tüm hastalar bu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, hemorojik inme geçiren hastalar, tip 1 DM hastaları, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar, inme öncesi günlük yaşam aktivitelerinde ciddi bozulma olan hastalar (mRS skoru >=3) bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastaların başvuru sırasında yaşı, cinsiyeti ve özgeçmiş öyküleri kaydedilmiştir. Özgeçmişte özellikle inme için risk faktörü olan hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), diabetes mellitus (DM), atriyal fibrilasyon (AF), koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), geçirilmiş inme ve/veya geçici iskemik atak (TİA), sigara ve alkol kullanım öyküsü sorgulanmıştır. Önceden kullandığı ilaçlar, özellikle de antiplatelet, antikoagülan, antilipidemik, antidiabetik ve antihipertansif ilaçlar kaydedilmiştir. Hastaların fizik muayeneleri ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır ve başvuru kan basıncı ölçülmüştür. Ardından ilk başvurudaki Ulusal İnme Sağlık Ölçeği (NIHSS) skorları, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır. Tetkikleri yapılmış tüm hastaların tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), böbrek fonksiyon

testleri ve elektrolitleri (BUN, kreatin, Na, K, GFR), HbA1c, lipid profili, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), elektrokardiyografisi (EKG), difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin-boyun bilgisayarlı tomografi anjiografi (BTA), karotis vertebral Doppler ultrasonografi (USG), beyin-boyun manyetik rezonans anjiografi (MRA), 24 saatlik EKG monitorizasyonu, transtorasik ekokardiografi (TTE) ve/veya transösefageal ekokardiyografi (TEE) sonuçları kaydedilmiştir. İskemik inmenin etiyolojik tipini belirlemek için otomatize CCS (Causative Classification System) kullanılmıştır (8). Taburculuk sırasındaki mRS skorları hesaplanmıştır. Çalışma 3 grubu içermiştir: Grup 1: Metformin veya metforminle beraber diğer antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 DM hastalar (HEPSİ); Grup 2: Metformin dışında antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 DM hastalar (DİĞER); Grup 3: hiçbir antidiyabetik ilaç almayan 11 tip 2 DM hastası, 86 tip 2 DM olmayan hastalar (HİÇBİRİ). Gruplar akut iskemik inme şiddeti ve seyri prognozu açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan (min–maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği tek yönlü varyans analizi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Bağımlı değişkeni etkileyen risk faktörleri ise Lojistik Regresyon Analizi ile yapılmıştır. $P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmada 0.80 güç ve 0.05 hata payı ile üç grubun ortalamaları arasındaki farkın sıfırdan farklı olup olmadığını belirlemek için gerekli örneklem hacmi 156'dır.

4.BULGULAR

Bu çalışmada toplam 156 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 66,9 (±14.196)' dir. Hastaların %44,2'ı kadın (n:69) ve %55,8'ü erkektir (n:87) (Tablo 4.1). Hastalar 3 gruba ayrılmışlardır: Grup 1'de 42 hasta (%26.9)

(metformin kullanan tip 2 DM hastaları), grup 2'de 17 hasta (%10.9) (metformin dışında antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 DM hastaları) ; grup 3'de 97 hasta(%62.2) (antidiyabetik ilaç kullanmayan, diabetes mellitus tip 2 tanısı olan ve olmayan hastalar) vardır.

Yaş, cinsiyet, başvuru sırasındaki kan basıncı, NIHSS ve mRS değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Beklenildiği üzere hiçbir antidiyabetik ilaç kullanmayan grupta (hastaların çoğu diyabetik olmadığı için) kan şekeri ve gikohemoglobin düzeyleri daha düşüktü. Yine hiçbir antidiyabetik kullanmayan grupta VLDL, trigliserid düzeyleri daha düşük, HDL düzeyi ise daha yüksekti (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri, başvuru sırasındaki ortalama kan basıncı ve kan tetkik sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş, ort±SD	70,02 ±10.92	70,76 ±11,3	64,87 ±15,55	0,07
Cinsiyet (K/E), n(%)	24(57,1)/18(42,9)	10(58,8)/7(41,2)	35(36,1)/62(63,9)	0,31
Başvuru SKB (mmHg), ort± SD	145,33 ±27.86	146,53 ±23,34	150,08 ±28,7	0,536
Başvuru DKB (mmHg), ort±SD	80,71 ±14,69	75,35 ±15,43	85,3 ±19	0,65
AKŞ (mg/dL), ort±SD	144,64 ±60,74	173,9 ±95,42	94,945 ±17,629	***<0,001****
HbA1C, n (%)	8,11 ±1,78	8,768 ±2,89	6,428 ±1,76	***<0,001****
Total kolestrol (mg/dL), ort±SD	201 ±60,6	180 ±52,32	199,36 ±46,96	0,314
LDL (mg/dL), ort±SD	123,47 ±41,28	109,705 ±42,87	138,649 ±111	0,394
VLDL (mg/dL), ort±SD	35,125 ±14,53	33,705 ±19,364	27,9 ±13	***0,018****
HDL (mg/dL), ort±SD	38,547 ±8,67	36,588 ±8,66	42,83 ±11,463	***0,018****

Trigliserid (mg/dL), ort±SD	205,78 ±165,49	169,588 ±96,72	142,51 ±71,41	***0,007****
Trombosit, ??? ort±SD	266 ± 86,3	248,9 ±71,24	254,58 ±81,34	0,680
Kabuldeki NIHSS skoru, Ort±SD	4,38 ±3.77	5,76 ±3.83	4,79 ±4.33	0,510
İnme öncesi mRS skoru, Ort±SD	0	0	0,07 ±0.331	0,252

SD;standard deviation, LDL; low density lipoprotein, VLDL; very low density lipoprotein, HDL; high density lipoprotein, NIHSS; national ınstitutes of health stroke scale, mRS; modifiye Rankin Skalası, SD; standard deviation, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, AKŞ; açlık kan şekeri

İnme etyolojisi açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 4.2). Hastaların inme geçirdikleri sırada kullanmakta oldukları bazı ilaçlar açısından gruplar arasında fark vardı (Tablo 4.3).

Tablo 4.2: **Etiyolojik alt gruplar**

İnme alt tipi	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Büyük arter aterosklerozu, n(%)	17 (40,5)	6 (35,3)	31 (31,2)	0,870
Kardiyo-aortik embolisi, n(%)	12 (28,6)	6 (35,3)	28 (28,9)	
Küçük arter tıkanıklığı, n(%)	7 (16,7)	3 (17,6)	14 (14,4)	
Diğer, n(%)	2 (4,8)	0 (0)	8 (8,2)	
Belirlenmemiş, n(%)	4 (9,5)	2 (11,8)	16 (16,5)	

Tablo 4.3 Hastaların inme geçirdikleri sırada kullanmakta olduğu ilaçlar

Kullandığı ilaçlar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Asetilsalisilik asit, n(%)	22(52,4)	7(41,2)	33(34)	0,126
Klopidogrel, n(%)	4(9,5)	3(17,6)	8(8,2)	0,479
Tiklopidin, n(%)	**0**	**0**	1(1)	0,736
DMAH, n(%)	1(2,4)	**0**	2(2,1),	0,823
Varfarin, n(%)	1(2,4)	1(5,9)	5(5,2)	0,736
Rivaroksaban, n(%)	1(2,4)	**0**	2(2,1)	0,823
Apiksaban, n(%)	1(2,4)	1(5,9)	2(2,1)	0,653
Dabigatran, n(%)	**0**	**0**	1(1)	0,736
Diüretikler, n(%)	3 (7,1)	**5(29,4)**	7(7,2)	***0,014****
Alfa blokörler, n(%)	2(4,8)	1(5,9)	6(6,2)	0,947
Beta blokörler, n(%)	16(38,1)	9(52,9)	25(25,8)	0,53
Kalsiyum kanal blokörler, n(%)	11(26,1)	7(41,2)	21(21,6)	0,225
ACE inhibitörleri, n(%)	5 (11,9)	4(23,5)	5(5,2)	***0,037****
ACE inhibitörleri + diüretik, n(%)	7 (16,7)	**0**	4(4,1)	***0,014****
Anjiotensin reseptör blokörleri, n(%)	4(9,5)	3(17,6)	3(3,1)	***0,049****
Anjiotensin reseptör blokörleri + diüretik, n(%)	9 (21,4)	2(11,8)	10 (10,3)	0,206
Statinler, n(%)	6(14,3)	2(11,8)	7(7,2)	0,409
Fibratlar, n(%)	**0**	1(5,9)	**0**	***0,016****
Sulfonilüreler	18(42,9)	5(29,4)	**0**	***<0,001****
Glinid grubu, n(%)	2(4,8)	2(11,8)	**0**	***0,001****
Metformin, n(%)	42(100)	**0**	**0**	***<0,001****
Tiazolidinedionlar (glitazonlar), n(%)	2(4,8)	**0**	**0**	0,064
Alfa –glukosidaz inhibitörleri, n(%)	2(4,8)	**0**	**0**	0,064
Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, n(%)	4(9,5)	4(23,5)	**0**	***<0,001****
İnsülin preperatları, n(%)	10(23,8)	10(58,8)	**0**	***<0,001****

Taburculuk sırasında ortalama mRS skoru açısından gruplar arasında fark yoktu. Yine hastalar klinikte yattığı sürece görülen tekraralayan inme oranları da benzerdi (Tablo 4.4); ölen hasta olmadı. Klinikte yattıkları sürede tekrarlayan inme oranları da benzerdi.

Tablo 4.4 Taburculuk mRS skoru değeri ve tekrarlayan inme oranları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Taburculukta mRS skoru, Ortalama ± SD	1,95 ± 1,413	2,71 ± 1,490	2,25 ± 1,354	0,161
Tekrarlayıcı inme n(%)	7 (16,7)	2 (11,8)	13 (13,4)	0,842

mRS; modifiye Rankin Skalası, SD; standard deviation

5.TARTIŞMA

Bu araştırmada Ocak 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesinin Nöroloji kliniğine akut iskemik inme tanısı ile yatan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalarda, metformin kullanımının inmenin şiddeti ve seyri üzerine etkisi karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

İlk inme öncesinde tip 2 DM nedeniyle metformin kullanımının inme şiddeti ve prognozu üzerine diğer antidiyabetik ilaçlardan farklı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Dahası inme öncesi DM olanlar ve olmayanlar arasında da inme şiddeti ve prognozu açısından fark bulunmamıştır. Hastanede yatış süreleri içinde görülen tekrarlayan inme oranları da benzer bulunmuştur.

Yuan-Yang Cheng ve arkadaşlarının yaptığı ve 2014'de yayınlanan prospektif çalışmada 14.856 tip 2 *DM* hastası takip eden 4 yıl izlenmiş. Metformin kullanımı olmayan 3999 diyabet hastasının 701'inde (% 17,5) inme varken, metformin kullanan 10,857 hastanın 994'ünde (% 9,2) inme görülmüş. Diğer risk faktörleri de dikkate alındığında metformin kullanımı ile HR oranı 0.468 bulunmuş. Bundan hareketle inme birincil proflaksisinde metforminin ilk tercih edilecek ajan olması gerektiği ileri sürülmüştür (24).

Yohei Mima ve arkadaşlarının yaptığı ve 2014'de yayımlanan çalışmada tip 2 *DM* tanısı olan ve metformin kullanan (n=77), metformin dışında diğer antidiabetik ilaçları kullanan (n=163) ve hiçbir antidiabetik ilaç kullanmayan (n=115) akut iskemik inme hastalarında inmenin şiddeti ve seyri açısından fark olup olmadığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada metformin kullanan hastalarda, metformin dışında diğer antidiabetik ilaçları kullanan ve hiçbir antidiabetik ilaç kullanmayan akut

iskemik inme hastalarındakiyle karşılaştırıldığında inme şiddeti diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Fonksiyonel sonuçların iyileştirilmesinde önceki metformin kullanımının yararları, sadece inme tekrarı olanlarda gösterilmiştir (10). Bizim bu prospektif çalışmamızda inme sonrası metformin kullanımının diğer antidiyabetik ilaçlara veya hiç antidiyabetik ilaç kullanılmamasına göre inme şiddeti ve hastanede yattıkları süre içinde inme tekrarı açısından ek bir yarar sağlamadığı görüldü. Çalışmamızda taburculuk sonrası inme açısından uzun süreli izlem yapılmadığından metforminin sonraki inmeler üzerindeki etkisi hakkında yorum yapamıyoruz; ancak bizim çalışmamız prospektif olarak devam ettirilir ve hasta sayısı arttırılırsa süreç içinde elde edilecek bulgularla daha doğru değerlendirmeler yapabilmemiz münkün olabilir.

Tziomolas ve arkadaşları tarafından 2015'de yayımlanan prospektif bir çalışmada, tip 2 *DM* tanısı olan 100 hasta alınmıştır. DPP-4 inhibitör kullanan (n=27) ve DPP-4 inhibitör dışında diğer antidiabetik ilaçları kullanan (n=73) grupta, akut iskemik inmenin şiddeti, fonksiyonel sonucu ve mortalite riski değerlendirilmiştir. Akut iskemik inme hastalarında DPP- 4 inhibitörlerinin, hafif inme vakalarında daha iyi fonksiyonel sonuç ve düşük mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). Biz ise antidiyabetik ilaçların ek bir katkısı olduğunu gösteremedik.

Bu çalışmanın sonuçları yorumlanırken çeşitli sınırlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. Akut ve kronik fazdaki çeşitli inme tedavileri ve komplikasyonları prognozu etkilemiş olabilir. Çalışmamızın tek merkezde yürütülmüş olması, sadece yatan hastaların değerlendirmeye alınmış olması ve hasta sayımızın az olması araştırmamızın diğer zayıf yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda metformin ve metforminle beraber başka antidiabetik ilaçlar kullanan, metformin dışında antidiabetik ilaçlar kullanan ve hiçbir antidiabetik ilaç kullanmayan hastalarda iskemik inme şiddeti ve prognozu benzer bulunmuştur. Daha önceki bazı araştırıcılar tarafından ileri sürülen metfrominin tip 2 DM olan hastalarda akut iskemik inme şiddet ve prognozu üzerine fayda sağladığı hipotezinin geçerli olmayabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu konuda daha fazla hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

Bu çalışmada 1- Metformin ve metforminle beraber başka antidiabetik ilaçlar kullanan, 2- Metformin dışında antidiabetik ilaçlar kullanan, 3- Hiçbir antidiabetik ilaç kullanmayan hastaların iskemik inme şiddet ve prognozu açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

ÖZET

Amaç:

İskemik inme ölüm nedenleri arasında ikinci ve özürlülük nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Yaşla birlikte sıklığı artan inme giderek yaşlanan popülasyonumuzda önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Diabetes mellitus (DM), beyin damar hastalıkları (inme) için önemli bir risk faktörüdür, uygun antidiyabetik tedavi başlanması özürlülük yaratacak şiddette inme geçirmeyi önlenebilir. Bu çalışmanın amacı metformin ve diğer antidiyabetik ilaç kullanımının akut iskemik inmede şiddet ve prognozu üzerine etkisini araştırmaktır

Gereç ve Yöntem:

Ocak 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesinin nöroloji kliniğine akut iskemik inme tanısı ile yatan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar üç gruba ayrılmıştır: Grup 1) hiçbir antidiyabetik ilaç almayan tip 2 DM hastaları; Grup 2) metformin veya metforminle beraber diğer antidiyabetik ilaç kullanan hastalar; Grup 3) hiçbir antidiyabetik ilaç almayan 11 tip 2 DM hastası, 86 tip 2 DM olmayan hastalar. Gruplar akut iskemik inme şiddeti ve prognozu açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular:

Bu çalışmaya 156 hasta alınmıştır; grup 1 de 42 hasta (%26.9), grup 2‘de 17 hasta (%10.9); grup 3’de 97’ hasta(%62.2) vardır. Gruplar arasında iskemik inme şiddeti ve prognozu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç:

Metformin kullanımının iskemik inme şiddet ve prognozu üzerine etkisi bulunmamıştır. Ancak daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS. (2013 July 1). An updated definition of stroke for the 21st century. Stroke ;44(7):2064-89.
2. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. (2016 January 31). Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. Revue neurologique ;172(1):59-68.
3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C. (2010 July 10). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. The Lancet ; 376(9735):112-23.
4. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL (2015 October 25). Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book. Elsevier Health Sciences.
5. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. (2017 August 1). Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand?. Clinical neurology and neurosurgery ; 159:93-106.
6. Caplan LR. (2011 January 1). Stroke Classification. Stroke ; 42(1 suppl 1):S3-6.
7. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. (2012 June 1). Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS. CNS neuroscience & therapeutics ; 18(6):452-6.
8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. (2009). Classification of stroke subtypes. Cerebrovascular diseases ; 27(5):493-501.
9. Robert C Turner, Rury R Holman, Irene M Stratton, Carole A Cull, David R Matthews, Susan E Manley, Valeria Frighi, David Wright, Andrew Neil, Eva Kohner, Heather McElroy, Charles Fox, David Hadden. (1998 September 12). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet ; 317(7160): 703–713.
10. Yohei Mima, MD, PhD, Takahiro Kuwashiro, MD, PhD, Masahiro Yasaka, MD, PhD, Yuichiro Tsurusaki, MD, Asako . Nakamura, MD, PhD, Yoshiyuki Wakugawa, MD, PhD, and Yasushi Okada, MD, PhD. (2016 February). İmpact of Metformin on the Severity and Outcomes of Acute İschemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases;pp 436-446
11. Robert C Turner, Rury R Holman, Carole A Cull, Irene M Stratton, David R Matthews, Valeria Frighi, Susan E Manley, Andrew Neil, Heather McElroy, David Wright, Eva Kohner, Charles Fox, and David Hadden. (1998 September). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet ; 352: 837–53
12. Weih M, Amberger N, Wegener S, et al. (2001 September). Sülfonilüre drugs do not influence initial stroke severity and in-hospital outcome in stroke patients with diabetes. Stroke ; 32:2029-2032.

13. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. (2007 February 8). Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04).Stroke ; 38:865-873.
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. (2005 October). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lance ; 366:1279-1289.
15. Ll Morgan MSc, Silvio E. Inzucchi MD, Jorge Puelles MSc, Sara Jenkins-Jones MSc, Craig J. Currie PhD.(2018 May 7). Impact of treatment with pioglitazone on stroke outcomes:A real-world database analysis Christopher ;20:2140-2147 .
16. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. (2016 April 7). Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack.N Engl J Med; 374: 1321-1331.
17. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. (2017 February 28). IRIS Investigators. Cardiac out- comes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus.Circulation; 135:1882-1893.
18. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. (2018 January 30). IRIS Trial Investigators. Pioglita- zone prevents stroke in patients with a recent TIA or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the IRIS trial. Circulatio; 137: 455-463.
19. Darsalia V, Ortsäter H, Olverling A, Darlöf E, Wolbert P, Nyström T, Klein T, Sjöholm Å, Patrone C. (2013 March 13). The DPP-4 inhibitor linagliptin counteracts stroke in the normal and diabetic mouse brain: a comparison with glimepiride. Diabetes ;62(4):1289-1296.
20. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. (2013 February). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes ;15(2):112-20 .
21. Shannon RP. (2013 April). DPP-4 inhibition and neuroprotection: do mechanisms matter? Diabetes ;62(4):1029-1031
22. Robin AM, Zhang ZG, Wang L, Zhang RL, Katakowski M, Zhang L, Wang Y, Zhang C, Chopp M. (2006 January 1). Stromal cell-derived factor 1alpha mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab ;26(1):125-34.
23. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N.(2009 May 23).Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials.Lancet; 373(9677):1765-72 .
24. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, Chen CL, Kuo CH, Lee SD, Kao CL. (2014 February 2). Metformin inclusive Therapy Reduces the Risk of Stroke in Patients with Diabetes: A 4-Year Follow-up ;23(2):e99-105.
25. Li J, Benashski SE, Venna VR, et al. (2010 November). Effects of metformin in experimental stroke. Stroke ;41(11):2645-52.

26. Venna VR, Li J, Hammond MD, et al. (2014 June). Chronic metformin treatment improves post-stroke angiogenesis and recovery after experimental stroke. Eur J Neurosci ;39(12):2129-38 .
27. Patel SS. (2016 February). Cerebrovascular Complications of Diabetes: Alpha Glucosidase Inhibitor as Potential Therapy ; 48(2):83-91 ..
28. Özyardımcı Ersoy C. (2010 Nisan 28). Tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetetik tedavi yaklaşımları. Bursa:Türk Aile Derg ;14(1):1-7
29. .Salman S, İlhan S, İmamoğlu Ş, Dinççağ N, Deyneli N, Sönmez A, Bağdemir E.(2019 Nisan). Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izleme klavuzu.Ankara Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 12 baskı :75-86
30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, HantelS, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC,Inzucchi SE. (2015 November 26). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, andMortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med;373:2117-2128.
31. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR.(2015 July 16). Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med;373:232-242.
32. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. (2013 October 3). Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med;369:1327-1335.
33. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I.(2013 October 3). Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med;369:1317-1326.
34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB.(2016 July 28). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med ;375:311-322.
35. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T. (2016 November 10).Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med ;375:1834-1844 .
36. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC.(2015 December 3). Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med ;373:2247-2257 .
37. Avgerinos K, Tziomalos K. (2017 June 15). Effects of glucose-lowering agents on ischemic stroke. World J Diabetes;8(6):270-277.

38. Ouslimani N, Mahrouf M, Peynet J, et al. (2007 March). Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced a glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1. Metabolsm ;56:308-313
39. Tziomalos K, Bouziana SD, Spanou M, Kostaki S, Papadopoulou M, Giampatzis V, Dourliou V, Kostourou DT, Savopoulos C, Hatzitolios AI. (2015 November). Prior treatment with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors is associated with better functional outcome and lower in-hospital mortality in patients with type 2 diabetes mellitus admitted with acute ischaemic stroke ;12(6):463-6 .
40. Iso H[1], Imano H, Kitamura A, Sato S, Naito Y, Tanigawa T, Ohira T, Yamagishi K, Iida M, Shimamoto T. (2004 December 15).Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. Diabetologia ;47:2137-2144.
41. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. (2010 September 18) . Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies emerging Risk Factors Collaboration .Lancet. 18;376(9745):958.
42. Beckman JA, Creager MA, Libby P. (2002 May 15). Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 287(19):2570-81.
43. Fukuoka S, Yeh H, Mandybur TI, Tew JM Jr.(1989 November). Effect of insulin on acute experimental cerebral ischemia in gerbils. Stroke ; 20: 396–399.
44. Voll CL, Auer RN. (1991 November 1). Insulin attenuates ischemic brain damage independent of its hypoglycemic effect. J Cereb Blood Flow Metab. 11(6): 1006–1014.
45. Hamilton MG, Tranmer BI, Auer RN. (1995 February). Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. J Neurosurg. 82(2): 262–268.
46. Zhu CZ, Auer RN. (1994 March 1). Intraventricular administration of insulin and IGF-1 in transient forebrain ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 14(2): 237–242.
47. Aljada A, Ghanim H, Saadeh R, Dandona P. (2001 January 1). Insulin inhibits NFkappab and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. J Clin Endocrinol Metab. 86(1): 450–453.
48. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. (2001 July 1). Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappab and stimulates ikappab in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? J Clin Endocrinol Metab. 86(7): 3257–3265.
49. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. (2002 March 1). Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (EGR)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. J Clin Endocrinol Metab 87(3): 1419–1422.

50. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A. (2003 December). Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9. Diabetes Care. 26(12): 3310–3314.
51. Weis S, Shintani S, Weber A, Kirchmair R, Wood M, Cravens A, McSharry H, Iwakura A, Yoon YS, Himes N, Burstein D, Doukas J, Soll R, Losordo D, Cheresh D. (2004 March 15). Src blockade stabilizes a flk/cadherin complex, reducing edema and tissue injury following myocardial infarction. J Clin Invest. 113(6): 885–894.
52. Schoch HJ, Fischer S, Marti HH. (2002 November 1). Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. Brain. 125(Pt 11): 2549–2557.
53. Mikhailidis DP, Mikhailidis AM, Barradas MA, Dandona P. (1983 July 7). Effect of nonesterified fatty acids on the stability of prostacyclin activity. Metabolism. 32(7): 717–721.
54. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Tufail S, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. (2004 February 2). Anti-inflammatory and pro-fibrinolytic effect of insulin in acute ST-elevation myocardial infarction. Circulation ; 109(7): 849–854.
55. Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H, Dandona P. (2000 July 1). Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. J Clin Endocrinol Metab. 85(7): 2572–2575.
56. Zeng G, Quon MJ. (1996 August 15). Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. J Clin Invest**.** 98(4): 894–898.
57. Yuan ZR, Liu B, Zhang Y, Yuan L, Muteliefu G, Lu J. (2004 May 15). Upregulated expression of neuronal nitric oxide synthase by insulin in both neurons and astrocytes. Brain Res**.** 1008(1): 1–10.
58. Dandona P. (2002 August). Endothelium, inflammation, and diabetes. Curr Diab Rep ; 2(4): 311–315.

EKLER

EK 1: Klinik ve paraklinik

Yaş
Cinsiyet
İnme öncesi mRS
NIHSS
Başvuru kan basıncı
HT öyküsü
DM öyküsü
HL öyküsü
AF öyküsü
KAH öyküsü
KKY öyküsü
Periferik arter hastalığı
İnme öyküsü
TİA öyküsü
Sigara öyküsü
Alkol öyküsü
Vücut kitle indeksi
MRI (sağ, sol, bilateral, ön/arka dolaşım)
Kraniyal BT (sağ, sol, bilateral, ön/arka dolaşım)
Aspects skoru
Transkraniyal doppler (semptomatik tarafta oklusyonu, bilateral darlık veya oklüzyon, asemptomatik darlık veya oklüzyon)
EKG (NSR, AF)
EKO (sol atriyum çapı, EF, trombüs)
TEE (sol atriyum çapı, EF, trombüs)
Holter (NSR, PAF)

Beyin boyun BT anjiyografi (semptomatik tarafta oklüzyon, bilateral darlık veya oklüzyon, asemptomatik darlık veya oklüzyon)
Karotis vertebral Doppler (semptomatik tarafta oklüzyon, bilateral darlık veya oklüzyon, asemptomatik darlık veya oklüzyon)
Beyin boyun MR anjiyografi (semptomatik tarafta oklüzyon, bilateral darlık veya oklüzyon, asemptomatik darlık veya oklüzyon)
DSA (semptomatik tarafta oklüzyon, bilateral darlık veya oklüzyon, asemptomatik darlık veya oklüzyon)
Bun
Kre
GFR
Na
K
Total kolesterol
LDL
VLDL
HDL
Trigliserid
Trombosit
Hb
Hct
Hba1c
Tkş
Akş
Fibrinojen
İlaç: Antiagregan (Aspirin, Klopidogrel, Dipiridamol, Tiklopidin, Prasugrel), antikogulan (Düşük molekül ağırlıklı heparin, Heparin, Varfarin, Rivaroksaban, Apiksaban, Dabigatran), antihipertansif (Diüretikler, Santral etkili sempatrolitikler, Alfa blokörler, Beta blokörler, Kalsiyum kanal blokörler, ACE inhibitörleri, ACE inhibitörleri+diüretik, Angjiotensin reseptör blokörleri, Anjiotensin reseptör blokörleri+diüretik), antilipidemik(Statin, Fibratlar, Nikotinik asit), antidiabetik (Sulfonilüreler, Glinid, Metformin, Tiazolidinedionlar, Alfa-glukosidaz inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistler, DPP-4 inhibitörleri, İnsülin)
Tanı sonrası metformin kesildi mi?

EK 2: CCS inme subtipi

Tablo: CCS etiyolojik alt tipleri

Supra-aortik büyük arter aterosklerozu	Belirgin	Muhtemel	Mümkün	
Kardiyo-aortik embolizm	Belirgin	Muhtemel	Mümkün	
Küçük damar tıkanıklığı	Belirgin	Muhtemel	Mümkün	
Diğer nedenler	Belirgin	Muhtemel	Mümkün	
Belirlenmeyen	Bilinmeyen-kriptojenik embolizm	Bilinmeyen-diğer kriptojenik	Bilinmeyen-eksik değerlendirme	Sınıflandırılmamış

EK 3: NIHSS skoru

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

	3=Sözel ifade ve anlama yok veya komada	3	3
10. Dizartri	0=Yok	0	0
	1 = Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor	1	1
	2=Anlasılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm	2	2
	x= entübasyon veya mekanik engel	3	3
11. İhmal	0= normal, değerlendirilemedi (görme kaybı]	0	0
	1 =Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede söndürüyor	1	1
	2=Birden fazla modalitede ihmal	2	2
Toplam			

EK 4 :Takip bilgileri

	RS	GİA/inme	MI	Vasküler ölüm	Diğer
Taburculuk					

EK 5 :Modifiye Rankin Skalası

	Bulgular	**İnme öncesi**	**Çıkış**
	Hiç semptom yok		
	Belirgin defisit yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getiriyor		
	Hafif defisit; geçmişte yaptığı bütün olağan aktiviteleri ve görevleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor		
	Orta derecede defisit ; kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor		
	Ağır defisit; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor		
	Çok ağır defisit; yatağa bağımlı, inkontinan ve sürekli hemşire bakımına ve dikkatine muhtaç		
	Ölüm		