

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

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERDEN
ADROPİN VE PENTRAXİN 3 DÜZEYLERİ VE BU BELİRTEÇLERİN
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Abdullah Seyithanoğlu

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Orhan DEMİR

**Akut İskemik İnmeli Hastalarda İnflamatuvar Belirteçlerden Adropin Ve Pentraxin 3
Düzeyleri Ve Bu Belirteçlerin Prognoz İle İlişkisi**

Dr. Abdullah Seyithanoğlu

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin Kozak

KONYA, 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Orhan Demir ve danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin Kozak başta olmak üzere, eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, tezimin oluşumunda fikirlerinden istifade ettiğim kardeşim Dr. Muhammed Seyithanoğlu'na, kitlerin çalışılmasında desteklerini esirgemeyen Dr. Nejla Özer'e ve Dr. Saliha Uysal'a, dizgi aşamasında yardımlarını esirgemeyen stajyer Dr. Numan Birinci'ye, yoğun çalışma şartlarım içerisinde beni sabırla destekleyen eşim Sevra'ya, aileme ve oğlum Ali Kerem'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Akut İskemik İnmeli Hastalarda İnflamatuvar Belirteçlerden Adropin Ve Pentraxin 3 Düzeyleri Ve Bu Belirteçlerin Prognoz İle İlişkisi **Dr. Abdullah Seyithanoğlu / KONYA/2015**

Amaç: Bu çalışmada inflamasyon etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen pentraxin 3 ve adropini akut iskemik inme ve inflamasyon ilişkisi çerçevesinde incelemeyi planladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi nöroloji kliniğine şikayetleri başladıktan 48 saat sonra başvuran ve akut iskemik inme tanısı konan 18 yaşından büyük 92 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan 42 sağlıklı olgu alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerden rutin kan tahlilleri için kullanılan tüpler kullanılarak serum örnekleri alınmış ve santrifüjlenerek çalışılacağı güne kadar -80°C'de saklanmıştır. Çalışma günü -80°C'den çıkarılan serum numuneleri, oda ısısına getirilerek ELISA prensibine dayanan kitler aracılığıyla adropin ve pentraxin 3 düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: Vaka grubunda ortanca adropin düzeyi 1660.00 (min:880, max:6134), kontrol grubunun ise 1793.00 (min:720, max:12800) olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.035). Pentraxin 3 için ortanca değerlerine bakıldığında vaka grubunda 446.00 (min:18, max:20000), kontrol grubunda ise 135.00 (min:0, max:20000) olduğu görülmüştür. Pentraxin 3 açısından da iki grup arasındaki fark anlamlıdır (p=0.004).

Sonuç: Hasta grubunda hastalığın akut döneminde pentraxin 3 düzeyinin yüksek tespit edilmesi iskemik inme-inflamasyon ilişkisini desteklemektedir. Bu aynı zamanda akut dönemde iskemik inme tanısında pentraxin 3'ün bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini de düşündürmektedir. İskemik inmenin akut döneminde hasta grubunda adropin seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olarak bulunması, bulguları endotelial disfonksiyon, inflamasyon, iskemi çerçevesinde değerlendirildiğinde, iskemik inmeyi endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirmiştir.**Anahtar Kelimeler:** İskemik inme, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, adropin, pentraxin 3

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KAPAĞI.....	I
İÇ KAPAK	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR.....	VII-VIII
TABLO DİZİNİ.....	IX
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR	
2.1.1.Tanım	
2.1.2.Epidemiyoloji	
2.1.3.İnsidans	
2.1.4.Prevalans	
2.1.5.Serebrovasküler Anatomi	
2.1.6. Risk Faktörleri	
2.1.7. İskemik İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması	
2.1.8. İnmede Sınıflandırma	
2.1.9. Serebral İskeminin Patofizyolojisi	
2.2. İSKEMİ SONRASI İNFLAMATUAR MEKANİZMALAR	
2.3. ENDOTEL	
2.4. PENTRAKSİN 3	
2.5. ADROPİN	
3. OLGULAR VE YÖNTEMLER	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	26
6. KAYNAKLAR	31

KISALTMALAR

AF	Atrial Fibrilasyon
AİSA	Anterior İnferior Serebellar Arter
AME	Akut Miyokard Enfarktüsü
ASA	Anterior Serebral Arter
ASA	Asetil Salisilik Asit
AT2	Anjiotensin 2
BA	Baziller Arter
BDH	Beyin Damar Hastalıkları
Ca	Kalsiyum
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKA	Eksternal Karotid Arter
ELAM-1	Endotelyal Lökosit Adhezyon Molekülü-1
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentezi
FMD	Flow-Mediated Dilation
GİA	Geçici İskemik Atak
HT	Hipertansiyon
ICAM	İntrasellüler Endotelyal Adhezyon Molekülü
ICAM-1	İntersellüler Adhezyon Molekülü 1
IL-1	İnterlökin 1
IL-10	İnterlökin 10
IL-6	İnterlökin 6
ISO	İsoproterenol
İİ	İskemik İnme
İKA	İnternal Karotid Arter
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKA	Kommon Karotid Arter
LACI	Laküner infarktlar
MCP-1	Monosit Kemotaktan Protein-1
Na	Sodyum
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik Oksit

OK	Oral Kontraseptif
OSA	Orta Serabral Arter
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
OxLDL	Okside Low Density Lipoprotein
PACI	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
PECAM-1	Trombosit Endotelyal Adhezyon Molekülü-1
PGI2	Prostosiklin
PİSA	Posterior İnfior Serebral Arter
PKA	Posterior Komünikan Arter
POCI	Posterior sirkülasyon infarktları
PSA	Posterior Serebral Arter
PTX3	Pentraksin 3
ROB	Reaktif Oksijen Bileşikleri
SA	Subklavyen Arter
SSA	Süperior Serebellar Arter
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVO	Serebrovasküler Olay
TACI	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları
TGF- β	Transforme Edici Growth Faktör Beta
TNF α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TXA2	Tromboksan A2
USG	Ultrasonografi
VA	Vertebral Arter
VCAM-1	Vasküler Endotelyal Adhezyon Molekülü-1
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VEGFR2	Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör2

Tablo 2.1.1: Klinik Özelliklerine Göre Sınıflama (Bamford,1991).....	8
Tablo 2.1.2: TOAST Sınıflaması.....	9
Tablo 2.1.3: TOAST Sınıflamasına Göre Kardiyembolik Risk Faktörleri.....	10
Tablo 4.1. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.....	21
Tablo 4.2. Vaka Grubunun Özgeçmiş Özelliklerinin Dağılımı.....	21
Tablo 4.3. Vaka Grubunda İnme Etyolojilerinin Dağılımı.....	22
Tablo 4.4. Vaka Grubunda İnme Etyolojisine Göre Özgeçmişteki Hastalıklarının Dağılımı.....	22
Tablo 4.5. Vaka Grubunda Nörolojik Skor Ortalamalarının Dağılımı.....	23
Tablo 4.6. Vaka Grubunun İnfarkt Lokalizasyonlarının Dağılımı.....	23
Tablo 4.7. Vaka Grubunun Klinik Sınıflamaya Göre (TACI, PACI, POCI ve LACI) Dağılımı	24
Tablo 4.8. Vaka ve Kontrol Grubunun Adropin ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması	24
Tablo 4.9. Vaka Grubunda İnme Etyolojisine Göre Adropin ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.10. Vaka Grubunda Lezyon Yerine Göre Adropin ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.11. Vaka Grubunda Klinik Sınıflamaya Göre Adropin ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	26

ABSTRACT

THE LEVELS OF ATROPINE AND PENTRAXIN 3 AS INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE AND THE RELATIONSHIP OF THESE MARKERS WITH PROGNOSIS

Abdullah Seyithanoğlu, M.D. / KONYA/2015

Objective: In this study, we planned to evaluate two serum biomarkers (Adropin and Pentraxin 3) which are thought to play a role in the pathogenesis of inflammation in the context of acute ischemic stroke and inflammation relationship.

Materials and Methods: For this study, recruited 92 patients aged over 18 years admitted to Necmettin Erbakan University Meram Medical Hospital Neurology Clinic within 48 hours after the start of complaints and diagnosed with acute ischemic stroke as a patient group and 42 healthy voluntary as a control group. Blood samples were collected from all individuals using routine blood test tubes and sera stored at -80 °C after centrifugation until the day of analyse. On the assay day, all serum samples removed from -80 °C and allowed to come to room temperature, than Adropin and Pentraxin 3 levels were measured using commercial kits using ELISA principles.

Results: The median Adropin levels were calculated as 1660.00 pg/mL (min:880, max:6134) in patient group and 1793.00 pg/mL (min:720, max:12 800) in control group. This difference between the measurements were found to be statistically significant ($p=0.035$). The median levels for Pentraxin 3 were calculated as 446.00 pg/mL (min:18, max:20000) in patient group and as 135.00 pg/mL (min:0, max:20000) in control group. This difference were also statistically significant for Pentraxin 3 ($p=0.004$).

Conclusions: Elevation of Pentraxin 3 levels in patient group at the acute phase of disease support the ischemic stroke and inflammation relation. It is also suggest that Pentraxin 3 can be used as a biomarker for the diagnosis of ischemic stroke in the acute phase. In acute ischemic stroke, the presence of low Adropin levels in the patient group compared to the control group, when considered in the context of the findings of endothelial dysfunction, inflammation and ischemia, endothelial dysfunction has been found associated with ischemic stroke.

Key Words: ischemic stroke, inflammation, endothelial dysfunction, adropin, pentraxin 3

1.GİRİŞ

İskemik inme dünyada en önemli mortalite nedenleri arasında üçüncü sırada yer almakta olup sosyoekonomik önemi giderek daha fazla farkedilen bir hastalıktır (WHO Ofset Publication. Ceneva, 1978). İnme sonrası özürlülük, hasta yaşam kalitesini ve hasta yakını yaşamını etkileyerek sosyoekonomik ve toplumsal sorunlara yol açabilmektedir.

Tüm beyin damar hastalıklarının yaklaşık olarak % 85'i iskemiktir. İskemik beyin damar hastalıklarında risk faktörleri, son otuz yılda yapılan uluslararası çok merkezli çalışmalar ile oldukça iyi belirlenmiştir. İskemik inmeden korunma stratejilerinin temelini, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin düzeltilmesinin yanında yüksek riskli bireylerin belirlenerek özel önlemler alınması oluşturmaktadır. İleri yaş, cinsiyet, ırk, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, sigara, alkol, obezite, karotis veya vertebral arter stenozu risk faktörleri arasında yer alır. Kontrol edilebilir risk faktörleri primer olarak hastalığın sağaltımında önemlidir (Utku U ve ark. 2009).Serebral iskemiden sonra, hasar bölgesinde inflamatuvar hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, monositler) görülmesi, inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir (Yemişçi M ark. 2009).

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda inflamasyon etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen pentraxin 3 ve adropini akut iskemik inme ve inflamasyon ilişkisi çerçevesinde incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

2.1.1. Tanım

Beyin damar hastalıkları (BDH), beynin bir veya birden çok damarının travmadışı bir lezyonu sonucu ortaya çıkan hastalıklarını içerir(Kumral K ve ark. 1993). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) inmeyi “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya globalbozukluğuna bağlı klinik bulguların24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümlle sonuçlanması” olarak tanımlar(WHO Ofset Publication. Ceneva, 1978).

2.1.2. Epidemiyoloji

BDH dünyada ve ülkemizde toplum sağlığı için önem arzeden hastalıkların başında gelmektedir. İnme, dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sıradaki ölüm nedenidir. Sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise birinci sırada yer alır (Çoban O. 2011). İnme sonrasında hastaların %50-70'i fonksiyonel bağımsızlıklarını kazanmakta, %15-30'unda sekel kalmakta, %20'si bakıma muhtaç hale gelmektedir. Bu nedenle sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde inme konusunda özelleşmiş merkezler kurulmasına önem verilmektedir(Trygged S. Ve ark. 2011).

2.1.3. İnsidans

Yıllık inme insidansı; 55-64 yaş arası 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000, 75 yaş üzeri 13.5-17.9/1000 olarak bildirilmiştir (Bonitta R. 1992). 55-64 yaş arası inme insidansı kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat artmakta ve 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır(Shinkowa A. ve ark. 1988).İskemik inme, tüm etnik gruplarda görülmektedir.ABD'de siyahlarda beyazlara göre inme riski erkeklerde 1.4, kadınlarda 2.7 kat dahafazla tespit edilmiştir. Ayrıca inmeden ölümün zencilerde beyazlara göre her iki cinsiyette2.5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Kumral E. 2004).

2.1.4. Prevalans

Yaşın standardize edildiği çalışmalarda prevalans 65 yaş ve üzerinde 46.1-73.3/1000 oranında bulunmuştur. Erkeklerde inme prevalansı 58.8-92.6/1000 iken, kadınlarda bu oran 32.2-61.2/1000 olarak bildirilmiştir (Balkan S. 2009).Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik inmeler (İİ) tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır. İİ'de aterosklerozun rolü % 27-43 arasında değişmektedir. Kardiyak kökenli inmelerin sıklığı ise %22-33 arasında, laküner inmelerin sıklığı %13-20 olarak

bildirilmiştir(Bougusslavsky J. 1998).Ülkemizde Ege Üniversite'since yapılan çalışmada tüm inmelerin %77'si iskemiktir, bunun da %36.1'iaterotromboza, % 38.3'ü kardiyoembolizme, %22'si ise küçük damar hastalığına, %3.6'sı ise ender nedenlerebağlı olduğu tespit edilmiştir(Kumral E. ve ark. 1998).

2.1.5. Serebrovasküler Anatomi

Beyin, arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını internalkarotidarter (İKA)ve dalları, beyin sapı ve serebellum ile oksipital lob ve talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar. İKA, kommon karotid arterin (KKA) dalıdır. KKA,sol tarafta doğrudan arkus aortadan çıkarken sağ tarafta ise truncus brachiocephalicustan çıkar. KKA, C₄ düzeyinde İKA ve eksternal karotid arter (EKA) olmak üzere iki dala ayrılır. İKA, servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girdikten sonra delerek kavernöz sinüsün içinde ilerler veduramater yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. İKA, beyin yüzeyine optik kiazmanın lateralinde çıkarak anterior serebral arter (ASA) ve orta serebral arter (OSA) adı altında iki terminal dala ayrılır.

Vertebrobaziler sistemi oluşturan vertebral arterler (VA) subklavyen arterden (SA) ayrılır. SA, sağ tarafta truncus brachiocephalicustan, sol tarafta arkus aortadan köken alır. VA, duramater içinde iken posterior inferior serebellar arter (PİSA) dalını verir. Subaraknoid aralıkta bulbus ön yüzünde her iki VA birleşir ve baziller arter (BA) adını alır. BA, beyin sapının ön orta bölümünün beslenmesini sağlayan kısa perforan dallar ile beyin sapını çevreleyen anterior inferior serebellar arter (AİSA) ve süperior serebellar arter (SSA) dallarını verir. Ayrıca BA, posterior serebral arter (PSA) dalını verir. PSA posterior komünikan arter (PKA) aracılığı ile İKA'ya bağlanır (Zarko Bahar Z. ve ark. 2011).

Serebral dolaşımı sağlayan arterler arasında çok sayıda anastomoz vardır. Vertebrobaziler sistem ile karotis sistemi arasındaki kollateral dolaşımı Willis poligonu sağlar.

2.1.6. Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin toplumdaki prevalanslarının bilinmesi toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemlidir. Herhangi bir profilaktik ve medikal yaklaşımla düzeltilemeyen risk faktörleri değiştirilemeyen risk faktörleri olarak adlandırılırken, tedavi ile inme insidasında belirgin düzelme gösteren risk faktörleri değiştirilebilir risk faktörleri

olarak adlandırılmaktadır. Değişirilebilir risk faktörleri ise kesinleşmiş ve kesinleşmemiş risk faktörleri olarak iki başlık altında incelenmektedir.

Tedavi sonrasında inme insidansını azaltan risk faktörleri “kesinleşmiş risk faktörleri” başlığı altında incelenir. Kesinleşmiş risk faktörleri ile nedensellik açısından etkileşimleri sebebiyledaha az etkili risk faktörleri “kesinleşmemiş risk faktörleri” olarak ele alınmaktadır(Utku U. ve ark. 2009).

2.1.7. İskemik İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması

1)Değişirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş:Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üzeri önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(Brown RD. ve ark. 1989).

Cinsiyet:Erkeklerde kadınlara göre fazla görülmekle birlikte kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir(Bhattacharjee M. ve ark. 2011).

İrk:Siyah ve sarı ırkta, beyaz ırka göre inme insidansı daha yüksek olarak tespit edilmiştir(He J. ve ark. 1995).

Aile Öyküsü:Benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler rol oynamaktadır. Çalışmalarda monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksek olarak bulunmuştur(Kiely DK. ve ark. 1993).

Coğrafi Bölge: Asya’lılarda özellikle Çin’liler ve Japon’larda inme insidansı yüksektir(Malmgren R. ve ark. 1987).

Hastalar değişirilemeyen risk faktörleri açısından en yüksek riske sahiptirler.

2) Değişirilebilir Risk Faktörleri

İrisk faktörleri kardiyovasküler hastalıklardaki risk faktörleri ile benzerlik göstermektedir(Goldstein LB. ve ark. 2006).

a)Kesinleşmiş Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon (HT)İ için en önemli risk faktörüdür. Hem sistolik hemde diastolik kan basıncı yüksekliği ile İ gelişme sıklığı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. HT, endotel disfonksiyonu ileendotelgeçirgenliğini lipoproteinlere karşı arttırmakta böylece ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır(Utku U. ve ark. 2009).Antihipertansif tedavilerin inme insidansını %35-44 oranında azalttığı saptanmıştır (Coca A. ve ark.2008). Yaşlı popülasyonda, sadece izole sistolik HT’nin düşürülmesinin

bileinme korunmasında büyük yarar sağladığı gösterilmiştir (SHEP cooperative research group, JAMA 1991).

Diyabetes Mellitus (DM), Hiperinsülinemi Ve Glukoz İntoleransı: Çalışmalarda DM'nin İ riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir (Burchfield CM. ve ark. 1994).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Koroner arter hastalığı (KAH), inmeli hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (Calvet D. ve ark. 2010). Romatizmal kalp hastalığı ile birlikte mitral stenoz ve atriyal fibrilasyon (AF) en önemli risk faktörleridir. Ayrıca kalp yetmezliği, anjina pectoris, sessiz veya akut miyokard infarktüsü şeklinde ortaya çıkan koroner kalp hastalığı, protez kalp kapağı, hasta sinüs sendromu gibi durumlarda risk yüksektir (Ropper AH. ve ark. 2005).

Geçici İskemik Atak (GİA): GİA sonrası inme riski %15-20'dir ve en fazla ilk ay içinde görülür. Sık GİA atakları yüksek inme riski taşır. Tedavi edilmeyen GİA atakları sonrasında hastaların üçte birinde inme gelişir (Sacco RL. 1995).

Asemptomatik Karotis Stenozu: Asemptomatik %50-99 karotis darlığı olan kişilerde yıllık inme riski %1-3.4 arasındadır. Hızlı progresyon gösteren darlıklarda bu risk stabil darlıklara göre daha yüksektir. %75'in altındaki darlıklarda yıllık inme riski %1.3 iken, %75'in üstündeki darlıklarda bu oran %3.3'tür (Utku U. ve ark. 2005).

Sigara: Tüm inme risk faktörlerinin incelendiği çalışmalarda sigara içiminin İ için kuvvetli bağımsız bir risk faktörü olduğu ve diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra iki kat risk artışına neden olduğu saptanmıştır (Ueshima H. ve ark. 2004). Sigaranın damar lümeni daralmış damarda trombüs oluşumu üzerine akut, ateroskleroz yükünü artırıcı olarak kronik etkisi bulunduğu gösterilmiştir (Terborg C. ve ark. 2000).

AF: AF en sık görülen kardiyak aritmidir. Prevalansı yaklaşık %1'dir. Yaş ilerledikçe AF prevalansı artmaktadır ve 65 yaş üzerinde sıklığı %10 civarındadır (Font MÀ. ve ark. 2011). AF inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve inme riskini dört kat arttırmaktadır. AF romatizmal kalp hastalığı ile birlikteyse inme riski on yedi kat artmaktadır (Go AS. ve ark. 2003). AF, yaş ve ilişkili vasküler hastalıklarla birlikteyse inme riski 20 kat artmaktadır. Eğer mitral stenozla paroksizmal ya da kalıcı AF eşlik ederse, bu en yüksek riski oluşturmaktadır. AF'nin önlenmesi inme sıklığını %20 oranında azaltabilir (Salem DN. ve ark. 2004).

Orak Hücreli Anemi: Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli anemide mortalite ve morbiditenin majör nedeni BDH'dir. 20 yaşına kadar inme prevalansı

%11'dir ve tekrarlayan transfüzyonlar riski önemli ölçüde azaltır(Ohene Frempong K. ve ark. 1998).

Dislipidemi: Güncel meta-analizler, artmış serum kolesterol seviyelerinin İİ riskini artırdığını ve statinlerin LDL kolesterol seviyesini düşürerek İİ riskini azalttığını göstermişlerdir(Sever P. ve ark. 2003). Güncel kılavuzlara göre inme için risk faktörü ya da serebral infarktüsü olan tüm hastalarda LDL seviyesini 70 mg/dl'nin altına çekilmelidir (Amarenco P. ve ark. 2006).

Obezite: Erkeklerde bel çevresi >102 cm, kadınlarda >88 cm üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir(Winter Y. ve ark. 2008). Yapılan çalışmalara göre tüm ırk ve etnik gruplarda abdominal obezite İİ için bağımsız ve güçlü bir risk faktörüdür(Zhang X. ve ark. 2009).

Diyet ve Beslenme:Yeterli miktarda sebze ve meyve, düşük yağ tüketiminin inme riskini azalttığı tespit edilmiştir(He FJ. ve ark. 2006).

Fiziksel İnaktivite: Fiziksel inaktivite kalp damar hastalığı, inme şiddet ve sıklığı için değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi, kan basıncını düşürmesi ve inme ile ilişkili diğer risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır(Pate RR. ve ark. 1995).

Postmenopozal Hormon Tedavisi: Çok merkezli çalışmalar postmenapozal hormon tedavisinin inmenin şiddetini azaltmada yararlı etkisinin olduğunu göstermekte ise de randomize çalışmalar bu tedavilerin zararlı olduğu sonucuna varmışlardır(Billeci AM. ve ark. 2008).

b) Kesinleşmemiş Risk Faktörleri

Alkol:Alkol kullanımı ile iskemik inme arasında J şeklinde bir ilişki bulunmaktadır. Aşırı alkol kullanımı artmış risk ile ilişkilidir(World Health Organization Stroke 1989).

Metabolik Sendrom: Metabolik sendromabdominal obezite, insülin rezistansı, inflamasyon ve DM ile ilişkilidir. Metabolik sendroma yol açan nedenlerin tümü inme için risk taşırken, metabolik sendromunspesifik bir risk faktörü olduğu açık bir şekilde izah edilememiştir(Najarian RM. ve ark. 2006).

Hiperhomosisteinemi: Hiperhomosisteinemi ateroskleroz ve aterotromboz için bağımsız bir risk faktörüdür. Homosistein yüksekliği endotel harabiyeti, lipit oksidasyonu, trombosit adhezyonu, faktör 5, 12 ve fibrinojen artışı ile ilişkili koagülasyon aktivasyonu ileİİ yol açar(Alioğlu Z. 2011).

Hiperkoagülabite: Edinsel veya konjenital hiperkoagülabilité durumları (protein C, protein S, FV Leiden mutasyonu, AT-III eksikliği, protrombin mutasyonu, Antifosfolipit antikor sendromu) sıklıkla venöz tromboza yol açmakla birlikte, 40 yaş altında İ için önemli bir risk faktörüdür(Kenet G. ve ark. 2010).

Oral Kontraseptif (OK) Kullanımı: Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda HT, DM ve migren tanılarında birine sahip, sigara içicisi, tromboembolik olay öyküsü olan ve OK kullanan 35 yaşından büyükkadınlar İ için yüksek bir riske sahiptir(Bousser MG. ve ark. 2000).

Yabancı Madde, İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı: Kokain, amfetamin, eroin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin inme riskini arttırdığı bilinmektedir(Mau MK. ve ark. 2009;5(1):45-52).

İnflamasyon:BDH etyolojisinde ve inmenin patofizyolojisinde inflamatuvar süreçler temel rol oynar. Vasküler damarlarda inflamatuvar stimülasyon sonrasında gelişen trombogenezis, proinflamatuvar değişikliklerle ilişkilidir (Maskrey BH. ve ark. 2011).Aterogenez sırasında damar duvarı içerisinde inflamatuvar hücreler birikir. Damar duvarında biriken inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu plağın rüptürü ile birlikte trombüs oluşarak inmeye sebep olur(Lindsberg PJ. ve ark. 2003).İnflamatuvar belirteçler (lökosit, fibrinojen, C reaktif protein vs.) İ için bağımsız risk faktörleridir(Elkind MS. 2010).Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda statinler ile CRP seviyesinin düşürülmesinin iskemik olayları azalttığı gösterilmiştir(Ridker PM. ve ark. 2008).

Migren: Migrenİ ilişkisi henüz anlaşılammakla birlikte yapılan çalışmalarda migren, 45 yaş altındaki kadınlarda İ için bağımsız değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir(Spector JT. ve ark. 2010).Meta analiz çalışmaları sigara içimi, OK kullanımı ve görsel auralı migren tanılı genç kadın hastalarda inme riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur(Özmenoğlu M. ve ark. 2011).

Enfeksiyon: Epidemiyolojik çalışmalar hem akut hem kronik bulaşıcı hastalıkların, inme için risk faktörüolduğunu ortaya koymasına rağmen (Palm F. ve ark. 2009)antibiyotik tedavisinin İ riskini azalttığına dair kanıt bulunmamıştır (Grau AJ. ve ark. 2010).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS): Epidemiyolojik çalışmalar OSAS'ın HT, iskemik kalp hastalığı, obezite ve yaştan bağımsız olarak İ için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.OSASerkeklerde inme riskini üç kat artırmaktadır(Dyken ME. ve ark. 2009).

2.1.8. İnmede Sınıflandırma

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise; nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla lezyon patolojisi, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizmasına göre sınıflandırmalar yapılmıştır.

A) Klinik Özelliklerine Göre Sınıflama (Bamford,1991)

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

Tablo 2.1.1: Klinik Özelliklerine Göre Sınıflama (Bamford,1991)

1) TACI: Akut gelişen hemiparezi (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yeni gelişen kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının hepsinin bir arada bulunması durumudur. İnfarktın (OSA)'nın proksimal oklüzyonu veya İKA'nın oklüzyonu sonucu gelişmesi beklenir.

2) PACI: TACI sendromunu oluşturan üç bulgunun (motor / duyuşal, kortikal bulgular, hemianopsi) sadece ikisinin varlığı (sağ hemiparezi, afazi veya sol hemiparezi, ihmal gibi) veya motor-duyuşal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması (monoparezi gibi) veya yeni gelişmiş izole kortikal bozukluk bulgusu (izole afazi gibi) ile tanınır.

3) POCI: Vertebrobaziller sistemden beslenen oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna işaret eder. Hemianopsi, beyin sapı ve serebellar bulguların herhangi birlikteliğinin görülmesi ile tanınır.

4) LACI: Derin küçükpenetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlar. Lakünlerbilinç bozukluğu, kortikal bulgu (afazi, ihmal gibi), görme alanı defekti gibi bulgular olmaksızın sadece motor ve/veya duyuşal belirtilerle giden [vücut parçalarının (yüz, kol, bacak) en az ikisini tutacak kadar geniş]veyaasemptomatik seyredensendromlara neden olabilir. Klinikte çoğu kez 'pür motor hemiparezi', 'pür

duyusal inme’, ‘sensorimotor inme’ ve ‘ataksik hemiparezi’ olarak tanımlanırlar. Laküner infarkt tanısı için, klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı; BT/MRI ile 15 mm’den küçüklerin infarkt görülmesi ve diğer iskemik inme nedenlerinin dışlanmış olması gerekmektedir(Utku U. ve ark. 2009).

B) TOAST Sınıflaması (Klinik ve Etiyolojik Sınıflama)

1993 yılında yayınlanan TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırma klinik bulgular ve etiyolojik tanıya içerdiği için yaygın olarak kullanılmaktadır (Kolomiminsky-Rabas PL. ve ark. 2001).

Tablo 2.1.2: TOAST Sınıflaması

1-Geniş arter ateroskerozu
2-Kardiyoembolizm
3-Küçük arter oklüzyonu (Laküner İnfarktlar)
4- Diğer belirlenen nedenlere bağlı inme
5-Sebebi belirlenemeyen inme

1) Geniş Arter Ateroskerozu: İİ’lerin %50’si geniş arter ateroskerozuna bağlıdır. Ekstrakraniyal ve daha nadir olarak intrakraniyal damarlarda gelişen aterom plak destabilizasyonu sonrası gelişen trombozlarla ilgili olarak ortaya çıkar. Karotis ve vertebral arter doppler ultrasonografi (USG) veya kraniyal ve boyun anjiyografilerde ilgili damarlarda, %50’den fazla daralma veya tıkanıklık tespit edilir. Geniş arter ateroskerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla, 15 dakika-1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittant kladikasyobulunur. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir(Utku U. ve ark. 2009).

2)Kardiyoembolizm: Tüm İİ’lerin%20’sini oluşturur. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, “yüksek riskli” ve “orta riskli” olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Kardiyak emboli kaynağının gösterilmeli ve genişarterateroskerozu da dışlanmalıdır(Utku U. ve ark. 2009).Kadınlarda daha sık görülür(Appellos P. ve ark. 2009).Beyaz ırkta inmenin en sık nedeni kardiyoembolik etyolojidir(Gorelick PB.1998).

Tablo 2.1.3: TOAST Sınıflamasına Göre Kardiyembolik Risk Faktörleri

Yüksek Risk Faktörleri	Orta Risk Faktörleri
Mekanik Prostetik Kapak	Mitral Annulus Kalsifikasyonu
AF'li Mitral Stenoz	Mitral Stenoz
Atrial Miksoma	Patent Foraman Ovale
Yeni Geçirilmiş Koroner İskemi (<4 hafta)	Hipokinetik Sol Ventriküler Segment
Akinetik Sol Ventriküler Segment	Koroner İskemi (>4 hafta, <6 ay)
İnfektif Endokardit	Mitral Valv Prolapsusu
Sol Ventrikül Trombüsü	Konjestif Kalp Yetmezliği
Dilate Kardiyomyopati	Atrial Septal Anevrizma
AF	
Sol Atrial Trombüs	
Hasta Sinüs Sendromu	

3) Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner İnfarktlar): İİ'lerin%25'ini oluştururlar. Genellikle HT ve DM'si olan yaşlı hastalarda görülür. Karakteristik klinik sendromlar (pür motor, pür sensoriyal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi) ve nöroradyolojik olarak 1.5 cm'denküçük derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Semptomların olduğu tarafta %50'den fazla daralma bulunmamalı ve kardiyak etiyolojiler dışlanmalıdır(Utku U. ve ark. 2009).

4) Diğer Nedenlere Bağlı İnme: Tüm İİ'lerin %5'inden daha az bir kısmını oluşturur. Bu grupta, santral sinir sisteminin (SSS) primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travmave diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır(Utku U. ve ark. 2009).

5) Sebabi Belirlenemeyen İnme: Etiyolojisi bulunamayan, yeterli tetkik edilemeyen ve birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar bu grupta yer alır(Utku U. ve ark. 2009).

2.1.9. Serebral İskeminin Patofizyolojisi

Serebral iskemi, beyin kan akımının azalması veya kesilmesi ile oluşur. Yüz gram beyin dokusu bir dakikada ortalama 50-55 ml kan almaktadır. Bu değerin 30 ml'ye indiği durumlarda bile, serebral otonöregülasyon mekanizmalarının devreye girmesiyle herhangi bir iskemik semptomoluşmaz. Kan miktarının 20-30 ml'ye düşmesi GİA'ya sebep olurken, 20 ml altına düşmesi ise infarkt ile sonuçlanır(Warlov CP. ve ark. 2001).

Serebral dolaşımın sürekliliği baroreseptör ve vazomotor reflekslerle güvence altına alınmıştır ve alt beyin sapındaki merkezlerin kontrolü altındadır. İskemik doku hasarının derecesi iskemi şiddeti ve süresine bağlıdır. İnsanlarda kan akımının beş dakikadan daha uzun süre durması irreversible bir hasara yol açar(Çoban O. ve ark. 2011).

Intrakranial arterlerde eksternal elastik lamina bulunmaz. Bunun haricinde arteriyel duvar adventisya, media ve intima olmak üzere 3 tabakadan oluşur. İntima, endotel hücrelerinden oluşur ve endotel tabakası koagülasyon ve trombozu inhibe eder(Biller J. ve ark. 2008).Beyin mikrodolaşımı arterioller, kapillerler ve venüller gibi vasküler sistemlerden oluşur. Arterioller endotelle döşelidir ve arteriyel akıma karşı direnç gösterirler. Kapillerler de endotelle döşelidir. Besinler ve metabolitler kapiller yatağı geçer. Serebral mikrosirkülasyon, kanı hedef organa ulaştırır ve metabolizma ürünlerini uzaklaştırır. Bu esnada oksijen ve glukozu beyne ulaştırırlar(Biller J. ve ark. 2008).

İskemi sonrasında endotel geçirgenliği artar, bazal lamina ve hücreler arası matriks yıkılır. Böylece kan beyin bariyeri ve serebral otoregülasyon bozulur. Serebral otoregülasyon mekanizmaları sayesinde serebrovasküler yatakta sabit perfüzyon sağlanır. Serebral perfüzyon basıncı düşünce serebral kan akımını sağlayabilmek için arteriollerde vazodilatasyon olur ve vasküler rezistans azalır. İskemi sonrasında serebral otoregülasyonunun bozulması muhtemelen endotel hasarı ile ilişkilidir. Normal şartlar altında endotel antitrombotik ve antiinflamatuvar bir yüzeydir. Endotel hemostazın ve inflamasyonun kontrolünü sağlar. İskeminin endotel hasarına neden olması, endotelden vazodilatatör olan nitrik oksit (NO) ve prostosiklin (PGI₂) salınımını azaltırken vazokonstriktör olan endotelin-1 salınımını artırır. İskemi ile oluşan endotel hasarı pıhtılaşma mekanizmalarının aktivasyonuna neden olur(Yemişçi M. ve ark. 2009).

Beynin oksijen ve glukoz kullanımı yüksektir. Fokal bir hipoperfüzyon sonrasında beyne gelen oksijen ve glukoz azalır ve hücrelerin enerji üretimi için gerekli olan ATP yapımı bozulur. Hücre membranlarındaki ATP bağımlı iyon pompalarının bozulması iyon gradiyentlerini bozarak nöronal depolarizasyona yol açar. Oksijen azlığı nedeniyle anaerobik glikoliz tetiklenir. Dokularda artan laktat seviyesi infarktın alanının büyümesini ve klinik kötüleşmeyi artırır.

Glutamat gibi eksitatör aminoasitlerin yüksek konsantrasyonlarının nöronlar için toksik olduğu ve nörodejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir. Serebral iskemide glutamat ve aspartatın ekstrasellüler seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı uyarılması reseptörlerin yoğun olarak bulunduğu bölgelerde kalsiyum (Ca) artışına ve lokalize Ca'ya bağlı olarak fosfolipaz A₂, kalpain, siklooksijenaz

ve NO sentetaz gibi bazı enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Enzimaktivasyonu hücre membranında hasara, toksik serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin oluşumuna yol açar.

İskemi sonrasında nöronlarda hücre içi serbest Ca miktarı, NMDA reseptörü iyon kanalı ve voltaj kapılı Ca kanalları yoluyla artar. Bu iki kanal iskemi sonucu oluşan depolarizasyon nedeni ile aktive olmaktadır. Ayrıca enerji azlığı nedeniyle Na-K ATP az çalışmaz ve hücre içinde sodyum (Na) birikir. Na hücre dışına atılmaya çalışılırken Ca hücre içerisine taşınır. Hücreler, fizyolojik koşullarda hücre içi Ca miktarındaki artışları, hücre içi sekresyon mekanizmalarını kullanarak dengelerler. İskemi gibi enerjinin az olduğu durumlarda bu sistemler çalışmaz ve Ca hücre içinde birikir. İskemi sonrasında hücre içerisinde Ca artışı lipaz, proteaz ve endonükleaz gibi enzimleri aktif hale getirerek serbest radikal oluşumunu artırır. Oluşan serbest radikallerde Ca atılımını kısıtlayarak iskemi sonrasında hücre ölümünü tetikler.

Akut iskemi esnasında dokuda antioksidanların temizleme kapasitesinden daha fazla miktarda reaktif oksijen bileşiklerinin (ROB) ortaya çıkmasıyla hücre içi oksidatif stres oluşur. Artmış ROB; proteinler, lipitler, nükleik asitler ve karbonhidratlara direkt veya indirekt zarar verirken kan beyin bariyerini bozarak vazojenik ödeme ve kan akımını bozarak lökositlerin iskemik dokuya geçmesine neden olur.

İskemik hücrelerin toksik mekanizmalar sonrasında nekroz veya apoptotik mekanizmalar yoluyla öldüğü gösterilmiştir. Bölgesel serebral kan akımı değerleri %20'nin altına düştüğünde, astrositler ve mikrovasküler hücreler dahil tüm beyin hücreleri ölür ve bu duruma pannekroz denir. Ancak İİ'yi takiben sadece nöronların öldüğü ve astrositlerin hayatta kaldığı seçici nöronal nekroz oluşur.

İİ başlangıcında hızla gelişen ve bölgesel kan akım değerlerinin %30'un altına düşmesiyle ortaya çıkan sitotoksik ödem görülür ki; bu Na-K ATP az pompasının fonksiyon kaybı ve nöron şişmesi sonucu ortaya çıkan sellüler bir ödemdir. Ardından 4-6 saat sonra belirginleşen ve 24-72 saatte maksimuma erişen vazojenik ödem görülür. Kan beyin bariyerinin bozulması sonrasında serum proteinleri kandan beyin dokusuna geçer ve beraberindeki dokuya su taşır (Yemişçi M. ve ark. 2009).

2.2. İSKEMİ SONRASI İNFLAMATUAR MEKANİZMALAR

İİ'nin patogeneğinde çeşitli mekanizmalar olmasına rağmen inflamatuvar süreçlerin iskeminin ilerlemesine katkıda bulunduğu dair kanıtlar artmaktadır. İİ'de inflamatuvar cevap, hücre kalıntılarının temizlenmesinde rol oynadığı gibi dokuya olan zararı da artırır.

İskemik bölgelerde lökosit birikimi, aktive olmuş endotel üzerinde lökositlerin yuvarlanması ile başlayan, nötrofillerin aktive olup endotel hücrelere yapışması ve sonrasında beyin parankimine göçü ile devam eden olaylar sonrasında olur. İİ'yi takiben bir iki saat içerisinde beyin dokusu içerisindeki proinflatuar genleri (sitokinler ve kemokinler) aktive eden transkripsiyonel faktörlerin aktive olduktan sonra sitokin, kemokin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlayarak lökositlerin beyne infiltrasyonu ile beyin hasarı ilerler. Hasarlı dokuya giren lökositler ROB salgılayarak, lipid araçları üreterek, trombozu aktive ederek, kan beyin bariyerini bozarak ve beyin ödemi artırarak sekonder hasara neden olur (Topalkara K.2011).

İskemi sonrası öncelikle mikroglia ve astrositler aktive olur.İİ ile birlikte monosit ve mikroglialarda bulunan CD14 reseptörleri aktive olur ve mikroglial aktivasyon için gerekli olan toll-like reseptör 4'ün stimülasyonu gözlenir. İskemi ile aktive olduklarında fagositlere dönüşürler ve sitotoksik olurlar.Astrositlerin aktivasyonu ile reaktif gliosis için gerekli olan glial fibriler asidik protein ekspresyonu artar. Böylece astrositler de inflamasyona katılır ve sitokin, kemokin ve iNOS salınımı yaparlar (Zheng Z. ve ark. 2004).

İİ sonrası sitokinler, immun sistem hücreleri, glial hücreler ve nöronlar tarafından eksprese edilirler. Sitokinlerden interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF α), interlökin 10 (IL-10) ve transforme edici growth faktör beta (TGF- β) iskemide en önemli proinflatuar sitokinlerdir. Sitokinlerin iskemik doku hasarı sonrası kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artışta, mikrodamarlarda değişimde ve onarımda rolleri vardır. IL-1 ve TNF α beyin hasarını artırırken;interlökin 6(IL-6), IL-10 ve TGF- β nöroprotektif olabilir.

IL-1 ve TNF α büyük oranda aktive mikroglial hücrelerce oluşturulurken, astrosit, endotel hücreleri, nöronlar ve daha sonra kandan infiltre olan mononükleer hücrelerden de salgılanır. TNF α 'nın rolü serebral vasküler endotelde ve glialarda adhezyon moleküllerinin etkisini artırarak nötrofillerin birikimine ve migrasyonuna neden olur. Böylece endotel hücrelerine lökosit adhezyonu ve mikrovasküler tıkanma ile sekonder hasar gelişir (Topalkara K.2011).

İskemiden 4-6 saat sonra nötrofiller damar duvarına yapışarak proinflatuar araçlar sayesinde beyin dokusuna göç ederler ve inflamatuvar mediatörler salgılayarak beyin dokusunda hasara yol açarlar. Lökositlerin beyin parankimine infiltrasyonunda selektinler, immunoglobulin alt ailesi ve integrinler gibi adhezyon molekülleri rol oynar.

Adhezyon moleküllerinin aktivasyonu için önce IL-1 ve TNF gibi spesifik sitokinler aktive olmalıdır.

Özellikle E ve P selektinler iskeminin erken döneminde nötrofiller üzerinde bulunan sialy-Lewis X molekülü ile bağlanarak nötrofillerin damar duvarına tutunmasında rol oynar. Sitokinlerin etkisi ile saatler içerisinde endotel tarafından salgılanan intercellüler adhezyon molekülü 1 (ICAM -1), lökosit integrini Mac-1 ve LFA-1 ile etkileşime girerek adhezyon olayı gerçekleşir. Sonrasında iskemik beyin dokusundaki astrosit, makrofaj ve mikroglialar tarafından salgılanan kemokinler endotel yüzeyine sıkı bağlanmış olan nötrofillerin diapedezi ve parankim içerisine göçü için gerekli olan sinyalleri oluşturur.

İskemi ile artan hücre içi kalsiyum seviyelerine ikincil olarak fosfolipaz-A2 aktive olur. Bu enzim gliserofosfolipitleri hidroliz ederek araşidonik asit salınımına neden olur. Bu da siklooksijenaz ile prostaglandinlere veya lipooksijenaz ile lökotrienlere metabolize olur. Lökotrienler lökosit infiltrasyonuna, kan beyin bariyer yıkımına, ödem ve nöronal kayba neden olurlar (Yemişçi M. ve ark. 2009).

Serebral iskemi sonrası gelişen inflamasyon, hasarlı dokunun ortadan kaldırılması ve vaskülarizasyon için gerekli olsa da, çalışmalarda beyin hasarını daha da artırdığı, mikrovasküler yatakta staza ve kan beyin bariyerinde yıkıma neden olarak kötü prognoza neden olduğu gösterilmiştir.

2.3. ENDOTEL

Endotel, damar düz kasında bulunan skuamöz epitel tabakasıdır. Kan akımı ile çevre dokular arasındaki metabolik alışverişi düzenler. Kalpten en küçük kapiller damarlara kadar uzanan tek sıra endotel hücreleri kanın akıcılığından sorumludur (Pries AR. ve ark. 2006). Endotel, dokularla kan arasında seçici bir bariyer oluşturur. Ayrıca, vazodilatatör ve vasokonstriktör substratların yapımında etkin rol alır. Dolayısıyla, vasküler tonus ve kardiyovasküler hemostaz ayarlanmasına katkıda bulunan vücudun en büyük endokrin organdır (Bombeli T. ve ark. 1997). Endotel hücreleri inflamasyona cevap olarak; çoğu protrombotik olan, proinflamatuvar reaksiyonu başlatır. Endotel hücreleri normalde sessiz olmakla birlikte bölünme, göç etme ve angiogenezi sırasında yeni damar oluşumunu gerçekleştirir (Pries AR. ve ark. 2006).

Endotel; platelet agregasyon inhibisyonu, koagülasyonun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur. Endotel hücreleri, salgıladıkları mediyatörler ile koagülasyonu, fibrinolizi ve damar tonusunu düzenleyerek

kan akışını ve kan basıncını etkileyen çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynarlar (Endemenn DH. ve ark. 2004).

Endotelin temel görevi normal kan akışını sağlamaktır. Normal vasküler akışın sağlanması ve perfüzyonun devam için endotelden NO ve PGI2 salgılanması gerekmektedir. Bunu PGI2, NO gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirir. PGI2 ve NO vazodilatatörler olmalarının yanında antiagregan etkiye de sahiptirler. Normal kan akışı için, vazodilatasyon, endotelden salgılanan endotelin 1, anjiotensin 2 (AT2), tromboksan A2 (TXA2) gibi vazokonstriktörler yoluyla sağlanır(Wu KK. ve ark. 1996).

Endotel disfonksiyonu terimi normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları kapsar (Bird IM.2011).

Hasar sonucu oluşan yanıt hipotezine göre çeşitli toksik, mekanik, immünolojik veya infeksiyöz faktörler endotel hasarına neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açabilirler. Endotelial disfonksiyon, özellikle NO olmak üzere endotel kaynaklı vazodilatasyonda bozulma veya endotel kaynaklı kontraksiyon faktörlerinin artması ile karakterizedir (Bonetti PO. ve ark. 2003).

Endotelial disfonksiyonla birlikte lipitlerin geçirgenliği artar, vasküler düz kas hücrelerinde çoğalmayı uyarıcı faktörler salgılanır,adhezyon molekülleri yoluyla inflamatuvar hücrelerin ve trombositlerin endotel yüzeyine yapışmasına ve intimaya inflamatuvar hücre geçişine izin verilir (Başarıcı İ. ve ark. 2009).

Başka bir açıdan endotelial disfonksiyon, endotelial aktivasyon ile birlikte birçok proinflamatuvar ve prokoagulan değişiklikleri kapsar (Bonetti PO. ve ark. 2003).

Akut vasküler olaylar için risk faktörü olan HT, KAH, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, BDH, DM ve obezite gibi hastalıklarla endotel disfonksiyonu ilişkilendirilmiştir.

Hiperkolesterolemi normal koşullarda lökositlerin sıkı adhezyonuna dirençli olan endotel tabakasına kandaki lökositlerin bağlamasına neden olur (Libby P. ve ark. 2002).Okside low density lipoprotein (oxLDL) endotelial aktivasyona ve NO'nun hücre içi konsantrasyonunu azaltarak biyolojik karakterinin değişmesine neden olur (Cominacini L. ve ark. 2001).HT ile ilişkili AT2, vazokonstriktördür ve NO'un karşıtı olarak etkir. AT2 ROB üretimine, proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve monosit kemotaktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonlarının artmasına ve endotel hücrelerinde vasküler endotelial adhezyon molekül 1 (VCAM-1)'in ifadesinin artmasına neden olur (Griendling KK. ve

ark.1997).Çalışmalarda hiperkolesterolemili ve sigara içen semptomsuz insanlarda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (Roquer J. ve ark. 2009).

Endotelial disfonksiyon aterosklerozda belirgindir.Endotel disfonksiyonu plak oluşumu ile aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine neden olur. Ateroskleroz, endotelial disfonksiyon ve inflamasyon birlikteliğinin oluşturduğu dinamik ve progresif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(Roquer J. ve ark. 2009).

2.4. PENTRAKSİN 3

Pentraksin 3 (PTX3) 440 kDA molekül ağırlığında pentraksin süper ailesine üye olan, multimerik yapıda bir glikoproteindir (Inoue K. ve ark. 2012).N-terminal bölgesindeki uzun aminoasit dizisine sahip olması nedeniyle PTX3'e uzun pentraksin de denilmektedir (Schlimgen AK.Ve ark.1995).PTX3 ilk olarak 1990'lı yılların başında tanımlanmış ve endotel hücrelerinde IL-1 tarafından uyarılan, fibroblastlarda ise TNF ve IL-1 tarafından uyarılabilen protein olarak isimlendirilmiştir(Peri G. ve ark. 2000;).PTX3; IL-1, TNF α gibi sitokinlerin yanı sıra bakteriyel mediyatörler olan lipopolisakkarit, lipoarabinomannan ve endotoksinlerin uyarımı sonucu başlıca endotel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, fibroblastlar ve adipositlerden salgılanmaktadır(Norata GD. ve ark. 2010).PTX3'ün okside LDL gibi proaterojenik faktörler tarafından damar düz kas hücrelerinde de sentezlenebildiği bildirilmiştir(Klouche M. ve ark. 2004).PTX3'üninflamasyon bölgesinde immün sistem hücreleri ve endotelde sentezlenmesi nedeniyle inflamasyonun gerçek bağımsız bir göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (Fazzini F. ve ark. 2001).Yapılan çalışmalarda PTX3'ün proinflamatuvar-antiinflamatuvar dengenin belirlenmesinde temel role sahip olduğunu ileri sürülmektedir(Garlanda C. ve ark. 2011).

Otopsi çalışmalarında aterosklerotik plaklara infiltre olmuş nötrofiller ve makrofajlarda PTX3'ün varlığı gösterilmiştir (Garlanda C.ve ark. 2011).Serum LDL düzeyi yüksek kardiyak pacemakerlı hastaların lökositlerinde ve adiposit doku örneklerinde PTX3 mRNA ekspresyonunun, LDL düzeyi düşük hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmiş ve aterosklerotik süreçte PTX3'ün de rolü olduğu ileri sürülmüştür (Bosutti A. ve ark. 2007).PTX3 geninden yoksun hayvanlarda yapılan bir çalışmada, aterosklerotik lezyonların daha büyük olduğu ve endotel hücrelerinde VCAM-1, ICAM, ELAM-1 (endotelial lökosit adhezyon molekülü-1)ve PECAM-1 (trombosit

endotelial adhezyon molekölü-1) gibi adhezyon moleküllerinin salgılanımının arttığı tespit edilmiştir (Norata GD. ve ark.2009).Koroner aterosklerozlu hastalarda PTX3 düzeylerinin yükseldiği, lezyon boyutu ile PTX3 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu ve PTX3 düzeyi arttıkça plak rüptür ihtimalinin de arttığı gösterilmiştir (Soeki T. ve ark.2011).Akut miyokard enfarktüsü (AME)sonrası plazma PTX3 düzeyinin enfarktüstten yaklaşık 7.5 saat sonra pik yaptığı ve üçüncü günde normal düzeye indiği gösterilmiştir (Inoue K. ve ark.2012).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda PTX3'ün proaterojenik olmadığı, ateroskleroza karşı dokuları koruyan bir moleköl olduğu da bildirilmiştir (Norata GD. ve ark.2010).HDL enjeksiyonu yapılan deney hayvanlarının aortalarında PTX3 ekspresyonunun arttığı, IL-10 ile uyarılan monosit ve dentritik hücrelerde ise yine PTX3 düzeyinde bir artış olduğu tespit edilmiştir (Garlanda C. ve ark.2011).

2.5. ADROPİN

Kumar ve arkadaşları tarafından tanımlanan, karaciğer ve beyin dokusunda gösterilen, enerji homeostazisi ile ilişkili enho geni tarafından kodlanan, 76 aminoasit içeren ve moleköl ağırlığı 4499.9 dalton olan proteindir. Enerji homeostazının ve insülin yanıtının sürdürülmesinde rol oynar ve ilk 33 aminoasidi sinyal peptidi olarak görev yapmaktadır (Kumar KG. ve ark.2008).Salınımı enerji durumu ve diyet besin içeriği ile düzenlenmektedir (Lingzhen Wu. ve ark.2014).

Karaciğer sinüzoidal hücrelerinde ve beynin vasküler bölgelerinde, piamaterin nöroglial hücre ve nöronlarında, serebellumun vasküler bölgesinde, purkinje hücrelerinde, nöroglial hücrelerinde ve granüler tabakasında, endokard, miyokard ve epikard dokusunda immuno-histokimyasal reaktivite gösterdiği bildirilmiştir (Aydın S. ve ark.2013).Adropin'in dolaşım ile beyne geldiği, arkuat nükleus dorsomedial, ventromedial, paraventriküler bölgeler ve beyin sapı gibi beynin çeşitli bölgelerine beslenme durumuyla ilgili sinyaller göndererek enerji balansını regüle ettiği bilinmektedir (Abizaid A. ve ark.2006).

Diyetle indüklenmiş obez farelerde, adropinin insülinin hedef dokularındaki lipid metabolizmasını regüle edici peptidlerin salınımını uyararak insülin direncini, glukoz intoleransını ve hepatosteatozu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Kumar KG. ve ark.2008).Yapılan bir çalışmada on yıldan daha uzun süre diyabetik olan hastalarda adropin düzeyi daha kısa süreli DM özgeçmişine sahip olan hastalara göre daha düşük

bulunmuş, diyabetik olan hastalarda daha şiddetli anjiyografik koroner ateroskleroz bulguları saptanmıştır. Araştırmacılar diyabetik olan ve diyabetik olmayan koroner aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki düşük adropin seviyelerinin koroner aterosklerozun gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu ve bir ateroskleroz göstergesi olarak görülebileceğini ifade etmişlerdir(Lingzhen Wu. ve ark.2014).

Aydın ve arkadaşları kalp kası hücreleri hasarı sonrasında kana adropin salındığını öne sürmüşler, sentetik katekolamin olan ve adrenerjik agonist etki gösteren kalp kasında strese neden olan isoproterenol (ISO) ile;(Milei J. ve ark.1978) farelerde deneysel olarak AME'yi indüklemişlerdir. İnflamatuar hücrelerde konjesyon, ödem ve doku bütünlüğünün bozulmasında dikkat çekici bir artış ve ISO ile indüklenen AME'li farelerde endokard, miyokard ve epikardda adropin sentezi daha fazla saptanmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlarla farelerdeki hasarlı kalp dokularındaki adropin sentezinin infarktın güvenilir bir göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir(Aydın S. ve ark.2014).

Vasküler homeostazisin sağlanmasında endotel merkezi bir role sahiptir ve bozulmuş endotel fonksiyonu aterosklerozun geniş klinik etkisiyle çeşitli inflamatuvar, metabolik, infeksiyöz hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur(Verma S. ve ark.2003). Adropin'in endotel fonksiyonunun düzenlenmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir(Kumar KG. ve ark.2008). Lovren ve arkadaşları, adropinin umbilikal ven ve koroner arter endotel hücrelerinden salındığını, endotel hücrelerinde yeniden düzenleme ile VEGF reseptör2 (VEGFR2) fosfatidilinozitol3-kinaz-Akt ve VEGFR2-ekstraselüler sinyal regüle edici kinaz ½ yolları üzerinden endotelial nitrik oksit sentezini (eNOS) ayarladığını göstermişler ve adropinin potansiyel olarak endotel koruma kapasitesi olduğunu iddia etmişlerdir(Lovren F. ve ark.2010). Bir çalışmada Tip 2 DM'li hastaların plazma adropin düzeyi ile endotel disfonksiyonunu gösteren brakial arterlerde akıma bağlı dilatasyonu gösteren flow-mediated dilation (FMD) testi sonuçları arasında pozitif korelasyon olduğu ve adropinin endotel disfonksiyonu belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (Topuz M. ve ark.2013).

3. OLGULAR VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi nöroloji kliniğine şikayetleri başladıktan 48 saat sonra başvuran ve akut İİ tanısı konan 18 yaşından büyük 92 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan 42 sağlıklı olgu alınmıştır. Çalışma grupları için onam formları ve fakültemiz etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

- İlk 48 saatten sonra müracaat eden akut İİ'li hastalar,
- İnme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama olanlar,
- Beyin tümörü veya sistemik malignitesi olanlar,
- Yakın dönemde veya eş zamanlı akut miyokard infarktüsü geçirenler ve anstabil anjinası olanlar,
- Renal disfonksiyonu olan hastalar,
- Semptomatik periferik arter hastalığı olan hastalar,
- Son üç ay içinde infeksiyon öyküsü olanlar, eş zamanlı sepsis tanısı alan hastalar,
- Otoimmün ve immünsüpresif hastalığı olanlar veya immünsüpresif kullananlar,
- Son bir ay içerisinde travma veya cerrahi girişim öyküsü olanlar,
- Akut / kronik inflamatuvar gastrointestinal sistem hastalığı olanlar,
- Romatizmal hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmişleri, risk faktörleri, kullandıkları tedavi gibiepidemiyolojik bilgileri, ayrıca hastalara rutin olarak yapılan dört damar anjiyografi bulguları, kardiyoloji konsültasyontetik ve sonuçları, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi merkez biyokimya laboratuvarında aynı gün çalışılan rutin biyokimyasal testlerin sonuçları, hastane otomasyon sistemi aracılığı ile,her olgu için ayrı ayrı düzenlenen çalışma formuna kayıt edilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi nöroloji kliniğineilk başvurdukları zaman rutin kan tahlilleri için kullanılan, 8 ml'lik jelli tüplere, antiseptik kurallara uyularak kan örnekleri alınmıştır. Serum örnekleri, pıhtılaşmasını tamamlayan kanlardan 4000 rpm'de beş dakika santrifüjlenerek elde edilmiştir. Serum örneklerinin bir kısmı, serum örneklerinin elde edilmesini takiben derhal porsiyonlara ayrılarak diğer parametrelerin çalışılacağı güne kadar -80°C'de saklanmıştır.Çalışma günü -80°C'den çıkarılan serum numuneleri, oda ısısına getirilerek analizleri yapıldı.

Serum adropin düzeyi, çift antikorlu sandviç ELİSA prensibi ile çalışan kit kullanılarak (Sunred # 201-12-3107 #, Çin-LOT numarası; 201502) ölçüldü. Serum

örnekleri adropin için 10 kat dilüe edilerek çalışıldı. Adropin konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

Serum PTX-3 düzeyi, çift antikorlu sandviç ELİSA prensibi ile çalışan kit kullanılarak(Boster # EK0861 #, ABD-LOT numarası; 51110981009112) dilüe edilmeden ölçüldü. PTX-3 konsantrasyonlarıpg/ml cinsinden hesaplandı.

Kullanılan Cihazlar ve Aletler

- Bio-tek ELx 50 marka ELİSA yıkayıcısı
- Brio marka yarı otomatik ELİSA okuyucusu
- Nüve marka santrifüj cihazı
- Axygen marka ayarlanabilir otomatik pipetler
- New Brunswick U570 marka -80 °C' lik derin dondurucu
- Nüve marka vortex

İstatistiksel İnceleme

İstatistiksel analizler SPSS (22.0) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları görsel (Histogram, Stem-and-Leaf Plot,Q-Q Plot,Box Plot grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilks testleri) incelenmiştir. Normal dağılıma uymayan verileri analiz etmek için non-parametrik testlerden ikili gruplarda Mann-Whitney U testi, üç ve üzeri gruplarda ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sıklıklar olarak sunulmuş, kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde ölçümler median (min-max) şeklinde sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

1) Araştırmaya dahil edilen vaka, kontrol ve vaka+kontrol grupların her biri için yaşların ortanca değerleri (median), minimum ve maksimum değerleri vaka grubu için 70.00 (min:23, max:91), kontrol grubu için 69.50 (min:34, max:89) ve vaka+kontrol grubu için 70.00 (min:23, max:91) bulundu. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde vaka grubunun % 50'sinin kadın, % 50'sinin erkek olduğu, kontrol grubunda % 23.80'inin kadın, % 66.20'sinin erkek ve vaka+kontrol grubunun % 41.80'inin kadın, % 58.20'sinin erkek olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 4.1. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

		Vaka(n=92)		Kontrol(n=42)		Toplam(n=134)	
Yaş: Median (min-max)		70.00 (23-91)		69.50 (34-89)		70.00 (23-91)	
Cinsiyet		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
	Kadın	46	50.00	10	23.80	56	41.8
	Erkek	46	50.00	32	66.20	78	58.2

2) Vaka grubunda bulunan 92 hastanın özgeçmişlerinde; % 71.7'sinin HT, % 38.0'inin DM, % 38.0'inin KAH olduğu, % 29.3'ünün daha önce İİ geçirdiği ve % 15.2'sinin dislipidemi problemi olduğu saptanmıştır. İlaç kullanımları incelendiğinde % 26.1'ininasetil salisilik asit (ASA), % 6.5'inin Warfarin, % 5.4'ünün Klopidoğrel kullandığı, % 65.2'lik kısmının ise ilaç kullanmadığı görülmektedir (Tablo 2).

Tablo 4.2. Vaka Grubunun Özgeçmiş Özelliklerinin Dağılımı

HASTALIK(n=92)	YOK		VAR	
	Sayı	%	Sayı	%
HT	26	28.3	66	71.7
DM	57	62.0	35	38.0
KAH	57	62.0	35	38.0
Eski İİ	65	70.7	27	29.3
Dislipidemi	78	84.8	14	15.2
Asetil salisilik asit (ASA)	68	73.9	24	26.1
Warfarin	86	93.5	6	6.5
Klopidoğrel	87	94.6	5	5.4
İlaç Kullanmayan	60	65.2	32	34.8

3) Araştırmaya dahil edilen vaka grubunda, altta yatan etyoloji incelendiğinde bazı hastalarda birden fazla etyolojik neden bulunabilmekle birlikte % 26.1'inin

kardiyoembolik, % 27.2'sinin büyük arter hastalığı ve % 51.1'inin kriptojenik kökenli inme geçirdiği saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 4.3. Vaka Grubunda İnme Etyolojilerinin Dağılımı

ETYOLOJİ** (n=92)	Sayı	%
Kardiyoembolik	24	26.1
Büyük arter hastalığı	25	27.2
Kriptojenik	47	51.1

***Aynı hastada altta yatan birden fazla etyoloji bulunabilmektedir.*

4) Araştırmaya katılan hastaların etyolojik sınıflamaya göre geçmişte hangi hastalığın ne sıklıkta olduğu incelenmiştir. Buna göre kardiyoembolik inme geçiren hastaların % 75.0'inin HT'si, % 33.0'ünün DM'si, % 54.2'sinin KAH'ı olduğu, %45.8'inin İİ geçirdiği ve %8.3'ünde dislipidemi problemi olduğu görülmüştür. Büyük arter hastalığı olanların % 80.0'inin HT'si, % 40.0'nin DM'si, % 36.0'nın KAH'ı olduğu, % 24.0'ünün İİ geçirdiği ve % 20.0'sinin de dislipidemi problemi olduğu görülmüştür. Kriptojenik inme geçiren vakaların ise % 68.1'inin HT'si, % 38.3'ünün DM'si, % 34.0'ünün KAH'sı olduğu, %23.4'ünün İİ geçirdiği ve % 14.9'u dislipidemi problemi olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4.4. Vaka Grubunda İnme Etyolojisine Göre Özgeçmişteki Hastalıklarının Dağılımı

		Kardiyoembolik		Büyük arter hastalığı		Kriptojenik	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
HT	Var	18	75.0	20	80.0	32	68.1
	Yok	6	25.0	5	20.0	15	31.9
DM	Var	8	33.0	10	40.0	18	38.3
	Yok	16	67.0	15	60.0	29	61.7
KAH	Var	13	54.2	9	36.0	16	34.0
	Yok	11	45.8	16	64.0	31	66.0
Eski İİ	Var	11	45.8	6	24.0	11	23.4
	Yok	13	54.2	19	76.0	36	76.6
Dislipidemi	Var	2	8.3	5	20.0	7	14.9
	Yok	22	91.7	20	80.0	40	85.1

5)92 hastanın bazı nörolojik skorlama ölçütlerine göre dağılımları incelendiğinde NIHSS ortalama değeri 6.60 (min:0,max:26), MRS ortalama değeri 2.00 (min:0,max:6), BARTHEL ortalama değeri 87.50 (min:0,max:100) olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 4.5. Vaka Grubunda Nörolojik Skor Ortalamalarının Dağılımı

NÖROLOJİK SKOR (n=92)	Median (min-max)
NIHSS	4.00 (0-26)
MRS	2.00 (0-6)
BARTHEL	87.50 (0-100)

6) Araştırmaya dahil edilen vaka grubunda inme lokalizasyonları incelendiğinde aynı hastada birden fazla lokalizasyonda inme bulunabilmekle birlikte; % 87.0'sinin supratentoryal, % 17.0'sinin infratentoryal, % 30.4'ünün frontal, % 31.5'inin temporal, % 42.4'ünün oksipital, % 16.3'ünün serebellar, % 8.7'sinin talamus, % 9.8'inin bazal gangliyon ve % 28.32'ünün beyin sapı lokalizasyonlu olduğu görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 4.6. Vaka Grubunun İnfarkt Lokalizasyonlarının Dağılımı

LOKALİZASYON* (n=92)	Sayı	%
Supratentoryal	80	87.0
İnftratentoryal	16	17.0
Frontal	28	30.4
Temporal	29	31.5
Oksipital	39	42.4
Serebellar	15	16.3
Talamus	8	8.7
Bazal Gangliyon	9	9.8
Beyin Sapı	26	28.3

**Aynı hastada birden fazla lokalizasyonda inme bulunabilmektedir*

7) Araştırmaya katılan hastaların klinik sınıflamaya göre (TACI, PACI, POCI ve LACI) dağılımı verilmiştir. Buna göre hastaların % 58.2'si PACI, % 27.5'i POCI, % 12.1'i TACI ve % 2.2'si LACI grubundadır (Tablo 7).

Tablo 4.7. Vaka Grubunun Klinik Sınıflamaya Göre (TACI, PACI, POCI ve LACI) Dağılımı

	Sayı*	Yüzde (%)
PACI	53	58.2
POCI	25	27.5
TACI	11	12.1
LACI	2	2.2

*1 hasta hem TACI hem POCI grubundadır. 2 hastanın ise grubu bulunmamaktadır.

8) Vaka grubunda ortanca adropin düzeyi 1660.00 (min:880, max:6134), kontrol grubunun ise 1793.00 (min:720, max:12800) olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.035). PTX3 için ortanca değerlerine bakıldığında vaka grubunda 446.00 (min:18,max:20000), kontrol grubunda ise 135.00 (min:0, max:20000) olduğu görülmüştür. PTX3 açısından da iki grup arasındaki fark anlamlıdır (p=0.004). Bu sonuçlara göre adropin değerleri kontrol grubunda, PTX3 değerleri ise vaka grubunda anlamlı olarak yüksektir diyebiliriz (Tablo 8).

Tablo 4.8. Vaka ve Kontrol Grubunun Adropin ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Adropin	PTX3
	Sayı	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
Hasta Grubu	92	1660.00 (880-6134)	446.00 (18-20000)
Kontrol Grubu	42	1793.00 (720-12800)	135.00 (0-20000)
p*		0.035	0.004

*Mann Whitney U Testi

9) Adropin düzeyi ortanca değerleri sırasıyla kardiyembolik grupta 1616.50 (min:880, max:3242), büyük arter hastalığı grubunda 1672.00 (min:1170, max:5286), kriptojenik hasta grubunda ise 1658.00 (min:1103, max:6131) olarak bulunmuştur. Adropin düzeyleri açısından hasta grupları arasında etyolojiye göre anlamlı bir fark yoktu (p=0.592).

PTX3düzeyi ortanca değerleri sırasıyla kardiyembolik grupta750.50 (min:113, max:8829), büyük arter hastalığı grubunda 401.00 (min:18, max:20000), kriptojenik hasta grubunda ise 446.00 (min:44, max:20000) olarak bulunmuştur. PTX3 düzeyleri açısından hasta grupları arasında etyolojiye göre anlamlı bir fark yoktur (p=0.657) (Tablo 9).

Tablo 4.9. Vaka Grubunda İnme Etiyolojisine Göre Adropin ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Adropin	PTX3
	Sayı*	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
Kardiyoembolik	20	1616.50 (880-3242)	750.50 (113-8829)
Büyük arter hastalığı	21	1672.00 (1170-5286)	401.00 (18-20000)
Kriptojenik	47	1658.00 (1103-6131)	446.00 (44-20000)
P**		0.592	0.657

*4 hasta hem kardiyoembolik hem de büyük arter hastalığı grubunda olduğundan sonucu etkilememesi için analizden çıkartılmıştır. 88 hasta üzerinden bu analiz gerçekleştirilmiştir.

**Kruskal Wallis testi

10) Supratentorial grubun ortanca adropin düzeyi 1631.50 (min:880, max:6134), infratentorial grubunun ise 1746.50 (min:1271, max:5029) olarak bulunmuştur. İnfratentorial grupta adropin düzeyleri daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p=0.331). PTX3 için ortanca değerlere bakıldığında supratentorial grupta 446.00 (min:18, max:20000), kontrol grubunda ise 415.50 (min:59, max:20000) olduğu görülmüştür. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p=0.889) (Tablo 10).

Tablo 4.10. Vaka Grubunda Lezyon Yerine Göre Adropin ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Adropin	PTX3
	Sayı*	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
Supratentorial	76	1631.50 (880-6134)	446.00 (18-20000)
İnfratentorial	12	1746.50 (1271-5029)	415.50 (59-20000)
P**		0.331	0.889

*Hem supratentorial hem infratentorial lezyonu olan 4 kişi sonucu etkilememesi için analizden çıkartılmıştır. 88 hasta üzerinden bu analiz gerçekleştirilmiştir.

**Mann Whitney U Testi

11) Adropin düzeyleri ortanca değerleri sırasıyla TACI grubunda 1595.00 (min:1273, max:2696), PACI grubunda 1662.00 (min:880, max:6134), POCI grubunda 1745.00 (min:1174, max:5029) ve LACI hasta grubunda 1823.50 (min:1658, max:1989) olarak bulunmuştur. Adropin düzeyleri açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0.563). PTX3 düzeylerine bakıldığında ortanca değerler TACI grubunda

234.00(min:44, max:20000), PACI grubunda 535.00 (min:18, max:20000), POCI grubunda 208.00 (min:45, max:20000) ve LACI hasta grubunda 1359.50 (min:401, max:2318) şeklindedir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.464) (Tablo 11)

Tablo 4.11. Vaka Grubunda Klinik Sınıflamaya Göre Adropin ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Adropin	PTX3
	Sayı*	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
PACI	53	1662.00 (880-6134)	535.00 (18-20000)
POCI	24	1745.00 (1174-5029)	208.00 (45-20000)
TACI	10	1595.00 (1273-2696)	234.00 (44-20000)
LACI	2	1823.50 (1658-1989)	1359.50 (401-2318)
p **		0.563	0.464

**1 hasta aynı anda iki grupta yer aldığı ve 2 hasta hiçbir klinik grupta yer almadığı için bu analize alınmamıştır. 89 hasta üzerinden bu analiz gerçekleştirilmiştir.*

***Kruskal Wallis Testi*

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İİ dünyada en önemli mortalite nedenleri arasında üçüncü sırada yer almakta olup sosyoekonomik önemi giderek daha fazla farkedilen bir hastalıktır (WHO Ofset Publication. Ceneva, 1978). İnme sonrası özürülük, hasta yaşam kalitesini ve hasta yakını yaşamını etkileyerek sosyoekonomik ve toplumsal sorunlara yol açabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresi artışı genellikle ileri yaşlarda görülen inme prevalansını aynı oranlarda arttırmaktadır. Özellikle inmenin akut döneminde görülen yüksek oranlı ölümler, ağır fonksiyon kaybı nedeniyle uzun süre yardım ve bakıma ihtiyaç duyan hastalar sebebiyle İİ iyi tanınması gereken hastalıkların başında gelmektedir.

Tüm BDH'nın yaklaşık olarak % 85'i iskemiktir. İskemik beyin damar hastalıklarında risk faktörleri, son otuz yılda yapılan uluslararası çok merkezli çalışmalar ile oldukça iyi belirlenmiştir. İİ'den korunma stratejilerinin temelini, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin düzeltilmesinin yanında yüksek riskli bireylerin belirlenerek özel önlemler alınması oluşturmaktadır. İleri yaş, cinsiyet, ırk, HT, DM, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, sigara, alkol, obezite, karotis veya vertebral arter stenozu risk

faktörleri arasında yer alır. Kontrol edilebilir risk faktörleri primer olarak hastalığın sağaltımında önemlidir (Utku U. ve ark.2009).

İnme etiyojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda; nöro-radyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler kullanılarak lezyon patolojisi, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizmasına göre sınıflandırmalar yapılmıştır (Utku U. ve ark.2009).Çalışmamıza dahil edilen hastaları Bamford klinik ve TOAST etyolojik sınıflamalarına göre sınıflandırdık. Araştırmaya dahil edilen hasta grubu etyolojik nedenli olarak incelendiğinde; bazı hastalarda birden fazla etyolojik neden bulunmakla birlikte; TOAST sınıflamasına göre % 26.1'inin kardiyembolik, % 27.2'sinin büyük arter hastalığı ve % 51.1'inin kriptojenik inme grubuna dahil olduğunu saptanmıştır. Bamford klinik sınıflamasına göre ise hasta grubunun % 58.2'si PACI, % 27.5'i POCI, % 12.1'i TACI ve % 2.2'si LACI grubuna dahil olduğu saptanmıştır.

Serebral iskemiden sonra, hasar bölgesinde inflamatuvar hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, monositler) görülmesi, inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. Geliştirilen tekniklerle; sitokinler, kemokinler, lökositler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör, iskemik doku ve çevresinde gösterilmiştir. Erken dönemde ortaya çıkan inflamatuvar yanıt, iskemik hasarı arttırıcı role sahipken, geç yanıtın yenilenme ve iyileşmede yararlı olduğu düşünülmektedir. Erken dönemde ortaya çıkan bu hasardan çeşitli eksitatör aminoasitler, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit üretimi, kalsiyum dengesinde bozulma, asidoz veya apopitoz gibi muhtemel mekanizmalar sorumlu tutulmakla birlikte lezyon boyutu ve lokalizasyonu da oldukça önemlidir (Yemişçi M. ve ark.2009).

Endotelin temel görevi normal kan akımını sağlamaktır (Wu KK. ve ark.1996).Endotel disfonksiyonu terimi normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları kapsar (Bird IM.2011).Akut vasküler olaylar için risk faktörü olan hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, İİ, diyabet ve obezite gibi hastalıklarla endotel disfonksiyonu ilişkilendirilmiştir (Libby P. ve ark.2002).

Endotelyal disfonksiyonla birlikte lipitlerin geçirgenliği artar, vasküler düz kas hücrelerinde çoğalmayı uyarıcı faktörler salgılanır, adhezyon molekülleri yoluyla

inflatuar hücrelerin ve trombositlerin endotel yüzeyine yapışmasına ve intimaya inflamatuvar hücre geçişine izin verilir (Başarıcı İ. ve ark.2009).Endotel hücreleri inflamasyona cevap olarak; çoğu protrombotik olan, proinflamatuvar reaksiyonu başlatır (Pries AR. ve ark.2006).

Endotelial disfonksiyon aterosklerozda belirgindir. Endotel disfonksiyonu plak oluşumu ile aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine neden olur. Ateroskleroz, endotelial disfonksiyon ve inflamasyon birlikteliğinin oluşturduğu dinamik ve progresif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Roquer J. 2009). Aterosklerozun komplikasyonları olan akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü, inme gibi patolojilerde tetikleyiciler ve hastalık mekanizmalarının uyarılmasına yol açan temel faktörün antiinflamatuvar-proinflamatuvar dengedeki bozulma olduğu ileri sürülmektedir (Mizuno Y. ve ark.2011).

Çalışmamızda inflamasyon etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen PTX3 ve adropini akut İİ ve inflamasyon ilişkisi çerçevesinde incelemeyi planladık.

Sitokinle uyarılan protein ya da, N-terminal bölgesindeki uzun amino asit dizisi nedeniyle,uzun pentraksin olarak da isimlendirilen PTX3'ün, multimerik inflamatuvar bir mediyatör olduğu saptanmıştır.CRP kısa, PTX3 ise uzun pentraxin ailesinin prototip molekülleridir (Inoue K. ve ark.2012).

PTX3'ün inflamasyon bölgesi endoteli ve immün sistem hücrelerinde sentezlenmesi nedeniyle inflamasyonun gerçek bağımsız bir göstergesi olabileceği (Fazzini F. ve ark.2001)ve proinflamatuvar-antiinflamatuvar dengenin belirlenmesinde temel role sahip olduğu ileri sürülmektedir (Garlanda C. ve ark.2011).PTX3 geninden yoksun hayvanlarda yapılan bir çalışmada, aterosklerotik lezyonların daha büyük olduğu ve endotel hücrelerinde VCAM-1, ICAM, ELAM-1 ve PECAM-1 gibi adhezyon moleküllerinin salgılanımının arttığı tespit edilmiştir (Norata GD. ve ark.2009).Otopsi çalışmalarında aterosklerotik plaklara infiltre olmuş nötrofiller ve makrofajlarda PTX3'ün varlığı gösterilmiştir (Garlanda C. ve ark.2011).Koroner aterosklerozlu hastalarda PTX3 düzeylerinin yükseldiği, lezyon boyutu ile PTX3 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu ve PTX3 düzeyi arttıkça plak rüptür ihtimalinin de arttığı gösterilmiştir (Soeki T. ve ark.2011).

Çalışmamızda PTX3 için ortanca değerlerine bakıldığında vaka grubunda 446.00 (min:18, max:20000), kontrol grubunda ise 135.00 (min:0, max:20000) olduğu tespit

edilmiş olup PTX3 açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.004). PTX3 düzeyi ortanca değerleri sırasıyla kardiyembolik grupta 750.50 (min:113, max:8829), büyük arter hastalığı grubunda 401.00 (min:18, max:20000), kriptojenik hasta grubunda ise 446.00 (min:44, max:20000) olarak bulunmuştur. PTX3 düzeyleri açısından hasta grupları arasında etyolojiye göre anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0.657). İ-inflamasyon ilişkisi çerçevesinde bulgularımız değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre hasta grubunda hastalığın akut döneminde PTX3 düzeyinin yüksek tespit edilmesi İ-inflamasyon ilişkisini desteklemektedir. Bu aynı zamanda akut dönemde İİ tanısında PTX3'ün bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesini de düşündürmektedir. İİ'li hasta grubu etyolojik alt gruplara ayrılıp PTX3 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. İnflamasyon-ateroskleroz ilişkisinin tek yönlü bir faktörle açıklanamayacağı öngörüsünü kazandırması açısından önemli bir sonuçtur.

Adropin'in karaciğer sinüzoidal hücrelerinde ve beyin vasküler bölgelerinde, piamaterin nöroglial hücre ve nöronlarında, serebellumun vasküler bölgesinde, purkinje hücrelerinde, nöroglial hücrelerinde ve granüler tabakasında, endokard, miyokard ve epikard dokusunda immuno-histokimyasal reaktivite gösterdiği bildirilmiştir (Aydın S. ve ark.2013). Adropin'in dolaşımına beyne geldiği, arkuat nükleus dorsomedial, ventromedial, paraventriküler bölgeler ve beyin sapı gibi beyin çeşitli bölgelerine beslenme durumuyla ilgili sinyaller göndererek enerji balansını regüle ettiği bilinmektedir (Abizaid A. ve ark.2006).

Vasküler homeostazisin sağlanmasında endotel merkezi bir role sahiptir ve bozulmuş endotel fonksiyonu aterosklerozun geniş klinik etkisiyle çeşitli inflamatuvar, metabolik, infeksiyöz hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur (Verma S. ve ark.2003). Adropin metabolik ve metabolik olmayan özelliklere sahip olduğu ve ayrıca endotel fonksiyonunun düzenlenmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Kumar KG. ve ark.2008). Endotel disfonksiyonu ile ilişkili kardiyak X sendromlu olgularda adropin seviyesinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Çelik A. ve ark.2013). Araştırmacılar diyabetik olan ve diyabetik olmayan koroner aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki düşük adropin seviyelerinin koroner aterosklerozun gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu ve bir ateroskleroz göstergesi olarak görülebileceğini ifade etmişlerdir (Lingzhen Wu. ve ark.2014). Lovren ve arkadaşları, adropinin umbilikal ven ve koroner arter endotel hücrelerinden salındığını, endotel hücrelerinde yeniden düzenleme ile VEGFR2-fosfatidilinozitol3-kinaz-Akt ve VEGFR2-ekstraselüler sinyal regüle edici kinaz ½

yolakları üzerinden eNOS ayarladığını göstermişler ve adropinin potansiyel olarak endoteli koruma kapasitesi olduğunu iddia etmişlerdir (Lovren F. ve ark.2010).Bir çalışmada Tip 2 DM'li hastaların plazma adropin düzeyi ile endotel disfonksiyonunu gösteren brakial arterlerde akıma bağlı dilatasyonu gösteren FMD testi sonuçları arasında pozitif korelasyon olduğu ve adropinin endotel disfonksiyonu belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (Topuz M. ve ark.2013).

Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarının adropin düzeyleri karşılaştırıldığında vaka grubunda ortancaadropin düzeyi 1660.00 (min:880,max:6134), kontrol grubunun ise 1793.00 (min:720, max:12800) olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0.035). Adropin düzeyi ortanca değerleri sırasıyla kardiyembolik grupta 1616.50 (min:880, max:3242), büyük arter hastalığı grubunda 1672.00 (min:1170, max:5286), kriptojenik hasta grubunda ise 1658.00 (min:1103, max:6131) olarak bulunmuştur. Adropin düzeyleri açısından hasta grupları arasında etyolojiye göre anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0.592). Çalışmamızın bulguları endotelyal disfonksiyon, inflamasyon, iskemi çerçevesinde değerlendirildiğinde, İİ'nin akut döneminde hasta grubunda adropin seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olarak bulunması İİ'yi endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirmiştir.Düşük adropin seviyelerinin aterosklerozun gelişimiyle yakından ilişkili olabileceği ve dolayısıyla bir ateroskleroz göstergesi olarak görülebileceğini öngören çalışmalar gözönünde bulundurulduğunda adropinin İİ risk tahmini ölçeklerinde yer alabileceğini düşünmekteyiz.Ayrıcaadropinin potansiyel olarak endoteli koruma kapasitesi olabileceğini öngören çalışmalar bağlamında da endotel-inflamasyon-iskemi kaskadında primer korumaamaçlı adropin temelli tedavilerin geliştirilmesine katkı sunabileceğini düşünmekteyiz.

İnflamasyon-endotelyal disfonksiyon-ateroskleroz ilişkisinin tek yönlü faktörlerle açıklanamayacağı bilinmektedir. Birbiriyle içiçe geçmiş bu olaylar zincirinin anlamlandırılması, tanı temelinde yeni belirteçler tedavi temelinde ise yeni tedavi metodlarının öngörülebilmesi için homojen vebüyük ölçekli hasta gruplarında endotel disfonksiyonu-inflamasyon ilişkisi çerçevesinde hastalık temelli faktör analizi çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abizaid A, Gao Q, Horvath TL. Thoughts for food: brain mechanisms and peripheral energy balance. *Neuron* 2006;51:691–702

Alioğlu Z. İnmede hematolojik hastalıklar. Editör Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2011;55;639-652

Amarenco p, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;10;355(6):549-59

Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1082-90

Aydın S, Kulođlu T, Aydın S, Kalaycı M, Yılmaz M, Çakmak T, Eren N. *Peptides* 58 2014; 91–97

Aydın S, Aydın S, Kuloglu T, Yılmaz M, Kalaycı M, Sahin I, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013;50:13–8

Balkan S: *Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları* 2009;5:41

Başarıcı İ, Süleymanlar G. Ateroskleroz Patogenezi. *Serebrovasküler Hastalıklar* 3. baskı Ed: Balkan S. Güneş Tıp Kitapevleri 2009;6; 51-62

Bhattacharjee M, Ahmed S, Rahman KM, Uddin MJ, Dey SK, Israil A, Mondal G, Miah AH, Roy GC Sex differentiation and risk factor evaluation in stroke patients. *Mymensingh Med J.* 2011 Jul;20(3):371-6

Billeci AM, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Hormone replacement therapy and stroke. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008 Apr;6(2):112-23

Biller J, Schnek MJ, (Sunter G, Aktan S, çeviri) İskemik Serebrovasküler Hastalıklar İn: *Neurology İn Clinical Practice*, Walter G. Bradley, Robert B. Darrof Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, Tan E, Erdem Özdamar S. (çeviri editörleri) 5. baskı, 2008; 1165-1219

Bird IM. Endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide function: new light through old windows. *J Endocrinol.* 2011 Sep;210(3):239-41

Bombeli T, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997 Mar;77(3):408-23

Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Feb 1;23(2):168-75

Bonitta R: Epidemiology of stroke. *Lancet.*1992; 339:342-344

Bosutti A, Grassi G, Zanetti M, Aleksova A, Zecchin M, Sinagra G *et al.* Relation between the plasma levels of LDL-cholesterol and the expression of the early marker of inflammation long pentraxin PTX3 and the stress response gene p66ShcA in pacemaker-implanted patients. *Clin Exp Med* 2007; 7: 16-23

Bougusslavsky J., Van Mele G., Regli F. The Lausanne stroke registry. Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1998; 19: 1083 – 1092

Bousser MG, Conard J, Kittner S, de Lignières B, MacGregor EA, Massiou H, Silberstein SD, Tzourio C. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *Cephalalgia.* 2000 Apr;20(3):155-6

Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke.* 1996; 27: 373–380

Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL et al. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence, The Honolulu Heart Program *Stroke* 1994;25:951-957

Calvet D, Touzé E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation.* 2010 Apr 13;121(14):1623-9

Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification. WHO Offset Publications. No:43 Geneva, 1978

Coca A, Messerli FH, Benetos A, Zhou Q, Champion A, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ. Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. *Stroke.* 2008 Feb;39(2):343-8

Cominacini L, Rigoni A, Fratta Pasini A, et al. The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells reduces the intracellular

concentration of nitric oxide through an increased production of superoxide. *J Biol Chem.* 2001;276:13750–13755

Çelik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, Altas Y, Aydın S, Aydın S. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther.* 2013 Jun;31(3):174-8

Çoban O, Bebek N. Serebrovasküler Hastalıklar. In: Adams and Victor's Principles of Neurology 9. baskı, Allan H. Ropper, Martin A. Samuels. Emre M (çeviri editörü) 2011;746-845

Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Nöroloji 2. Baskı. ÖGE A.E, Baykan B.(editör) 2011;(22);235-239*

Dyken ME, Im KB. Obstructive sleep apnea and stroke. *Chest.* 2009 Dec;136(6):1668-77

Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke.* 2010 Oct;41(10 Suppl):S3-8

Endemenn DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):1983-92

Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2841-2850

Font MÀ, Krupinski J, Arboix A. Antithrombotic medication for cardioembolic stroke prevention. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:607852

Garlanda C, Bottazzi B, Moalli F, Deban L, Molla F, Latini R *ve ark.* Pentraxins and atherosclerosis: the role of PTX3. *Curr Pharm Des.* 2011;17:38-46

Garlanda C, Bottazzi B, Moalli F, Deban L, Molla F, Latini R *ve ark.* Pentraxins and atherosclerosis: the role of PTX3. *Curr Pharm Des.* 2011;17:38-46

Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA.* 2003 Nov 26;290(20):2685-92

Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke. *Circulation*. 2006 Jun 20; 113 (24) : 873-923

Gorelick PB. Cerebrovascular disease in African Americans. *Stroke*. 1998 Dec;29(12): 2656-64

Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat Rev Neurol*. 2010 Dec;6(12):681-94

Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle cells: new concepts. *Hypertension*. 1997;29:366–373

He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):320-6

He J, Klag MJ, Wu Z, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China. I. Geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke*. 1995 Dec;26(12):2222-7

Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012:657025

Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010 Apr 27;121(16):1838-47

Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1993 Sep;24(9):1366-71

Klouché M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz G, et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2004; 175:221-228

Kolomiminsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrences, and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study. *Stroke*. 2001; 32:2735-40

Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, Kousoulas KG, Rogers PM, Kesterson RA, Thearle M, Ferrante AW, Jr, Mynatt RL, Burris TP, Dong JZ, Halem HA, Culler MD, Heisler LK, Stephens JM, Butler AA. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8:468–481

Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M. The Stroke Registry. A Hospital Based Study in The Aegian Region. İzmir, Turkey. Analysis of 2000 Patients. *Cerebrovascular Dis.* 1998; 8:278–288

Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı Nisan 2004;1:15-21

Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, sayfa 1446, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No:72 İzmir, 1993

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135–1143

Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke.* 2003 Oct;34(10):2518-32

Lingzhen Wu, Jun Fang, Lianglong Chen* , Ziwen Zhao, Yukun Luo, Chaogui Lin and Lin Fan. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014 May;52(5):751-8

Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010;122(Suppl):S185 – 92

Malmgren R, Warlow C, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet.* 1987 Nov 21;2(8569):1196-1201

Maskrey BH, Megson IL, Whitfield PD, Rossi AG. Mechanisms of resolution of inflammation: a focus on cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May;31(5):1001-6

Mau MK, Asao K, Efird J, Saito E, Ratner R, Hafi M, Seto T. Risk factors associated with methamphetamine use and heart failure among native Hawaiians and other Pacific Island peoples. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):45-52

Milei J, Núñez RG, Rapaport M. Pathogenesis of isoproterenol-induced myocardial lesions: its relation to human 'coagulative myocytolysis'. *Cardiology* 1978;63:139-51

Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med.* 2006 Jan 9;166(1):106-11

Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med.* 2010; 20:35-40

Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120: 699-708

Ohene Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease; rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294

Özmenoğlu M, Altunayoğlu V. Migren Ve İnme. Editör Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2011;61;709-713

Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009 Apr;7(2):146-52

Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995; 273: 402-407

Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation.* 2000; 102:636-641

Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(176 Pt 1):1-40

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195-207

Ropper AH, Brown HR. Cerebrovascular Diseases. In: Foltin F, Nogueira I, Edmonson GK et al (Eds). Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. USA: McGraw Hill Co; 2005: p.821-924

Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 1:25-37

Sacco RL. Vascular Diseases. Rowland L (Eds), Merritt's Textbook of Neurology. 9Th ed. New York: William and Wilkins;1995:227-242

Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):457S-482S

Schlimgen AK, Helms JA, Vogel H, Perin MS. Neuronal pentraxin, a secreted protein with homology to acute phase proteins of the immune system. *Neuron.* 1995;14:519-526

Sever P, Dahlo B, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm: a multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 2003;361:1149-1158

SHEP cooperative research group, prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension in the elderly program. *JAMA* 1991;266 3255-3264

Shinkowa A, Veda K, Hasua Y. seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan *Stroke* 1988; 21:1262-1267

Soeki T, Kusunose K, Bando S, Hirata Y, Tomita N et al. Elevated concentrations of pentraxin 3 are associated with coronary plaque vulnerability. *J Cardiol* 2011; 58: 151-157

Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med.* 2010 Jul;123(7):612-24

Terborg C, Gora F, Weiller C, Röther J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 2000 Apr;31(4):924-9

Topalkara K. Serebral İskemi ve Yangısal Süreçler. *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2. baskı* Ed: Kumral E. Güneş Tıp Kitapevleri 2011;16; 243-249

Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydın S, Aydın S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013;61:1161-4

Trygged S, Ahacic K, Kåreholt I. Income and education as predictors of return to working life among younger stroke patients. *BMC Public Health*. 2011 Sep 29;11:742

Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Minowa M, Iimura O. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1836-41

Utku U, Çelik Y. İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. In: Balkan S (ed). *Serebrovasküler Hastalıklar, 2. Baskı*, Antalya: Öncü Basımevi; 2005: 61-7

Utku U, Çelik Y. İnmede Etyoloji, Sınıflandırma Ve Risk Faktörleri. *Serebrovasküler Hastalıklar 3. baskı* Ed: Balkan S. Güneş Tıp Kitapevleri 2009;6; 51-62

Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003; 108:2054-2059

Warlov CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM. *Stroke: a practical guide to management. Second Edition*. Oxford: Blackwell Science, 2001:1-60

Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, Back T. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3145-51

World Health Organization. *Stroke 1989, Recommendation on stroke prevention, diagnosis and therapy*. *Stroke* 1989;20:1407-1431

Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med*. 1996;47:315-31

Yemiřci M, Grsoy zdemir Y, Dalkara T. Akut İskemik İnmenin Patofizyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji, Akut İnme zel Sayısı. 2009;2(3):1-9

Zarko Bahar Z, Bakaç G.Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi. Nöroloji 2' ci Baskı. GE A.E, Baykan B.(editr) 2011;(22);239-244

Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W.General and abdominal adiposity and risk of stroke in Chinese women. Stroke. 2009 Apr;40(4):1098-104

Zheng Z, Yenari MA. Post-ischemic inflammation; molecular mechanism and therapeutic implications. Neurol Res 2004;26:884-892

