

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**ACİL SERVİSTE AKUT STROK TANISI ALAN HASTALARDA SOLUBLE
TRIGGERİNG RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOİD CELLS-1 (sTREM-1)'İN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. ABDÜLAZİZ DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE AKUT STROK TANISI ALAN HASTALARDA SOLUBLE
TRIGGERİNG RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOİD CELLS-1 (sTREM-1)'İN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. ABDÜLAZİZ DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR. MEHMET GÜL

KONYA 2020

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim asistanlık hayatım boyunca eğitimime katkıda bulunan, desteklerini esirgemeyen, ihtiyacım olan her an yanımda bulunan değerli hocalarım başta tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet GÜL olmak üzere, Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŐGİN'e, Prof. Dr. Sedat KOÇAK'a, Doç. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Kadir KÜÇÜKCERAN'a teşekkürü bir borç bilir Őükranlarımı sunarım.

2015 yılında adım attığım bu klinikte geçirdiğim sürede bana hem abilik hem de rehberlik eden Uz. Dr. M. KürŐat AYRANCI'nın, Uz. Dr. Osman ACAR'ın, Uz. Dr. Ercan BAŐOĐUL'un hayatlarında başarılı ve mutlu olmalarını dilerim.

Asistan olarak başladığımız arkadaşlığın dostluğa evrildiği Uz. Dr. Hakan GÜNER, Uz. Dr. Halil İbrahim KAÇAR ve AraÇ. Gör. Yavuz YILMAZ'a Őükranlarımı sunuyorum.

Meram tıp acil serviste acısıyla tatlısıyla dört sene beraber geçirdiğim tüm asistan, sağlık personeli ve sağlık memurlarına en samimi teşekkürlerimi iletiyorum.

Her zaman yanımda olan, beni zor zamanlarda destekleyen, mutlu anlarda ise sevincimi paylaşan sevgili annem başta olmak üzere tüm aileme ve sevgili eşim Hacer DOĞAN'a teşekkür ediyorum.

NİSAN 2020

Dr. Abdülaziz DOĞAN

ÖZET

ACİL SERVİSTE AKUT STROK TANISI ALAN HASTALARDA SOLUBLE TRİGGERİNG RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOİD CELLS-1 (sTREM-1)'İN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Amaç: Akut strok ile acil servise başvuran hastalarda, sTREM-1'in prognostik önemini değerlendirmek.

Yöntem: B u prospektif çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Acil Servisine başvuran 191 hasta dahil edildi. Akut iskemik stok ile acil servise başvuran hastalar çalışma grubuna, acil servise başvuran hastalardan randomize şekilde seçilenler kontrol grubuna dahil edildi. Hastalardan onamları alınarak demografik özellikleri, vital bulguları, tetkik sonuçları, mortalite ve morbidite durumları kaydedildi. Veriler Eliza yöntemi ile analiz edildi. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya, 95'i çalışma grubu ve 96'sı kontrol grubu olmak üzere toplam 191 hasta dahil edildi. Hastaların yarıdan fazlası (%52,4) erkekti. Hastaların genel yaş ortalaması 65,97±14,69 yıl olurken medyan değeri 69 olarak bulundu. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 69 yıl olurken kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 62 yıl bulundu. Çalışma grubunda hastalar tarafından doldurulan bilgi formuna göre acil servise geliş şikayetleri %50,5 oranında konuşma bozukluğu, %45,3 oranında kas gücü defisiti, 10,5 oranında serebellar değişiklikler ve %25,3 oranında bilinç değişikliği olarak sıralandı. Tüm hasta grubunda komorbiditeler içerisinde en yüksek oran (%45) ile hipertansiyona aitti. sTREM-1 ölçümleri çalışma grubunda yüksek bulundu ancak çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. sTREM-1 değeri ex olan hastalarda 680 ortanca değerine sahipken yaşayan hastalarda 471 olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu (P=0,183).

Sonuç: Çalışmamızda çalışma grubunda sTREM-1 skorlarının akut iskemik strok hastalarının değerlendirilmesinde mortalite ve morbidite açısından istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, akut strok, sTREM-1, mortalite, morbidite

ABSTRACT

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF SOLUBLE TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-1 (sTREM-1) IN PATIENTS WHO RECOGNIZED ACUTE STROKE IN THE EMERGENCY SERVICE

Objective: To evaluate the prognostic significance of sTREM-1 in patients applying to the emergency department with acute stroke.

Method: This prospective study included 191 patients who applied to the Emergency Department at Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty. Patients who applied to the emergency department with acute ischemic stroke were included in the study group, and those randomly selected from the patients who applied to the emergency service were included in the control group. Their consent was obtained from the patients, and their demographic characteristics, vital signs, examination results, mortality and morbidity conditions were recorded. The data were analyzed by Eliza method. Statistical analysis of the study was performed with SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA).

Results: A total of 191 patients, 95 of whom were study groups and 96 were control groups, were included in the study. More than half of the patients (52.4%) were male. While the average age of the patients was 65.97 ± 14.69 years, the median value was 69. While the average age of the patients in the study group was 69 years, the average age of the patients in the control group was 62 years. According to the information form filled out by the patients in the study group, the complaints of coming to the emergency room were 50.5% speech disorder, 45.3% muscle strength deficit, 10.5% cerebellar changes and 25.3% consciousness change. Hypertension belonged to the highest rate (45%) among the comorbidities in the entire patient group. The sTREM-1 measurements were high in the study group, but there was no statistically significant difference between the study and control groups. While the sTREM-1 value was 680 median in patients with ex, it was calculated as 471 in living patients, and the difference was found to be statistically significant ($P = 0.183$).

Conclusion: In our study, sTREM-1 scores in the study group were found to be statistically significant in terms of mortality and morbidity in the evaluation of acute ischemic stroke patients.

Keywords: Emergency Room, acute stroke, sTREM-1, mortality, morbidity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ABSTRACT	iii
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.STROK.....	2
2.1.1 Strokta Etyolojik Sınıflandırma	3
2.1.2 Strok Yönetimi	4
2.1.3 Strok Patofizyolojisi:	4
2.1.4 Serebral Arter Fizyolojisi:	4
2.1.5 Strok Sınıflandırması	8
2.1.6 Strokta Risk Faktörleri	12
2.1.7 Strokta Görüntüleme.....	17
2.2 TREM-1 GENEL ÖZELLİKLER.....	20
2.3. sTREM-1	24
2.3.1 Teşhis Aracı Olarak sTREM-1	25
2.4. TREM-1 SİNYAL YOLU	28
2.5. TREM-1 ve TLR İLİŞKİSİ.....	31
2.6. TREM-1 KRİSTAL YAPISI.....	31
2.6.1. TREM-1 ektodomain bir monomerdır.....	33
2.7 TREM-1 ve ATEROSKLEROZ.....	34
2.8. STROK ve ENFLAMASYON	37
2.8.1 İskemik stroka hücreyel yanıt	38
2.8.2. İnflamasyonun transkripsiyonel düzenlenmesi	43
2.9. sTREM-1 ve STROK	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM:	46
3.1. Çalışma Şekli	46
3.2. Olgu Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	46
3.3. Numune Alınması ve Biyokimyasal Analiz.....	46
3.4. Çalışmada İncelenen Parametreler	47
3.5. İstatistiksel Analiz.....	48
4.BULGULAR	49
5.TARTIŞMA	65

6. SONUÇ	70
6.KAYNAKÇA.....	72



TABLÖLAR

Tablo 2.1: Serebrovasküler Hastalıklarda NINDS sınıflaması.....	3
Tablo 2.2: BAMFORD sınıflandırması.....	8
Tablo 2.3: TOAST sınıflandırması.....	9
Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimya özelliklerine göre karşılaştırılması....	50
Tablo 4.2: Çalışma ve kontrol gruplarının klinik özellikler ile ilişkisi.....	51
Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol grubu hastaların şikayet ve komorbiditeleri.....	52
Tablo 4.4: sTREM-1 ile diğer biyokimyalar arasındaki ilişkiler.....	54
Tablo.4.5: Kontrol grubu hastalarında biyokimya ölçümleri ve markerlerin karşılaştırılması	57
Tablo.4.6: Bir aylık sonlanım durumlarına göre hastaların biyokimya ölçümleri.....	59
Tablo.4.7: Mortalite durumuna göre hastaların biyokimya ölçümleri.....	62
Tablo.4.8: Mortalite ile hastaların demografik bilgileri arasındaki ilişkiler.....	63

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri.....	6
Şekil 2.2: Beynin alt yüzünün arterleri ve Willis halkası.....	7
Şekil 2.3: Strokta görüntüleme.....	18
Şekil 2.4: TREM ligand bağlanması.....	23
Şekil 2.5: TREM-1 ve sTREM-1.....	24
Şekil 2.6: TREM-1 reseptörü ve sTREM-1.....	29
Şekil 2.7: TREM-1 / TLR / sTREM-1 etkileşimi.....	30
Şekil 2.8: hTREM-1'in şerit diyagramı.....	32
Şekil 2.9: hTREM-1'in stereo-görünümü.....	33
Şekil 2.10: TREM-1 yapısının incelemesi.....	33
Şekil 2.11: hTREM-1 yapısının şerit diyagramı.....	34
Şekil 2.12: TREM-1 ateroskleroz ilişkisi.....	34
Şekil 2.13: Serebral iskemi sonrasında sitokin salınımı.....	38
Şekil 2.14: Mikroglial TREM-1'in şematik mekanizması	44
Şekil 4.1: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları.....	49
Şekil 4.2: Çalışma grubu hastalarının infarkt tipleri.....	52
Şekil 4.3: Bir aylık sonlanım sonunda hastaların durumu.....	53
Şekil 4.4: sTREM-1 ile GKS arasındaki ilişki.....	54
Şekil 4.5: sTREM-1 ile CRP arasındaki ilişki.....	55
Şekil 4.6: sTREM-1 ile Troponin-1 arasındaki ilişki.....	55

Şekil 4.7: Tanı gruplarına göre sTREM-1 değerleri.....	56
Şekil 4.8: 1.ay sonlanım durumuna göre sTREM-1 değerleri.....	61
Şekil 4.9: Mortalite durumuna göre sTREM-1 değerleri.....	63
Şekil 4.10: Mortaliteye göre sTREM-1 ölçümlerine ait ROC eğrisi.....	64



KISALTMALAR

SVH	Serebrovasküler hastalık
AIS	Akut iskemik strok
HT	Hipertansiyon
DM	Diyabetes Mellitus
TACI	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları
PACI	Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları
POCI	Posterior Sirkülasyon İnfarktları
LACI	Laküner İnfarktlar
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SS	Standart Sapma
TREM-1	Triggering Receptör Expressing Of Myeloid Cells-1
TREM-2	Triggering Receptör Expressing Of Myeloid Cells-2
sTREM-1	Soluble Triggering Receptör Expressing Of Myeloid Cells-1
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TİA	Trans İskemik Atak
CADASIL	Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme

SWI	Duyarlılık Ağırlıklı MR Görüntüleme
DSA	Dijital Serebral Anjiyografi
NCCT	NonKontrastlı BilgisayarlıTomnografi
CTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi (CTA)
MRA	MR Anjiyografi (MRA)
DWI	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)
PWI	Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PWI)
CRP	C-reaktif protein
APTT	Active Parsiyel Thromboplastin Zamanı
PT	Protrombin Zamanı
INR	İnternational Normalized Ratio
MMP	Matrix Metalloproteinase
MTHFR	Metilen Tetrahidro Folat Redüktaz
DAP12	DNAX-Activating Protein Of 12 kda
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TLT	TREM Benzeri Transkript
LPS	Lipopolisakkarit
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
NKp44	NK Hücreleri İçin 44 Kda Reseptör
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
IL-1β	İnterlökin-1 β

IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IL-10	İnterlökin -10
IL-12	İnterlökin-12
TNF- α	Tümör Nekrozu Faktörü Alfa
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
NF-κB	Nükleer faktör κ B
MAPK	Mitojenle aktiveştirilen protein kinaz
AP-1	Aktivatör protein-1
IFN-γ	İnterferon- γ
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar, her yıl ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Yüksek mortalite oranları ve tıbbi imkanların gelişmesiyle beraber morbiditenin de yüksek olması, sağlık sistemi üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların sosyal hayatlarında da ciddi kısıtlılık hali meydana gelmektedir.

TREM-1 son yıllarda keşfedilen makrofaj ile ilişkili bir reseptördür. Yapılan çalışmalarda enflamasyon ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca yapılan birkaç çalışmada miyokard enfarktüsü ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Ateroskleroz ile de ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.

Strok geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda stroku takiben enflamasyonun geliştiği bilinmektedir. Ayrıca etiyolojide ateroskleroz da rol oynar.

Strok hastalarında erken tanı ve tedavi olanağının hem sosyal hem de ekonomik olarak toplum faydasına olacağı açıktır. Biz de bu çalışmada strok ile sTREM-1 arasında mortalite arasında ilişki olup olmadığının araştırarak bu konuda yardımcı olmaya çalıştık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.STROK

Strok önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Strok, dünya genelinde ikinci en sık ölüm nedeni iken morbiditeye neden olan en sık üçüncü sebeptir (1). Strok, yalnız hastayı değil tüm toplumu olumsuz etkileyen bir durumdur. Strokun yol açtığı morbidite nedeniyle gelişmiş toplumlarda sağlık ekonomisi üzerine büyük bir yük olmaktadır. Strok tüm bu olumsuz sonuçlarına rağmen halk sağlığı programları içinde koroner arter hastalıklarının gölgesinde kalmıştır. Son yıllarda stroktan koruyucu yöntemlerin yanısıra, strok tekrarının önlenmesinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Strokluların akut dönemde tanı, tedavi ve bakımları için yenilikler kaydedilmiştir (2).

Serebrovasküler hastalıklar, beyni besleyen arterlerin çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tıkanması, daralması veya arterin yırtılarak kanın arter dışına çıkması sonucunda oluşan klinik durumlardır (3,7). 'National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) tarafından beynin bir bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı ya da geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla arterin patolojik hasarı olarak tanımlanmıştır' (6).

Dünya Sağlık Örgütüne göre strok; vasküler nedenler dışında kanıtlanabilir nedenler olmaksızın, fokal bazen de genel serebral fonksiyon bozukluğuna ait bulguların ani yerleşmesi ile 24 saatten daha uzun süren ve ölüme neden olabilen bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır (4,5,8). Akut strok, ilk 24'lik dönemi ifade eder. SVH vakalarının %87'i iskemiktir ve geri kalan %13'ü hemorajiktir (10).

Türkiye'de ülke genelini kapsayan bir çalışma yoktur ancak Türk Çok Merkezli Strok Çalışması sonuçlarına göre (1996) her yıl 125000 yeni serebral arter hastalığı olgusu görüldüğü düşünülmektedir. Mortalite oranı ise %24 olarak kaydedilmiştir (9). Bu durumda morbiditeye neden olması, sıklığı ve yüksek mortalite oranı nedeniyle strok için risk faktörlerinin belirlenmesi ve koruyucu tedavilerin uygulanması değerlendirilmelidir.

Avrupa Birliği içinde serebrovasküler hastalıklar 15 yılda neredeyse iki katına çıkmıştır. Strok, iskemik kalp hastalığından sonra Avrupa'da engelliliğin ikinci önde gelen nedenidir ve dünya çapında altıncı nedendir (11).

2006 yılında yapılan bir araştırmaya göre kadınların ömür boyu strok riski erkeklerden daha yüksektir: yaklaşık her beş kadından biri (%20 ila %21) ve altı erkekten biri (%14 ila %17) yaşamlarında strok geçirir (12,13).

Dünya nüfusunda ve 65 yaş üstü popülasyonda artma nedeniyle SVH sıklığında artma beklenmektedir. Avrupa'da strok olaylarının 2025 yılından önce 1,5 milyona çıkacağını tahmin edilmektedir (14).

AB üyesi 27 ülkede strokun yıllık ekonomik maliyeti 27 milyar € olarak tahmin edilmektedir (15).

2.1.1 Strokta Etiyolojik Sınıflandırma

Strok etiyojisine yönelik ilk sınıflamalar, lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm stroklar, iskemik ve hemorajik olarak iki ana gruba ayrılmışlardır. Daha sonraki çalışmalarda ise ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak bazı sınıflamalar yapılmıştır (16).

A- Asemptomatik
B- Fokal serebral disfonksiyon
1) Geçici iskemik atak (GİA)
2) Strok
a) Serebral infarkt
b) Serebral hemoraji
c) Subaraknoid kanama
d) Arteriovenöz malformasyona bağlı serebral kanama
C- Vasküler demans
D- Hipertansif ensefalopati

Tablo 2.1. Serebrovasküler Hastalıklarda NINDS sınıflaması (17).

İskemik strok %80–87 oranında, intraserebral hemoraji %10–15 oranında ve subaraknoid kanama %3–5 oranında görülmektedir (18,19). İskemik strok ana nedenleri; aterotromboemboli, kardiyak embolizm ve intrakraniyal küçük arterlerin infarktı ve diğer sebepler olarak belirlenmiştir (18). Ülkemizde ise 1995–1996 yıllarında yapılan çalışmaya göre iskemik strok %72, hemorajik strok %28 oranında bulunmuştur (20).

2.1.2 Strok Yönetimi

Akut strok yönetiminin ilk aşamasında temel hedefler tıbbi stabiliteyi sağlamak, hastanın problemine sebep olan koşulları hızla normalleştirmek, akut iskemik stroklu hastaların trombolitik tedaviye aday olup olmadığını belirlemektir. Serebral iskemi belirtileri geçici veya kalıcı olabilir. Beyin geri dönüşü olmayan bir şekilde hasar görür ve enfarktüs oluşursa, süresi belirsiz olarak semptomlar ve belirtiler ortaya çıkabilir. Ne yazık ki, nörolojik semptomlar enfarktüs varlığını veya yokluğunu doğru bir şekilde yansıtmamaktadır ve semptomların şiddeti iskeminin nedenini göstermemektedir (21, 22). Bu kritik bir konudur çünkü tedavi semptomların nedenini doğru bir şekilde tanımlamaya bağlıdır. Akut strokta hava yolunun stabilizasyonu, solunum, dolaşım ve yukarıda tartışılan hızlı nörolojik değerlendirmenin yanı sıra, kan basıncı kontrolü, sıvı yönetimi, anormal kan şekeri seviyelerinin tedavisi, yutma değerlendirmesi, ateş ve enfeksiyon tedavisi dikkatle yapılmalıdır.

2.1.3 Strok Patofizyolojisi:

Serebral dokunun iskemiye toleransı çok sınırlıdır. Beyni besleyen bütün arterlerde kan akımı kesildiği zaman, iskemiye hassas bölgelerde 6-8 dakika içerisinde kalıcı hasar meydana gelmektedir. Normal kortikal kan akımı dakikada 45-60ml/100gr beyin dokusu civarındadır. Bu değer 20 mililitreye kadar düşmesi bilinç kaybına yol açsa da serebral otoregülasyon mekanizmalarının devreye girmesi sonucu bir süre daha hücre ölümüne neden olmadan tolere edilebilir. 18 mililitreye düzeyinde ise iyonik hemostaz tehlikeye girer nöronlar anaerobik metabolizmada çalışır. 10 mililitre ve altındaki değerlerde hücre membran bütünlüğü bozulup kalsiyumun hücre içine hızlı geçişi gerçekleşir. Kalsiyum; proteaz, kinaz, endonükleaz ve fosfolipaz gibi birçok katabolik enzimin aktivasyonuna neden olur. Mitokondride fonksiyon bozukluğuna yol açarak hücrenin enerji metabolizmasını bozar. Oluşan serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve peroksinitrit çeşitli yollarla apoptoza ve nekroza yol açarak hücre ölümüne neden olur (23).

2.1.4 Serebral Arter Fizyolojisi:

Beyin iki serebral hemisferden ve derindeki büyük yapıları (bazal ganglion ve talamusu, kortekse çıkan ve korteksten inen beyaz madde yolları ve sıvı ile dolu ventriküller sistemi) saran serebral korteksten oluşur. Serebral korteks pariyetal, frontal, temporal ve

okspital loplara ayrılır. Serebrumun orta beyin, pons ve medullayı içeren derin yapıları beyin köküne bağlanır.

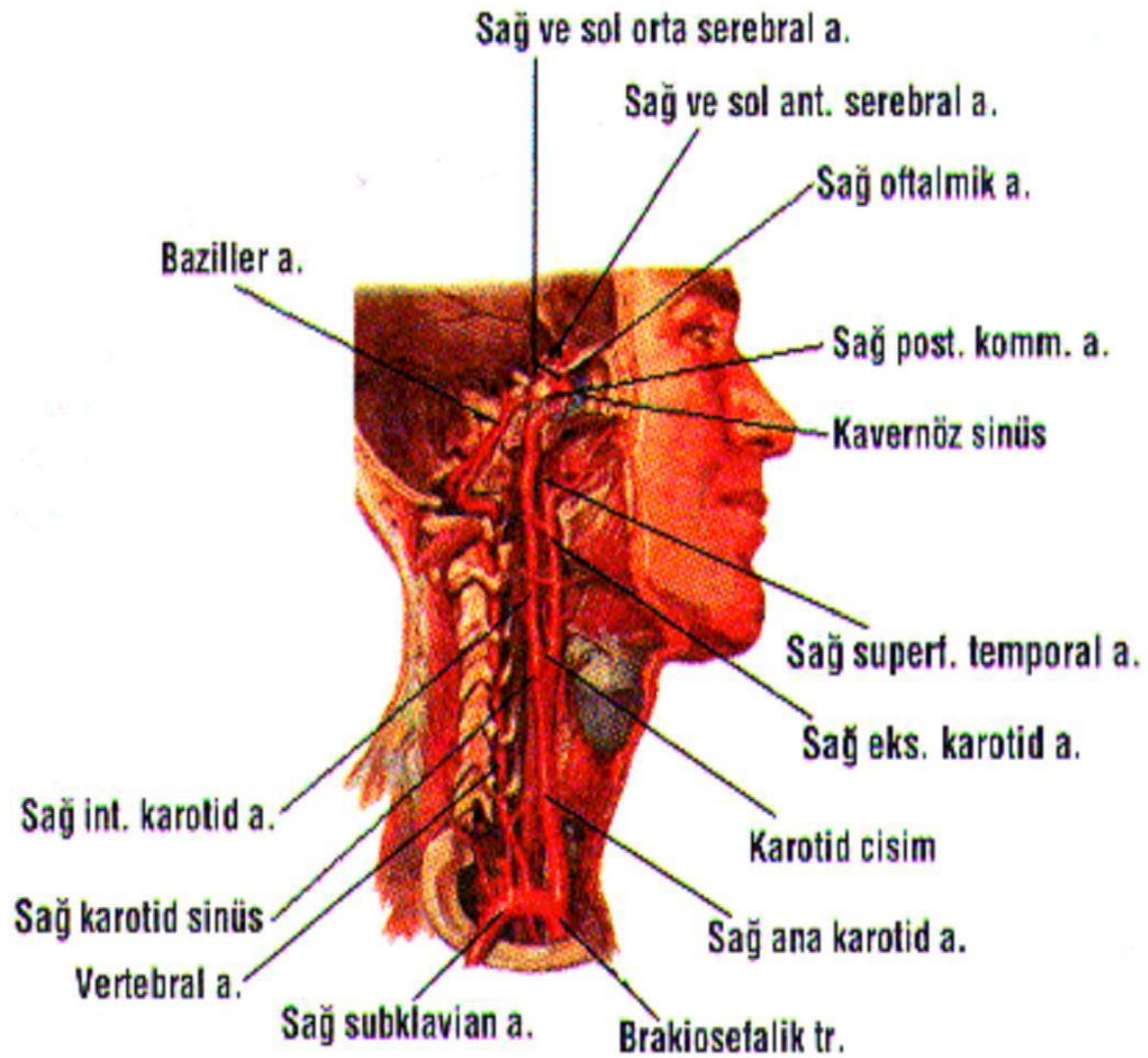
Serebral hemisferler internal karotis arterden beslenir. Sağ arteria karotis komminis brakiosefalik gövdeden köken alır ve sol arteria karotis komminis arkus aortadan köken alır. Her iki arteria karotis komminis boyunda mandibula açısının hemen altında ikiye ayrılır ve beyne giden arteria karotis interna ile yüze giden arteria karotis eksternayı oluşturur. İnternal karotis arter petroz kemik ve kavernöz sinüsü geçerek oftalmik arteri oluşturup dallara ayrılarak göze doğru yol alır. Anterior koroidal arter dalı orta serebral ve anterior serebral arterlere ayrıldığı yerden hemen önce internal karotis arterden köken alır. Anterior veya koroidal arter mediyal temporal loba kan sağlar. Orta serebral arter frontal, pariyetal ve temporal loplara içeren serebral hemisferlerin lateral yüzeyinin dolaşımını sağlar. Orta serebral arterin horizontal bölümünden gelen küçük dallar (lentikülostriat arterler), bazal ganglionun derindeki yapılarını ve internal kapsülüne kan sağlar; bu yapı korteks ve alttaki yapılar arasındaki beyaz maddeden oluşan ana bağlantı yoludur. Anterior arter frontal, pariyetal ve temporal loplara içeren serebral hemisferlerin mediyal yüzeyini besler (24).

Beyin kökünün kanını iki vertebral arter sağlar. Bu arterler her iki tarafta da subklavyen arterlerden köken alır ve birleşerek baziller arteri oluştururlar. Posterior inferior arter proksimal intrakranial vertebral arterden köken alarak inferior serebellum ve lateral medullanın kan dolaşımını sağlar (24)

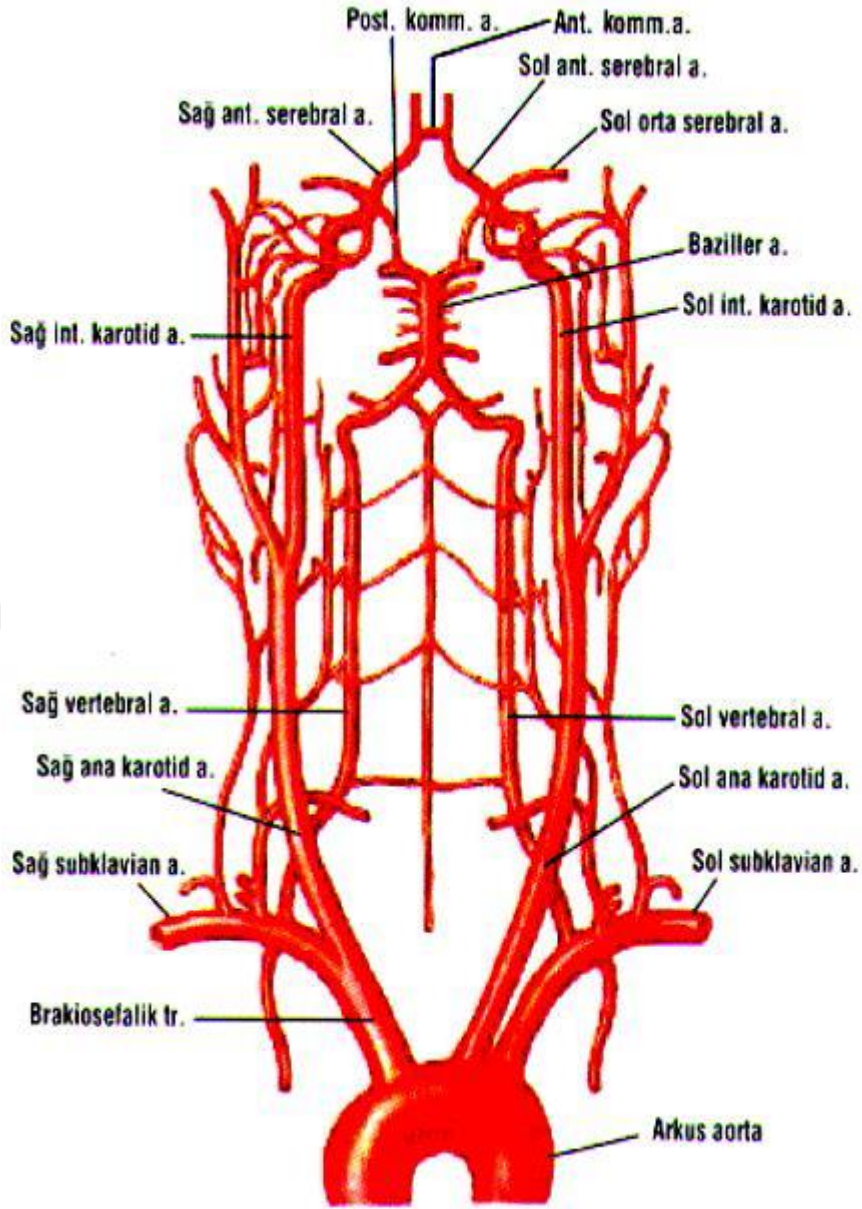
Anterior serebellar arter ve superior serebellar arter baziller arterden köken alır ve baziller arterden çıkan küçük arterlerle beyin kökü ve serebellumun geri kalan bölümüne kan sağlar. Baziller arterin uç dalları posterior serebral arterleri oluşturur ve bu arterler talamus ile birlikte pariyetal ve temporal lobların posterior bölümlerine ve oksipital loba kan sağlar. Majör bir arter tıkanıp zaman kollateral anastomozlardan oluşan yoğun bir ağ beynin primer kan desteğinden yoksun alanlarını besler (24).

Ana kollateral kanal beyin tabanındaki Willis halkasından oluşur. İki karotis arter anterior komminis arterler boyunca birbirleri ile bağlantılar oluşturur. Posterior serebral arterle birlikte iki karotis arter posterior komminis arterin de katılımıyla serebral ve vertebrobaziller dolaşım arasında kollateral bir yol oluşturur (24). İnternal karotis arter tıkanıp zaman eksternal karotis arter ve internal karotis arter arasında kollateral kanallar da oluşabilir (24).

Eksternal karotis arterin supraorbital dalından gelen kan internal karotis arteri beslemek için oftalmik arter boyunca geriye doğru akabilir ve eksternal karotis arterin meningeal dalları serebral arterlerin distal dalları ile anastomozlar yapabilir. Beyin dolaşımında hemisferlerin orta bölümündeki orta ve anterior serebral arter alanlarının birleşim yerinde serebral arterlerin distal dallarının ortak akım alanlarında ve posterior pariyetal lopta orta ve posterior serebral arterlerin birleşim alanında boşalma havzaları oluşur. Perfüzyon basıncındaki ani düşüşlerde bu alanlar iskemiye daha açık alanlardır (24)



Şekil 2.1. Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri(24)



Şekil 2.2. Beynin alt yüzünün arterleri ve Willis halkası(24)

2.1.5 Strok Sınıflandırması

Serebrovasküler hastalıklar, beynin arterlerini içeren çeşitli patofizyolojik süreçlerden birinden kaynaklanır:

• Ateroskleroz, lipohyalinosis, enflamasyon, amiloid birikimi, arteryel diseksiyon, gelişimsel malformasyon, anevrizmal dilatasyon olduğu gibi intraarteryel
• Kardiyak veya ekstrakraniyal dolaşımdan bir emboli intrakraniyal arter içine yerleştiğinde
• Azalmış perfüzyon basıncı veya artmış kan viskozitesi nedeniyle yetersiz beyin kan akışından
• Subaraknoid boşlukta veya intraserebral dokuda bir arterin diseksiyonundan

İlk üç süreç geçici serebral iskemiyeye veya kalıcı serebral enfarktüse yol açarken, dördüncüsü subaraknoid kanamaya veya intraserebral kanamaya neden olur. Strokların yaklaşık yüzde 80'i iskemik serebral enfarktüstten ve yüzde 20'si serebral hemorajik stroktan kaynaklanmaktadır.

Arter duvarında herhangi bir lezyon veya geçirgenlik değişikliği, arterlerin rüptürü, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, ateroskleroz, kan viskozitesinde artış veya kan içeriğindeki diğer değişiklikler, anevrizmal dilatasyon, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlar sonucunda SVH meydana gelmektedir (25).

Serebral infarktlarda etiyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, sekonder koruma açısından çok önemlidir. BAMFORD ve ark. 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak aşağıdaki sınıflandırmayı yapmışlardır (17).

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

Tablo 2.2: BAMFORD sınıflandırması

BAMFORD Klinik Sınıflandırması:

LACI: Saf motor inme, Saf duysal inme, ataksik hemiparezi, dizartri durumunda bu grupta değerlendirilir.

TACI: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu, homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi veya sınırlı kontralateral motor/duysal defisit varlığını veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu içerir.

POCI: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziler tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir (226).

1993 yılında TOAST “Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırma klinik bulguların yanı sıra etiyolojiye de yer vermiştir. (Tablo2.3)

TOAST Sınıflaması
1- Büyük arter ateroskerozu (Tromboz veya Emboli)
2- Kardiyoembolizm
3- Küçük arter oklüzyonu (Lakün)
4- Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik strok
5- Nedeni belirlenemeyen iskemik strok

Tablo 2.3: TOAST sınıflandırması

Serebral iskeminin üç ana alt tipi vardır:

1. Tromboz
2. Emboli
3. Sistemik hipoperfüzyon

1. Trombotik stroklar, bir arterde trombüs oluşumuna yol açan patolojik sürecin, oluşturduğu stroktur. Tüm trombotik stroklar büyük veya küçük arter hastalıklarına ayrılabilir.

• Büyük arter hastalığı hem ekstrakraniyal hem de intrakraniyal arter sistemini içerir; aterotromboz en yaygın patolojik süreçtir.

• Küçük arter hastalığı, özellikle distal vertebral arter, baziler arter, orta serebral arter gövdesi ve Wills çemberinin arterlerinden kaynaklanan penetran arterlere karşılık gelir. Ateroma veya lipohyalinosis (hipertansiyona distal olarak sekonder bir lipit hiyalin oluşumu) nedeniyle bu arterlerde veya ana büyük arterde tromboz oluşumuyla oluşur. Penetran arter (küçük arter) hastalığı, genellikle laküner olarak adlandırılan küçük derin enfarktlarla sonuçlanabilir (26).

2. Embolik strok ise, başka bir yerden kaynaklanan ve belirli bir serebral bölgeye arteriyel erişimi engelleyen emboli durumunda oluşur. Süreç lokal olmadığından (trombozda olduğu gibi), lokal terapi sorunu geçici olarak çözer; emboli kaynağı belirlenip tedavi edilmezse başka olaylar da meydana gelebilir.

Embolik stroklar dört kategoriye ayrılır

- Bilinen kaynağı kardiyak olanlar
- Transtorasik ve / veya transözofageal ekokardiyografik bulgulara dayanarak olası kardiyak veya aortik kaynağı olanlar
- Arteryel kaynağı olanlar
- Bu testlerin negatif veya sonuçsuz olduğu durumlar

3. Sistemik hipoperfüzyon, beyinde ve/veya diğer organlarda kendini gösteren daha genel bir dolaşım problemidir. Azalmış perfüzyon, kardiyak arrest veya aritminin neden olduğu kardiyak pompa bozukluğundan veya akut miyokard iskemisi, pulmoner emboli, perikardiyal efüzyon veya kanama ile ilişkili kardiyak outputun azalmasından kaynaklanabilir. Hipoksemi beyne taşınan oksijen miktarını daha da azaltabilir (27).

Büyük arter aterosklerozi: Tüm iskemik strokların %50 'sini oluşturur. Bu tabloda proksimal arterde %70-80 ve üzerindeki darlıklar söz konusudur. Sıklıkla ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial arterlerde ve bunların bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve sonrasında gelişen tromboza bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçalar distal arterleri tıkaçabilir. Bu gruptaki hastaların öz geçmişinde sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren TİA ve intermittant klidikasyo öyküsü vardır. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınamaması klinik tanıda önemlidir. Ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle distal embolizm durumlarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar.

Strokun büyük arter aterosklerozunu nedeniyle olduğunu söyleyebilmek için kranyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve kranyal MRG 'da 1,5 cm'den büyük enfarkt çapının olması, anjiyografi ve doppler ultasonografisinde semptomu neden olan arterde, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilmelidir.

Kardiyoembolizm: Tüm iskemik strokların %20'sini teşkil eder. Emboliye yol açan kardiyak hastalıklar, risk durumlarına göre alt gruplara ayrılmıştır. Akut durumlarda yüksek oranda belirti, multipl alanlarda TİA veya enfarkt, izole homonim hemianopsi, izole afazi gibi kortikal dal oklüzyonlarının neden olduğu tablolar, sistemik embolizasyon, strok semptomları ile baş ağrısı ve epileptik nöbet gibi özelliklerin kardiyoembolik infarktlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Ancak aterotrombotik infarktlarla kardiyak emboliye bağlı infarktları bu tablolar, kesin olarak ayırmaya yetmez. Kardiyoembolik serebral infarkt tanısının koyulabilmesi için kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer strok nedenlerinin dışlanmış olması (kliniko-radyolojik olarak nonlaküner infarkt, büyük arterlere ait anlamlı aterosklerotik darlık bulgusu yok) gerekmektedir.

Küçük arter oklüzyonu (Laküner enfarkt): Tüm iskemik strokların %25'ini oluşturan gruptur. Laküner enfarkt terimi, patolojik bir tanımdır. Sıklıkla küçük, penetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik durum olarak kullanılır. Bu arterler ana dallardan 90 derecelik bir açıyla çıkar ve hemisferin derin beyaz ve gri maddelerini (lentikülostriat arterler gibi) ve beyin sapını beslerler. Kollateral olanakları kötü olan bu arterlerden birinde kan akışının durması, o arterin besleme alanında infarkta yol açar. Laküner enfarkt tanısı, klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin (pür motor hemiparezi, ataksik hemiparezi, sensorimotor strok, pür duysal strok) varlığında düşünülmelidir. Ayrıca laküner infarkt tanısı için BT/MR görüntülemelerinde enfarkt alanının görülmemesi veya BT/MR da 15 mm'den küçük, enfarkt alanı görülmesi ve diğer iskemik strok sebeplerinin dışlanmış olması gereklidir.

Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik strok: Tüm iskemik strokların %5'inden daha azını oluştururlar. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Bu grupta santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, serebral otozomal dominant arteriyopati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) ve serebral amiloid anjiyopati, konjenital arter hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile hematolojik hastalıklar yer alır.

Nedeni belirlenemeyen iskemik strok: Bu grup yapılan tetkiklere rağmen sebebi bulunamayan ve yeterli tetkik edilemeyen vakaları kapsar. Ayrıca birden fazla etiyolojik neden bulunan ve vakalar bu grupta değerlendirilir (17, 25).

2.1.6 Strokta Risk Faktörleri

Strok için başlıca değiştirilebilir risk faktörleri şunlardır (28, 29, 30, 31):

- Hipertansiyon
- Diyabetes mellitus
- Sigara içmek
- Dislipidemi
- Fiziksel hareketsizlik
- Atriyal fibrilasyon
- Karotis arter stenozu

Strok için önemli fakat değiştirilemez risk faktörleri yaş, etnik köken, cinsiyet, aile öyküsü ve genetikdir (32, 33, 34, 35)

- Yaşlılık, özellikle 80 yaş üstü (30)
- Siyahlarda daha fazla risk mevcut (35)
- 35-44 yaş ve > 85 yaş aralığında erkeklerde yüksek risk mevcut (36, 37)
- Orak hücre hastalığı, lökoensefalopati, serebral otozomal dominant arteriyopati gibi aile öyküsü ve genetik bozukluklar (32, 33, 34).

Framingham Çalışmasına göre, iki veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda strok riski özellikle artmaktadır (38). Serebrovasküler hastalıkları için artmış risk belirtileri olan atriyal fibrilasyon, koroner kalp hastalığı ve diğer kardiyovasküler hastalık türlerini içerir. Tüm bu risk faktörleri ve strok mekanizmaları birlikte düşünüldüğünde, popülasyona bağlı iskemik strok riskinin yüzde 60-80'ini oluşturmaktadır (29).

Aterosklerotik risk faktörlerinin kontrolü strokun birincil ve ikincil önlenmesi için önemlidir. Risk faktörlerinin kontrolü, serebrovasküler hastalığı olan hastalarda ortak bir komorbidite olan koroner olay riskini de azaltır.

1. Hipertansiyon, aterosklerotik lezyonların oluşumunu destekler ve strok için en önemli tedavi edilebilir risk faktörüdür (31).

•Tedavi edilen ve tedavi edilmeyen hastaların epidemiyolojik çalışmaları, kan basıncı 110/75 mmHg'nin üzerine çıktıkça giderek artan bir kardiyovasküler mortalite insidansı olduğunu ortaya koymaktadır (39,40).

•Hipertansiyon, subklinik veya sessiz strok olasılığının artmasıyla ilişkilidir, bu da artmış vasküler demans ve tekrarlayan strok riski ile bağlantılıdır (41, 42, 43).

•Sistolik ve diyastolik kan basıncı ile tanımlanan hipertansiyona ek olarak, strok riski ortalama kan basıncı, kan basıncı instabilitesi ve nokturnal nondipping gibi diğer kan basıncı değişkenleriyle ilişkili olabilir.

Bununla birlikte, bu gözlemler tek başına nedensel bir ilişki kanıtlamaz, çünkü artan kan basıncı, obezite, dislipidemi, glikoz intoleransı ve metabolik sendrom gibi diğer risk faktörleri için bir belirteç olabilir. Kardiyovasküler komplikasyonlarda kan basıncının artmasının nedensel bir rolünü destekleyen en iyi kanıt, antihipertansif tedavi ile tekrarlayan strok riskinde azalma gösteren çalışmalardır..

2. Sigara içmek tüm strok alt tipleri için artmış risk ile ilişkilidir ve hem iskemik strok hem de subaraknoid kanama için güçlü, doz-yanıt ilişkisi vardır (44).

•Framingham Kalp Çalışmasında, orta dereceli karotis darlığı için olasılık oranı her beş paket yıl sigara içimi için 1,08 bulunmuştur (45).

Amerikan Kalp Derneği / Amerikan Strok Derneği (AHA / ASA) kılavuzları, strok veya geçici iskemik atak hastaları için çevresel tütün dumanından kaçınmayı ve sigarayı bırakmayı önermektedir (46).

3. Diyabetes mellitusu olan hastalar, olmayanlara kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla iskemik strok riskine sahiptir (47, 48, 49, 50).

Ayrıca, diyabetle ilişkili strok riski kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (51). Dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve trombosit ve pıhtılaşma anormallikleri diyabetiklerde karotis ateroskleroz gelişimini artırabilecek risk faktörleri arasındadır (52).

Geçici iskemik atak (TIA) veya minör iskemik strok öyküsü olan hastalarda bozulmuş glikoz toleransı iskemik strok için bir risk faktörü olabilir (53). Diyabetik hastalarda yapılan serum hemoglobin A1C'nin artmış karotis plak gelişme riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla, karotis aterosklerozu için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (54,55).

4. Dislipidemi, koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, serum kolesterol konsantrasyonu ve strok insidansı arasındaki ilişki daha karmaşık gibi görünmektedir, çünkü kolesterol ateroskleroz için yerleşik bir risk faktörüdür (56). İskemik ve hemorajik strok tiplerini inceleyen çalışmalar, kolesterolün iskemik strok ile zayıf ama pozitif bir ilişkisini bulmuştur. Kolesterol ve karotis aterosklerozu arasındaki güçlü ilişki, kolesterolün büyük arter iskemik strok patogenezindeki rolünü de desteklemektedir (57).

Dislipidemi ve iskemik strok riskinin ilişkisi aşağıdaki gözlemlerle gösterilmiştir:

- Büyük gözlemsel çalışmalar, yüksek kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinin artmış iskemik strok riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (56,58).
- Bazı gözlemsel çalışmalar hipertrigliserideminin iskemik strok için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (59, 60, 61),

5. Fiziksel hareketsizlik ve uzun süre oturmanın strok dahil kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını yapılan çalışmalar göstermektedir (62, 63).

6. Atriyal fibrilasyon, kardiyembolik iskemik strokun en yaygın nedenidir ve antikoagülasyon ile etkili sekonder korunmaya uygundur (64, 65, 66, 67, 68).

7. Büyük ve küçük arter hastalığında semptomatik karotis arter stenozuna bağlı iskemik strok riski, yoğun tıbbi yönetim ve revaskülarizasyon ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (69).

Büyük arter (karotis arter stenozu dışında) ve küçük arter hastalığının neden olduğu iskemik strok veya TIA'nın ikincil korunmasının temel dayanağı, antiplatelet ajanlar, antihipertansif ilaçlar, statinler ve yaşam tarzı modifikasyonu ile tedavi dâhil olmak üzere yoğun tıbbi yönetimdir.

8. Geleneksel strok risk faktörlerine ek olarak, sayısız diğer risk faktörleri ve patolojik mekanizmalar iskemik strok ile ilişkilidir (70).

●Alkol alımı, strok tipine ve muhtemelen etnik kökene bağlı olarak farklı yönlerde strok riskini etkiler. Hafif içme (günde bir ila iki içecek), iskemik strok riskinin azalmasıyla, ağır içme ise artmış bir riskle ilişkilidir.

●Atriyal fibrilasyon kardiyoembolik strokun en yaygın nedeni olsa da potansiyel olarak artmış strok riski ile ilişkili ek durumlar arasında miyokard enfarktüsü, sol ventrikül disfonksiyonu, valvüler hastalık, sol ventrikül trombus öyküsü bulunur.

●Fibrinojen, strok riski ile ilişkilidir. Aterogenez ve inflamasyonun teşvik edilmesi, kan ve plazma viskozitesinin yükselmesi, artmış trombosit agregabilitesi ve trombus içinde fibrin oluşturma eğilimi gibi çeşitli mekanizmalarla strok riskini artırır. Yüksek fibrinojen seviyeleri, yırtılmaya yatkın fibröz aterom kapağının incelmeye ve plak inflamasyonunun artması gibi aterosklerotik plak özellikleri ile ilişkili gibi görünmektedir. Bununla birlikte, yüksek fibrinojenin karotis ateroskleroz ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmamıştır, çünkü bazı kanıtlar bunun inflamatuvar aktivitenin spesifik olmayan bir belirteci olduğunu düşündürmektedir (71).

●Hiperkoagülabilitate, geçici iskemik atak ve strok riskini artırabilir

•Antifosfolipid sendromu, iskemik strok de dâhil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboz veya tromboembolizmin bilinen bir nedenidir.

•Kalıtsal trombofili, birtakım bozuklukları içeren hiperkoagülopati durumlarıdır:

-Protein C eksikliği

-Protein S eksikliği

-Antitrombin eksikliği

-Aktifleştirilmiş protein C direnci

-Aktif protein C direncinin bir nedeni olarak Faktör V Leiden mutasyonu

-Protrombin G20210A mutasyonu

-Hiperhomosisteinemi ile ilişkili Metilen Tetra Hidrofolat Redüktaz (MTHFR) mutasyonları

Kalıtsal trombofiliye sahip yetişkinlerde arteriyel tromboembolizm ve stroka yatkınlık belirsizliğini korumaktadır; çocuklarda iskemik strokla ilgili olduğuna dair kanıtlar biraz daha güçlüdür.

●Hiperhomosisteinemi, artmış koroner ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Yüksek homosistein, iskemik strokun büyük arter alt tipinde ve muhtemelen küçük arter alt tipinde artmış bir riskle ilişkili gibi görünmektedir; kardiyoembolik veya diğer strok alt tipleri ile ilişkili görünmemektedir (72, 73).

Ne yazık ki, çeşitli klinik çalışmalarda, homosistein azaltıcı vitaminlerle tedavinin strokun sekonder önlenmesi için yararlı olmadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (46).

- Enfeksiyonun strokta risk faktörü olup olmadığı kesin olarak belirlenmemesine rağmen, bazı raporlar genel olarak sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü, klamidya pnömonisi, helicobacter pylori, legionella türleri ve periodontal hastalıklarda strok riskinin arttığını bildirmiştir.

- Enflamasyonun aterosklerozda rol oynadığını ve strok riskine katkıda bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonu, 54 prospektif çalışmanın ve bireysel kayıtların meta-analizi ile vasküler hastalık öyküsü olmayan 160.000 denekten teyit edildiği gibi, iskemik strok riski ile ilişkilidir (74). Artmış CRP seviyeleri, artmış strok riskinin ek bir belirteci olarak kullanılabilirken, CRP seviyelerinin düşürülmesinin strok riskinin azalmasına neden olacağı hipotezini destekleyen randomize klinik çalışma verileri yoktur. Ayrıca, akut serebral iskemi ortamında kritik CRP yüksekliği eşikleri ve CRP ölçümlerinin optimal zamanlaması belirlenmemiştir (75). Bu nedenle, primer veya sekonder iskemik strok önleme için CRP seviyelerinin rutin olarak kontrol edilmesini önerilmemektedir. Yüksek riskli bir popülasyonda lökosit ve nötrofil sayıları strok, miyokard enfarktüsü ve vasküler ölüm gibi iskemik olaylarla ilişkili bulunmuştur (76). Stroktan önceki haftada, lökosit sayısı başlangıç düzeylerine göre önemli ölçüde artmıştır. Bununla birlikte, aspirin veya klopidogrel ile tedavi, yüksek lökosit sayımlarının öngörücü etkilerini değiştirmez. Prospektif bir kohort çalışmasında lökosit sayısının yükselmesinin artmış iskemik strok riski ile bağımsız bir ilişkisi bulunmuştur (77).

- Lipoprotein (a) aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler olaylar için bir bağımsız risk faktörüdür. Ek olarak, birkaç raporda lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A2 aktivitesi ile iskemik strok arasında bir ilişki bulunmuştur.

- Metabolik sendrom yüksek açlık glikozu, hipertansiyon, düşük serum HDL, artmış serum trigliseritleri ve abdominal obezite içeren üç veya daha fazla bileşenin varlığı olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendromun iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı belirsizdir ve mevcut kanıtlar çelişkilidir. Ayrıca metabolik sendromun strok riskini tahmin etmedeki faydası Framingham Risk Skoru gibi daha geleneksel değerlendirmelerde iyileşme göstermemektedir. Metabolik sendrom açıkça bağımsız bir strok risk faktörü olarak belirlenmemiş olsa da obezite ve fiziksel hareketsizlik gibi alta

yatan nedenleri tedavi etmek önemlidir. Tedavi, yaşam tarzı değişikliği (diyet, egzersiz ve kilo kaybı) için danışmanlık ve metabolik sendromun, özellikle de strok risk faktörleri olan hipertansiyon ve dislipidemi için uygun tedaviyi içermelidir

- Obezite, metabolik sendromda anlatıldığı gibi artan strok riski ile ilişkilidir.
- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları olan hastalarda strok riski artar. Cheyne-Stokes solunumu da dâhil olmak üzere merkezi uyku apne sendromu olan hastaların da artmış bir riski olup olmadığı bilinmemektedir. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi ve davranış değişiklikleri, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları tanısı alan hastalar için tedavinin ana dayanaklarıdır.
- Radyoterapi endotel hasarı, fibroz ve aterosklerozun aracılık ettiği büyük ve küçük arterlerin gecikmiş vaskülopatisine yol açabilir. Radyoterapiye bağlı trombotik hastalık yaygındır ve nadiren görülür. Radyasyon yerine ve dozuna bağlı olarak, ilgili arterler ekstrakranial karotis ve vertebral arterleri ve Wills poligonundaki arterleri içerebilir. Bu süreç semptomatik karotis hastalığı, moyamoya sendromu ve iskemik stroka yol açabilir (78).

2.1.7 Strokta Görüntüleme

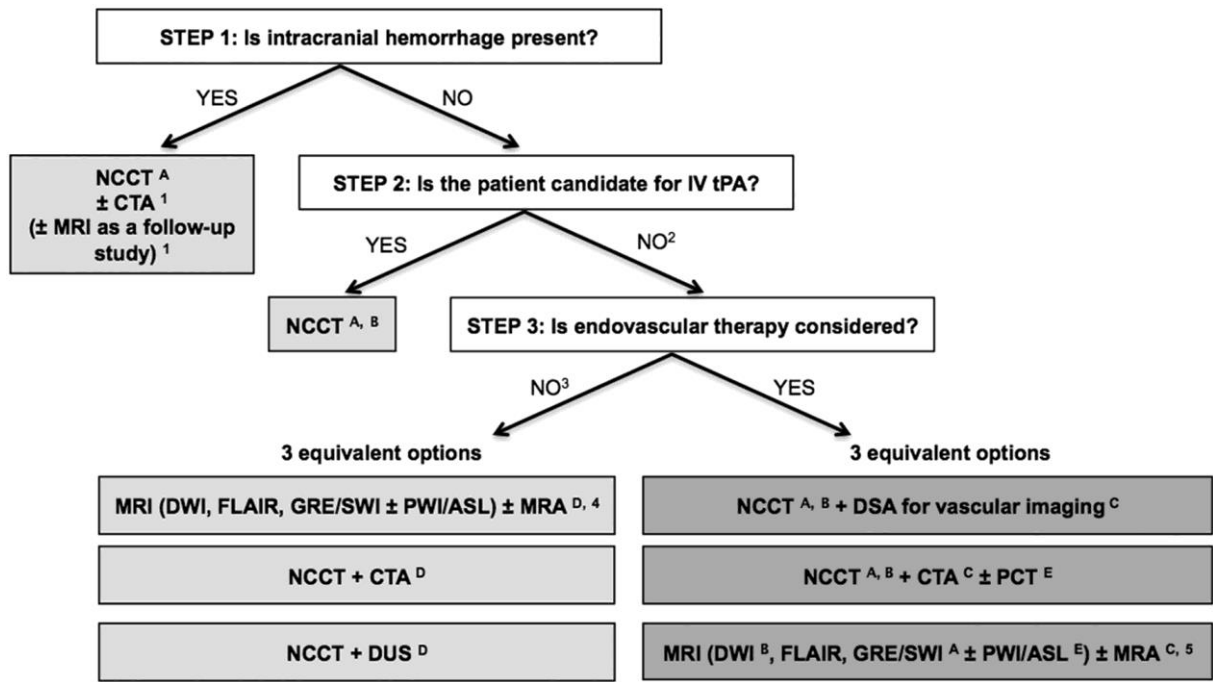
Görüntüleme çalışmaları akut strok hastasında kanamayı dışlamak, beyin hasarının derecesini değerlendirmek ve iskemiden sorumlu vasküler lezyonu tanımlamak için kullanılır. Bazı gelişmiş bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknolojileri, geri dönüşü olmayan bir şekilde infarkt olan ve potansiyel olarak kurtarılabilen beyin dokusunu ayırt edebilmekte, böylece tedaviden fayda görmesi muhtemel hastaların daha iyi seçilmesine olanak vermektedir. Bu teknolojinin kullanımını ulaşılabilirliğe bağlıdır.

İskemik strokun akut fazında (ilk 24 saat) beyin görüntüleme burada gözden geçirilecektir.

Görüntüleme hedefleri: Akut iskemik strok veya geçici iskemik atak geçirdiğinden şüphelenilen tüm hastalar için beyin görüntüleme alınmalıdır (79). Beyin ve nörovasküler görüntüleme akut strokta önemli bir rol oynar (80, 81, 82, 83);

- İskemiye kanamadan ayırma
- Tümör gibi strok benzeri tabloları ayırma

- Büyük servikal ve intrakraniyal arterlerin durumunun değerlendirilmesi
- Enfarktüs çekirdek hacminin belirlenmesi (yani geri dönüşümsüz enfarktüs olan beyin dokusu)
- Enfarktüs riski altındaki kurtarılabılır potansiyel beyin dokusunun boyutunun tahmin edilmesi
- Reperfüzyon tedavileri için hasta seçimi dahil intravenöz tromboliz ve mekanik trombektomi gibi akut müdahaleleri yönlendirmek



Şekil 2.3. Strokta Görüntüleme (84).

- İlk NCCT (kontrastsız bilgisayarlı tomografi)'den hemen sonra anjiyografiye gidilmeli. Bu yaklaşımın mantığı, kapıdan rekanalizasyon süresinin en aza indirilmesidir.
- Endovasküler tedavi hakkında bir karar vermeden önce oklüzyon bölgesini ve iskemik dokuyu daha iyi karakterize etmek için perfüzyon görüntülemesi veya vasküler açıklığı (NCCT sonrası) değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (CTA) yapılmalı
- MR anjiyografi (MRA) ile desteklenmiş DWI ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI) ile MR görüntüleme, hızlı ve 7/24 yapılabileceği kurumlarda kullanılmalı (84).

- Bilgisayarlı tomografi (BT), yaygın kullanılabilirlik, hızlı tarama süreleri ve intrakraniyal kanamayı tespit etme kolaylığı nedeniyle çoğu merkezde erken akut strok değerlendirmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DWI) sahip manyetik rezonans görüntüleme (MRI), rastgele (Brownian) moleküler harekete bağlı olarak dokudaki suyun net hareketini ölçer ve görünür difüzyon katsayısının (ADC) azalması nedeniyle arteriyel oklüzyondan dakikalar ila birkaç saat içinde hiperintens iskemik doku değişiklikleri gösterir. Bu ADC azalması esas olarak membran iyonik homeostazının ve sitotoksik ödemin bozulmasıyla ilişkili hücre içi boşlukta meydana gelir. Klinik yorumlama açısından, DWI'da artmış bir sinyal (MRI raporlarında hiperintens bir odak bölgesi olarak tanımlanır), ardından azalmış bir ADC haritası, geri dönüşümsüz iskemiyi, yani enfarktüsle bir serebral bölgeyi temsil eder. T2 ağırlıklı görüntüler ile DWI ve ADC haritaları kombinasyonu akut, subakut veya eski AIS lezyonlarını ayırt etmemizi sağlar (83, 85). Ek olarak, MRI, yüksek duyarlılık dizileri ile hiperakut kanamayı güvenilir bir şekilde tespit eder ve akut iskeminin erken saptanması ve bazı strok taklitlerinin dışlanması için BT'den üstündür. Bununla birlikte, MRI akut strok değerlendirmesi için çoğu merkezde mevcut değildir ve kullanım kontrendikasyonları BT'den daha fazladır.

SWI, akut iskemik strokun multimodalite görüntülemesinin paha biçilmez bir parçasıdır ve sadece tromboemboli hakkında değil, aynı zamanda risk altındaki nöroparankim hakkında fizyolojik bilgi sağlar (86).

- Nörovasküler görüntüleme, arter içi mekanik trombektomiye aday hastalarda büyük bir arter oklüzyonunun varlığını doğrulamak için gereklidir. İskemik strokta potansiyel emboli kaynakları ve düşük akım kaynaklarını değerlendirmek de önemlidir. Noninvaziv yöntemler (BT anjiyografi [CTA] veya manyetik rezonans anjiyografi [MRA]) hastanelerde yaygın olarak mevcuttur ve tarama için kullanılır. CTA'nın, distal vasküler lezyonlar için MRA'dan biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir (87). DSA, vasküler stenoz ve oklüzyonların saptanması için standart referans olarak kabul edilir. Büyük bir serebral arterin tıkanmasına ikincil akut iskemik strok hastaları için endovasküler tedavi prosedürlerinin (yani mekanik trombektomi) ayrılmaz bir parçasıdır (84).

- Bulguların endovasküler müdahaleler gibi tedavi kararlarını etkileme olasılığı varsa, endovasküler tedaviye aday olan akut stroklu hastalarda, ilk görüntüleme değerlendirmesi sırasında vasküler görüntüleme (CTA, MRA, DSA) şiddetle tavsiye edilir (88). Perfüzyon

görüntüleme, reperfüzyon tedavisi için “risk altında” hedef dokuyu değerlendirmek amacıyla düşünülebilir (88, 89). Özet olarak:

1. Akut büyük arter intrakraniyal trombüsü CTA, MRA ve DSA tarafından doğru bir şekilde tespit edilir.
2. Büyük enfarktüsleri olan hastalar kötü sonuçlara sahip olma eğilimindedir. İskemik alan DWI ile en doğru şekilde belirlenir. Hemen reperfüzyona rağmen iskemik alanı tanımlamak için PCT-CBV ve PCT-CBF de kullanılabilir.
3. Zayıf bir kollateral patern, kötü doku ve klinik sonuç için yüksek bir özgülüğe sahiptir (84).

2.2 TREM-1 GENEL ÖZELLİKLER

Enflamasyon, bir organizmanın doku yaralanması veya enfeksiyona cevabıdır. Enflamasyon sırasında, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri etkilenen dokuya alınır ve çeşitli sitokin ve kemokinlerce aktive edilir, bu da istilacı mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasına ve doku homeostazının onarımına katkı sağlar. Yakın zamanda keşfedilen bir immünoglobulin süper ailesinin reseptörü olan TREM-1 (miyeloid hücreler üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör), doğuştan gelen ve uyarlanabilir yanıtlarda miyeloid hücrelerin işlevini düzenleyen, DAP12 ilişkili reseptör ailesinin en karakterize üyesidir. TREM-1, Toll benzeri reseptörü (TLR) güçlendirir, patojene karşı başlatılan yanıtları artırır, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yanıt olarak proinflamatuvar kemokinlerin ve sitokinlerin salgılanmasını güçlendirir. TREM-1'in blokajı, sistemik hiperinflamatuvar sendromlara neden olan bakteriyel enfeksiyonlarda enflamasyonu azaltır ve sağkalımı artırır (101). Hücre yüzeyindeki TREM-1 seviyeleri, LPS ve diğer mikrobiyal uyanlarla mücadele üzerine yukarı regüle edilir (90, 106).

TREM protein reseptörleri ailesi, TREM-1, TREM-2, TREM-3 (fare), TREM benzeri transkript (TLT) -1 ve TLT-2'den oluşur. TREM gen kümesi, insan kromozomu 6p21 ve fare kromozomu 17C3 üzerinde bulunur (93). Hepsi immünoglobulin süper familyasının üyeleridir. Nötrofiller ve monositler TREM-1'i eksprese eder. TREM-2, TREM-3, TLT-1 ve TLT-2'nin rolleri daha az bilinir. TREM-2'nin makrofajlarda enflamasyonu önlemede rol oynaması mümkündür; TLT-1, trombositler üzerinde eksprese edilen bir inhibitör reseptör olarak karakterize edilmiştir. TREM-3 ve TLT-2'nin ekspresyonu ve işlevi bilinmemektedir (90,109).

Bu ailenin ilk tanımlanmış üyesi olan TREM-1, miyeloid hücreler üzerinde geniş bir şekilde eksprese edilir ve hücre dışı mantar ve bakteriyel patojenlere maruz kaldıktan sonra enflamatuvar bir tetikleyici ve amplifikatör görevi görür (90, 92, 106). TREM-1 ekspresyonunun arttırılması aşırı enflamasyonu arttırır ve dolaşan sitokinleri ve kemokinleri arttırır. Bu nedenle, TREM-1 ekspresyonunu modüle etmeyi amaçlayan terapötikler, septik hastaları ölümden korurken etkili bakteriyel klirensi koruyabilir (107). Başlangıçta TREM-1'in baskın olarak bulaşıcı hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinmesine rağmen yapılan son çalışmalarda, TREM-1 reseptörü ve sinyal yolları, ateroskleroz, iskemi nedeniyle oluşan doku hasarı, kolit, fibroz dahil olmak üzere bulaşıcı olmayan akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların patolojisine de katkıda bulunduğu gösterilmiştir (108).

TREM-1, 194-aminoasit ektodomain, 29-aminoasit transmembran bölgesi ve bilinen sinyal motiflerinden yoksun 5-aminoasit kısa sitoplazmik kuyruklu bir 30-kDa glikoprotein transmembran reseptörüdür. Aminoasit sekansı, bir hidrofobik sinyal peptidi ve ardından üç potansiyel N içeren tek bir Ig-SF alanından oluşan bir hücre dışı bölgeden oluşur. Ig-tipi kıvrımın uzunluğu ve ipliği F'ye giden bölgedeki Asp-Xaa-Gly-Xaa-Tyr-Xaa-Cys karakteristik paterni, Ig-tipi katlamasının V-tipi olduğunu gösterir. Varsayılan transmembran alanı yüklü bir lizin tortusu içerir ve bunu sinyalleme motifi olmayan 5 aa'lık sitoplazmik bir kuyruk takip eder. Benzer zar-ötesi ve sitoplazmik alanlar, zar-ötesi adaptör proteini DAP12 ile birleşen NK hücre reseptörlerinin aktive edilmesinde mevcuttur. TREM-1, N-deglikosilasyondan sonra 26 kDa'ya indirgenen ~30 kDa'lık bir glikoproteindir.

İnsan TREM-1, NK hücre reseptörü NKp44 (104), lökosit reseptörü CMRF-35 (103) ve poliimmunoglobulin reseptörü (102) ile homoloji paylaşmaktadır. TREM-1, miyeloid hücre farklılaşmasının geç aşamalarında eksprese edilir (114) ve sinyalizasyon ve fonksiyon için DAP12 ile ilişkilidir (90). TREM-1 / DAP12 sinyal yolunun aktivasyonu, protein tirozin kinazların alımını ve aktivasyonunu teşvik eder, bu da birçok protein türünün tirozin fosforilasyonuna, Ca²⁺ mobilizasyonuna, hücre dışı sinyalin regüle edilen kinazların (ERK) ve ERK akış yönündeki transkripsiyon komplekslerine aktivasyonuna sebep olur (90).

TREM-1 ve TREM-2, sırasıyla nötrofiller / monositler ve dendritik hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen tek immünoglobulin değişken (IgV) alan aktivasyon reseptörleridir (90, 91). Her iki protein de tek bir IgSF V tipi alan, kısa bir CYT ve yüklü bir TM bölgesi içerir. TREM-1 ve TREM-2 için ligandlar bilinmekle birlikte, örüntü tanımada rol oynamaktadır. Örneğin, TREM-1, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi

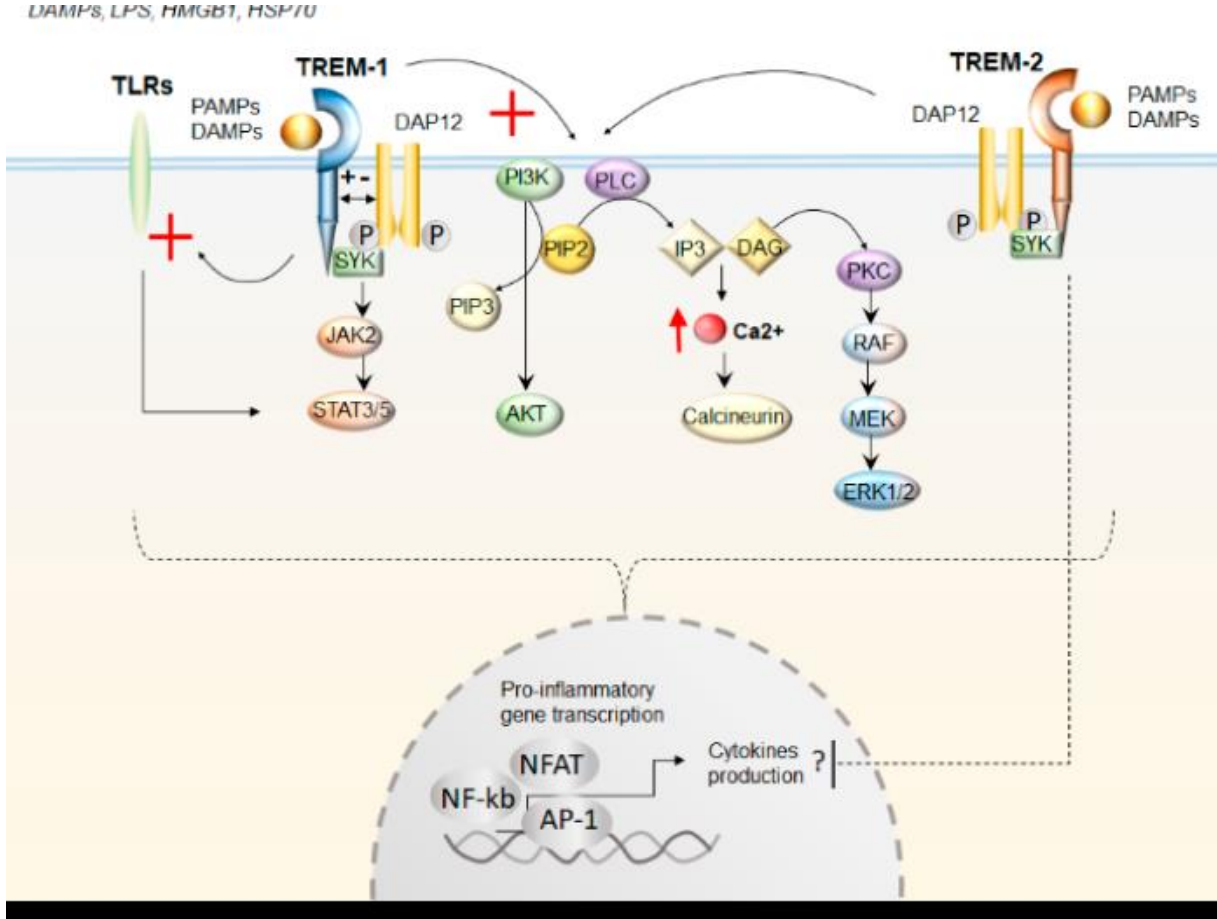
hücre dışı bakterilere yanıt olarak yukarı regüle edilir. TREM-1 yoluyla sinyal verme proenflamatuar sitokinlerin salınmasıyla sonuçlanır ve TREM-1'in blokajı fareleri LPS kaynaklı septik şoktan koruyabilir (92). TREM-2 *in vitro* üretilen monosit türevi dendritik hücreler üzerinde ifade edilir ve TREM-2 yoluyla sinyal CC - kemokin 7 reseptörünün yukarı regülasyonu ve bu hücreler benzersiz bir olgunlaşma programı ile sonuçlanır.

TREM-1'in monositler üzerinde aktivasyonu, makrofaj enflamatuar protein-la ve IL-8 gibi proenflamatuar kemokinlerin güçlü bir şekilde üretilmesini sağlamıştır. TLR aktive eden mikrobiyal ligandlarla kombinasyon halinde TREM-1'in bağlanması, bir anti-enflamatuar sitokin olan IL-10 üretimini inhibe ederken, proenflamatuar sitokinlerin TNF-a ve GM-CSF üretimini sinerjik olarak artırır. TREM-1 ekspresyonu, GM-CSF ve TNF-a ile daha da geliştirilmiş ancak IL-10 tarafından inhibe edilen bir etki olan TLR aktivasyonuna yanıt olarak yukarı doğru düzenlenmiştir. Fonksiyonel olarak, birincil monositler, TREM-1 yoluyla aktivasyonun ardından, CD1a, CD86 ve MHC sınıf II moleküllerinin daha yüksek ekspresyonu ile olgunlaşmamış dendritik hücrelere farklılaşmıştır. Bu hücreler, T hücresi proliferasyonunu ve IFN- γ üretimini artırmada gelişmiş bir yeteneğe sahiptir (105).

Son zamanlarda, insan trombositlerinin TREM-1 için bir koreseptör eksprese ettiği bildirilmiştir (112). Membrana bağlı forma ek olarak, fare ve insan serumunda çözünen bir TREM-1 varyantı (sTREM-1) tespit edilmiştir (93, 114, 115). Özellikle, klinik çalışmalar hasta serumu ve bronşiolveoler lavaj sıvısında sTREM-1 varlığını bildirmiştir. Ayrıca ventilatör ilişkili pnömoni hastalarda sTREM-1 düzeylerinde artış gözlenmiştir (116). Diğer çalışmalar, sepsis hastalarında plazmada sTREM-1'in yükseldiğini göstermektedir (117). Son zamanlarda bildirilen sonuçlar, sTREM-1'in, nazokomiyal sepsis tanısı için yararlı bir belirteç olduğunu göstermektedir (99). Toplam kanıtlar, enfektif hastalıkların seyrinde sTREM-1 in önemli bir rolü olduğunu ve özellikle sepsis ve pnömoni için güvenilir bir enfeksiyon belirteci olduğunu göstermektedir (118,119).

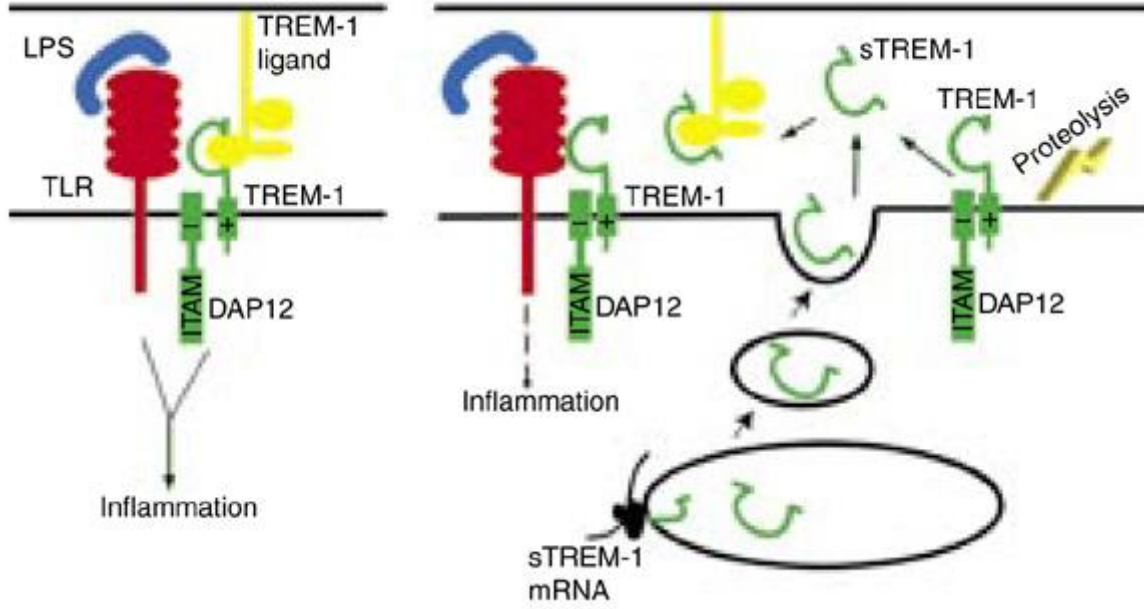
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (120), peptik ülser (122) veya inflammatuar bağırsak hastalığı (121) olan hastalarda sTREM-1'in tespit edildiği çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır. Ülseratif kolit, sedef hastalığı, bulaşıcı olmayan inflammatuar süreçler, vaskülit ise TREM-1 ekspresyonu artırmaz (90, 92). Bununla birlikte, cerrahi hastalarda ve aynı zamanda enfeksiyöz olmayan inflammatuar süreçler olan akut pankreatitli hastalarda artan TREM-1 ekspresyonu raporları vardır (95,96). Bronkoalveolar lavajda artmış sTREM-1 seviyeleri, serum prokalsitonin düşüklüğünde bile, orotrakeal entübasyonla ilişkili pnömoni ile pulmoner olmayan sistemik enfeksiyon arasında ayırım yapabilir. (98,99).

TREM-1 ekspresyonu postoperatif dönemde sağ kalan hastalarda sağlıklı gönüllülerde ekspresyon düzeyine göre anlamlı olarak artmıştır (94). Ayrıca, TREM-1'in miyeloid hücrelerin fagositik veya doğrudan antimikrobiyal aktivitesinde rol oynadığı görülmektedir (100).



Şekil 2.4. TREM ligand bağlanması (222).

2.3. sTREM-1



Şekil 2.5. TREM-1 ve sTREM-1 (223).

sTREM-1 bir sinyal iletmez ancak kana salındığında, endojen ligandlar için TREM-1 ile TREM-1 yoluyla rekabet eder (114,191). sTREM-1'in kökenlerini açıklamak için iki mekanizma önerilmiştir. Birinci mekanizma, transmembran bölgesi ve sitoplazmik kuyruktan yoksun olan ve doğrudan hücre içinden hücre dışı ortama salgılanan bir proteini kodlayan alternatif bir mRNA ekleme varyantının translasyonunu içerir (192).

Önerilen ikinci mekanizma sTREM-1'in membrana bağlı TREM-1'in proteolitik bölünmesi ile üretilmesidir. Bu, artan sTREM-1 seviyelerinin, LPS stimülasyonundan 24 saat sonra monositler ve nötrofiller üzerinde azalan hücre yüzeyi TREM-1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu bir çalışma ile desteklenmektedir (128). Yapılan çalışmada, geniş etkili bir metaloprotein inhibitörünün varlığında, LPS ile uyarılan monositler ve nötrofiller kararlı TREM-1 hücre ekspresyonuna sahiptir ve sTREM-1 seviyelerini düşürmüştür. (128).

Her iki mekanizmanın da *in vivo* olarak sTREM-1 üretiminde yer alması mümkündür. sTREM-1 oluşumunu geliştirme stratejileri, enflamatuar yanıtı azaltabilir. Örneğin, TREM-1 ektodomainin yarılmasını teşvik ederek ve dolaşımda serbest bırakarak TREM-1'in hücre yüzeyi ekspresyonunu arttırmak için kullanılacak terapötikler, TREM-1 ligandları için rekabet yaratarak daha az enflamatuar tepki ile sonuçlanabilir.

TREM-1 gibi bağışıklık uyarıcı reseptörlerin bölünmesi, enflamatuar yanıtları azaltmak için etkili bir araç olmasına rağmen, patojen tamamen temizlenmediyse zararlı etkileri olabilir. MMP-9, bulaşıcı komplikasyonlarla ilişkili çeşitli patolojilerde ortaya çıkar. Aktivasyon reseptörü ektodomalarının bölünmesi çözünürlük sağlasa da bu bölünmenin zamanlaması çok önemlidir, çünkü erken salım kalan patojenlerin kaçmasına izin verecek ve sonuç olarak uzun ve abartılı enflamasyona yol açacaktır. Gerçekten de TREM-1 sinyallemesinin bloke edilmesi, Streptococcus suis'e ciddi proenflamatuar yanıtlara neden olurken aktivasyonun ters etkisi vardır. Benzer şekilde agonistik TREM-1 antikoru TREM-1'in nötrofil degranülasyonu ve dolayısıyla bakterisidal aktivitesine ek olarak S. Pneumoni enfeksiyonunun erken temizlenmesini kolaylaştırır. Bu nedenle enflamasyon, TREM-1 membranının varlığında ve yokluğunda ortaya çıkabilir. Membrana bağlı bozulmamış TREM-1, enflamasyon çözünürlüğünü yavaşlatırken, bir kez bölünen bakteriler katlanarak büyür ve daha fazla bağışıklık stimülasyonuna yol açar. Membranın salgılanan TREM-1'e zamanlaması bu nedenle kritiktir (225).

2.3.1 Teşhis Aracı Olarak sTREM-1

Birçok membrana bağlı reseptör gibi TREM-1 de çözünür formda bulunur (sTREM-1). sTREM-1'in işlevi bilinmemekle birlikte, ligand ile rekabet yoluyla membran TREM-1 reseptör sinyalini negatif olarak düzenlemesi muhtemeldir (232). sTREM-1, çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan enflamatuar koşullarda bir biyobelirteç olarak araştırılmaktadır ve pnömönide bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında ve septik hastaların serumunda ve idrarda tespit edilir (223, 98, 226, 227). Yenidoğan sepsisinin bir göstergesidir; şok ve ölümü öngörür (228). sTREM-1 ve gen polimorfizmleri de sepsis prognozu ile ilişkilidir ve yüksek sTREM-1, cerrahi sonrası Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) 'nu öngörür (229, 230). Bu nedenle TREM-1 ve sTREM-1, enfeksiyöz ve kronik enflamatuar hastalıklar için potansiyel teşhis belirteçleri ve ayrıca terapötik manipülasyon için potansiyel gelecek hedefidir (113,231). sTREM-1'in hastalığın güvenilir bir belirteci olması için hücrelerin daha iyi anlaşılması, serbest bırakılma ve yarılma mekanizmalarının bilinmesi ile ilgilidir (225).

Başlangıçta, sTREM-1 düzeyleri septik hastalarda bir tanı prediktörü olarak ümit vermiştir. sTREM-1 ve enfeksiyon arasındaki pozitif ilişki, araştırmacıları bronkoalveoler lavajdaki sTREM-1 düzeylerinin enflamasyonu enfeksiyondan ayırt edip edemeyeceğini belirlemelerini sağlamıştır. Erken çalışmalarda, ventilatörle ilişkili pnömönii tahmin etmek için bronkoalveoler lavaj sTREM-1 düzeylerinin yüksek özgüllüğünü ve duyarlılığını

göstermiştir (98,117). Bununla birlikte, sonraki çalışmalar, sTREM-1'i saptamak için standartlaştırılmış yöntemlere rağmen, sTREM-1 seviyeleri için çok daha düşük hassasiyet ve özgüllük göstermiştir (126,127). İnsanlarda sTREM-1, LPS enjekte edilen gönüllülerden ve sepsisli hastalardan alınan plazmada tespit edilmiştir (189,106). Dahası, sTREM-1 son zamanlarda pnömonili hastalar için bir tanı işareti ve septik şoklu hastalar için bir prognostik işaret olarak savunulmuştur (98,113).

Son çalışmalar, sTREM-1'in de enfeksiyöz olmayan enflamasyon nedenlerinde yukarı regüle edildiğini ve enfeksiyonun bir prediktörü olarak kullanımını tartışmalı hale getirdiğini göstermiş (196, 197). Örneğin, kültür pozitif enfeksiyon olmadığında Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı alan hastalarda serum sTREM-1 düzeyleri yükselmiştir (95). Başka bir çalışmada, akut pankreatitli hastalarda, enfeksiyon varlığına bakılmaksızın, serum sTREM-1 seviyeleri artmıştır. Bir fare modelinde serum ve asit sTREM-1 düzeyleri plasebo ile tedavi edilen fareler ile karşılaştırıldığında, sodyum deoksikolat ile indüklenen pankreatitte 6 saat sonra artmıştır. Ek olarak, deoksikolat pankreatitli sıçanların organlarında (pankreas, karaciğer ve böbrekler) TREM-1 ekspresyonu önemli ölçüde artmıştır (194).

sTREM-1 düzeylerinin izlenmesinin bir başka potansiyel kullanımı, antibiyotik tedavisine rehberlik etmek olabilir. Gibot ve Determann yaptıkları çalışmada, antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra sTREM-1 düzeylerinde düşüşler bildirdiler ancak bu bir araştırma son noktası değildi (114, 115). Antibiyotik tedavisinin süresini yönlendirmek için seri sTREM-1 seviyelerinin kullanılması, daha fazla araştırılması gereken ilgi çekici bir kavramdır.

Enflamasyon, enfeksiyonun çözümü için önemlidir ancak enflamatuar yolların aşırı uyarılması konakçıya zarar verebilir. Enfeksiyonun uygun şekilde muhafaza edilmesi ve enflamatuar yanıtın kontrolü arasındaki denge, farelerde bir sepsisemi modelinde farklı TREM-1 yıkım düzeylerini inceleyen bir çalışmada gösterilmektedir. TREM-1 ekspresyonunu susturmak için farklı siRNA sekansları, TREM-1'in aşağı regülasyonunda farklılıklara yol açmıştır (198). TREM-1'in kısmi susturulması (%30), muhtemelen sistemik inflamatuvar yanıtın köreltilmesi yoluyla sağkalımı artırırken, TREM-1 ekspresyonunun daha eksiksiz (%80) susturulması %100 ölümcüllükle sonuçlanmıştır. Daha eksiksiz susturma, nötrofil degranülasyonunu ve oksidatif patlama faaliyetlerini azaltarak bakteriyel klirensi bozar (190). Endotoksemideki iyileşen sonuçlar, dolaşımdaki proinflamatuvar (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) azalma ve anti-enflamatuar (IL-10) sitokin düzeylerinde artma ile ilişkilidir (198).

TREM-1'in ektodomuna dayalı sentetik bir peptidin (LP-17) uygulanması endotoksemik farelerde koruma sağlamıştır (193). sTREM-1'in bir zar ve sitoplazmik bölgesi yoktur; bu nedenle hücre aktivasyonunu ve müteakip sitokin salımını başlatmaz, fakat endojen ligandlar için TREM-1 proteini ile rekabet eder. Farelere LP17 uygulanması, TREM-1 sinyal yolunun kısmi blokajı ile sonuçlanarak bakteriyel klirensin etkinliğini azaltmadan sağkalımı arttırmıştır (193). Bir fare modelinde LPS-kaynaklı septik şokta, bir aktive edici anti-TREM-1 monoklonal antikörünün uygulanması ölüm oranını %50 artırmıştır. Başka bir çalışmada, LP-17'nin uygulanması, enflamasyonu ve hiperduyarlılığı azaltmış ve septik şokta daha düşük mortalite ile sonuçlanmıştır (114). Bir sağkalım faydası da LPS enjeksiyonundan sonra bir füzyon proteinini (mTREM-1 / immünoglobulin 1) 1 saat almış farelerde gösterilmiştir (92). Sentetik bir peptit veya bir füzyon proteini kullanılarak TREM-1 yolunun modülasyonu, sepsis tedavisinde terapötik bir araç olabilir. Bu noktada sTREM-1 mekanizması önem kazanmaktadır.

TREM-1'in ifadesi, enflamatuar yanıtın önemli bir bileşenidir ve sepsisteki enflamatuar yanıtı yükseltmek için TLR'lerle etkileşime girer. TREM-1 sinyalinin artan aktivasyonu, konakçı üzerinde zararlı etkilere neden olabilir. Her ne kadar enfeksiyonun biyobelirleyicisi olarak sTREM-1 kullanan ilk çalışmalar ümit verici olsada, takip çalışmaları fayda sağlamamıştır. Bununla birlikte, sTREM-1 seviyeleri başarılı antibiyotik tedavisinin yararlı bir göstergesi olabilir. TREM-1 ekspresyonunun yukarı regülasyonu, aşırı bir inflammatuar yanıtı neden olabilirken; tam blokajı, konağın patojenleri temizleme yeteneğini ciddi şekilde köreltir. Bu nedenle, klinik olarak faydalı bir terapötik maddenin amacı, bakteri klirensini etkilemeden kısmi blokaj sağlamaktır. Sepsis de dahil olmak üzere birçok hastalık süreci için potansiyel tedavilere yol açabilir (107,90).

TREM-1 mRNA, transmembran bölgesinden yoksun bir proteini kodlayan ve sTREM-1 salgılanmasına neden olan alternatif olarak eklenmiş bir varyanta sahiptir. TREM-1'in hem membrana bağlı hem de çözünür formları aynı hücre dışı alana sahiptir ve dolayısıyla aynı ligandlar için rekabet edebilir. Bununla birlikte, salgılanan form bir sinyali iletilemediğinde, hücrelerin TREM-1 yolunu aşağı regüle etmeleri için bir yol önerir (192).

TREM-1 için potansiyel olarak ve sepsis patogenezinde önemli bir role rağmen, sTREM-1'in tam hücresel kaynağı tanımlanmamıştır. Ek olarak, LPS ile aktive edilen nötrofiller üzerinde TREM-1 hücre yüzeyi ekspresyonuna sTREM-1 salgılanmasına ilişkin mevcut veri yoktur. Nötrofillerin LPS stimülasyonunun, TREM-1 hücre yüzeyi

ekspresyonunun yukarı regülasyonuna ve sTREM-1 salınımında bir artışa yol açacağını varsayılmıştır. Ek olarak, sTREM-1 konsantrasyonlarının LPS uygulamasından 6 saat sonra zirve seviyelerine ulaştığı yönünde çalışmalar vardır (106).

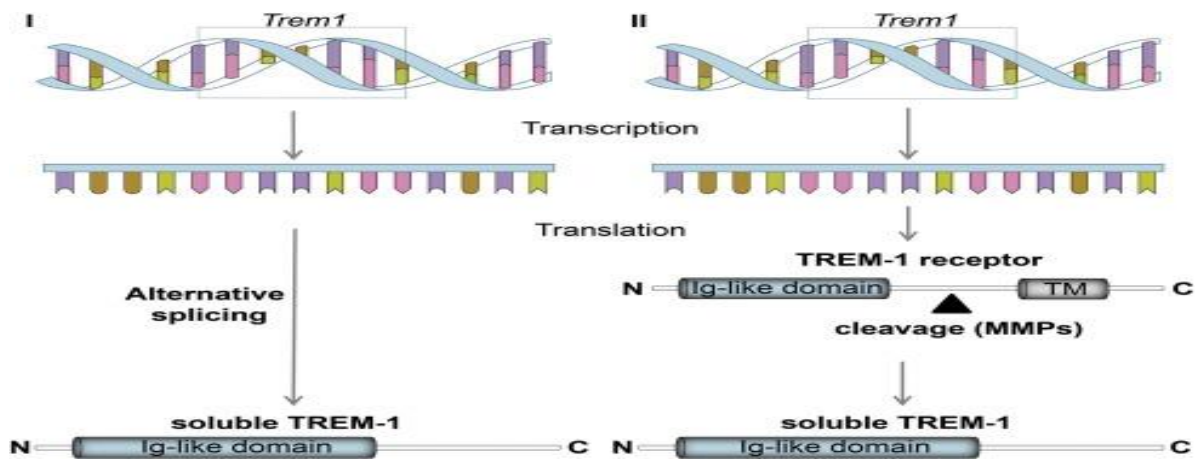
sTREM-1'in, TREM-1 pre-mRNA'nın alternatif eklenmesi yoluyla üretildiğine dair kanıtlar olmasına rağmen (192), şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğu, plazma veya vücut sıvılarında sTREM-1 düzeylerinin ölçülmesine odaklanmıştır ve bu da tam hücre kaynaklı ile ilgili bilgilerin varlığını sınırlar. Bir çalışmada, ilk kez LPS ile uyarılan nötrofillerin kültür süpernatantlarında sTREM-1 konsantrasyonunda önemli bir artış olduğu bildirilmiştir ve bu durum sTREM-1'in, diğer hücre tipleri dâhil, nötrofiller tarafından üretildiğini göstermiştir. Ayrıca, bu çalışmada, sTREM-1'in LPS ile uyarılmış salımı, sikloheksimit varlığında tamamen ortadan kaldırılmıştır, bu da sTREM-1'in LPS ile aktive edilmiş nötrofiller tarafından bir de novo proteini olarak sentezlendiğini göstermiştir. Bununla birlikte, sTREM-1'in hücre içi olarak önceden kaydedilmiş olması ve serbest bırakılması için başka bir proteinin sentezini gerektirmesi de mümkündür. Bu nedenle, sTREM-1'in de novo protein sentezini içeren bir işlemle serbest bırakıldığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgu, sTREM-1'in, hücre yüzeyi reseptörünün bir hücre dışı alanı değil, alternatif olarak eklenmiş bir TREM-1 varyantı olduğunu bildiren Gingras ve ark.'nın bulgularıyla uyumludur (192). sTREM-1'in, TREM-1 reseptör upregülasyonunun eşlik etmediği de novo sentezini içeren bir süreçte LPS tehdidine yanıt olarak insan nötrofiller tarafından üretildiğini gösterilmiştir. Bu, nötrofillerin kendi TREM-1 tuzak reseptörünü TREM-1 / DAP12 yolunun sürekli aktivasyonunun etkilerini sınırlamak için aşağı regüle edici bir yanıt olarak ürettikleri koruyucu bir mekanizma olarak görülebilir. sTREM-1'in TREM-1'e ekspresyon oranının uygun bir yönde manipülasyonu, sepsis tedavisi için gelecekteki yeni bir terapötik yaklaşımı temsil edebilir (191).

2.4. TREM-1 SİNYAL YOLU

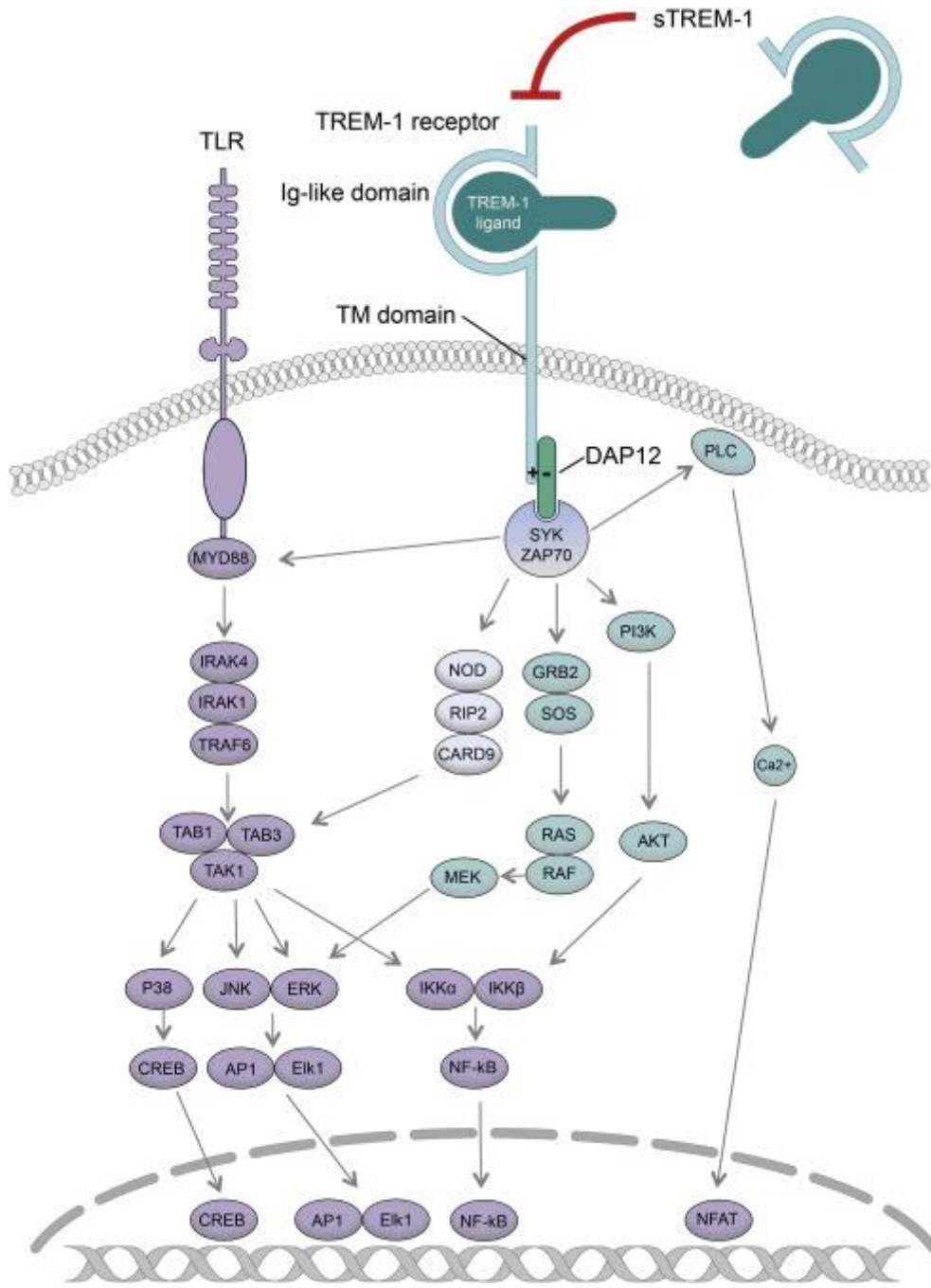
Enflamasyon sırasında, TREM-1'in bronşiyal, korneal, gastrik epitel hücreleri ve hepatik endotelial hücreler gibi parankimal hücre tiplerinde de tespit edildiği gösterilmiştir (123, 124, 125, 126). TREM-1, 2 biçimde bulunur: membrana bağlı bir reseptör ve çözümlü protein olarak. Membran TREM-1, 3 farklı etki alanına sahiptir: Ig benzeri bir yapı (büyük olasılıkla ligand bağlanmasından sorumlu), bir transmembran parçası ve adaptör molekülü TYROBP ile ilişkili bir sitoplazmik kuyruk. TREM-1'in sitoplazmik alanı, iç sinyalleme kapasitesine sahip olmamasına rağmen, miyeloid hücrelerin sitoplazmik bölgesine bir sinyal iletmek için bir zar-ötesi adaptör proteini, DNAX aktivasyon proteini-12 (DAP-12) ile

birleşmektedir (127). TREM-1 geçiş bölgesi pozitif DAP-12 transmembran bölgesinde negatif yüklü aspartik asit ile bir tuz köprüsünü oluşturan lizin içermektedir. TREM-1 ve DAP-12 arasındaki ilişki, DAP-12'nin sitoplazmik alanında immünoresptör-tirozin bazlı aktivasyon motifinin oluşmasına neden olur. Bu ilişki, protein tirozin kinaz Syk için bir yerleştirme yeri oluşturarak DAP-12 immünoresptör-tirozin bazlı aktivasyon motifinde Src kinazın neden olduğu tirozin kalıntılarının fosforilasyonuna yol açar. Syk fosforilasyonu, IL-8 gibi proenflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin artan ekspresyonuna yol açan PI3 kinaz, fosfolipaz-C ve mitojenle aktive edilen protein kinazlar dâhil olmak üzere birçok sinyal molekülünün aktivasyonuna yol açar. TNF-a ve IL-1; hücre içi kalsiyum mobilizasyonu ve miyeloid hücrelerde aktin hücre iskeletinde değişiklikler yaparlar. İn vitro çalışmalar, TREM-1'in bir anti-TREM-1 monoklonal antikoru ile çapraz bağlanmasının, nötrofillerden miyeloperoksidaz salgılanmasını ve IL-8, monositik kemotaktik protein-1 salgılanmasını uyardığını göstermektedir (90, 102).

LPS ve diğer mikrobiyal ürünler, hücre yüzeyi ile lokalize TREM-1'in yukarı regülasyonunu ve sTREM-1'in salınmasını indükler. Monositlerde / makrofajlarda TREM-1'in alternatif birleştirme formları saptanmadı. Bunun dışında, metaloproteinaz inhibitörleri, hücre yüzeyinde TREM-1 stabilitesini arttırırken, LPS ile müdahale edilen insan monositleri ve nötrofil kültürlerinde sTREM-1 salınımını önemli ölçüde azaltır. Metaloproteinazların, uzun juktamembran bağlayıcısının proteolitik yarılmaları yoluyla TREM-1 ektodomainin dökülmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2.6. TREM-1 reseptörü ve sTREM-1. sTREM-1 orijini iki hipotezin grafiksel gösterimi (108).



Şekil 2.7. TREM-1 / TLR / sTREM-1 etkileşimi.

TREM-1 hücre dışı kısmındaki immünooglobulin benzeri (Ig) domeini ligand bağlanmasından sorumluyken, transmembran domeini DAP12 ile birleşir. DAP12 bağlanma üzerine, protein kinaz SYK ve ZAP70 PLC, PI3K ve ERK yolağı, enflamatuvar gen transkripsiyonu üst düzenleyiciler aktivasyon yoluna dahil edilir. Tirozin kinazlar SYK / ZAP70 ayrıca, TLR yolu ile birleşecek olan NLR yolunu MYD88 üzerinden aktive edebilir. MYD88'in devreye alınması, IRAK'ları ve TRAF'ları içeren başka bir adaptör molekülü ailesini aşağı akım sinyal yollarını uyarır. Bu, MAPK'ların, Janus N-terminal kinazın (JNK) ve p38'in aktivasyonuna ve

ayrıca transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. TLR sinyallemesinin akış aşğısında aktive edilen transkripsiyon faktörlerinin aileleri, proflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin transkripsiyonundan sorumlu olan NF-κB, CREB, AP ve ELK dir. sTREM-1, TREM-1 ligandını atarak bu enflamatuar yolun kalıcılığını inhibe edebilir (108).

2.5. TREM-1 ve TLR İLİŞKİSİ

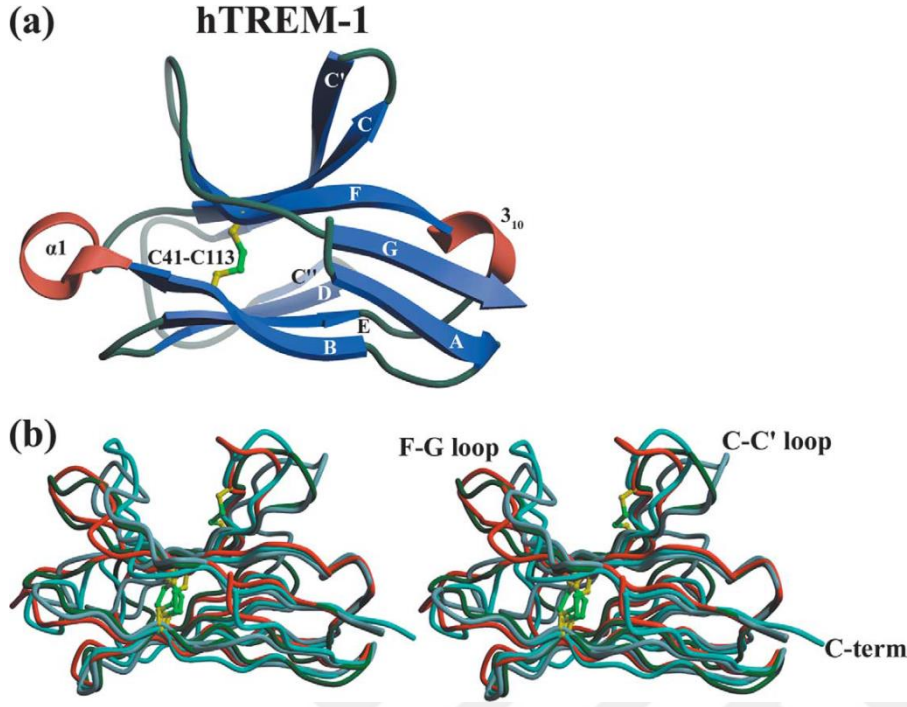
TLR'ler patojene bağılı moleküler paternler olarak adlandırılan mikrobiyal ürünleri tanıyan transmembran proteinleridir (129). Monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere birçok hücrede eksprese edilen TLR'ler, patojenleri tanır ve inflammatuar mediatörlerin salınmasına neden olan hücre içi sinyalleme yoluyla enflamasyona neden olur (130). Çalışmalar, TLR'ler ve TREM-1 arasında sinerjistik bir ilişkinin var olduğunu ve bunun da proinflammatuar sitokinlerin yukarı regülasyonunun ve anti-enflamatuar sitokinlerin aşağı regülasyonunun arttırdığını ortaya koymaktadır (101). Aktifleştirici bir monoklonal antikorun TLR2, TLR3 veya TLR4 ile kombinasyon halinde nötrofiller ve monositler üzerinde TREM-1'e bağlanması, hücrel enflamatuar yanıtı sinerjik olarak yükseltir.

TRPS-1 ekspresyonunun LPS ile işleme tabi tutulan makrofajlarda siRNA ile susturulması, CD14 ve MyD88 gibi TLR4 sinyal yolundaki önemli adaptör proteinlerinin transkripsiyonunu azaltır (132,133). Bir çalışmada, LPS ile tedavi edilen yabancı tip ve MyD88- boş fareler, TREM-1 ve sTREM-1'in benzer ekspresyonunu indüklemiş, bu da bir sepsis modelinde TREM-1'in yukarı regülasyonunun MyD88'den bağımsız olduğunu göstermiştir. Enflamatuar sitokinlerin TLR4 sinyali ile indüksiyonu, Toll-İnterlöklin 1 reseptör domaini içeren adaptör indükleyici interferon-y (TRIF) gerektirir. TREM-1 sepsiste yukarı regülasyonu, makrofajlarda MyD88 bağımsız olan bir sağlam TLR4 sinyal yolunu gerektirdiğini düşündürmektedir (134, 107).

2.6. TREM-1 KRİSTAL YAPISI

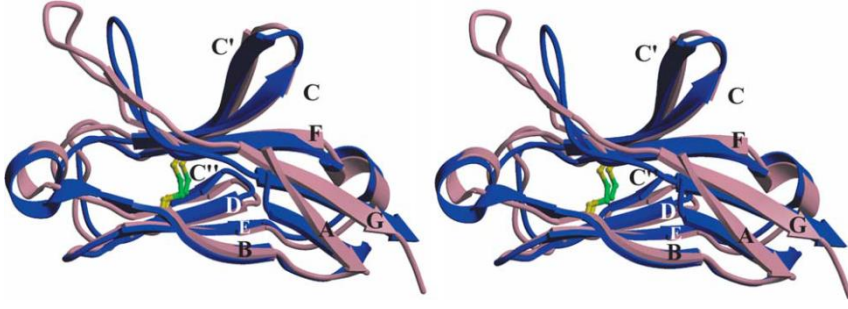
TREM-1 aktivasyonu, oto-enflamatuar kemokinlerin ve sitokinlerin salgılanmasına izin veren patojenlere TLR tarafından başlatılan yanıtları güçlendirir. Bu nedenle, TREM-1 hem bakteri hem de mantarların neden olduğu enflamasyonu arttırır ve böylece potansiyel bir terapötik

hedefi temsil eder. Burada insan TREM-1 hücre dışı alanının kristal yapısını 1.47 Å^o ve 2,6^o çözünürlükte rapor edilmiş iki çalışma incelendi.



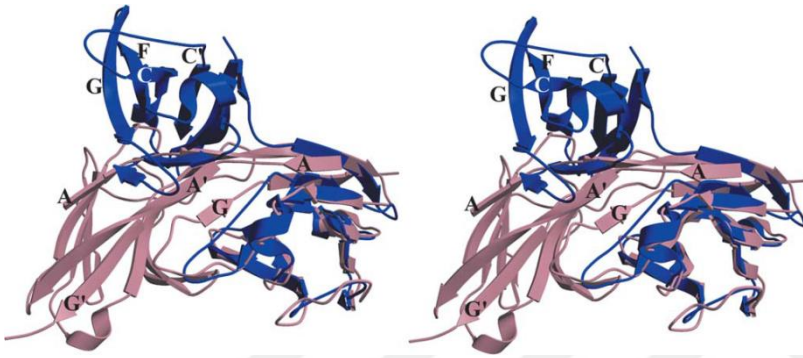
Şekil 2.8. hTREM-1'in şerit diyagramı (135)

Bir hTREM-1 katmanının stereo görünümü ve diğer ilgili immüno globulin kıvrımları ile karşılaştırılması. (a) Kelker ve ark.'nın çalışmasında belirlenen hTREM-1 yapısının bir şerit diyagramı. (b) TREM-1 yapısı (camgöbeği), immüno globulinlerde (açık mavi, PDB kodu 1mfa), T hücresi reseptörlerinde (yeşil, PDB kodu 1tcr) ve insan NK hücre aktivasyonunda görülen V-set Ig alan katına sahiptir. Reseptör, Nkp44 (kırmızı, PDB kodu 1hkf). C --- C0 ve F – G ipliklerinin oluşturduğu b-saç tokalarının oluşturduğu oluk, IgG, TCR veya aktive edici reseptör Ig alanlarındakilerden daha belirgindir. Ayrıca, hTREM-1 sadece NKp44'te mevcut olan disülfid köprüsünden yoksundur. Disülfidler sarı (karbon için) ve yeşil (kükürt için) olarak etiketlenir. (135)

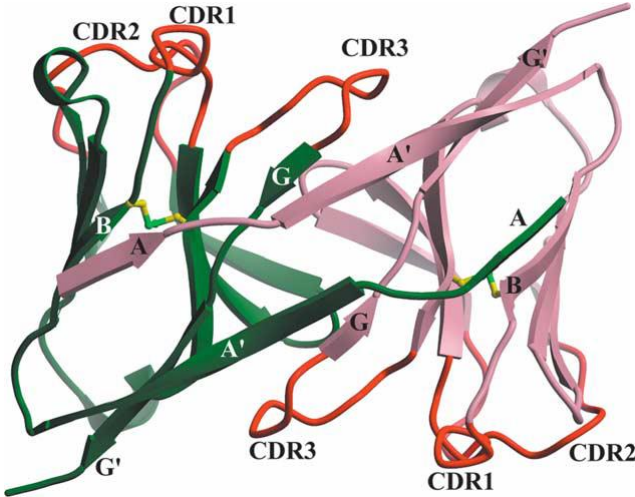


Şekil 2.9. hTREM-1'in stereo-görünümü. TREM-1 yapısının (pembe) (224) ve hTREM-1 yapısının (mavi) izi (224)

2.6.1. TREM-1 ektodomain bir monomerdir



Şekil 2.10. TREM-1 yapısının incelemesi. Bu çalışmada asimetrik birimde gözlenen “domain swap” (pembe) ve iki molekülün (mavi) bir katmanı.



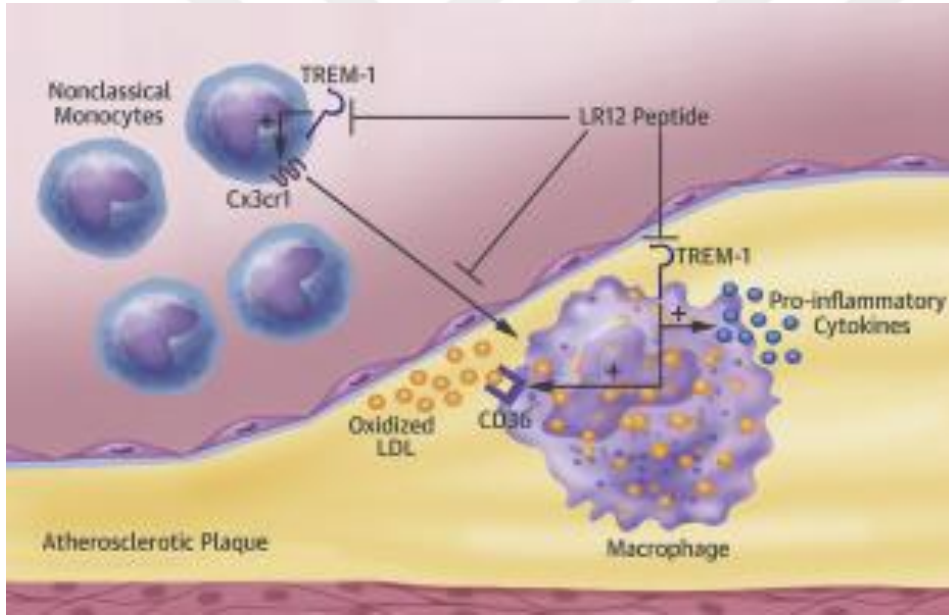
Şekil 2.11 hTREM-1 yapısının şerit diyagramı (135)

Radaev ve ark. (224) insanda TREM-1 hücre dışı alanının 2.6Å'da kristal yapısı yayınlandı. Burada TREM-1'in yapısı, bilinen diğer Ig-V alan yapılarından farklı olan benzersiz bir kafadan kuyruğa dimerizasyon modunu ortaya koymaktadır. Dimer arayüzü, antikor benzeri Ig-V dimerlerinin yaklaşık iki katı büyüklüğündedir ve monomerlerin ilk

telleri arasında şerit değişimini içerir. Bu benzersiz dimer oluşumu muhtemelen her TREM-1 reseptör dimeri için iki ayrı ligand bağlanma yeri, bir homodimer oluşturur (136).

Kelker ve ark. ise (135) TREM-1 ektodomain'in küresel başının monomerik olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, TREM-1'in ve muhtemelen TREM ailesinin olası monomerik durumu göz önüne alındığında, bu iki değerli tanıma modunun olasılığı düşüktür. TREM-1'in kognat ligandının TCR'lere, CD8 ve CTLA-4'e benzer bir şekilde antikor eşdeğeri CDR halkaları kullanılarak tanınması oldukça mümkündür ve kristalografi ve biyofiziksel ölçümleri birleştirerek, TREM-1 küresel ektodomain'in monomerik çözelti durumunu göstermişlerdir.

2.7 TREM-1 ve ATEROSKLEROZ



Şekil 2.12: TREM-1 ateroskleroz ilişkisi (138)

Ateroskleroz, lipoproteinler, monosit türevli makrofajlar ve arteriyel duvarın diğer bileşenleri arasındaki etkileşimin sürdüğü aşamalı hasarla gelişen, endoteldeki bir lezyon tarafından başlatılan arter duvarının kronik bir enflamatuvar yanıtıdır. Doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin, özellikle monositler / makrofajların, aterosklerozun başlangıcına ve ilerlemesine, plak rüptürü ve miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonlarına karıştığını gösteren pek çok çalışma vardır (143,144). Subendoteliyal retansiyondan sonra vasküler duvarın aktivasyonu ve LDL içeren apolipoprotein B, dolaşımda monositlerin intima içine alımını teşvik eder. Biriken monositler lezyonlardaki makrofaj havuzuna önemli ölçüde katkıda

bulunur (145). Monositler makrofajlara ve lipit yüklü köpük hücelere farklılaşır. Sitokin, kemokin ve MMP üretimi ve çevredeki enflamatuar ve vasküler hücelere doğrudan etkileşimler yoluyla plak gelişimini ve kırılabilirliğini destekler. Monositlerden türetilmiş makrofajlar, plak ilerlemesi ve rüptüründe rol oynayan köpük hücelere farklılaşarak aterosklerotik plak başlangıcını hızlandırır (136). Makrofajlar, tehlikeye bağlı moleküler paternler (ör., Oksitlenmiş LDL) taşıyan çok çeşitli moleküller ve parçacıklar tarafından içselleştirilir ve aktive edilir. Sonuçta proinflamatuar köpük hücelere dönüştürülür. Bununla birlikte, enflamatuar bölgeyi bağlayan kritik yukarı akış yolları aktivasyonu, köpük hücresi oluşumu ve proenflamatuar lipit yüklü makrofajların üretilmesine yol açmaya devam eder. Lipit gövde oluşumu (örneğin, CD36) ve çöpçü reseptör arasındaki doğrudan etkileşimler (TLR2, TLR4 ve TLR6) tanımlanmıştır (146). Bununla birlikte, bu yolların lezyon gelişimi ve proinflamatuar köpüklü makrofajların birikmesi üzerindeki bağımsız in vivo etkisi zayıf kalmaktadır.

TREM-1, U937 köpük hücelerde IL-8 ve TNF-a üretimini kontrol eder, bu da ateroskleroz patogeneğinde TREM-1 için kritik bir rol oynar (137). TRR-1'in shRNA ile susturulması veya inhibitör peptitlerin oksLDL azaltması fagositoza ve makrofajlar tarafından proenflamatuar aracılardan salınmasında bir azalmaya yol açar (142). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, klinik öncesi ateroskleroz modelleri, TREM-1 reseptörünün pro-aterojenik rolünü doğrulamıştır (138). Ateroskleroz (ApoE-/- ve LDLr-/-) fare modellerinde TREM-1'in genetik olarak geçersiz kılınması, dolaşımdaki azalmış CXCR1 ekspresyonuna bağlı olarak aterosklerotik plak boyutu, enflamasyon ve makrofaj infiltrasyonunda güçlü bir azalmaya neden olmuştur (138). Bu, monosit alımında ve plaklarda birikmede, TLR4 ile başlatılan pro-enflamatuar makrofaj cevabında ve köpük hücre oluşumunda azalmaya yol açtı (138). TREM-1 inhibisyonu olan makrofaj, CD36 azalmasıyla belirgin bir anti-aterojenik fenotip sergiledi. TREM-1'in hedeflenmesi hem TLR hem de CD36'ya karşı yararlı olacaktır (138). Bununla birlikte, TREM-1'in aterosklerozdaki CXCR1 ve CD36 yollarını doğrudan nasıl düzenlediği hala belirsizdir.

Yapılan başka bir çalışmada kan dolaşımındaki sTREM-1 seviyelerindeki artış AMİ gibi önemli bir kardiyovasküler riski artırmıştır ve TREM-1'in plak zayıflığını kontrol ettiği bildirilmiştir (139). Semptomatik olan hastalar muhtemelen inflammatuar ortam nedeniyle, dendritik hücelere üzerinde TREM-1 ifadesini artırır ve vasküler düz kas hüceleri, makrofajları aktifleştirerek aterom plağını artırır. TREM-1 MMP'leri, kollajen yıkımını ve dolayısıyla plak instabilitesini indüklemek için aktive eder (140, 141). Yapılan başka bir

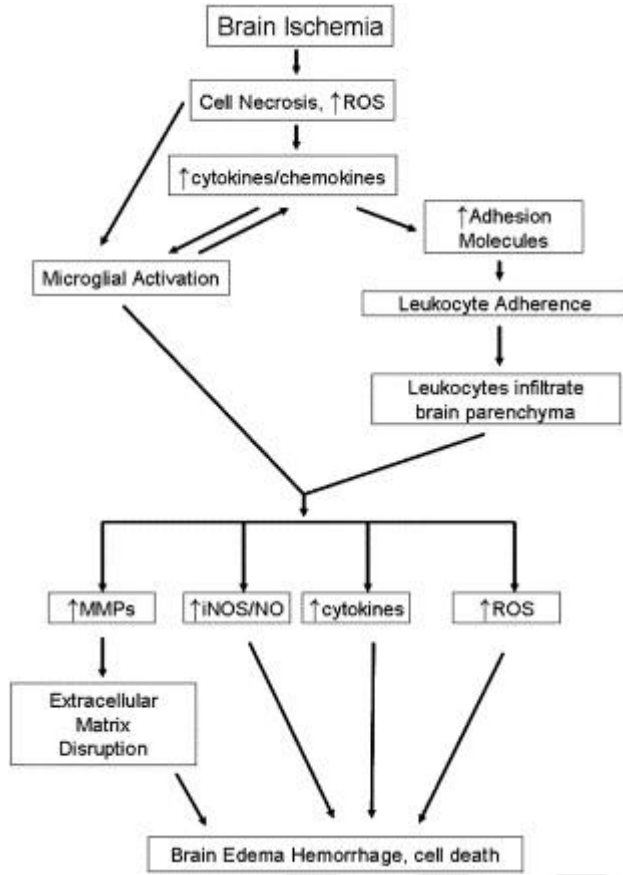
çalışmada inhibitör dodekapeptid LR12 kullanımında olduğu gibi TREM-1 blokajı yoluyla çift vuruşlu bir yaklaşımın fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (19). Böyle bir yaklaşımın önemi, aterosklerotik lezyonlarda artmış TREM-1 seviyeleri ile ilgili klinik bulgular, majör advers kardiyovasküler olaylar ile dolaşımdaki yüksek sTREM-1 seviyeleri arasındaki çok önemli ilişki ile de desteklenmektedir. Aterosklerozun başlaması ve ilerlemesine TREM-1'in dâhil olduğu kuvvetle düşünülmeyle birlikte, TREM-1 yokluğunda korumanın altında yatan kesin moleküler mekanizmayı belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (108).

Başka bir çalışmada, insan trombositleri üzerinde TREM-1 için bir ligandın varlığı gösterilmiştir. Bir rekombinant TREM-1 füzyon proteini kullanarak, TREM-1'in trombositlere spesifik bağlanması gösterilmiştir. TREM-1'e özgü sinyaller, polimorfonükleer lökosit (PMN) fonksiyonlarının (LPS tarafından kışkırtılan) trombosit kaynaklı çoğalması için gereklidir. Bununla birlikte, trombosit / PMN kompleks oluşumu için ligandı ile TREM-1 etkileşimi gerekli değildir, integrinlere ve selektinlere bağımlıdır. Birlikte ele alındığında sonuçlar, TREM-1 ligandının trombositler tarafından eksprese edildiğini ve TREM-1 / ligand etkileşiminin LPS'nin neden olduğu PMN aktivasyonunun amplifikasyonuna katkıda bulunduğunu gösterir (139).



2.8. STROK ve ENFLAMASYON

Strok dünya çapında en sık ölüm ve sakatlık nedenlerinden biridir ve önemli klinik ve sosyoekonomik etkiye sahiptir. Strok patogeneğinde farklı mekanizmalar yer alsada enflamasyonun, strokun akut olarak ilerlemesini açıkladığını gösteren kanıtlar vardır (148, 149). Serebral parankim içine periferik lökosit akışı ve endojen mikroglia aktivasyonu ile karakterize güçlü bir enflamatuar reaksiyon, fokal serebral iskemiye takip eder (150). Serebral kan akışının kesilmesi enerji tükenmesine ve nekrotik nöron ölümüne yol açar, bu da enflamatuar hücre aktivasyonu ve infiltrasyonuna yol açan bağışıklık tepkilerini tetikleyebilir. Tıkanmış arterin reperfüzyonu, beyin ve bağışıklık hücreleri içinde üretim yoluyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesine yol açar. Daha sonra ROS, iskemik hücreleri, hatta iskemik nöronları, inflammatuar sitokinleri ve kemokinleri salgılamaları için uyarabilir. Aktive edildikten sonra, enflamatuar hücreler sitokin dâhil olmak üzere çeşitli sitotoksik ajanları serbest bırakabilir. Bu maddeler daha fazla hücre hasarına, kan-beyin bariyerinin (BBB) ve hücre dışı matrisin bozulmasına neden olabilir (151). BBB bozulması, serum elementleri ve kanın beyne girmesine izin vererek iskemik beyin dokusu hasarını daha da güçlendirebilir (164). Beyin ödemi, post-iskemik mikrovasküler staz ve post-iskemik enflamasyonu, böylece mikroglia aktivasyonu ve periferik inflammatuar hücrelerin beyne infiltrasyonunu içerir (165). Periferik dolaşımdaki lökositlerin beyne bu şekilde göç etmesi, hasarı artıracak enflamatuar sinyal kaskadlarının amplifikasyonuna neden olabilir. Bu süreçler, daha önce tıkanmış arterlerin reperfüzyonu sırasında özellikle telaffuz edilir. ROS ve lökositlerin hasarlı beyne büyük miktarda akmasına neden olur. Enflamatuar kaskadın çeşitli yönlerinin bloke edilmesinin deneysel stroktan kaynaklanan yaralanmayı iyileştirdiği gösterilmiştir (152).



Şekil 2.13: Beyin iskemisi sonrasında sitokin salınımı (152)

2.8.1 İskemik stroka hücresel yanıt

Enflamasyon, iskemik beyinde enflame hücrelerin ve aracılarn birikmesi ile karakterizedir. İskemi başladıktan sonra, lökositler ve mikroglia gibi enflamatuar hücreler aktive edilir ve beyin dokusu içinde birikir ve ardından enflamatuar hasara yol açar.

2.8.1.1. Lökositler

İskemi başladıktan 4-6 saat sonra, dolaşımdaki lökositler arter duvarlarına yapışır ve daha sonra proenflamatuar aracılarn salınmasıyla birlikte iskemik beyin dokusuna göç eder ve birikmeye yol açar. Bu aracılarn, enfarkt çekirdeğini çevreleyen penumbra potansiyel olarak kurtarılabilir dokunun ikincil hasarına yol açar. Nötrofiller genellikle iskemik beyne alınan ilk lökosit alt tipidir ve zararlı maddeleri veya diğer enflamatuar aracılarnı doğrudan salgılayarak yaralanmayı güçlendirebilir (150). Geçici iskemi ile yapılan birkaç çalışma nötrofilin infiltrasyonu inhibe edildiğinde enfarktüs hacminin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (153). Bazı aracılarn, doğrudan sitotoksik olmasa da nekrotik ve komşu canlı

dokunun yok edilmesinde rol oynayabilir. Nötrofillerin iskemik hasarı güçlendirdiğine dair kanıtlar, nötrofil inhibisyonu ve nötrofilin iskemik beyne girişini kolaylaştıran yapışma moleküllerinin inhibisyonunu takiben gelişmiş nörolojik sonucu belgeleyen çok sayıda çalışmayı içerir (65). Lenfositler, çelişkili veriler olmasına rağmen genellikle iskemik beyin patogeneğinde olumsuz bir rol oynar. İskemik beyne lenfosit girişinin önlenmesi, nötrofiller gibi lenfositlerin de zararlı bir rol oynadığını düşündürerek yaralanmayı iyileştirmiştir (155).

2.8.1.2. Mikroglia / Makrofajlar

Beynin yerleşik makrofajları olan mikroglia santral sinir sisteminde immünokompetan ve fagositik hücreler olarak enfeksiyon, enflamasyon, travma, iskemi ve nörodejenerasyon durumunda kritik bir rol oynar (166). Mikroglial aktivasyon, serebral iskemi ile indüklenebilir ve birçoğu sitotoksik ve / veya sitoprotektif olan çeşitli maddelerin salınmasına neden olur. CD14 yoluyla, mikroglia aktive edilir, ardından TLR4 uyarılması olur. İskemiyi takiben mikroglialın nasıl aktive edildiği tam olarak açık değildir, ancak CD14 reseptörleri strokta beyindeki monositlerde ve aktive edilmiş mikroglialda belgelenmiştir (156). Mikroglia / makrofajların serebral iskemiyi takiben zarar verip vermediği belirsizdir, ancak birkaç kanıt aktive mikroglialın enflamasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir (157).

2.8.1.3. Astrositler

Geleneksel enflamatuar hücrelerin yanı sıra astrositlerin farklı türdeki enflamatuar araçları eksprese ettikleri bilinmektedir (167). İskemiden sonra, Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ekspresyonu ve spesifik yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterize edilen “reaktif gliosis” ile sonuçlanan beyin astrositleri aktive edilir (168). Astrositler ayrıca büyük Histo-Uyumluluk Kompleksi (MHC) ve kostimülatör molekülleri ifade ederek, Th2 (anti-inflamatuar) bağışıklık tepkileri geliştirerek ve interlökin-12 (IL-12) ekspresyonunu baskılayarak beyin enflamasyonuna da katılırlar, ancak bu henüz iskemi modellerinde gösterilmemiştir (158).

2.8.1.4 Yapışma molekülleri

Adezyon molekülleri, strok sonrası lökositlerin beyin parankimine infiltrasyonunda önemli bir rol oynar ve önemli terapötik hedefleri temsil edebilir. Üç ana adım, yuvarlanma,

adezyon ve lökositlerin transendotelyal göçüdür (159). Lökositler ve vasküler endotelyum arasındaki etkileşime üç ana hücre adezyon molekülü grubu aracılık eder: selektinler (P-selektin, E-selektin ve L-selektin), immünoglobulin süper familyası (hücreler arası adhezyon molekülleri, örneğin ICAM-1, 2 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)) ve integrinler (CD11a-c).

2.8.1.4.1. Selektinler

Selektinler hücre-hücre yapışmasına aracılık eder. Üç tür selektin tanımlanmıştır: E-selektin, P-selektin ve L-selektin (150). Trombin veya histamin gibi uyarıcılar tarafından hücre aktivasyonundan hemen sonra dış hücre zarında eksprese edilirler.

P- ve E-selektinlerin ekspresyonu, farklı deneysel strok modellerinde belgelenmiştir ve bunların yukarı regülasyonu, iskemik enflamatuvar yanıtların teşvik edilmesinde rol oynar ve iskemik stroka bağlı yaralanmayı artırır. Hayvan çalışmalarında, P-selektini aşırı eksprese eden farelerde enfarktlerin artışı görülürken, P- ve E-selektine karşı antikolar veya inhibitörlerle tedavi, iyileştirilmiş nörolojik sonuç ile ilişkilendirilmiştir (160).

L-selektinin serebral iskemideki rolü daha az açıktır. L-selektin lökosit göçüne aracılık etmesine rağmen, strok sonucunu önemli ölçüde etkilediği görülmektedir. Geçici fokal serebral iskekiye maruz kalan tavşanların bir L-selektin antikoru ile tedavi edilmesi strok sonucunu etkilememiştir (161).

2.8.1.4.2. İmmünoglobulin süper ailesi

İmmünoglobulin süper familyasının üyeleri 5 molekül içerir: ICAM-1 ve ICAM-2, VCAM-1, Trombosit-Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü-1 (PECAM-1) ve Mukozal Vasküler Adresleme Hücre Adezyon Molekülü 1 (MAdCAM-1).

5 immünoglobulin üyesinin tümü arasında ICAM-1 ve VCAM-1, serebral iskemide kapsamlı olarak araştırılmıştır. Önceki çalışmalar, strok başladıktan sonraki saatler içinde iskemik beyinde ICAM-1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir, yaklaşık 12-24 saatte zirve yapar ve lökosit infiltrasyonundan önce bu durum meydana gelir (162).

2.8.1.4.3. İntegrinler

Lökosit integrinleri, transmembran hücre yüzey proteinleri, kemokinler, sitokinler ve diğer maddeler tarafından aktive edilir. Lökositlerin aktifleştirilmiş endotele bağlanabilmesi için, endotel hücre yapışma moleküllerini tanıyacak şekilde integrinlerin hücre yüzeyi üzerinde eksprese edilmesi gerekir. CD11b ve CD18 ya da her ikisinin engellenmesi deneysel stroktan kaynaklanan yaralanmayı azaltır (169).

2.8.1.5. İnflamatuvar araçılar

2.8.1.5.1. Sitokinler

Sitokinler, strok dahil olmak üzere çeşitli patolojilerden sonra beyinde yukarı regüle edilir ve sadece bağışıklık sisteminin hücrelerinde değil, aynı zamanda glia ve nöronlar da dahil olmak üzere yerleşik beyin hücreleri tarafından üretimi gözlenmiştir (190). Strok enflamasyonu ile ilgili en çok çalışılan sitokinler IL-1, TNF- α , IL-6, IL-10 ve TGF- β dır. (152). Bu sitokinler arasında IL-1 ve TNF-a serebral enflamasyonu şiddetlendiriyor gibi görünmektedir; bununla birlikte IL-6, IL-10 ve TGF-y nöroprotektif olabilir (171).

2.8.1.5.2. IL-1

İzlenen sıçanlarda 20 dakikalık geçici global serebral iskemiye takiben, IL-1beta mRNA ve protein ekspresyonu sadece erken reperfüzyon sırasında (1 saat) ve daha sonraki zamanlarda (6-24 saat) artmıştır (83,173). Yapılan bir çalışmada potansiyel zarar verici etkiye bağlı olarak, sıçanlara IL-1beta uygulandığında artan serebral hasar meydana gelmiş ve IL-1'den eksik olan farelerin yabani tipe kıyasla daha küçük enfarktleri saptanmıştır. IL-1ra ile aşırı ekspresyon veya tedavi enfarktüs boyutunu azaltmıştır (174).

2.8.1.5.3. TNF- α

TNF-a, IL-1beta ile benzer ekspresyon paternleri ile iskemiden sonra beyinde yukarı regüle edilir. İlk artışlar iskemi başlangıcından 1-3 saat sonra görülür ve IL-1beta gibi, 24-36 saatte ikinci bir tepe ile iki fazlı bir ekspresyon paternine sahiptir (175). TNF-a ekspresyonu başlangıçta nöronlarda, daha sonra mikroglia ve bazı astrositlerde ve ayrıca periferik

bağışıklık sisteminde gözlenmiştir (175). TNF-a'nın iskemik beyinde pleiotropik fonksiyonlara sahip olduğu görülmektedir. TNF- α 'nın inhibisyonu iskemik beyin hasarını azaltır, strok başlangıcından sonra rekombinant TNF-a proteininin uygulanması iskemik beyin hasarını kötüleştirir (176).

2.8.1.5.3. Enflamasyonla ilişkili diğer sitokinler

IL-6'nın büyük ölçüde proenflamatuar bir sitokin olduğu düşünülmektedir, ancak iskemik strokta önemli bir rol oynayıp oynamadığı açık değildir. Stroklu hastalarda yapılan klinik çalışmalar, IL-6'nın serum konsantrasyonlarının hastane içi mortalite için en güçlü bağımsız prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir (177).

Bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10, IL-1 ve TNF-a'yı inhibe ederek ve ayrıca sitokin reseptör ekspresyonunu ve reseptör aktivasyonunu baskılayarak etki eder. Merkezi sinir sisteminde sentezlenir ve deneysel strokta yukarı regüle edilir. Serebral iskemi modellerinde hem ekzojen uygulama hem de IL-10'un gen transferinin faydalı etkileri olduğu görülmektedir (178). Akut iskemik stroklu hastalar, IL-10 salgılayan yüksek sayıda periferik kan mononükleer hücrelerine ve beyin omurilik sıvısında yüksek konsantrasyonlara sahiptir. Ayrıca, düşük IL-10 seviyeleri olan deneklerde strok riski artar (179).

2.8.1.5.4. Kemokinler

Kemokinler, lökositlerin inflamatuvar ve bağışıklık tepkilerindeki göçünü düzenlemek gibi, hücreler arası iletişimde, konakçı savunmasında inflamatuvar hücre alımı ile düzenleyici bir polipeptid ailesidir. Fokal iskemiye takiben kemokinlerin ekspresyonunun lökosit infiltrasyonunu artırarak zararlı bir rolü olduğu düşünülmektedir (181). Kemotaktik özelliklere ek olarak, kemokinlerin BBB geçirgenliğini doğrudan etkilediği bulunmuştur (180).

2.8.1.6. Araşidonik asit metabolitleri

Güçlü araçlar olarak AA metabolitleri, iskemik beyin enflamasyonu ve dolaşım bozukluklarına katkıda bulunur (147).

2.8.1.7. Reaktif oksijen türleri

Enflamatuar hücreler tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi birkaç enzim sistemi yoluyla gerçekleşir; süperoksit COX, ksantin dehidrojenaz, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz, miyeloperoksidaz, monoamin oksidaz gibi (182). Son çalışmalar, mikroglianın serebral iskemi modellerinde NOX2 tarafından üretilen süperoksit nedeniyle kan-beyin bariyerinde enflamasyonu artırdığını göstermiştir (183).

Miyeloperoksidaz (MPO), nötrofiller ve monositler gibi lökositlerde olan bir enzimdir ve enflamasyon ile bağlantılıdır. Ayrıca H₂O₂ ve hipokloröz asit ile bakterisidal etkiye sahiptir. MPO aktivitesi normalde PMN infiltrasyonunun bir belirteci olarak kullanılır ve kandaki yukarı regülasyonu enfarktüsün erken riskini tahmin edebilir. MPO hem kalıcı hem de geçici MCAO'da belgelenmiştir (153).

2.8.1.8. Matris metaloproteinazlar

MMP'ler, kollajen gibi hücre dışı proteinleri parçalayabilen proteazlardır ve hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesinde ve nöroinflamatuvar yanıtta yer alırlar. Deneysel strok modellerinde, MMP inhibisyonu enfarktüs boyutunu, beyin ödemi ve kanamayı azaltır (185).

2.8.2. İnflamasyonun transkripsiyonel düzenlenmesi

Serebral iskeminin gen ekspresyonunu yukarı regüle ettiği artık iyi bilinmektedir. Deneysel strok modellerinde çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu belgelenmiştir. Bu transkripsiyon faktörlerinden bazıları özellikle enflamatuar yanıtta yer alır ve burada tartışılacaktır.

2.8.2.1. Nükleer faktör κB (NF-κB)

Enflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan NF-κB, Rel ailesinin alt birimlerinden oluşan ve beş Rel formu içeren dimerik bir transkripsiyon faktörüdür: Rel (cRel), RelA (p65), RelB, NF-κB1 (p50 ve öncüsü p105) ve NF-κB. Yapılan çalışmalarda bir NO modülatörü olan S-nitrosoglutatyon tedavisi ile NF-κB aktivasyonunun engellenmesi ile enfarkt boyutu azalmıştır (186).

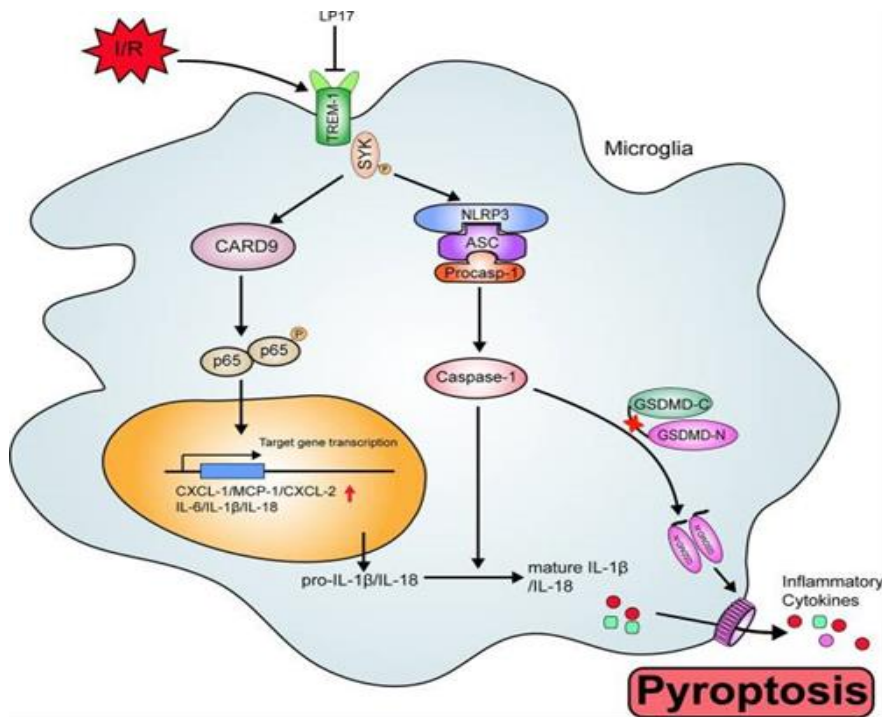
2.8.2.2. Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz (MAPK)

Mitojenle aktifleştirilen protein kinazlar, diğer işlevler arasında enflamatuar gen üretimini düzenleyen bir hücre içi kinaz fosforilasyonu ve transkripsiyon faktörü aktivasyon kaskadıyla stresle ilgili sinyallerin dönüştürülmesinde önemli bir rol oynar. Anaerobik bir bölme ile in vitro iskemi indüklendikten sonra, kemik iliği stromal hücrelerinin sokulması, mitojenle aktifleştirilen protein kinazı aktive etmiş, ardından iskemi sonrası enflamasyona karşı koruma sağlamıştır (187).

2.8.2.3. Aktivatör protein-1 (AP-1)

AP-1 bileşenlerinin aktivasyonuna JNK / SAPK kaskadı aracılık eder. *c-fos* strok başlangıcından 30 dakika sonra yukarı regüle edilmiş olarak bulunmuştur (188). P38 MAP kinazın inhibisyonu, lipopolisakkarit (LPS) (100) ile *c-fos* ve *c-Jun* mRNA ve AP-1 DNA bağlanmasının azalmasına ve daha sonra serebral iskemide nöroproteksiyona yol açmıştır.

2.9. sTREM-1 ve STROK



Şekil 2.14 Mikroglial TREM-1'in mekanizması (233)

TREM-1, IL-8, MCP-1, MCP-3 ve MIP-la dahil olmak üzere proenflamatuar sitokin ve kemokin üretimini artırır, IL-10'u inhibe eder ve proteaz üretimi, nötrofil degranülasyonu ve oksidatif patlamayı artırır (105, 190). Yapılan bir çalışmada, periferik CD11b⁺ CD45⁺ miyeloid hücrelerinin, TREM-1 aktivasyonu yoluyla strok hasarını büyüttüğünü gösterilmiştir. Bu nedenle, strok sonrasında periferik TREM-1 indüksiyonu hem beyin kaynaklı hem de bağırsak kaynaklı immünojenik bileşenlere proinflamatuar yanıtları güçlendirir. Bir çalışmada, periferik miyeloid immün yanıtların TREM-1 amplifikasyonu strok hasarına önemli bir katkı olarak tanımlanmıştır. TREM-1 yüzey ekspresyonu, serebral iskemi saatler içinde dalak ve kandaki Mo / MΦ alt kümelerinde indüklenmiş; yüksek seviyelerde TREM-1 eksprese eden nötrofiller ile, bu miyeloid hücreler iskemik beyinde birikmiş ve serebral hasar ve motor eksiklikleri arttırdığı gösterilmiştir.

İskemi ve reperfüzyon hasarından sonra artan TREM-1 nedeniyle TREM-1-SYK birliği ile SYK stimülasyonunu başlatılır. Enflamatuar araçlar ve kemokinler oluşturmak için CARD9 / NF-κB ve NLRP3 / kaspaz-1 dahil olmak üzere iki aşağı yönde yolu harekete geçirilir. Ek olarak, SYK başlatma tarafından indüklenen aktive kaspaz-1, GSDMD'yi, mikroglia üzerinde gözenekler oluşturan bir N-terminal fragmanı serbest bırakmak için ayırır ve bu da IL-1 ve IL-18 gibi enflamatuar faktörlerin hücre dışı salınmasına neden olur.

Sonuç olarak, strok sonrası doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin, periferik miyeloid hücrelerden salgılanan TREM-1 olduğu bilinmektedir. TREM-1'i hedefleyen stratejiler tek başına veya zaman pencereleri daha sınırlı olan trombolitik / endovasküler müdahalelerle birlikte kullanılabilir. Ek olarak, TREM-1'in bağırsakta erken indüksiyonu ve bakteriyel translokasyonu desteklemedeki rolü, strok hastalarında yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili strok sonrası bakteriyel enfeksiyonların oluşumu ile son derece ilgilidir (163). Beyin infiltran miyeloid hücrelerinin transkriptomikleri, TREM-1'in antioksidan glutatyon metabolizması dahil olmak üzere beyin iyileşmesi için gerekli fonksiyonları baskıladığı gösterilmiştir. TREM-1'in bir tuzak peptid ile genetik olarak ablasyonu, strok sonrası sonucu iyileştirerek, beyin hasarının önemli bir bileşenini yönlendirebileceğine dair bir çalışmalar vardır. (163). TREM-1'in farmakolojik inhibisyonu, inflammatuar yanıtları hafifletir ve iskemik inme sonuçlarının iyileşmesine neden olur (233). Kritik olarak, bu spesifik doğal bağışıklık yolunu hedeflemek serebral yaralanmayı azaltır (163).

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Çalışma Şekli

Araştırma, prospektif ve gözlemsel bir klinik çalışmadır. Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 10.05.2019 tarihli 2019/1836 karar sayılı onayı ile izin alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Olgu Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servis Polikliniğine 10.05.2019-10.03.2020 tarihleri arasında başvuran ve onamları alınan hastalar dâhil edilmiştir. Belirtilen tarihler arasında edilen 191 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Difüzyon MR görüntülenmesinde infarkt alanı olanlar ve TİA olarak değerlendirilenler çalışma grubuna kabul edildi. Çalışma grubundaki hastaların dışlanma kriterleri olarak:

- 18 yaş altı olmak
- Acil servise serebral hemoraji ile başvurmak
- Mİ, Pulmoner emboli tanısı olanlar
- Çalışmaya katılmak için onam vermemek

Kontrol grubundaki hastalar akut iskemik strok tanısı almayan hastalar arasından randomize olarak seçildi. Kontrol grubu hastalarının dışlama kriterleri

- 18 yaş altında olmak,
- Acil servis başvuru sürecinde ex olan hastalar,
- Çalışmaya katılmak için onam vermemek

3.3. Numune Alınması ve Biyokimyasal Analiz

Dahil edilme kriterlerine uygun ve dışlanma kriterlerini taşımayan hastaların acil servis ilk başvuruları sırasında acil hekiminin karar verdiği tetkikler için alınan kan örneklerinin arda kalan numuneleri çalışmamızda kullanmak üzere alındı. Bu numuneler bireyler bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra kullanıldı. Çalışmada kullanılmak üzere kan örneği almak amacı ile deneklere ek bir invaziv girişim yapılmadı. Kan örnekleri 1500-2000g devirde 10 dakika santrifüj edildi. sTREM-1 parametresi için kan örnekleri

biyokimyasal analizler yapılncaya kadar bir gün -20°C’de sonrasında -80°C’de saklandı. Tüm numuneler R&D Systems, Minneapolis, MN ELİSA kiti ile çalışıldı. Çalışma prosedüründe; ilk olarak 15 mikrolitre standartlar ve numuneler ile 135 mikrolitre konjugasyon solüsyonu karıştırıldı. Her birinden 100 mikrolitre alınarak antikor kaplı plate aktarıldı. Karanlıkta oda ısısında 1 saat inkübasyonun ardından 5 kez 250 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkamanın ardından kuyucuklara TMB substrat solüsyondan 100 mikrolitre eklendikten sonra karanlıkta oda ısısında 20 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 100 mikrolitre stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Takiben 450nm’de absorbans ölçümleri yapıldı. Standart absorbanslarına göre absorbans-konsantrasyon grafiği elde edilerek numune konsantrasyonları elde edildi.

3.4. Çalışmada İncelenen Parametreler

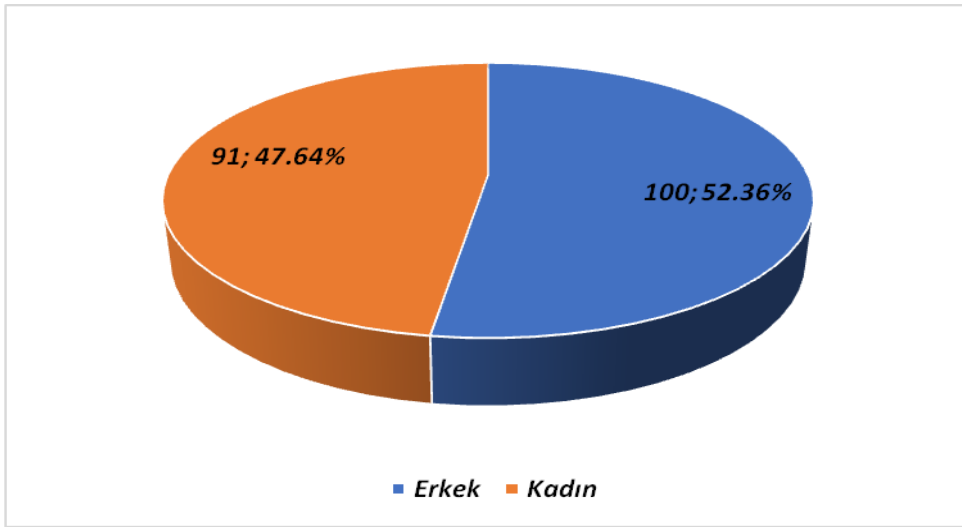
Tüm vakaların demografik özellikleri, iletişim bilgileri, acil serviste acil hekimi tarafından planlanan laboratuvar, görüntüleme, tetkik parametreleri ve hastalarının ilk başvuru muayeneleri kaydedildi. Tüm hastalarda sTREM-1, C-Reaktif Protein, Trombosit sayısı, aPT, aPTT, INR, Troponin I, CK, LDH markerları değerlendirildi. Komorbiteler açısından malignite (1), diyabet (2), hipertansiyon (3), koroner hastalık (4), serebrovasküler hastalık (5), diğer (6) olarak gruplandırıldı. Hastaların acil servis başvurusundaki sonlanım noktaları ise exitus (1), ilk başvuru anına göre daha kötü (2), ilk başvuru anına göre aynı (3), ilk başvuru durumuna göre daha iyi (4) ve tam iyileşme (5) olarak sınıflandırıldı. Çalışma grubundaki hastalara Siemens Aera 1,5 Tesla MR ve Siemens SOMATOM Drive 256 devir CT cihazı ile difüzyon MR ve beyin BT görüntülemesi yapıldı. BAMFORD sınıflamasına göre TACI, PACI, POCI ve LACI olarak sınıflandırıldı. Ayrıca TİA ile başvuran hastalarda çalışma grubunda işaretlendi. Çalışma grubundaki hastalar acil servis başvuru şikayeti açısından konuşma bozukluğu(dizartri) (1), kas gücü defisiti (2), bilinç değişikliği (3), serebellar değişiklikler (denge bozukluğu, vs) (4), diğer (5) olarak sınıflandırıldı. Strok hastalarının 1 ay sonraki mortalite ve morbidite durumları exitus (1), ilk başvuru anına göre daha kötü (2), ilk başvuru anına göre aynı (3), ilk başvuru durumuna göre daha iyi (4) ve tam nörolojik iyileşme (5) olarak sınıflandırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı ölçüler, sayısal değişkenler için ortalama±SS (medyan; min, maks) ve kategorik değişkenler için frekans (yüzde oranı) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Sürekli sayısal ölçü değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Ancak değişkenlerin normal dağılmadığı görüldüğünden parametrik olmayan testler kullanıldı. İki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi, çoklu gruplar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçlar için K-W post-hoc testi uygulandı. Farklılığı anlamlı bulunan ikili karşılaştırma sonuçları benzer üstel küçük harfler kullanılarak sembolize edildi. Değişkenler arasındaki ilişkilerin saptanması için Spearman's Rho korelasyon analizi uygulandı. sTREM-1 değişkeninin mortaliteyi tahmin etmedeki başarısını tespit etmek için ROC analizi yapıldı. Cut-off değeri ile ayırıcı tanı oranları hesaplandı. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri % alınarak $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu çalışma prospektif olarak hazırlanmış olup acil servise gelen hastalar içerisinde akut iskemik strok tanısı alan çalışma grubundaki hastalar ve kontrol grubu ile tamamlandı. Hastaların klinik özellikleri, alınan kan düzeylerinden belirlenen çeşitli biyokimya ve görüntüleme bilgileri alınarak sTREM-1 ile akut iskemik strok arasındaki ilişkiler belirlenmeye çalışıldı. Çalışmaya 95'i çalışma grubunda ve 96'sı kontrol grubunda olmak üzere toplam 191 hasta dahil edildi. Hastaların yarısından fazlası (%52,4) erkekti. (Şekil 4.1)



Şekil.4.1 Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları

Çalışma grubu ile kontrol grubu olarak belirlenen hastalar arasında karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 4.1). Gruplar arasında yaş değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 69 yıl olurken kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 62 yıl bulundu. Çalışma grubunda Glaskow Koma Skala puanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,011$). Çalışma grubunda kan şekeri ile kontrol grubundaki hastaların değerleri birbirine benzerdi. SKB ve DKB ölçüm ortalamaları çalışma grubunda kontrol grubuna göre ortalama olarak daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,027$ ve $p=0,005$ sırasıyla). Oksijen saturasyon değeri çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,004$). Çalışma grubunda enfeksiyon göstergesi olan CRP ortanca değeri 5 mg/l olurken kontrol grubunda ortanca değeri 14 mg/l bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). Platelet değerleri çalışma grubunda düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. aPT ve aPTT süreleri çalışma grubu ve kontrol grubu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Çalışma grubunda Troponin-I, CK-MB ve LDH değerleri yüksek bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. INR ve sTREM-1 ölçümleri

çalışma grubunda düşük bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimya özelliklerine göre karşılaştırılması

	ÇALIŞMA GRUBU (N=95)	KONTROL (N=96)	
	Ortalama±S.Sapma (Medyan; Min-Maks)		P
Yaş	69,09±14,05 (73;34-91)	62,88±14,73 (65;30-92)	0,314
GKS	13,77±2,69 (15;3-15)	14,29±2,27 (15;3-15)	0,011*
Kan Şekeri	152,31±75,20 (122;79-380)	153,46±88,90 (124;81-567)	0,829
Sistolik KB	140,08±28,86 (135;70-240)	133,33±22,71 (129;70-180)	0,027*
Diastolik KB	76,85±115,81 (75;40-130)	70,05±13,14 (70;40-100)	0,005*
SaO2	95,24±4,33 (96;71-99)	92,91±6,221 (95;65-99)	0,004*
CRP	28,25±54,73 (5;0-314)	49,24±73,95 (14;0-370)	0,003*
PLT	244,68±89,99 (239;37-578)	258,86±125,94 (251;19-828)	0,494
aPT	16,04±11,55 (14;1-89)	17,13±10,76 (13;10-78)	0,728
aPTT	32,39±18,16 (28;14-120)	32,28±16,81 (29;13-120)	0,742
INR	1,17±0,39 (1,10;0,8-4,3)	1,47±1,63 (1,10;0,8-16)	0,586
TROPONİN I	0,070±0,252 (0;0-1,79)	0,063±0,227 (0;0-1,8)	0,979
CK-MB	3,44±6,99 (1,95;0,5-58,70)	3,22±5,68 (1,70;0,36-42,73)	0,291
LDH	286,97±349,67 (219;93-3440)	257,41±214,09 (219,5;103-2070)	0,451
sTREM-1	600,24±472,96 (504;24-3007)	629,59±631,56 (429;85-3774)	0,300
MR da infarkt alanı	450,54±923,28 (50;0-5236)	-	N/A

Çalışma grubu ve kontrol grupları ile hastaların klinik özellikleri arasındaki dağılımlar incelendi (Tablo 4.2). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı benzerdi istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,715).

Çalışma grubunda konuşma bozukluğu (%50,5) ve kas gücü defisiti (%45,3) en çok acil servis başvuru şikayeti idi (Tablo 4.3).

Hastalar içerisinde 22 tanesi (%11,5) hariç gerisinde komorbid hastalık mevcuttu. Komorbiditeler içerisinde en yüksek oran (%45) ile hipertansiyona, ikinci olarak (%33,9) diyabetes mellitusa aitti. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında HT, DM, koroner arter hastalığı ve malinite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, çalışma grubunda serebrovasküler hastalık istatistiksel olarak anlamlıydı.

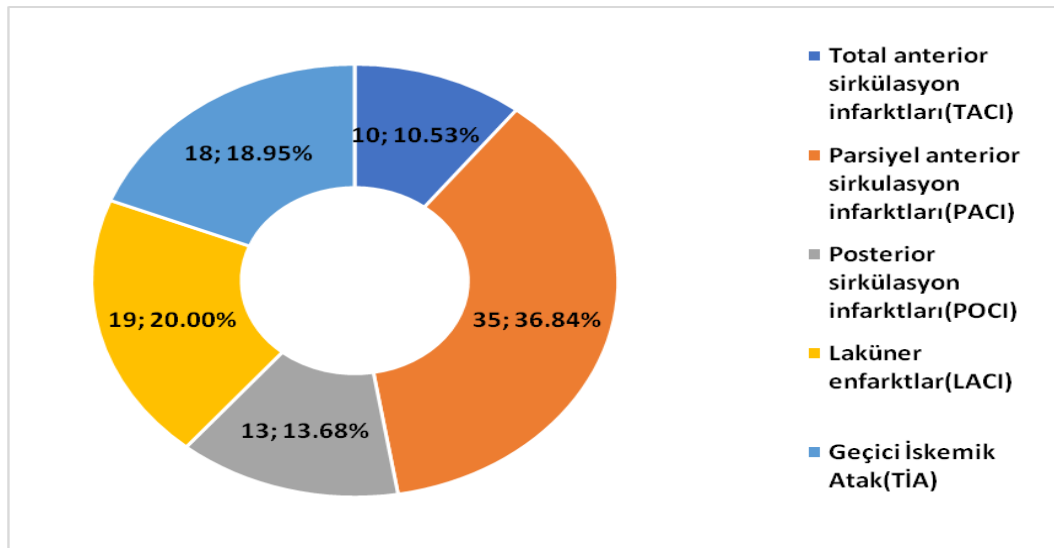
Tablo 4.2 Çalışma ve kontrol gruplarının klinik özellikler ile ilişkisi

TANI GRUP		ÇALIŞMA GRUBU (N=95)	KONTROL	
		N (%)	N (%)	χ^2 (p)
Cinsiyet	Erkek	51 (53,7)	49 (51)	0,133 (0,715)
	Kadın	44 (46,3)	47 (49)	
Süre	0-1 saat	6 (6,3)	-	
	1-2 saat	15 (15,8)		
	2-3 saat	9 (9,5)		
	3-4 saat	3 (3,2)		
	4 ve üzeri	62 (65,3)		
İnfarkt Tipi	Total anterior sirkülasyon infarktları (TACİ)	10 (10,5)	-	N/A
	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACİ)	35 (36,8)	-	
	Posterior sirkülasyon infarktları (POCİ)	13 (13,7)	-	
	Laküner enfarktları (LACİ)	19 (20)	-	
	Geçici İskemik Atak (TİA)	18 (18,9)	-	
Mortalite	Ex	13 (13,7)	0 (0)	14,022 (<0,001*)
	Yaşıyor	82 (86,3)	96 (100)	

	ÇALIŞMA	KONTROL	
Komorbid Hastalıklar	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Malignite	7 (7,4)	15 (15,6)	0,075
Diyabet	36 (37,9)	30 (31,3)	0,336
Hipertansiyon	51 (53,7)	38 (39,6)	0,051
Koroner hastalık	26 (27,4)	20 (20,8)	0,292
Serebrovasküler hastalık	26 (27,4)	8 (8,3)	0,001*
Diğer Komorbidite	13 (13,7)	37 (38,5)	<0,001*
Şikayetler			
Konuşma Bozukluğu (dizartri)	48 (50,5)		
Kas gücü defisiti	43 (45,3)		
Bilinç değişikliği	24 (25,3)		
Serebellar değişiklikler	10 (10,5)		
Diğer şikayet	17 (17,9)		

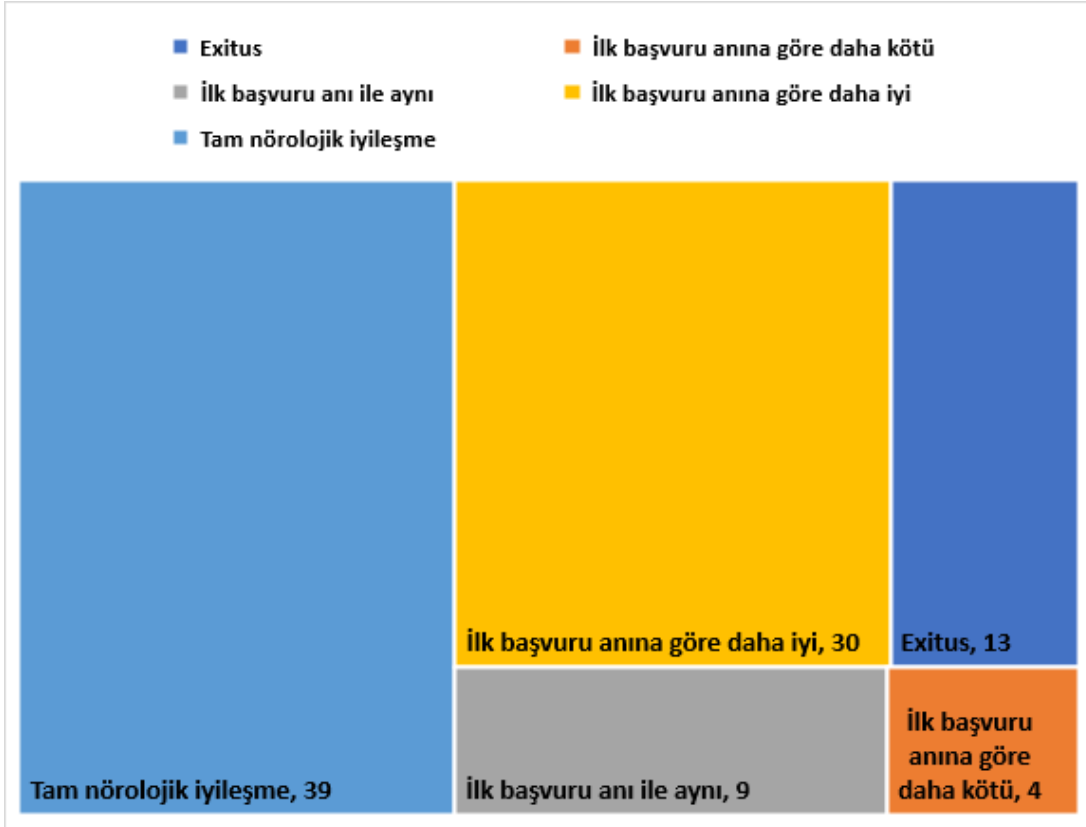
Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların şikayet ve komorbiditeleri

Çalışma grubundaki hastaların infarkt tipleri ile ilgili yapılan istatistikte hastaların üçte birinde Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı (PACI) görüldü. Diğerlerinin oranları düşük olmakla birlikte laküner infarkt (LACI) oranı %20, geçici iskemik atak (TIA) %18,9 oranında Posterior Sirkülasyon İnfarktı (POCI) %13,7 oranında ve Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı (TACI) %10,5 oranında görüldü (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Çalışma grubu hastalarının infarkt tipleri

İkinci sonlanım noktası olarak bir aylık süre sonundaki hastaların klinik durumu şöyle sıralandı: ex olan hasta oranı %13,47 (n=13) oldu. İyileşenlerin oranı %41,1, daha iyiye gidenlerin oranı %31,6, durumu stabil olanların oranı %9,5 ve durumu kötüye gidenlerin oranı %4,2 oldu (Şekil 4.3)

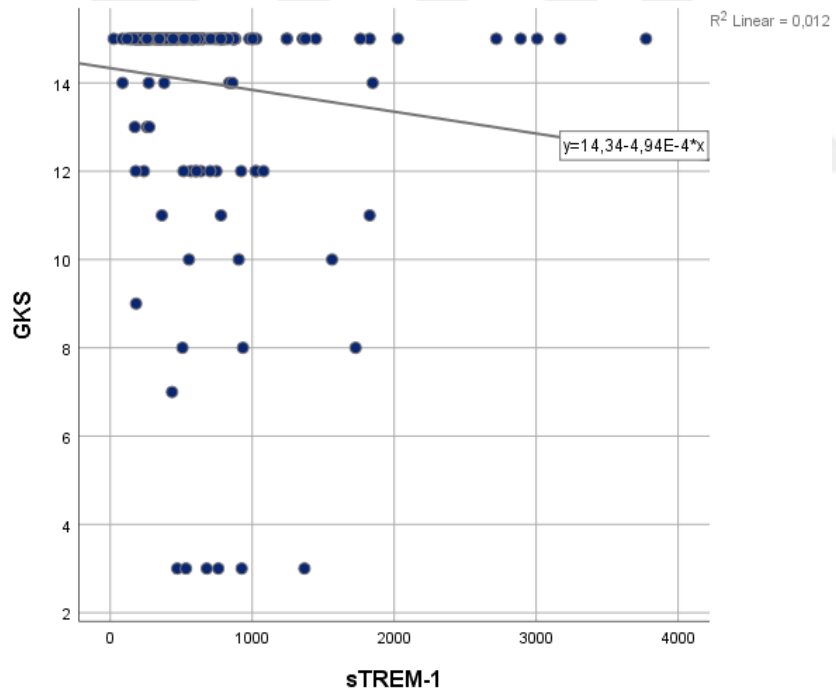


Şekil 4.3 Bir aylık sonlanım sonucunda hastaların durumu

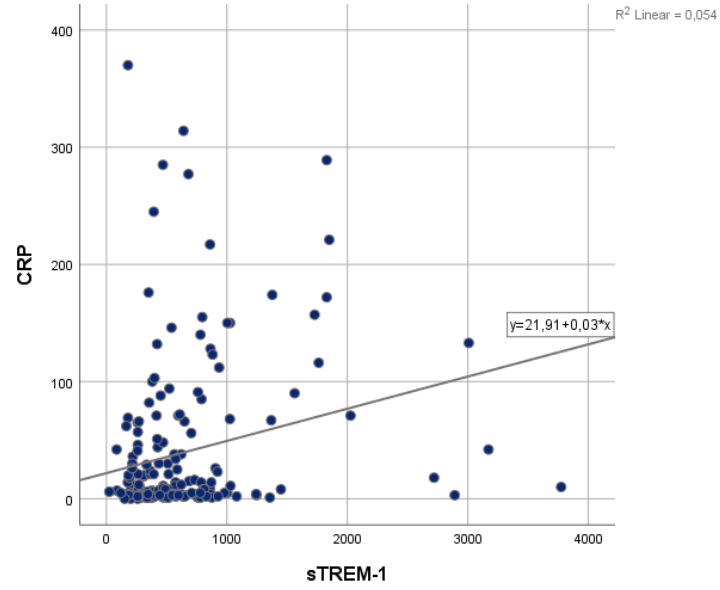
Çalışma grubunda sTREM-1 değerleri ile diğer yapılan ölçüm değerleri arasındaki ilişkiler incelendi (Tablo 4.4). sTREM-1 ile Glaskow Koma Skalası ile negatif yönlü ve istatistiksel olarak düşük düzeyde ilişki saptandı ($R=-0,210$; $p=0,041$) (Şekil 4.4). Vital bulgular ile sTREM-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Markerler ile sTREM-1 arasında genelde pozitif yönlü ve istatistiksel olarak düşük düzeyde anlamlı ilişkiler gözlemlendi. CRP ile %35,2 ($p<0,001$) düzeyinde bir ilişki (Şekil 4.5) mevcuttu. Ayrıca sTREM-1 ile Troponin-I (%28,5), CK-MB (%25,8) ve LDH ile (%25,6) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu (Şekil 4.6).

Spearman'sRho Korelasyon		MR alan	GKS	Glukoz	SKB	DKB	SaO2		
sTREM-1	Rho	0,168	-0,210	0,141	-0,022	-0,002	-0,187		
	<i>p</i>	0,103	0,041*	0,172	0,832	0,986	0,070		
sTREM-1		CRP	PLT	aPT	aPTT	INR	TROP-I	CK	LDH
	Rho	0,352	0,024	0,136	-0,009	0,108	0,285	0,258	0,256
	<i>p</i>	<0,001*	0,816	0,189	0,928	0,299	0,005*	0,012*	0,012*

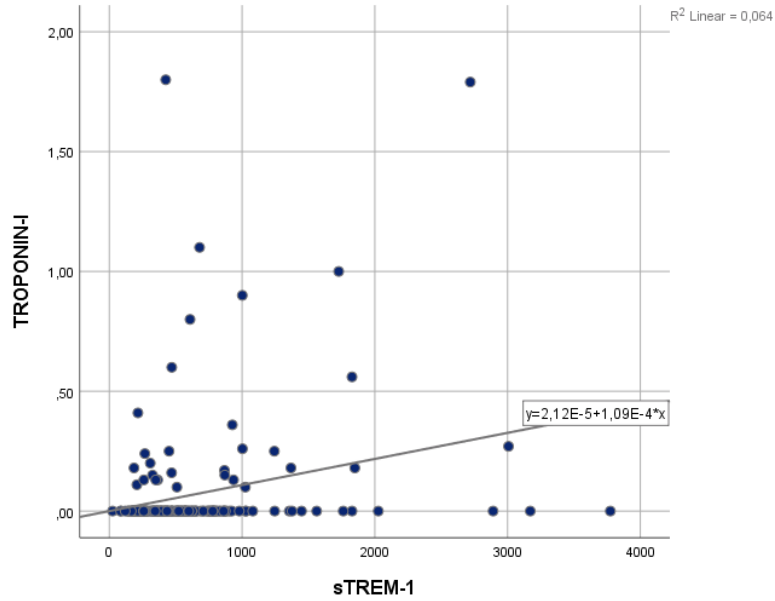
Tablo 4.4 sTREM-1 ile diğer biyokimya markerları arasındaki ilişkiler



Şekil 4.4 sTREM-1 ile GKS arasındaki ilişki



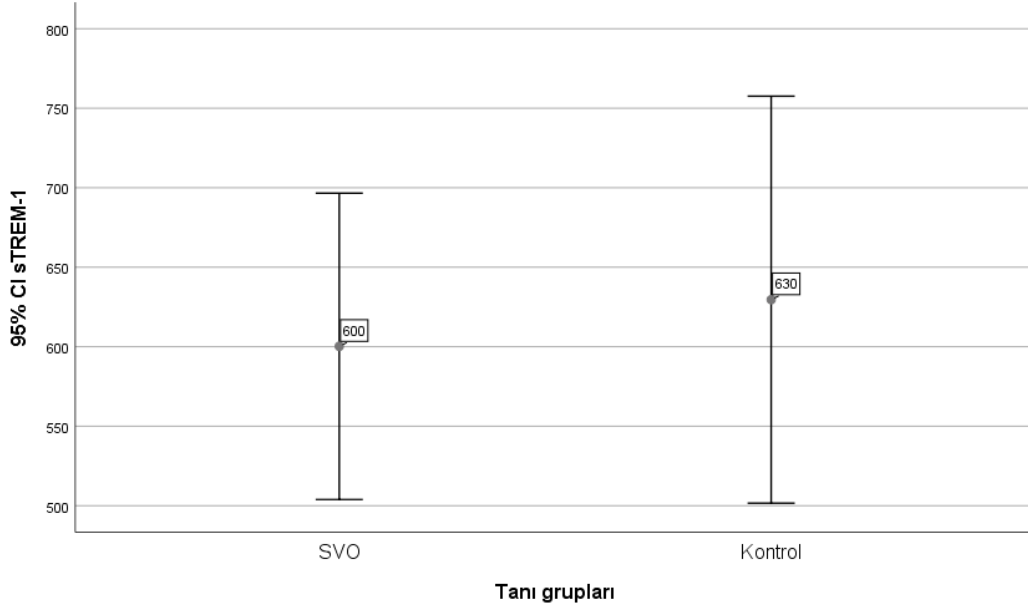
Şekil.4.5 sTREM-1 ile CRP arasındaki ilişki



Şekil 4.6 sTREM-1 ile Troponin-I arasındaki ilişki

Kontrol grubunda toplam 19 farklı tanı alan hasta grubu bulunmaktaydı. Bu hastalarda da kardiyak markerlar ve diğer biyokimya değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Ölçümlerin hiçbirisi hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. sTREM-1 ABY ve taşikardi hastalarında yüksek bulundu. Akut pankreatit, senkop ve hepatit hastalarında ise düşük seyretti. Taşikardi, GİS kanaması, malignite ve DKKY olan hastalarda aPT süresi yüksek görüldü. Hiperglisemi ve E. Bozukluğu görülen hastalarda ise aPTT süresinin yüksek olduğu izlendi. Hepatit hastalarında INR, ABY hastalarında troponin yüksek

bulundu. Senkop hastalarında CK-MB yüksek iken hepatit hastalarında LDH değerinin yüksek olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.7 Tanı gruplarına göre sTREM-1 değerleri

Ortalama±SS	PLT	aPT	aPTT	INR	TROP-I	CK-MB	LDH	sTREM-1
SUBDURAL HEMATOM (n=3)	257,33±69,92	14,67±4,6	36,33±16,1	1,27±0,37	0±	15,07±23,98	232,67±26,72	647,67±791,95
KOAH (n=16)	258,50±104,80	16,63±10,01	27,94±4,87	1,31±0,76	0,155±0,464	2,52±1,84	218,81±56,53	626,88±871,06
GİS KANAMASI (n=9)	208,0±83,53	18,56±12,05	35,56±20,8	1,53±0,9	0,064±0,102	3,86±6,50	208,78±95,47	701±944,64
MİYALJİ (n=10)	277,0±95,08	13,10±4,64	30,0±3,49	1,09±0,39	0±0	2,66±2,42	190,40±39,24	491,20±351,18
HİPER GLİSEMİ (n=5)	282,80±169,97	13,0±1,12	45,40±42,21	1,08±0,13	0±0	2,51±2,52	229,8±115,09	676±532,23
MALİGNİTE (n=7)	145,86±96,80	19,43±10,37	33,57±14,11	1,30±0,37	0±0	1,98±1,12	227±72,50	587,71±196,57
TAŞİKARDİ (n=3)	308±112,28	28,0±25,98	36,0±14,79	2,33±2,22	0,081±0,136	2,93±3,050	241,33±48,01	1100,33±1552,04
TRAVMA (n=2)	169±69,29	13±0	25,0±4,243	1,1±0	0,184±0,250	3,83±4,43	187,50±7,77	554±526,08
KARIN AĞRISI (n=1)	828±	13±	37±	1,1±	0	0,79±	217±	489±
VERTİGO (n=3)	330,33±164,79	13,33±1,528	30,67±1,52	1,13±0,05	0	2,24±1,64	194±34,04	570,33±246,55
ABY (n=3)	170±87,109	17,33±4,50	31,33±9,01	1,43±0,35	0,392±0,531	6,61±6,86	222,67±89,456	1330,67±795,29
A. PANKREATİT (n=2)	262±38,18	13±1,414	25,5±6,36	1,15±0,070	0	1,5±1,11	288±141,42	301,5±45,96
RENAL KOLİK (n=4)	313,25±96,61	17±10,33	23,25±5,58	1,10±0,21	0	1,83±0,372	234,75±56,42	534,5±249,05
SENKOP (n=2)	163,5±27,57	14±5,657	34,5±13,43	1,25±0,49	0,125±0,176	15,86±20,35	326,5±84,14	480±42,42

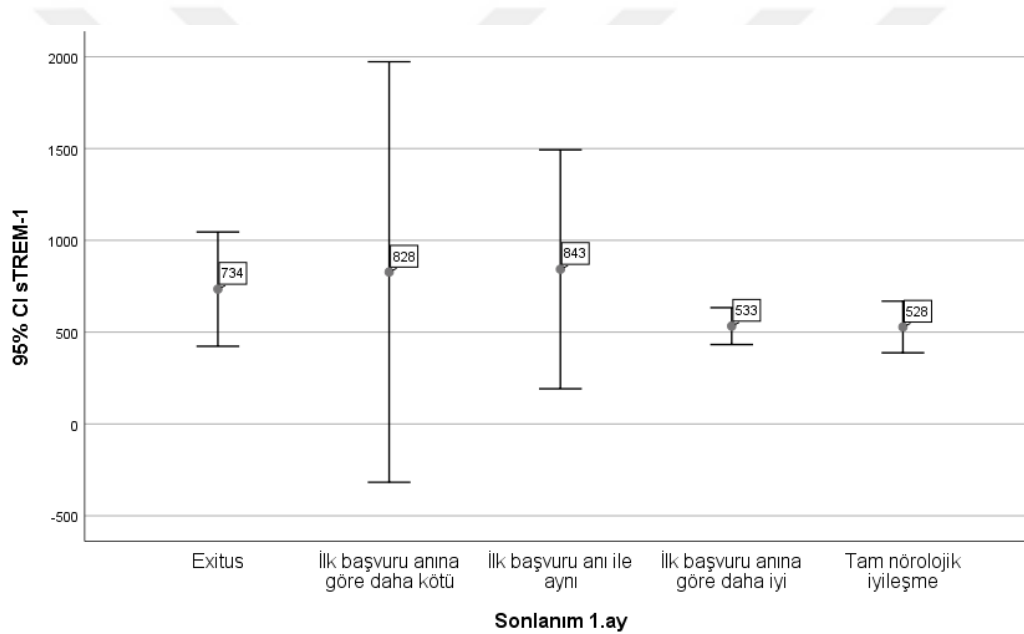
DKKY (n=6)	259,83±98,81	23,33±11,112	35,83±23,38	1,68±0,87	0,073±0,116	2,26±1,08	338,5±258,91	575,17±396,49
E. BOZUKLUĞU (n=2)	252,5±33,23	14,5±0,707	77,5±60,10	1,2±0,0	0	2,16±0,81	193,5±23,33	475,5±57,27
HEPATİT (n=2)	148,5±62,93	16,5±2,121	33,5±2,12	8,95±9,97	0,065±0,091	1,97±1,10	1141,5±1313,09	281,5±96,87
DİĞER (n=16)	300,63±129,65	18,5±16,33	26,88±3,36	1,25±0,41	0,023±0,068	1,75±0,98	284,75±128,55	655,38±582,04
<i>p</i>	<i>0,106</i>	<i>0,631</i>	<i>0,355</i>	<i>0,457</i>	<i>0,234</i>	<i>0,866</i>	<i>0,413</i>	<i>0,954</i>

Tablo 4.5 Kontrol grubu hastalarında biyokimya ölçümleri ve markerlerin karşılaştırılması

Sonlanım 1.ay	Exitus (n=13)	İlk başvuru anına göre daha kötü (n=4)	İlk başvuru anı ile aynı (n=9)	İlk başvuru anına göre daha iyi (n=30)	Tam nörolojik iyileşme (n=39)	
	Ortalama±S.Sapma					<i>p</i>
Yaş	72,69±12,51	77,75±10,14	75,0±7,64	72,97±10,66	62,67±16,03	0,148
GKS	10,38±4,48 ^{a, b}	13,75±1,89	14,56±1,01 ^a	13,40±2,67	15,0±0,83 ^b	<0,001*
Glukoz	145,15±47,77	128,25±77,28	215,22±105,55	156,73±70,29	139,23±73,98	0,076
SKB	139,23±41,82	133,5±23,36	126,33±23,36	147,2±32,33	138,74±21,49	0,368
DKB	74±18,77	73±11,518	74,11±9,26	80,20±18,28	76,26±14,43	0,870
SaO2	91,0±5,91 ^{a,b}	94,75±1,89	97,11±1,90 ^a	95,07±5,26	96,41±2,19 ^b	0,002*
CRP	61,15±84,09	45,50±84,35	31,33±49,43	32,27±62	11,72±21,72	0,887
PLT	205,85±94,26	277,75±63,57	223,33±79,38	242,93±105,09	260,51±78,44	0,282
aPT	17,38±7,47	15,0±0,81	21,56±25,35 ^a	15,33±8,01	14,97±10,90 ^a	0,049*
aPTT	30,0±9,45	27,75±3,30	40,44±30,73	30,03±12,97	33,62±20,83	0,737
INR	1,35±0,41 ^a	1,12±0,05	1,08±0,13	1,26±0,59	1,06±0,12 ^a	0,006*
TROP-I	0,108±0,303	0,140±0,280	0,065±0,103	0,043±0,150	0,072±0,31	0,341
CK-MB	7,61±15,74	4,31±5,030	2,5433±2,02	2,49±1,80	2,897±5,505	0,365
LDH	526,31±886,84	315,25±181,73	259,44±125,31	271,20±163,2	222,77±59,67	0,533

sTREM-1	734,38±515,14	827,5±719,63	842,67±846,62	533,0±268,56	528±433,91	0,403
MR Alanı	1062,77±1118,5 ^{a,b,c}	273,75±211,24 ^a	217,44±415,50 ^b	758,0±1296,44	81,87±180,41 ^c	<0,001*
Tablo 4.6 Bir aylık sonlanım durumlarına göre hastaların biyokimya ölçümleri						

Çalışma grubundaki hastalar ikinci sonlanım noktasında bir ay sonraki klinik durumlarına göre değerlendirildi. (Tablo 4.6). Yapılan karşılaştırmalarda yaş istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken GKS değerleri 5. ve 4. grupta 1. gruba göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). SKB ve DKB istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip değilken 1. gruptaki hastalarda saturasyon %90'lara kadar düşüş gösterdi ($p=0,002$). 3. grupta aPT süresi artarken 5. gruba göre istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı ($p=0,049$). 1. gruptaki hastalarda INR değeri 5. gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,006$). sTREM-1 ölçüm değerleri 4. ve 5. grupta düşük, 2. ve 3. gruptaki hastalarda yüksek bulundu (Şekil.8) ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,403$). Ex olan hastalarda difüzyon MR'da lezyon alanı büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).



Şekil 4.8 1.ay sonlanım durumuna göre sTREM-1 değerleri

Bir ay sonraki sonlanım için çalışma grubundaki hastalar ex olanlar ve yaşayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Gruplara göre hastaların biyokimya ölçümlerinin karşılaştırılması gerçekleştirildi (Tablo 4.7). Ex olan ve yaşayan hastalar arasında GKS istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Yaşayan hastalarda GKS değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Yaşayan hastalarda saturasyon ortalaması da %95 ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). aPT süresi ve INR değeri yaşayan hastalarda düşük bulundu ($p=0,030$ ve $p=0,021$ sırasıyla). MR'da gözlenen lezyon alanı ex olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). sTREM-1 değeri ex olan hastalarda 680 ortanca değerine sahipken yaşayan hastalarda 471 olarak

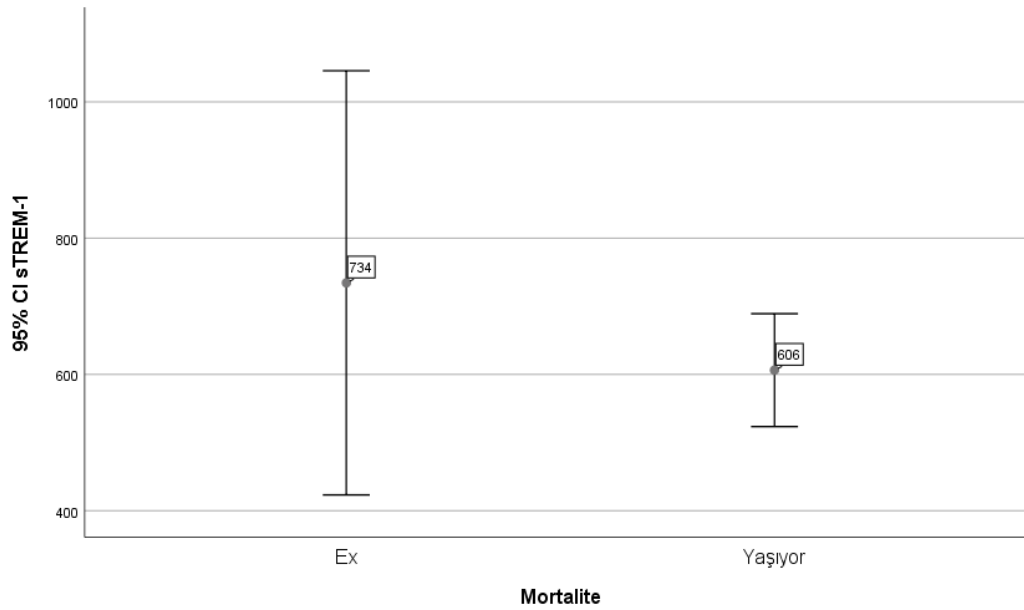
hesaplandı. Yaşayan hastalarda sTREM-1 değeri ex olanlara göre düşüktü aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu($P=0,183$) (Şekil 4.9). Mortalite durumu yaş ve cinsiyet ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı. Ayrıca, acil servise gelene kadar geçen süre ile de istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Ancak, infarkt tipi ile mortalite istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahipti ($p=0,003$). Ex olan hastalarda TACI tipi daha yüksek oranda (%38,5) görülürken yaşayan hastalarda PACI tipi infarkt daha yüksek oranda (%36,6) görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.7 Mortalite durumuna göre hastaların biyokimya ölçümleri

MORTALİTE	EX (n=13)	YAŞIYOR (n=82)	
	Ortalama±S.Sapma (Medyan; Min-Maks)		<i>p</i>
Yaş	72,69±12,51 (76;49-88)	68,52±14,26 (72;34-91)	0,204
GKS	10,38±4,48 (12;3-15)	14,30±1,83 (15;3-15)	<0,001*
Glukoz	145,15±47,77 (127;90-222)	153,44±78,839 (120,5;79-380)	0,791
SKB	139,23±41,82 (140;70-210)	140,22±26,60 (135;97-240)	0,765
DKB	74±18,77 (80;40-100)	77,30±15,38 (75;44-130)	0,840
SaO2	91±5,91 (91;79-97)	95,91±3,64 (97;71-99)	<0,001*
CRP	61,15±84,09 (7;1-277)	23,04±47,20 (5;0-314)	0,450
PLT	205,85±94,26 (202;37-344)	250,84±88,23 (241;58-578)	0,150
aPT	17,38±7,47 (15;12-40)	15,83±12,09 (13;1-89)	0,030*
aPTT	30±9,45 (29;20-48)	32,77±19,20 (28;14-120)	0,561
INR	1,35±0,41 (1,20;0,8-2,2)	1,14±10,38 (1,10;0,9-4,3)	0,021*
TROP-I	0,108±0,303 (0;0-1,10)	0,06±0,244 (0;0-1,79)	0,423
CK-MB	7,61±15,74 (2,17; 1,1-58,70)	2,78±4,10 (1,89;0,5-35,34)	0,124
LDH	526,31±886,843 (237; 132-3440)	249,02±121,34 (218;93-865)	0,123
sTREM-1	734,38±515,14 (680; 87-2026)	578,98±465,762 (471,5;24-3007)	0,183
MR	1062,77±1118,53 (1067; 12-3600)	353,48±856,87 (33;0-5236)	0,001*

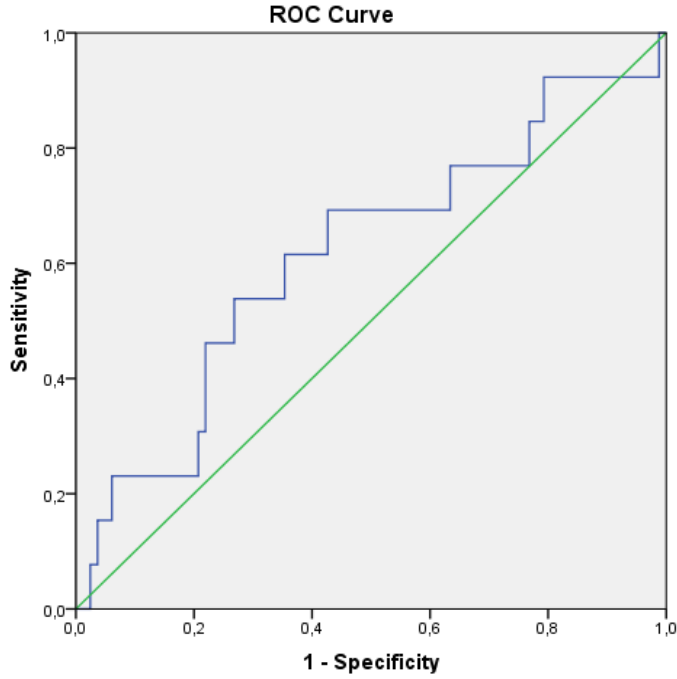
Tablo 4.8 Mortalite ile hastaların demografik bilgileri arasındaki ilişkiler

MORTALİTE		EX	YAŞIYOR	χ^2 (p)
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Erkek	6 (46,2)	94 (52,8)	0,214 (0,644)
	Kadın	7 (53,8)	84 (47,2)	
Süre	0-1 saat	1 (7,7)	8 (5,1)	0,447 (0,504)
	1-2 saat	2 (15,4)	18 (11,5)	
	2-3 saat	2 (15,4)	14 (9)	
	3-4 saat	0 (0)	15 (9,6)	
	4 ve üzeri	8 (61,5)	101 (64,7)	
İnfarkt Tipi	Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)	5 (38,5) ^a	5 (6,1) ^a	8,529 (0,003*)
	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)	5 (38,5)	30 (36,6)	
	Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)	1 (7,7) ^b	12 (14,6) ^b	
	Laküner enfarktler (LACI)	2 (15,4)	17 (20,7)	
	Geçici İskemik Atak (TİA)	0 (0)	18 (22)	



Şekil 4.9 Mortalite durumuna göre sTREM-1 değerleri

Mortalite durumuna göre sTREM-1 için ayırıcı tanı tahmin değerleri hesaplandı. Yapılan ROC analizinde AUC=0,615 bulundu (Şekil 4.10). Düşük ancak kabul edilebilir düzeyde olan eğri alanı için cut-off değeri 669 olarak hesaplandı. Buna göre elde edilen tanı oranları (%95 CI) Sensitivite=%53,8 (%43,2-63,2) Spesifisite=%73,2 (%63,9-82,1) PPV=%67,1 (%58,2-74,8) NPV=%61,3(%55,4-66,9) Accuracy=%63,6 (%56,5-70,3) olarak hesaplandı.



Şekil 4.10 Mortaliteye göre sTREM-1 ölçümlerine ait ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklar, ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Toplum sağlığı ve sosyoekonomik durum açısından ciddi bir problemdir. Yapılan araştırmalara göre dünyada ikinci mortalite nedenidir. Serebrovasküler hastalıkların önemli bir grubu olan strok ile enflamasyon parametreleri arasında ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. TREM makrofajlarda bulunan bir reseptör proteindir. Daha önce yapılan çalışmalarda enfeksiyon ve enfeksiyon dışı enflamasyonla ilişkisi bulunmuştur. sTREM-1, TREM-1'in çözünebilir formu olup TREM-1 ile antagonist olarak çalışır. Biz bu çalışmamızda serebrovasküler hastalıklardan akut iskemik strok ile sTREM-1 arasındaki olası prognostik ilişkiyi araştırdık.

Emre Kumral ve ark.'nın (212) Ege Üniversitesi Hastanesi'nde yaptığı strok epidemiyolojisi ile ilgili çalışmada 2.000 hastada ortalama yaş 62 idi ve %44,4'ü kadındı. 1.529 hastada (%77) iskemik strok (ortalama yaş 63.3 ± 12.4) saptandı. İBERİCTUS çalışmasına (200) göre hastaların ortalama yaşı $73,9 \pm 13,4$ yıl idi. Hastaların %47'sini (76.9 ± 12.8 yaş) kadınlar ve %53'ünü erkekler (71.4 ± 13.3 yaş) oluşturuyordu. Olguların yüzde sekseni 65 yaşın altındaydı. European Registers of Stroke (EROS) Investigators (201) çalışmasında 2129 hastada ortalama yaş 73 ($62-81$) ve 1088 (%51,1)'i kadındı. 2013 (%94,6) hasta hastaneye kaldırıldı. Cheryl D. Bushnell ve ark.'nın (214) yaptığı çalışmada %53,7 erkek, ortalama yaş 65 yıl olarak bulundu. Murat Sümer ve ark.'nın (215) yaptıkları çalışmada 266 hastanın 158'si erkek ve 108'i kadın, ortalama yaş 65 idi. Çalışmamızda hastaların genel yaş ortalaması $65,97 \pm 14,69$ yıl olurken medyan değeri 69 olarak bulundu. Hastaların yarısından fazlası (%52,4) erkekti. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 69 yıl olurken kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 62 yıl bulundu. Çalışma grubunda %53,7 erkek, %46,3 kadın olarak bulundu. Ex olan hasta oranı %13,47 (n=13) oldu. Çalışmamız yaş ve cinsiyet açısından literatürle uyumlu sonuçlar vermiştir.

İBERİCTUS çalışmasında (200) genel hastane içi mortalite %11'dir (314 hasta). Hastane içi ölüm oranı erkekler için %11,2 ve kadınlar için %12,1'dir ve yaşla birlikte artmıştır. European Registers of Stroke (EROS) Investigators (201) da ilk iskemik stroku takiben ortalama 30 günlük mortalite Japonya'da %17 ve İtalya'da %33 dünya genelinde %22,9 bulunmuştur. Toplumlar Ateroskleroz Riski çalışmasında (ARIC) (54) 45-64 yaş arası kişilerde 30 günlük vaka mortalitesi iskemik strok için %8 ila %12 ve hemorajik strok için %37 ila %38 idi. Rochester Epidemiyolojik Projesine göre, ilk iskemik strok sonrası

ölüm riski 7 günde %7, 30 günde %14, 1 yılda %27 ve 5 yılda %53 idi. Çalışmamızda iskemik strok olan hastalarda bir ay sonunda %17 mortalite gözlenmiştir.

Emre Kumral ve ark.'nın (212) çalışmasında iskemik strokun başlıca risk faktörleri sırasıyla hipertansiyon (%63), ardından hiperkolesterolemi (%37), diabetes mellitus (%35), iskemik kalp hastalığı (%23), atriyal fibrilasyon (%20) ve sigara (%17) idi. Razmara ALİ (202) ve ark.'nın yaptığı çalışmada 490 hastanın %72'sinde hipertansiyon vardı. Potter ve ark. (235), strok hastalarının 90 günlük mortalitesinin; strok sonrasında hipertansiyonu tedavi edilmeyen hastalarda, hipertansiyonu tedavi edilenlere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastaların %86 kadarında komorbid hastalık mevcuttu. Komorbiditeler içerisinde en yüksek oran (%53,7) ile HT'ye aitti. Sonrasında %37,9 oranı ile DM, %27,4 ile koroner hastalık, %27,4 ile serebrovasküler hastalık ve %7,4 ile malignite sıralandı.

Strok prognozunun doğru olarak tahmin edilmesi zordur. Kan biyobelirteçleri, iskemik stroktan sonra sonuç tahmini için yararlı bilgiler sağlayabilir. Strok prognozu sağkalım, nörolojik ve fonksiyonel sonuçlara göre sınıflandırılabilir.

Akut iskemik stroklu hastalarda CRP'nin prognostik değeri geniş çapta araştırılmıştır. Stewart Wiseman ve ark.'nın (203) yaptığı çalışmada CRP, laküner strokta, akut ve kronik süreçte istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Alexander J. Martin ve Christopher I. Price'in (204) yaptıkları metaanalizde CRP, iskemik strokta erken nörolojik detoryasyonu (bozulmayı) öngörmüştür. Bo Yu ve ark.'nın (207) yaptığı metaanalizde, akut iskemik strok hastalarında yüksek CRP düzeyinin, düşük CRP düzeyine kıyasla artmış tüm neden mortalite riski ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Tomasz Dziedzic (209), yüksek CRP düzeylerinin, strok sonrası artan mortalite ile ilişkisi olduğunu bulmuştur. Mojdeh Ghabaee ve ark.'nın (210) yaptığı çalışmada, ex olan hastalarda CRP ortalaması hayatta kalanlardan yaklaşık dört kat daha yüksekti. Çalışmamızda vaka grubunda enfeksiyon göstergesi olan CRP ortanca değeri 5 mg/l olurken kontrol grubunda ortanca değeri 14 mg/l bulundu. Bu durum muhtemelen kontrol grubundaki olguların heterojen olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda ayrıca CRP düzeyi ex olan hastalar ile sağkalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum çalışma grubundaki hastaların dağılımı ile ilgili olabilir. Ayrıca hastaların otuz günlük takiplerinin hastanede yapılamaması nedeniyle başka bir enfeksiyon odağı ile etkilenmeleri nedeniyle gösterilebilir.

Başvuru sırasında kardiyak troponinin belirlenmesi, akut strok hastalarında erken ölüm riski belirlenmesi açısından yardımcı olabilir. Ayham M. Alkhachroum ve ark.'nın (205) yaptığı çalışmada troponin, iskemik strok hastalarının %24,1'inde artmıştır. Troponin düzeyinin başlangıçta yüksek olması, iskemik strok hastalarında daha yüksek mortalite ve daha kötü morbidite ile ilişkilendirildi. Yu Fan ve ark. (206) 7905 akut iskemik strok hastasını içeren çalışmalarında kardiyak troponin artışı, tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin artmasıyla istatistiksel olarak anlamlıydı. Karl Georg Haeusler ve ark. (208) yaptığı TRELAS çalışmasında, yüksek troponinli strok hastalarının yaklaşık %25'inde, acil müdahale sağlayan koroner anjiyografi tarafından tespit edilen bir lezyonunun bulunmadığını ve tüm hastaların yaklaşık %50'sinde obstrüktif koroner arter bulunmadığını ortaya kondu. Jacob Van Houten ve ark. (216) 1226 hasta ile yaptıkları çalışmada troponin I seviyesinin akut iskemik strok nedeniyle artabileceği, ancak nadiren 2 ng / mL'nin üzerine çıktığını gösterdi. Çalışmamızda, troponin değerleri açısından çalışma grubu ile kontrol grubunda arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca çalışma grubu içerisinde ex olanlar ve sağkalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedenleri olarak troponin yüksekliğinin zamana göre değişimi, olgularımızın acil servise başvuru sürelerinin farklılığı ve olgulardan farklı zamanlarda kan örneklerinin alınmış olması sayılabilir.

Stroklı hastalarda CK-MB düzeyleri yükselir. Bu hastalarda EKG değişiklikleri de gözlenir. CK-MB'nin yükselmesi ve EKG değişiklikleri mutlaka akut koroner hasarı göstermez. Bogarapu Kiranmayi ve ark.'nın (217) yaptığı çalışmada, 50 akut iskemik strok vakası ve 50 kontrol hastasından elde edilen sonuçlara göre akut iskemik stroklı hastaların kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek CK-MB düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda CK-MB'nin çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Ayrıca çalışma grubundaki ex olanlarda ve sağkalanlarda da CK-MB açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu muhtemelen kontrol grubundaki olgu heterojenitesi ve çalışma grubundaki nöron hasarı derecesi ile ilgili olabilir.

Weimin Wei ve ark.'nın (213) strok hastalarıyla ilgili olarak yaptığı çalışmada strok geçirmiş 530 hastada farklı TOAST alt tipleri arasında 90 günlük mortalite de önemli farklılıklar gözlenmiştir. Alt tipler arasında en yüksek 90 günlük mortalite küçük arter hastalığı için %28,57, strokun diğer nedenleri ve büyük arter hastalığı için sırasıyla %12,5 ve %10,21 idi. Strok için en düşük mortalite kardiyemboli hastalarında gözlendi (%0.51).

Rochester Epidemiyolojik Projesinde her bir iskemik strok tipinden sonraki 5 yıllık mortalite şöyleydi: stenozlu büyük arter servikal veya intrakraniyal ateroskleroz, %32,2; kardiyembolizm, %80,4; laküner enfarktüs, %35,1; ve belirsiz neden enfarktüsü, %48,6 idi. Giovanni Fattore ve ark.'nın (211) yaptığı çalışmaya göre 12 aylık mortalite PACI 31.8%, TACI 45.5%, POCI 9.1%, LACI 13.6% olarak değerlendirildi. Çalışmamızda infarkt tipi ile mortalite anlamlı ilişkiye sahipti. İnfarkt tipleri incelenirken BAMFORD sınıflaması kullanılmıştır. Ex olan hastalarda TACI tipi istatistiksel olarak yüksek oranda (%38,5) görülürken yaşayan hastalarda PACI tipi infarkt istatistiksel olarak yüksek oranda (%35,6) görüldü. Çalışmamızın verileri ile literatür bilgileri benzer değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalar tarafından doldurulan bilgi formuna göre acil servise geliş şikayetleri konuşma bozukluğu (%50,5) ve kas gücü defisiti (%45,3) şeklinde sıralandı. Çalışma grubunda Glasgow Koma Skala puanı anlamlı düzeyde düşük bulundu. İyileşenlerin oranı %41,1, daha iyiye gidenlerin oranı %31,6, durumu stabil olanların oranı %9,5 ve durumu kötüye gidenlerin oranı %4,2 oldu. Kumral ve ark. (212), yaptıkları çalışmada başvuru sırasında hastalarda %57'si tam bilinç açıklığı ve sırasıyla %22, 8, 10 ve 3'te stupor, yarı koma ve koma ile konfüzyon gözledi. Tüm hastaların %13'ünde klasik laküner sendromlar vardı; %10'unda saf motor strok vardı (216 hasta). Hastaların %1'inde saf duyu felci (22 hasta), ataksik hemiparezi (18 hasta), dizartri ve sakar el (5 hasta) mevcuttu. Genel olarak hastaların %10'unda motor + duyu + görme alanı tutulumu, %19'unda görme alanı kusuru olmadan motor + duyu tutulumu gözlendi. Hastaların yüzde sekseninde motor eksikliği, %37'sinde duysal eksiklik vardı. Hastaların %22,5'inde konuşma bozuklukları bulundu. Taburculukta hayatta kalan iskemik stroklu hastaların %39'unda sekel vardı.

Alexander J. Martin ve Christopher I. Price in (204) yaptıkları metaanalizde aPTT, faktör VIIc ve VIII (c), protrombin zamanı mortalite açısından anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda aPTT ise çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta grubu içinde ex olanlar ve sağkalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. aPT çalışma grubu hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışma grubu içinde ise ex olanlarla sağkalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunun sebebi hasta gruplarının kullandığı ilaçlar gibi pek çok dış faktör olabilir.

J. Du ve ark.'nın (218) yaptığı çalışmada yüksek platelet sayısının iskemik strok riskini artırdığı ancak hemorajik strok riskini azalttığı gösterildi. Bununla birlikte, platelet sayısının her iki strokun prognozu ile anlamlı bir ilişkisi saptanamadı. Çalışmamızda da platelet düzeyleri açısından çalışma grubu hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışma grubu içinde ex olanlar ile sağkalanlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda LDH düzeyleri açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışma grubu içinde ex olanlar ile sağkalanlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Yair Lampl ve ark. (219) iskemik strok hastalarında geçici iskemik atak hastalarına ve kontrollere göre daha yüksek LDH seviyesi buldu. Çalışmamızda LDH seviyeleri normalin üst sınırındaydı bu literatür ile uyumluydu ancak LDH ın iskemik strok ve mortalite arasındaki ilişkisi açısından daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kai Wang ve ark.' (221) sTREM-1'i majör kardiyak yan etki ve troponin ile kıyasladıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulmuşlardır. Çalışmamızda kardiyak markerler ile sTREM-1 arasında genelde pozitif yönlü ve düşük düzeyde anlamlı ilişkiler gözlemlendi. sTREM-1 ile Troponin-I (%28,5), CK-MB (%25,8) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu.

Kronik böbrek hastalığı (237), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (236), enflamatuar bağırsak hastalığı (238), ateroskleroz (238) ve bazı bulaşıcı olmayan hastalıklarda (239) ve hepatoselüler karsinom (240) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (220) gibi malign karsinomlarda da sTREM-1 artışı vardır ancak bu yapılan çalışmalar sınırlı sayıda ve kesinlik kazanmamıştır. Çalışmamızdaki kontrol grubundaki hastalıklar ile sTREM-1 arasındaki ilişki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar vermiştir.

CRP'nin enflamasyon durumunda IL-6 aktivasyonu ile karaciğerden salgılandığı bilinmektedir. sTREM-1 de IL-6'yı yükselttiğini biliyoruz. Çalışmamızda ise sTREM-1 ile CRP arasında istatistiksel olarak %35,2 ($p < 0,001$) düzeyinde bir ilişki saptanmıştır.

LPS ve diğer patojenler, TREM-1'i uyarır ve sTREM-1'in salınmasını indükler. sTREM-1, enfeksiyonu olan hastalardan alınan sıvılarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (115, 222, 113, 117). Ayrıca ventilatör ilişkili pnömoni hastalıklarında sTREM-1 düzeylerinde artış gözlemlenmiştir (116). Diğer çalışmalar, sepsis hastalarında plazmada sTREM-1'in artışı göstermektedir (117). Son zamanlarda bildirilen sonuçlar, sTREM-

l'in, nozokomiyal sepsis tanısı için yararlı bir belirteç olduğunu göstermektedir (99). İn vivo TREM-1 aktivitesinin endotoksik fareleri ölümden koruduğunu gösterilmiştir (194, 234). Yapılan çalışmalar, enfektif hastalıkların seyrinde sTREM-1'in önemli bir rolü olduğunu, özellikle sepsis ve pnömoni sırasında güvenilir bir enfeksiyon belirtici olduğunu ve TREM-1'in doğuştan gelen enflamatuar yanıtta genel bir rol oynadığını göstermektedir (118, 119, 222). İskemik strokta da enflamatuar cevabın önemli bir rol oynadığını Pengfei Xu ve ark.'nın (233) yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda enfeksiyon ve enflamatuar durumlarda arttığını bildiğimiz sTREM-1 ile iskemik strok arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda sTREM-1 değerleri çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak her iki grupta da sTREM-1 düzeyleri anlamlı derece yüksekti. Bu durumun kontrol grubunun heterojen dağılımıyla alakalı olabileceğine, sTREM-1'in henüz hangi klinik durumlarda arttığını net olarak ortaya konmamış olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Pengfei Xu ve ark.'nın (233) yaptıkları çalışmada, TREM-1'in stroktan 6 saat sonra bariz bir şekilde arttığı, reperfüzyondan 3 gün sonra zirve yaptığı ve kademeli olarak azaldığı ayrıca TREM-1 blokajının strok uygulanan farelerde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak iskemik stroku takiben hipokampusta hücre proliferasyonu ve sinaptik plastisiteyi teşvik ederek uzun vadede nörodavranışsal aktiviteyi düzelttiği öngörülmüştür. Qingkun Liu ve ark.' (163) yaptığı çalışmada farelerde deneysel stroktan 4,5 saat sonra kan ve dalakta, ikinci günde ise iskemik yarım kürede TREM-1 seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda sTREM-1 ölçüm değerleri tam nörolojik iyileşme gösteren hastalar ile başvuru anına göre iyileşen hastalarda düşük seyrederken kötüye doğru giden veya başvuru anına göre stabilitesini koruyan hastalarda daha yüksek bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. sTREM-1 değeri ex olan hastalarda 680 ortanca değerine sahipken yaşayan hastalarda 471 olarak hesaplandı aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu. Yukarıda belirtilen iki çalışmada da TREM-1/sTREM-1 değerlerinin yüksekliği mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da çalışma grubunda mortalite ile istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın kısıtlılığı; örneklem azlığı, tek merkezli olması, kontrol grubundaki hastaların komorbiditelerinin olması ve seri sTREM-1 ölçümleri için maddi kısıtlılık olarak gösterilebilir.

Çalışma grubuyla kontrol grubu arasında sTREM-1 açısından anlamlı fark olmamasının nedeni olarak kontrol grubunun oluşturulması ile alakalı olduğunu düşünüyoruz. İlerideki çalışmalarda bu husus göz önüne alınacağını umuyoruz

Serebrovasküler hastalıklar, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam etmekte ve ciddi sosyal ve ekonomik sorunlara yol açmaktadır. Literatür çalışmaları daha çok sTREM-1 ve sepsis arasındaki ilişkiyi incelese de sTREM-1 ve ateroskleroz arasında da yapılan çalışmalar dikkate alındığında, sTREM-1 ve strok arasında bir bağlantı kurulabileceği açıktır. Serebrovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditesini erken tahmin etmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda akut iskemik stok ile sTREM-1'in mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir ilişkisi saptanmıştır. Bu açıdan akut strok hastalarının prognoz takibinde sTREM-1'in kullanılabileceğini düşünüyoruz ancak daha fazla çalışma ile bu konuda daha net veriler elde edilebileceğini düşünüyoruz.

6.KAYNAKÇA

- 1) Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., ... & AlMazroa, M. A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2095-2128.
- 2) <http://www.itfnoroloji.org/svh/stroktedavi.htm>
- 3) Çoban, O. (2004). Beyin arter hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Öge AE. *Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul*, 193-197.
- 4) Kumral, E. (2002). Balkır K. Strok epidemiyolojisi. Balkan S, edidörler. *Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara*.
- 5) Sacco PL. *Vascular diseases. Merrit, Rowland LP (ed). Merrit's Neurology. 10. Baskı, Hagerstown: Williams&Wilkins, 2000: 177-185.*
- 6) Bakanlığı, S., & Kırdar, L. İlk İnme Sonrası Saptanan Risk Faktörlerinin Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkisi.
- 7) Ođul E. *Beyin Arter Hastalıkları. Klinik Nöroloji. 1. Baskı, İstanbul: Motif Basım, 2002: 1-28.*
- 8) Kumral K, Kumral E. *Santral Sinir Sisteminin Arteryel Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1993: 4-446*
- 9) Ođul E. *Temel ve Klinik Nöroloji,3. Baskı. 2002; 1: 1-27*
- 10) Donnan GA, Fisher M, Madeod M, Davis SM. *Strok [Seminer]. Lancet, 2008, 371: 1612-23).*
- 11) Rosamond, W. D., Folsom, A. R., Chambless, L. E., Wang, C. H., McGovern, P. G., Howard, G., ... &Shahar, E. (1999). Stroke incidence and survival among middle-age adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*, 30(4), 736-743.
- 12) sheet No, F. (2011). 310: The top ten causes of death. Geneva: World HealthOrganization.
- 13) Seshadri, S., Beiser, A., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., Au, R., Kannel, W. B., &Wolf, P. A. (2006). Thelifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*, 37(2), 345-350.
- 14) Truelsen, T., Piechowski-Józwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J., &Boysen, G. (2006). Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Europeanjournal of neurology*, 13(6), 581-598.
- 15) Di Carlo, A. (2009). Human and economic burden of stroke.

- 16)** Whisnant, J. P., Basford, J. R., Bernstein, E. F., Cooper, E. S., Dyken, M. L., Easton, J. D., ... & Price, T. R. (1990). Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, 21(4), 637-676.
- 17)** Adams Jr, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh 3rd, E. E. (1993). 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*, 24(1), 35-41.
- 18)** Smith, S. C., Allen, J., Blair, S. N., Bonow, R. O., Brass, L. M., Fonarow, G. C., ... & Mosca, L. (2006). AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(10), 2130-2139.
- 19)** Özdemir, G., Özkan, S., Uzuner, N., Özdemir, Ö., & Gücüyener, D. (2000). Türkiye'de beyin arter hastalıkları için majör risk faktörleri. *Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Arter Hastalıkları Dergisi*, 6(2), 31-5.
- 20)** Utku, U. (2002). Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar*, 2, 57-72.
- 21)** Caplan, L. R. (1993). Terms describing brain ischemia by tempo are no longer useful: a polemic (with apologies to Shakespeare). *Surgical neurology*, 40(2), 91-95.
- 22)** Caplan, L. R. (1988). TIAs: We need to return to the question, 'What is wrong with Mr. Jones?'.
- 23)** Balkan S. *Serebro Vasküler Hastalıklar*. Güneş Kitabevi Yayınları 2005.)
- 24)** Weinberger J. *Contemporary Diagnosis and Management of Stroke*, 2. Baskı, Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co, 2002: 6-10.
- 25)** Adams RD, Victor M, Ropper AH (eds). *Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease 6 th Edition*, McGraw Hill Co, 1997: 777-873.
- 26)** Caplan, L. R. (1989). Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and under used concept. *Neurology*, 39(9), 1246-1246.
- 27)** Majid, A., Zemke, D., & Kassab, M. (2013). Pathophysiology of ischemic stroke. *UpToDate*.
- 28)** Harmsen, P., Lappas, G., Rosengren, A., & Wilhelmsen, L. (2006). Long-term risk factors for stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke*, 37(7), 1663-1667.
- 29)** Hankey, G. J. (2006). Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential?. *Stroke*, 37(8), 2181-2188.

- 30)** Grysiewicz, R. A., Thomas, K., & Pandey, D. K. (2008). Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurologic Clinics*, 26(4), 871-895.
- 31)** O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., ... & Lopez-Jaramillo, P. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*, 388(10046), 761-775.
- 32)** Jerrard-Dunne, P., Cloud, G., Hassan, A., & Markus, H. S. (2003). Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke*, 34(6), 1364-1369.
- 33)** Jood, K., Ladenvall, C., Rosengren, A., Blomstrand, C., & Jern, C. (2005). Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. *Stroke*, 36(7), 1383-1387.
- 34)** Meschia, J. F., Worrall, B. B., & Rich, S. S. (2011). Genetic susceptibility to ischemic stroke. *Nature Reviews Neurology*, 7(7), 369.
- 35)** Howard, V. J. (2013). Reasons underlying racial differences in stroke incidence and mortality. *Stroke*, 44(6_suppl_1), S126-S128.
- 36)** Persky, R. W., Turtzo, L. C., & McCullough, L. D. (2010). Stroke in women: disparities and outcomes. *Current cardiology reports*, 12(1), 6-13.
- 37)** Bushnell, C., McCullough, L. D., Awad, I. A., Chireau, M. V., Fedder, W. N., Furie, K. L., ... & Reeves, M. J. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(5), 1545-1588.
- 38)** Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Kannel, W. B. (1991). Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*, 22(3), 312-318.
- 39)** Prospective Studies Collaboration. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360(9349), 1903-1913.
- 40)** Rapsomaniki, E., Timmis, A., George, J., Pujades-Rodriguez, M., Shah, A. D., Denaxas, S., ... & Williams, B. (2014). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: life time risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *The Lancet*, 383(9932), 1899-1911.
- 41)** Vermeer, S. E., Longstreth Jr, W. T., & Koudstaal, P. J. (2007). Silent brain infarcts: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 6(7), 611-619.
- 42)** Prabhakaran, S., Wright, C. B., Yoshita, M., Delapaz, R., Brown, T., DeCarli, C., & Sacco, R. L. (2008). Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 70(6), 425-430.

43) Das, R. R., Seshadri, S., Beiser, A. S., Kelly-Hayes, M., Au, R., Himali, J. J., ... & Yoshita, M. (2008). Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham off spring study. *Stroke*, 39(11), 2929-2935.

44) Ockene, I. S., & Miller, N. H. (1997). Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 96(9), 3243-3247.

45) Wilson, P. W., Hoeg, J. M., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Belanger, A. M., Poehlmann, H., ... & Wolf, P. A. (1997). Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*, 337(8), 516-522.

46) Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., ... & Johnston, S. C. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7), 2160-2236.

47) Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Li, Y., Arnold, S. E., Wang, Z., & Bennett, D. A. (2006). Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology*, 67(11), 1960-1965.

48) Tuttolomondo, A., Pinto, A., DiRaimondo, D., & Licata, G. (2007). Prospective Study of Type 1 and Type 2 Diabetes and Risk of Stroke Subtypes: the Nurses' Health Study: Response to Janghorbani et al. *Diabetescare*, 30(11), e114-e114.

49) Emerging Risk Factors Collaboration. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, 375(9733), 2215-2222.

50) Luitse, M. J., Biessels, G. J., Rutten, G. E., & Kappelle, L. J. (2012). Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*, 11(3), 261-271.

51) Peters, S. A., Huxley, R. R., & Woodward, M. (2014). Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *The Lancet*, 383(9933), 1973-1980.

52) Nesto, R. W., Nathan, D. M., & Downey, B. C. (2014). Prevalence of and risk factors for coronary heart disease in diabetes mellitus.

53) Vermeer, S. E., Sandee, W., Algra, A., Koudstaal, P. J., Kappelle, L. J., & Dippel, D. W. (2006). Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke*, 37(6), 1413-1417.

54) Vitelli, L. L., Shahar, E., Heiss, G., McGovern, P. G., Brancati, F. L., Eckfeldt, J. H., ... & Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. (1997). Glycosylated hemoglobin level and carotid intimal-medial thickening in nondiabetic

individuals: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*, 20(9), 1454-1458.

55) Jørgensen, L., Jenssen, T., Joakimsen, O., Heuch, I., Ingebretsen, O. C., & Jacobsen, B. K. (2004). Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromsø study. *Circulation*, 110(4), 466-470.

56) Yaghi, S., & Elkind, M. S. (2015). Lipids and cerebrovascular disease: research and practice. *Stroke*, 46(11), 3322-3328.

57) Amarenco, P. (2005). Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox?

58) Tirschwell, D. L., Smith, N. L., Heckbert, S. R., Lemaitre, R. N., Longstreth, W. T., & Psaty, B. M. (2004). Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*, 63(10), 1868-1875.

59) Lindenstrom, E., Boysen, G., & Nyboe, J. (1994). Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *Bmj*, 309(6946), 11-15.

60) Freiberg, J. J., Tybjaerg-Hansen, A., Jensen, J. S., & Nordestgaard, B. G. (2008). Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *Jama*, 300(18), 2142-2152.

61) Bansal, S., Buring, J. E., Rifai, N., Mora, S., Sacks, F. M., & Ridker, P. M. (2007). Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *Jama*, 298(3), 309-316.

62) Chomistek, A. K., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Lu, B., Sands-Lincoln, M., Going, S. B., ... & Johnson, K. C. (2013). Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(23), 2346-2354.

63) Gillum, R. F., Mussolino, M. E., & Ingram, D. D. (1996). Physical activity and stroke incidence in women and men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American journal of epidemiology*, 143(9), 860-869.

64) Hart, R. G., Benavente, O., McBride, R., & Pearce, L. A. (1999). Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 131(7), 492-501.

65) Manning, W. J., & Hart, R. G. (2010). Stroke in patients with atrial fibrillation. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. Retrieved January.

66) Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. (2007). Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*, 69(6), 546-554.

67) Cairns, J. A., &Connolly, S. J. (1991). Nonrheumatic atrial fibrillation. Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation*, 84(2), 469-481.

68) Manning, W. J., Singer, D. E., &Kasner, S. E. (2017). Atrial fibrillation: Risk of embolization. *UpToDate*. Published May, 23.

69) Barnett, H. J., Gunton, R. W., Eliasziw, M., Fleming, L., Sharpe, B., Gates, P., &Meldrum, H. (2000). Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *Jama*, 283(11), 1429-1436.

70) Bang, O. Y., Ovbiagele, B., & Kim, J. S. (2015). Nontraditional risk factors for ischemic stroke: an update. *Stroke*, 46(12), 3571-3578.

71) Sabeti, S., Exner, M., Mlekusch, W., Amighi, J., Quehenberger, P., Rumpold, H., ... &Schillinger, M. (2005). Prognostic impact of fibrinogen in carotid atherosclerosis: nonspecific indicator of inflammation or independent predictor of disease progression? *Stroke*, 36(7), 1400-1404.

72) Eikelboom, J. W., Hankey, G. J., Anand, S. S., Lofthouse, E., Staples, N., & Baker, R. I. (2000). Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large-and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*, 31(5), 1069-1075.

73) Iso, H., Moriyama, Y., Sato, S., Kitamura, A., Tanigawa, T., Yamagishi, K., ... &Shimamoto, T. (2004). Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. *Circulation*, 109(22), 2766-2772.

74) Emerging Risk Factors Collaboration. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *TheLancet*, 375(9709), 132-140.

75) Di Napoli, M., Schwaninger, M., Cappelli, R., Ceccarelli, E., Di Gianfilippo, G., Donati, C., ... &Muir, K. W. (2005). Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke*, 36(6), 1316-1329.

76) Grau, A. J., Boddy, A. W., Dukovic, D. A., Buggle, F., Lichy, C., Brandt, T., &Hacke, W. (2004). Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*, 35(5), 1147-1152.

77) Elkind, M. S. V., Sciacca, R. R., Boden-Albala, B., Rundek, T., Paik, M. C., &Sacco, R. L. (2005). Relative elevation in baseline leukocyte count predicts first cerebral infarction. *Neurology*, 64(12), 2121-2125.

78) Furie, K. L., &Rost, N. S. (2016). Overview of secondary prevention of ischemic stroke. series online.

79) Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... & Jauch, E. C. (2018). 2018 guidelines for the early management of

patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *stroke*, 49(3), e46-e99.

80) Molina, C. A., & Saver, J. L. (2005). Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke*, 36(10), 2311-2320.

81) Oliveira-Filho, J., & WJ, K. (2010). Neuroimaging of acute ischemic stroke. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. Retrieved January.

82) Zerna, C., Thomalla, G., Campbell, B. C., Rha, J. H., & Hill, M. D. (2018). Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *The Lancet*, 392(10154), 1247-1256.

83) Schellinger, P. D., Bryan, R. N., Caplan, L. R., Detre, J. A., Edelman, R. R., Jaigobin, C., ... & Warach, S. (2010). Evidence-based guideline: the role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 75(2), 177-185.

84) Wintermark, M., Sanelli, P. C., Albers, G. W., Bello, J., Derdeyn, C., Hets, S. W., ... & Rowley, H. (2013). Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of Neuro Interventional Surgery. *American Journal of Neuroradiology*, 34(11), E117-E127.

85) Roldan-Valadez, E., & Lopez-Mejia, M. (2014). Current concepts on magnetic resonance imaging (MRI) perfusion-diffusion assessment in acute ischaemic stroke: a review & an update for the clinicians. *The Indian journal of medical research*, 140(6), 717.

86) Hsu, C. C. T., Kwan, G. N. C., Hapugoda, S., Craigie, M., Watkins, T. W., & Haacke, E. M. (2017). Susceptibility weighted imaging in acute cerebral ischemia: review of emerging technical concepts and clinical applications. *The neuroradiology journal*, 30(2), 109-119.

87) Hirai, T., Korogi, Y., Ono, K., Nagano, M., Maruoka, K., Uemura, S., & Takahashi, M. (2002). Prospective evaluation of suspected stenocclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *American Journal of Neuroradiology*, 23(1), 93-101.

88) Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams Jr, H. P., Bruno, A., Connors, J. J., Demaerschalk, B. M., ... & Scott, P. A. (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(3), 870-947.

89) Kidwell, C. S., Jahan, R., Gornbein, J., Alger, J. R., Nenov, V., Ajani, Z., ... & Yoo, A. J. (2013). A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 368(10), 914-923.

- 90)** Bouchon, A., Dietrich, J., & Colonna, M. (2000). Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *The Journal of Immunology*, 164(10), 4991-4995.
- 91)** Bouchon, A., Hernández-Munain, C., Cella, M., & Colonna, M. (2001). A DAP12-mediated pathway regulates expression of CC chemokine receptor 7 and maturation of human dendritic cells. *The Journal of experimental medicine*, 194(8), 1111-1122.
- 92)** Bouchon, A., Facchetti, F., Weigand, M. A., & Colonna, M. (2001). TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*, 410(6832), 1103-1107.
- 93)** Allcock, R. J., Barrow, A. D., Forbes, S., Beck, S., & Trowsdale, J. (2003). The human TREM gene cluster at 6p21. 1 encodes both activating and inhibitory single IgV domain receptors and includes NKp44. *European journal of immunology*, 33(2), 567-577.
- 94)** Ferat-Osorio, E., Esquivel-Callejas, N., Wong-Baeza, I., Aduna-Vicente, R., Arriaga-Pizano, L., Sánchez-Fernández, P., ... & Isibasi, A. (2008). The increased expression of TREM-1 on monocytes is associated with infectious and noninfectious inflammatory processes. *Journal of Surgical Research*, 150(1), 110-117.
- 95)** González-Roldán, N., Ferat-Osorio, E., Aduna-Vicente, R., Wong-Baeza, I., Esquivel-Callejas, N., Astudillo-de la Vega, H., ... & Isibasi, A. (2005). Expression of triggering receptor on myeloid cell 1 and histocompatibility complex molecules in sepsis and major abdominal surgery. *World journal of gastroenterology*, 11(47), 7473.
- 96)** Wang, D. Y., Qin, R. Y., Liu, Z. R., Gupta, M. K., & Chang, Q. (2004). Expression of TREM-1 mRNA in acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 10(18), 2744.
- 97)** Gibot, S., Massin, F., Le Renard, P., Béné, M. C., Faure, G. C., Bollaert, P. E., & Levy, B. (2005). Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: expression patterns in murine sepsis. *Critical care medicine*, 33(8), 1787-1793.
- 98)** Gibot, S., Cravoisy, A., Levy, B., Bene, M. C., Faure, G., & Bollaert, P. E. (2004). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 350(5), 451-458.
- 99)** Gibot, S., Cravoisy, A., Dupays, R., Barraud, D., Nace, L., Levy, B., & Bollaert, P. E. (2007). Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 39(6-7), 604-608.
- 100)** Weber, B., Schuster, S., Zysset, D., Rihs, S., Dickgreber, N., Schürch, C., ... & Gurzeler, U. (2014). TREM-1 deficiency can attenuate disease severity without affecting pathogen clearance. *PLoS pathogens*, 10(1).

101) Colonna, M., & Facchetti, F. (2003). TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *The Journal of infectious diseases*, 187(Supplement_2), S397-S401.

102) Raghavan, M., & Bjorkman, P. J. (1996). Fc receptors and their interactions with immunoglobulins. *Annual review of cell and developmental biology*, 12(1), 181-220.

103) Jackson, D. G., Hart, D. N., Starling, G., & Bell, J. I. (1992). Molecular cloning of a novel member of the immunoglobulin gene superfamily homologous to the polymeric immunoglobulin receptor. *European journal of immunology*, 22(5), 1157-1163.

104) Cantoni, C., Bottino, C., Vitale, M., Pessino, A., Augugliaro, R., Malaspina, A., ... & Biassoni, R. (1999). NKp44, a triggering receptor involved in tumor cell lysis by activated human natural killer cells, is a novel member of the immunoglobulin superfamily. *The Journal of experimental medicine*, 189(5), 787-796.

105) Bleharski, J. R., Kiessler, V., Buonsanti, C., Sieling, P. A., Stenger, S., Colonna, M., & Modlin, R. L. (2003). A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *The Journal of Immunology*, 170(7), 3812-3818.

106) Knapp, S., Gibot, S., De Vos, A., Versteeg, H. H., Colonna, M., & Van Der Poll, T. (2004). Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *The Journal of Immunology*, 173(12), 7131-7134.

107) Palazzo, S. J., Simpson, T., & Schnapp, L. M. (2012). Triggering receptor expressed on myeloid cells type 1 as a potential therapeutic target in sepsis. *Dimensions of critical care nursing: DCCN*, 31(1), 1.

108) Tamaro, A., Derive, M., Gibot, S., Leemans, J. C., Florquin, S., & Dessing, M. C. (2017). TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacology & therapeutics*, 177, 81-95.

109) Turnbull, I. R., Gilfillan, S., Cella, M., Aoshi, T., Miller, M., Piccio, L., ... & Colonna, M. (2006). Cutting edge: TREM-2 attenuates macrophage activation. *The Journal of Immunology*, 177(6), 3520-3524.

110) Washington, A. V., Quigley, L., & McVicar, D. W. (2002). Initial characterization of TREM-like transcript (TLT)-1: a putative inhibitory receptor within the TREM cluster. *Blood*, 100(10), 3822-3824.

111) Yuan, Z., Syed, M. A., Panchal, D., Joo, M., Colonna, M., Brantly, M., & Sadikot, R. T. (2014). Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1)-mediated Bcl-2 induction prolongs macrophage survival. *Journal of Biological Chemistry*, 289(21), 15118-15129.

112) Haselmayer, P., Grosse-Hovest, L., von Landenberg, P., Schild, H., & Radsak, M. P. (2007). TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood*, *The Journal of the American Society of Hematology*, 110(3), 1029-1035.

- 113)** Gibot, S., Cravoisy, A., Kolopp-Sarda, M. N., Béné, M. C., Faure, G., Bollaert, P. E., & Levy, B. (2005). Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Critical care medicine*, 33(4), 792-796.
- 114)** Gibot, S., Kolopp-Sarda, M. N., Béné, M. C., Bollaert, P. E., Lozniewski, A., Mory, F., ... & Faure, G. C. (2004). A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *The Journal of experimental medicine*, 200(11), 1419-1426.
- 115)** Determann, R. M., Millo, J. L., Gibot, S., Korevaar, J. C., Vroom, M. B., van der Poll, T., ... & Schultz, M. J. (2005). Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*, 31(11), 1495-1500.
- 116)** Horonenko, G., Hoyt, J. C., Robbins, R. A., Singarajah, C. U., Umar, A., Pattengill, J., & Hayden, J. M. (2007). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest*, 132(1), 58-63.
- 117)** Gibot, S., & Cravoisy, A. (2004). Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clinical medicine & research*, 2(3), 181-187.
- 118)** Liu, C. L., Hsieh, W. Y., Wu, C. L., Kuo, H. T., & Lu, Y. T. (2007). Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: a marker of inflammatory disease. *Respiratory medicine*, 101(5), 903-909..
- 119)** How, C. K., Chern, C. H., Wu, M. F., Wang, L. M., Huang, C. I., Lee, C. H., & Hsieh, S. L. (2009). Expression of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 mRNA in a heterogeneous infected population. *International journal of clinical practice*, 63(1), 126-133.
- 120)** Phua, J., Koay, E. S. C., Zhang, D., Tai, L. K., Boo, X. L., Lim, K. C., & Lim, T. K. (2006). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *European Respiratory Journal*, 28(4), 695-702.
- 121)** Schenk, M., Bouchon, A., Birrer, S., Colonna, M., & Mueller, C. (2005). Macrophages expressing triggering receptor expressed on myeloid cells-1 are under represented in the human intestine. *The Journal of Immunology*, 174(1), 517-524.
- 122)** Koussoulas, V., Vassiliou, S., Demonakou, M., Tassias, G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Mouktaroudi, M., ... & Barbatzas, C. (2006). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1): a new mediator involved in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 18(4), 375-379.
- 123)** Barrow, A. D., Astoul, E., Floto, A., Brooke, G., Relou, I. A., Jennings, N. S., ... & Trowsdale, J. (2004). Cutting edge: TREM-like transcript-1, a platelet immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif encoding costimulatory immunoreceptor

that enhances, rather than inhibits, calcium signaling via SHP-2. *The Journal of Immunology*, 172(10), 5838-5842.

124) Chen, L. C., Laskin, J. D., Gordon, M. K., & Laskin, D. L. (2008). Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia. *Experimental and molecular pathology*, 84(2), 145-155.

125) Rigo, I., McMahon, L., Dhawan, P., Christakos, S., Yim, S., Ryan, L. K., & Diamond, G. (2012). Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) in airway epithelial cells by 1, 25 (OH) 2 vitamin D3. *Innate immunity*, 18(2), 250-257.

126) Schmausser, B., Endrich, S., Beier, D., Moran, A. P., Burek, C. J., Rosenwald, A., ... & Eck, M. (2008). Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) expression on gastric epithelium: implication for a role of TREM-1 in helicobacter pylori infection. *Clinical & Experimental Immunology*, 152(1), 88-94.

127) Aoki, N., Kimura, S., & Xing, Z. (2003). Role of DAP12 in innate and adaptive immune responses. *Current pharmaceutical design*, 9(1), 7-10.

128) Gómez-Piña, V., Soares-Schanoski, A., Rodríguez-Rojas, A., del Fresno, C., García, F., Vallejo-Cremades, M. T., ... & López-Collazo, E. (2007). Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *The Journal of Immunology*, 179(6), 4065-4073.

129) Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature reviews immunology*, 4(7), 499-511.

130) Meylan, E., Tschopp, J., & Karin, M. (2006). Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature*, 442(7098), 39-44.

131) Jedynek, M., Siemiatkowski, A., Mroczko, B., Groblewska, M., Milewski, R., & Szmitkowski, M. (2018). Soluble TREM-1 serum level can early predict mortality of patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 66(4), 299-306.

132) Ornatowska, M., Azim, A. C., Wang, X., Christman, J. W., Xiao, L., Joo, M., & Sadikot, R. T. (2007). Functional genomics of silencing TREM-1 on TLR4 signaling in macrophages. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 293(6), L1377-L1384.

133) Fitzgerald, K. A., Palsson-McDermott, E. M., Bowie, A. G., Jefferies, C. A., Mansell, A. S., Brady, G., ... & McMurray, D. (2001). Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction. *Nature*, 413(6851), 78-83.

134) Zheng, H., Heiderscheidt, C. A., Joo, M., Gao, X., Knezevic, N., Mehta, D., & Sadikot, R. T. (2010). MYD88-dependent and-independent activation of TREM-1 via specific TLR ligands. *European journal of immunology*, 40(1), 162-171.

- 135)** Kelker, M. S., Foss, T. R., Peti, W., Teyton, L., Kelly, J. W., Wüthrich, K., & Wilson, I. A. (2004). Crystal structure of human triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.47 Å. *Journal of molecular biology*, 342(4), 1237-1248.
- 136)** Libby, P., & Hansson, G. K. (2015). Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circulation research*, 116(2), 307-311.
- 137)** Wang, Y. S., Li, X. J., & Zhao, W. O. (2012). TREM-1 is a positive regulator of TNF- α and IL-8 production in U937 foam cells. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 12(2), 94.
- 138)** Joffre, J., Potteaux, S., Zeboudj, L., Loyer, X., Boufenzler, A., Laurans, L., ... & Zlatanova, I. (2016). Genetic and pharmacological inhibition of TREM-1 limits the development of experimental atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(25), 2776-2793.
- 139)** Boufenzler, A., Lemarié, J., Simon, T., Derive, M., Bouazza, Y., Tran, N., ... & Bruneval, P. (2015). TREM-1 mediates inflammatory injury and cardiac remodeling following myocardial infarction. *Circulation research*, 116(11), 1772-1782.
- 140)** Rai, V., Rao, V. H., Shao, Z., & Agrawal, D. K. (2016). Dendritic cells expressing triggering receptor expressed on myeloid cells-1 correlate with plaque stability in symptomatic and asymptomatic patients with carotid stenosis. *PloS one*, 11(5).
- 141)** Rao, V. H., Rai, V., Stoupa, S., Subramanian, S., & Agrawal, D. K. (2016). Data on TREM-1 activation destabilizing carotid plaques. *Data in brief*, 8, 230-234.
- 142)** Li, H., Hong, F., Pan, S., Lei, L., & Yan, F. (2016). Silencing triggering receptors expressed on myeloid cells-1 impaired the inflammatory response to oxidized low-density lipoprotein in macrophages. *Inflammation*, 39(1), 199-208.
- 143)** Moore, K. J., & Tabas, I. (2011). Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 145(3), 341-355.
- 144)** Weber, C., & Noels, H. (2011). Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature medicine*, 17(11), 1410.
- 145)** Potteaux, S., Ait-Oufella, H., & Mallat, Z. (2015). Role of splenic monocytes in atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*, 26(5), 457-463.
- 146)** Stewart, C. R., Stuart, L. M., Wilkinson, K., Van Gils, J. M., Deng, J., Halle, A., ... & Lacy-Hulbert, A. (2010). CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nature immunology*, 11(2), 155.
- 147)** Wang, Q., Tang, X. N., & Yenari, M. A. (2007). The inflammatory response in stroke. *Journal of neuroimmunology*, 184(1-2), 53-68.
- 148)** Samson, Y., Lapergue, B., & Hosseini, H. (2005). Inflammation and ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Revue neurologique*, 161(12 Pt 1), 1177-1182.

- 149)** Chamorro, A., & Hallenbeck, J. (2006). The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*, 37(2), 291-293.
- 150)** Hallenbeck, J. M. (1996). Significance of the inflammatory response in brain ischemia. In *Mechanisms of Secondary Brain Damage in Cerebral Ischemia and Trauma* (pp. 27-31). Springer, Vienna.
- 151)** Danton, G. H., & Dietrich, W. D. (2003). Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 62(2), 127-136.
- 152)** Han, H. S., & Yenari, M. A. (2003). Cellular targets of brain inflammation in stroke. *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000), 4(5), 522-529.
- 153)** Garau, A., Bertini, R., Colotta, F., Casilli, F., Bigini, P., Cagnotto, A., ... & Villa, P. (2005). Neuroprotection with the CXCL8 inhibitor repertaxin in transient brain ischemia. *Cytokine*, 30(3), 125-131.
- 154)** Zheng, Z., & Yenari, M. A. (2004). Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurological research*, 26(8), 884-892.
- 155)** Becker, K., Kindrick, D., Relton, J., Harlan, J., & Winn, R. (2001). Antibody to the $\alpha 4$ integrin decreases infarct size in transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 32(1), 206-211.
- 156)** Beschorner, R., Schluesener, H. J., Gözalan, F., Meyermann, R., & Schwab, J. M. (2002). Infiltrating CD14⁺ monocytes and expression of CD14 by activated parenchymal microglia/macrophages contribute to the pool of CD14⁺ cells in ischemic brain lesions. *Journal of neuroimmunology*, 126(1-2), 107-115.
- 157)** Zhang, N., Komine-Kobayashi, M., Tanaka, R., Liu, M., Mizuno, Y., & Urabe, T. (2005). Edoxone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain. *Stroke*, 36(10), 2220-2225.
- 158)** Dong, Y., & Benveniste, E. N. (2001). Immune function of astrocytes. *Glia*, 36(2), 180-190.
- 159)** Guha, M., & Mackman, N. (2001). LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cellular signalling*, 13(2), 85-94.
- 160)** Huang, J., Choudhri, T. F., Winfree, C. J., McTaggart, R. A., Kiss, S., Mocco, J., ... & Connolly Jr, E. S. (2000). Postischemic cerebrovascular E-selectin expression mediates tissue injury in murine stroke. *Stroke*, 31(12), 3047-3052.
- 161)** Yenari, M. A., Sun, G. H., Kunis, D. M., Onley, D., & Vexler, V. (2001). L-selectin inhibition does not reduce injury in a rabbit model of transient focal cerebral ischemia. *Neurological research*, 23(1), 72-78.

- 162)** Wang, X., Siren, A. L., Liu, Y., Yue, T. L., Barone, F. C., & Feuerstein, G. Z. (1994). Upregulation of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on brain microvascular endothelial cells in rat ischemic cortex. *Molecular Brain Research*, 26(1-2), 61-68.
- 163)** Liu, Q., Johnson, E. M., Lam, R. K., Wang, Q., Ye, H. B., Wilson, E. N., ... & Wang, J. (2019). Peripheral TREM1 responses to brain and intestinal immunogens amplify stroke severity. *Nature immunology*, 20(8), 1023-1034.
- 164)** Siesjö, B. K., & Siesjö, P. (1996). Mechanisms of secondary brain injury. *European journal of anaesthesiology*, 13(3), 247-268.
- 165)** Dirnagl, U., Iadecola, C., & Moskowitz, M. A. (1999). Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*, 22(9), 391-397.
- 166)** Kreutzberg, G. W. (1996). Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends in neurosciences*, 19(8), 312-318.
- 167)** Benveniste, E. N. (1998). Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine & growth factor reviews*, 9(3-4), 259-275.
- 168)** Pekny, M., & Nilsson, M. (2005). Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia*, 50(4), 427-434.
- 169)** Yenari, M. A., Kunis, D., Sun, G. H., Onley, D., Watson, L., Turner, S., ... & Steinberg, G. K. (1998). Hu23F2G, an antibody recognizing the leukocyte CD11/CD18 integrin, reduces injury in a rabbit model of transient focal cerebral ischemia. *Experimental neurology*, 153(2), 223-233.
- 170)** Sairanen, T., Carpén, O., Karjalainen-Lindsberg, M. L., Paetau, A., Turpeinen, U., Kaste, M., & Lindsberg, P. J. (2001). Evolution of cerebral tumor necrosis factor-production during human ischemic stroke. *Stroke*, 32(8), 1750-1758.
- 171)** Allan, S. M., & Rothwell, N. J. (2001). Cytokines and acute neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 734-744.
- 172)** Davies, C. A., Loddick, S. A., Toulmond, S., Stroemer, R. P., Hunt, J., & Rothwell, N. J. (1999). The progression and topographic distribution of interleukin-1 β expression after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 19(1), 87-98..
- 173)** Haqqani, A. S., Nesic, M., Preston, E. D., Baumann, E., Kelly, J., & Stanimirovic, D. (2005). Characterization of vascular protein expression patterns in cerebral ischemia/reperfusion using laser capture microdissection and ICAT-nanoLC-MS/MS. *The FASEB Journal*, 19(13), 1809-1821.
- 174)** Mulcahy, N. J., Ross, J., Rothwell, N. J., & Loddick, S. A. (2003). Delayed administration of interleukin-1 receptor antagonist protects against transient cerebral ischaemia in the rat. *British journal of pharmacology*, 140(3), 471-476.

- 175)** Offner, H., Subramanian, S., Parker, S. M., Afentoulis, M. E., Vandenberg, A. A., & Hurn, P. D. (2006). Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 26(5), 654-665.
- 176)** Barone, F. C., & Feuerstein, G. Z. (1999). Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 19(8), 819-834.
- 177)** Rallidis, L. S., Vikelis, M., Panagiotakos, D. B., Rizos, I., Zolindaki, M. G., Kaliva, K., & Kremastinos, D. T. (2006). Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke. *Atherosclerosis*, 189(1), 193-197.
- 178)** Ooboshi, H., Ibayashi, S., Shichita, T., Kumai, Y., Takada, J., Ago, T., ... & Iida, M. (2005). Postischemic gene transfer of interleukin-10 protects against both focal and global brain ischemia. *Circulation*, 111(7), 913-919.
- 179)** Van Exel, E., Gussekloo, J., De Craen, A. J. M., Bootsma-Van Der Wiel, A., Frolich, M., & Westendorp, R. G. J. (2002). Inflammation and stroke: the Leiden 85-plus study. *Stroke*, 33(4), 1135-1138.
- 180)** Stamatovic, S. M., Shikui, P., Keep, R. F., Moore, B. B., Kunkel, S. L., Van Rooijen, N., & Andjelkovic, A. V. (2005). Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(5), 593-606.
- 181)** Emsley, H. C., & Tyrrell, P. J. (2002). Inflammation and infection in clinical stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 22(12), 1399-1419.
- 182)** Chan, P. H. (2001). Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 21(1), 2-14.
- 183)** Yenari, M. A., Xu, L., Tang, X. N., Qiao, Y., & Giffard, R. G. (2006). Microglia potentiate damage to blood-brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke*, 37(4), 1087-1093.
- 184)** Chang, W., Peng, F., Meng, S. S., Xu, J. Y., & Yang, Y. (2020). Diagnostic value of serum soluble triggering expressed receptor on myeloid cells 1 (sTREM-1) in suspected sepsis: a meta-analysis. *BMC immunology*, 21(1), 2.
- 185)** Pfefferkorn, T., & Rosenberg, G. A. (2003). Closure of the blood-brain barrier by matrix metalloproteinase inhibition reduces rtPA-mediated mortality in cerebral ischemia with delayed reperfusion. *Stroke*, 34(8), 2025-2030.
- 186)** Khan, M., Sekhon, B., Giri, S., Jatana, M., Gilg, A. G., Ayasolla, K., ... & Singh, I. (2005). S-Nitrosoglutathione reduces inflammation and protects brain against focal cerebral ischemia in a rat model of experimental stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(2), 177-192.

187) Gao, Q., Li, Y., & Chopp, M. (2005). Bone marrow stromal cells increase astrocyte survival via upregulation of phosphoinositide 3-kinase/threonine protein kinase and mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase pathways and stimulate astrocyte trophic factor gene expression after anaerobic insult. *Neuroscience*, 136(1), 123-134.

188) Lu, X. C. M., Williams, A. J., Yao, C., Berti, R., Hartings, J. A., Whipple, R., ... & Dave, J. R. (2004). Microarray analysis of acute and delayed gene expression profile in rats after focal ischemic brain injury and reperfusion. *Journal of neuroscience research*, 77(6), 843-857.

189) Simi, A., Ingelman-Sundberg, M., & Tindberg, N. (2000). Neuroprotective agent chlomethiazole attenuates c-fos, c-jun, and AP-1 activation through inhibition of p38 MAP kinase. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 20(7), 1077-1088.

190) Radsak, M. P., Salih, H. R., Rammensee, H. G., & Schild, H. (2004). Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival. *The Journal of Immunology*, 172(8), 4956-4963.

191) Mahdy, A. M., Lowes, D. A., Galley, H. F., Bruce, J. E., & Webster, N. R. (2006). Production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells by lipopolysaccharide-stimulated human neutrophils involves de novo protein synthesis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 13(4), 492-495.

192) Gingras, M. C., Lapillonne, H., & Margolin, J. F. (2002). TREM-1, MDL-1, and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development. *Molecular immunology*, 38(11), 817-824.

193) Gibot, S., Buonsanti, C., Massin, F., Romano, M., Kolopp-Sarda, M. N., Benigni, F., ... & Lévy, B. (2006). Modulation of the triggering receptor expressed on the myeloid cell type 1 pathway in murine septic shock. *Infection and immunity*, 74(5), 2823-2830.

194) Kamei, K., Yasuda, T., Ueda, T., Qiang, F., Takeyama, Y., & Shiozaki, H. (2010). Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in experimental severe acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 17(3), 305-312.

195) Tzivras, M., Koussoulas, V., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Tzivras, D., Tsaganos, T., Koutoukas, P., ... & Archimandritis, A. (2006). Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(21), 3416.

196) Ferat-Osorio, E., Esquivel-Callejas, N., Wong-Baeza, I., Aduna-Vicente, R., Arriaga-Pizano, L., Sánchez-Fernández, P., ... & Isibasi, A. (2008). The increased expression of TREM-1 on monocytes is associated with infectious and noninfectious inflammatory processes. *Journal of Surgical Research*, 150(1), 110-117.

197) Ferat-Osorio, E., Wong-Baeza, I., Esquivel-Callejas, N., Figueroa-Figueroa, S., Duarte-Rojo, A., Guzmán-Valdivia-Gómez, G., ... & López-Macías, C. (2009).

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Critical Care*, 13(3), R69.

198) Gibot, S., Massin, F., Marcou, M., Taylor, V., Stidwill, R., Wilson, P., ... & Bellingan, G. (2007). TREM-1 promotes survival during septic shock in mice. *European journal of immunology*, 37(2), 456-466.

199) Gibot, S., Kolopp-Sarda, M. N., Béné, M. C., Cravoisy, A., Levy, B., Faure, G. C., & Bollaert, P. E. (2004). Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Annals of internal medicine*, 141(1), 9-15.

200) Díaz-Guzmán, J., Egido, J. A., Gabriel-Sánchez, R., Barberá-Comes, G., Fuentes-Gimeno, B., & Fernández-Pérez, C. (2012). Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovascular diseases*, 34(4), 272-281.

201) European Registers of Stroke (EROS) Investigators. (2009). Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*, 40(5), 1557-1563.

202) Razmara, A., Ovbiagele, B., Markovic, D., & Towfighi, A. (2016). Patterns and predictors of blood pressure treatment, control, and outcomes among stroke survivors in the United States. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(4), 857-865.

203) Wiseman, S., Marlborough, F., Doubal, F., Webb, D. J., & Wardlaw, J. (2014). Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular diseases*, 37(1), 64-75.

204) Martin, A. J., & Price, C. I. (2018). A systematic review and meta-analysis of molecular biomarkers associated with early neurological deterioration following acute stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 46(5-6), 230-241.

205) Alkhachroum, A. M., Miller, B., Chami, T., Tatsuoka, C., & Sila, C. (2019). A troponin study on patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage: Type II myocardial infarction is significantly associated with stroke severity, discharge disposition and mortality. *Journal of Clinical Neuroscience*, 64, 83-88.

206) Fan, Y., Jiang, M., Gong, D., Man, C., & Chen, Y. (2018). Cardiac troponin for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 38(2).

207) Yu, B., Yang, P., Xu, X., & Shao, L. (2019). C-reactive protein for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 39(2).

208) Haeusler, K. G., Jensen, C., Scheitz, J. F., Krause, T., Wollboldt, C., Witzendichler, B., ... & Endres, M. (2019). Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Acute Ischemic Stroke and Elevated Troponin: A Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Sub-Study. *Cerebrovascular diseases extra*, 9(1), 19-24.

209) Dziedzic, T. (2015). Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert review of neurotherapeutics*, 15(5), 523-531.

210) Ghabaee, M., Zandieh, A., Mohebbi, S., Fakhri, M., Sadeghian, H., Divani, F., ... & Ghaffarpour, M. (2014). Predictive ability of C-reactive protein for early mortality after ischemic stroke: comparison with NIHSS score. *Acta Neurologica Belgica*, 114(1), 41-45.

211) Fattore, G., Torbica, A., Susi, A., Giovanni, A., Benelli, G., Gozzo, M., & Toso, V. (2012). The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. *BMC neurology*, 12(1), 137.

212) Kumral, E., Özkaya, B., Sagduyu, A., Şirin, H., Vardarli, E., & Pehlivan, M. (1998). The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. *Cerebrovascular diseases*, 8(5), 278-288.

213) Wei, W., Li, S., San, F., Zhang, S., Shen, Q., Guo, J., & Zhang, L. (2018). Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine*, 97(15).

214) Bushnell, C. D., Reeves, M. J., Zhao, X., Pan, W., Prvu-Bettger, J., Zimmer, L., ... & Peterson, E. (2014). Sex differences in quality of life after ischemic stroke. *Neurology*, 82(11), 922-931.

215) Sumer, M., Ozdemir, I., & Erturk, O. (2003). Progression in acute ischemic stroke: frequency, risk factors and prognosis. *Journal of clinical neuroscience*, 10(2), 177-180.

216) VanHouten, J., Fricker, G., Collins, B., Bhatia, R., Ellis, C., & Schrag, M. (2018). Circulating troponin I level in patients with acute ischemic stroke. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(6), 32.

217) Kiranmayi, B., Bhavani, V., & Tagore, R. (2015). Evaluation of CK MB levels in Acute Ischemic stroke. *Age*, 40, 70years.

218) Du, J., Wang, Q., He, B., Liu, P., Chen, J. Y., Quan, H., & Ma, X. (2016). Association of mean platelet volume and platelet count with the development and prognosis of ischemic and hemorrhagic stroke. *International journal of laboratory hematology*, 38(3), 233-239.

219) Lampl, Y., Paniri, Y., Eshel, Y., & Sarova-Pinhas, I. (1990). Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase levels in early stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*, 21(6), 854-857.

220) Yuan, Z., Mehta, H. J., Mohammed, K., Nasreen, N., Roman, R., Brantly, M., & Sadikot, R. T. (2014). TREM-1 is induced in tumor associated macrophages by cyclooxygenase pathway in human non-small cell lung cancer. *PloS one*, 9(5).

- 221)** Wang, Y. K., Tang, J. N., Shen, Y. L., Hu, B., Zhang, C. Y., Li, M. H., ... & Liu, X. B. (2018). Prognostic Utility of Soluble TREM-1 in Predicting Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 7(12), e008985
- 222)** Natale, G., Biagioni, F., Busceti, C. L., Gambardella, S., Limanaqi, F., & Fornai, F. (2019). TREM Receptors Connecting Bowel Inflammation to Neurodegenerative Disorders. *Cells*, 8(10), 1124.
- 223)** Klesney-Tait, J., Turnbull, I. R., & Colonna, M. (2006). The TREM receptor family and signal integration. *Nature immunology*, 7(12), 1266-1273.
- 224)** Radaev, S., Kattah, M., Rostro, B., Colonna, M., & Sun, P. D. (2003). Crystal structure of the human myeloid cell activating receptor TREM-1. *Structure*, 11(12), 1527-1535.
- 225)** Weiss, G., Lai, C., Fife, M. E., Grabiec, A. M., Tildy, B., Snelgrove, R. J., ... & Hussell, T. (2017). Reversal of TREM-1 ectodomain shedding and improved bacterial clearance by intranasal metalloproteinase inhibitors. *Mucosal immunology*, 10(4), 1021-1030.
- 226)** Richeldi, L., Mariani, M., Losi, M., Maselli, F., Corbetta, L., Buonsanti, C., ... & Fabbri, L. M. (2004). Triggering receptor expressed on myeloid cells: role in the diagnosis of lung infections. *European Respiratory Journal*, 24(2), 247-250.
- 227)** Lagler, H., Sharif, O., Haslinger, I., Matt, U., Stich, K., Furtner, T., ... & Knapp, S. (2009). TREM-1 activation alters the dynamics of pulmonary IRAK-M expression in vivo and improves host defense during pneumococcal pneumonia. *The Journal of Immunology*, 183(3), 2027-2036.
- 228)** Saldır, M., Tunc, T., Cekmez, F., Cetinkaya, M., Kalayci, T., Fidancı, K., ... & Akgül, E. O. (2015). Endocan and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as novel markers for neonatal sepsis. *Pediatrics & Neonatology*, 56(6), 415-421.
- 229)** Su, L., Liu, C., Li, C., Jiang, Z., Xiao, K., Zhang, X., ... & Xie, L. (2012). Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. *Inflammation*, 35(6), 1833-1843.
- 230)** Stoppelkamp, S., Veseli, K., Stang, K., Schlensak, C., Wendel, H. P., & Walker, T. (2015). Identification of predictive early biomarkers for sterile-SIRS after cardiovascular surgery. *PLoS One*, 10(8).
- 231)** Zhang, J., She, D., Feng, D., Jia, Y., & Xie, L. (2011). Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC infectious diseases*, 11(1), 53.242
- 232)** Ford, J. W., & McVicar, D. W. (2009). TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Current opinion in immunology*, 21(1), 38-46.

233) Xu, P., Zhang, X., Liu, Q., Xie, Y., Shi, X., Chen, J., ... & Liu, X. (2019). Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke. *Cell death & disease*, 10(8), 1-17.

234) Gibot, S. (2006). The therapeutic potential of TREM-1 modulation in the treatment of sepsis and beyond. *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000), 7(5), 438-442.

235) Harper, G., Castleden, C. M., & Potter, J. F. (1994). Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke*, 25(9), 1726-1729.

236) Phua, J., Koay, E. S. C., Zhang, D., Tai, L. K., Boo, X. L., Lim, K. C., & Lim, T. K. (2006). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *European Respiratory Journal*, 28(4), 695-702.

237) Essa, E. S., & Elzorkany, K. M. (2015). s TREM-1 in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Apmis*, 123(11), 969-974.

238) Park, J. J., Cheon, J. H., Kim, B. Y., Kim, D. H., Kim, E. S., Kim, T. I., ... & Kim, W. H. (2009). Correlation of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 with clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*, 54(7), 1525-1531.

239) Hermus, L., Schuitemaker, J. H., Tio, R. A., Breek, J. C., Slart, R. H., de Boef, E., & Zeebregts, C. J. (2011). Novel serum biomarkers in carotid artery stenosis: useful to identify the vulnerable plaque?. *Clinical biochemistry*, 44(16), 1292-1298.

240) Duan, M., Wang, Z. C., Wang, X. Y., Shi, J. Y., Yang, L. X., Ding, Z. B., ... & Fan, J. (2015). TREM-1, an inflammatory modulator, is expressed in hepatocellular carcinoma cells and significantly promotes tumor progression. *Annals of surgical oncology*, 22(9), 3121-3129.