

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİMDALI

AKUT İSKEMİK STROK HASTALARDA
SERUM VASPIN DÜZEYİ İLE İNFARKT
VOLUMÜ VE ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr.Filiz AKTAŞ

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN

ERZURUM-2016

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 22.09.2016 tarih ve 1600214460 sayılı yazısı ile **“Akut İskemik Strok Hastalarında Serum VASPIN Düzeyi İle İnfarkt Volümü ve Şiddeti Arasındaki İlişki”**konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Filiz AKTAŞ'ın tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 28.01.2016 tarih ve 1 sayılı oturumunun 18 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 28.09.2016 tarih ve 6 sayılı oturumunun 54 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak; Uzmanlık eğitimi boyunca iliminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı; başta tez hocam Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN olmak üzere saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Yalçın YILIKOĞLU ve Prof. Dr. Recep AYGÜL'e;

Rotasyon eğitimlerim süresince bana yardımcı olan psikiyatri, dahiliye, kardiyoloji ve radyoloji kliniği hocalarıma ve ekiplerindeki herkese;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım; Dr.Alper EREN, Dr.Yıldız DAĞCI, Dr.Reyhan YÜKSEK, Dr.Yasemin YILDIZ, Dr.Ömer ÖZER, Dr. Nazım KIZILDAĞ, Dr. Esin ZÜBARİ, Dr. Hasan KARAMAN, Dr. Sümeyra KARTAL, Dr.Hatice YÜCE, Dr.Gökhan AYDOĞAN, Dr.Korhan GEZDİRİCİ ve kıdemlilerim olan;Uz. Dr.Nursen ARSLAN, Dr. Nuray BİLGE, Dr. Tülay YILMAZ ve Dr. Tuba ANIK'a;

Tüm asistanlığım boyunca bilgilerinden faydalandığım, şahsıma çok emeği geçen, sabır ve sevgi ile davranan, sevgili kıdemlim Dr. Fatma ŞİMŞEK'e;

Klinik ve yoğun bakım hemşirelerimize, sekreterlerimize ve başta EMG eğitimim boyunca sabırla yardımlarını esirgemeyen Kubilay DADAK, Yakup KAVAZ ve Selim KOÇLU'ya;

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Dr. Harun POLAT, Dr. Elif POLAT veUz. Dr.Nursen ARSLAN'a;

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen annem ve kardeşlerime;

Sonsuz sabırları ile destek olan sevgili eşim Murat AKTAŞ ve sevgili oğullarım Yusuf ile İbrahim'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Filiz AKTAŞ

EKİM 2016



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 11.10.2014 tarih ve 1600233824 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Filiz AKTAŞ'ın**; “Akut İskemik Strok Hastalarda Serum Vaspın Düzeyi ile İnfarkt Volumü ve Şiddeti Arasındaki İlişki” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **24 EYLÜL 2016** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof. Dr. İbrahim İYİĞÜN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
24.10.2016

Prof. Dr. Cavit BOZ
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
24.10.2016

Doç. Dr. Sibel GAZİOĞLU
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
24.10.2016

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	8
2.1.Tanım	8
2.2.Epidemiyoloji	9
2.3.Risk Faktörleri.....	10
2.3.1.Değiştirilemez Risk Faktörleri	10
2.3.2.Değiştirilebilir Risk Faktörleri	11
2.3.3.Yeni (Potansiyel) Risk Faktörleri	12
2.4.Klinik Yaklaşım ve Sınıflama	13
2.5.Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri	14
2.6.Serebral İskeminin Patofizyolojisi	17

2.7.İskemik İnmede Görüntüleme.....	19
2.7.1.Bilgisayarlı Tomografi.....	19
2.7.2.Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	21
2.7.3.Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
2.8.SERPİN.....	24
2.8.1.SERPİN Gen Ailesi.....	24
2.9.VASPİN	28
2.9.1.Exprese Edildiği Dokular	32
2.10.Akut ve Kronik Nörolojik Hastalıklarda Serum VASPİN Düzeyi ...	33
3.MATERYAL VE METOD.....	37
3.1.Çalışma İçin Uygunluk Kriterleri.....	37
3.2.Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	37
3.3.Hastaların Enfarkt Volümünün Hesaplanması	41
3.4.İstatistiksel Yöntem.....	46
4.BULGULAR.....	47
4.1.Araştırma Popülasyonunun Demografik ve Klinik Verileri.....	47
4.2.NIHSS Sınıflamasına Göre Demografik ve Klinik Verileri	50
4.3.NIHSS Düzeylerine Ait Veriler	53
4.4.VASPİN Düzeylerine Ait Veriler	55
4.5.Enfarkt Volüm Düzeylerine Ait Veriler.....	56
4.6.Korelasyon Analizi	60

4.7.NIHSS Düzeyini Etkileyen Bağımsız Prediktörler	62
5.TARTIŞMA.....	65
6.SONUÇLAR.....	71
7.KAYNAKLAR	72
EKLER.....	92



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.VASPİN exprese edildiği dokular.....	33
Tablo 3.1.NIH stroke skalası	40
Tablo 4.1.Hastaların demografik ve klinik veriler	49
Tablo 4.2.NIHSS risk sınıflamasına göre demografik ve klinik veriler	52
Tablo 4.3.NIHSS düzeylerine ait veriler.....	54
Tablo 4.4.VASPİN düzeylerine ait veriler	55
Tablo 4.5.Enfarkt volüm düzeylerine ait veriler.....	59
Tablo 4.6.Korelasyon analizi sonuçları	61
Tablo 4.7.NIH strok skalasını öngören bağımsız prediktörler	62
Tablo 4.8.NIHSS ciddi riski öngören bağımsız prediktörler	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.SERPİN gen ailesi.....	27
Şekil 3.1.Beyin MR görüntüleme.....	41
Şekil 3.2.Beyin ve enfarkt hacminin stereolojik metotlar ile hesaplanması ..	42
Şekil 3.3.Cavalieri prensibi.....	45
Şekil 4.1.KVAS stenoz oranlarının dağılımı	47
Şekil 4.2.NIH stroke skalasına göre risk gruplarına ait dağılımlar	48
Şekil 4.3.NIHSS risk sınıflamasına göre KAH oranları.....	51
Şekil 4.4.NIHSS risk sınıflarına göre ortalama enfarkt volüm düzeyleri	51
Şekil 4.5.KAH varlığına göre ortalama NIHSS düzeyleri.....	53
Şekil 4.6.Cinsiyete göre enfarkt volüm düzeyleri.....	56
Şekil 4.7.KRY varlığına göre enfarkt volüm düzeyleri	57
Şekil 4.8.Hiperlipidemi varlığına göre enfarkt volüm düzeyleri	58
Şekil 4.9.NIHSS ile enfarkt volüm düzeyleri arasındaki ilişki.....	60
Şekil 4.10.NIHSS ile VASPİN düzeyleri arasındaki ilişki	61
Şekil 4.10.Ciddi riski öngören bağımsız prediktörlerin tanısal değerlendirilmesi	64

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACAS	: Asyptomatic Carotis Atherosclerosis Study
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AF	: Atrial Fibrilasyon
AIS	: Akut İskemik Stroke
BMI	: Body Surface Area
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CADASIL	: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical İnfarcts And Leukoencephalopathy
CHOP	: C/EBP Homologous Protein
DDL	: Düşük Densiteli Lipoprotein
DM	: Diabetes Mellitüs
EKG	: Elektrokardiografi
EP	: Ekoplanar
EPCs	: Endotelyal Progenitör Hücreler
FLAIR	: Fluid Attenuation İnversion Recovery
FOV	: Görüntüleme Alanı
GiA	: Geçici İskemik Atak
GRP78	: 78kda Glukoz İndükleyici Protein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjektif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRY	: Kronik Renal Yetmezlik
KVAS	: Karotis Vertebral Arter Semptomatik
LACI	: Laküner İnfarktlar
LETO	: Long-Evans Tokushima Otsuka

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAÖC	: Noktalı Alan Ölçüm Cetveli
NIHSS	: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği
NO	: Nitrik Oksit
OLETF	: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty
OSA	: Orta Serebral Arter
PACI	: Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PI3K	: Fosfatidilinositol-3 Kinaz
PKB/Akt	: Protein Kinaz B
POCI	: Posterior Sirkülasyon İnfarktları
QUICK	: Quantitative İnsulin Sensitivity Check İndex
ROS	: Reactive Oxygen Species
TACI	: Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

ÖZET

Akut İskemik Strok Hastalarında Serum Vaspin Düzeyi İle İnfarkt Volumü Ve Şiddeti Arasındaki İlişki

Amaç: Strok dünya çapında mortalite ve morbidite açısından majör etkiye sahiptir. İnflamasyonun aterosklerozis ve aterogeneezis gelişimin etki etmesi ve aterosklerozisin strok patogenezinde önplanda rol oynamasına bağlı olarak birçok inflamatuvar biyomarker strok insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Ateroskleroz ilişkili serebrovasküler olaylarda adipokinlerin yeni üyelerinin rolü tam olarak belirlenememiştir. Gelişmekte olan kanıtlar, ateroskleroz ve obezite ile visseral adipoz dokudan derive edilen serpinin etkileşimi gösterilmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada stroğun akut fazında serum vaspin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak iskemik serebrovasküler olaylar ve vaspin arasındaki etkileşime ilişkin bulgular eksiktir. Araştırmamızın amacı serum vaspin düzeyinin akut iskemik strok üzerindeki etkisini belirlemek ve serum vaspin düzeyi ve NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) arasındaki ilişkiyi de incelemektir.

Methods: Dışlama kriterleri; enflamatuvar koşullarıyla ilgili potansiyel önyargı aşmak için İlk 24 saatten sonra müracaat eden iskemik inmeli hastalar, romatizmal ve otoümmün hastalığı olanlar, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve astımı olan hastalar, günlük antienflamatuvar kullanan hastalar, akut kafa travması olanlar, inme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama olanlar, beyin tümörü veya sistemik malignitesi olanlar, 24 saat içerisinde klinik bulguları düzelen hastalar, yakın dönem ve eşzamanlı miyokard enfarktüsü geçiren hastalar dışlanma kriterleri içine alındı. AIS hastalarında ve kontrol grubunda vaspin seviyeleri ölçüldü ve kıyaslandı. Semptomların başlangıcında strok şiddeti NIHSS ile hesaplandı. Yine semptomların başlangıcında enfarkt volümü (Cavalieri prensibi ile) ölçüldü. Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplandı.

Bulgular: Vaspin düzeyi iskemik strok geçiren hastalarda kontrol grubuna kıyasla yüksekti (825 vs 939; $p<0.001$). AİS hastalarında demografik bulgular açısından Vaspin düzeyi anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Vaspin düzeyi ile NIHSS ($r=0,354$; $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. NIHSS skorunun bağımsız prediktörleri; enfarkt volüm düzeyi ($\beta\pm SE=1,892\pm 0,778$; $p=0,017$), Vaspin düzeyi ($\beta\pm SE=2,198\pm 0,680$; $p=0,002$) ve KAH ($\beta\pm SE=1,904\pm 0,691$; $p=0,007$) olarak saptandı. Ciddi NIHSS sınıflamasının bağımsız prediktörleri; enfarkt volüm düzeyi ($OR=1,472$; $p=0,014$), Vaspin düzeyi ($OR=2,464$; $p=0,16$) ve KAH ($OR=3,604$; $p=0,015$) olarak saptandı.

Sonuç: Akut iskemik inme geçiren hastalarda Vaspin düzeyleri önemli ölçüde yüksek tespit edilmiştir. Akut iskemik inme nedeniyle gelen hastalarda Vaspin düzeylerinin incelenmesi stroke şiddetini öngörmesi nedeniyle buna bağlı oluşabilecek mortalite ve morbidite açısından önem arz ettiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İskemik strok, NIHSS, Vaspin, enfarkt volümü

ABSTRACT

Serum Vaspin Levels Correlate Between Infarct Volume and Stroke Severity in Acute Ischemic Stroke Patients

Background: Stroke has major effect across the world in terms of mortality and morbidity. Many inflammatory biomarkers have been associated with stroke incidence depending on the effect of inflammation on development of atherosclerosis and atherogenesis and the main role of atherosclerosis in stroke pathogenesis. The role of the new members of adipokinin in atherosclerosis associated cerebrovascular incidences has not been completely identified yet. Developing evidence, atherosclerosis and obesity demonstrate interaction of serpin derived from visceral adipose tissue. A recent study demonstrated increased serum vaspin levels in acute phase of stroke. However, findings on the interaction between ischemic cerebrovascular incidences and vaspin are missing. The purpose of this study is to identify the impact of the serum vaspin level on acute ischemic stroke and examine the relationship between serum vaspin level and NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale).

Methods: Exclusion criteria; to overcome the potential prejudice about inflammatory conditions, patients with ischemic stroke who applied after the first 24 hours, patients with rheumatic and autoimmune diseases, Chronic Obstructive Lung Disease and asthma, patients using daily anti-inflammatory, patients with acute head trauma, with stroke caused by intracerebral and subarachnoid hemorrhage, with a brain tumor or systemic malignity, patients whose clinical findings recovered in 24 hours and patients who recently and concurrently had myocardial infarction were considered to be within exclusion criteria. Vaspin levels were measured and compared in AIS patients and the control group. Stroke severity in the beginning of symptoms was calculated with NIHSS. Again in the start of symptoms, infarct volume was measured

(according to Cavalieri's principle). The relationship in between was statistically calculated.

Results: Vaspin level was higher in patients with ischemic stroke than the control group (825 vs 939; $p < 0.001$). Vapis level was not significantly difference in terms of demographic findings in AIS patients ($p > 0,05$). Positive correlation was obtained between vaspin level and NIHSS ($r = 0,354$; $p < 0,001$). Independent predictors of NIHH score was infarct volume level ($\beta \pm SE = 1,892 \pm 0,778$; $p = 0,017$), Vaspin level ($\beta \pm SE = 2,198 \pm 0,680$; $p = 0,002$) and KAH ($\beta \pm SE = 1,904 \pm 0,691$; $p = 0,007$). Independent predictors of serious NIHSS classification was infarct volume level (OR=1,472; $p = 0,014$), Vaspin level (OR=2,464; $p = 0,16$) and KAH (OR=3,604; $p = 0,015$).

Conclusion: Vaspin levels were obtained at importantly high levels in patients with acute ischemic stroke. It was demonstrated that examining Vaspin levels in patients who applied with acute ischemic stroke is important as it predicts stroke severity and in terms of possible mortality and morbidity to develop as a result.

Key words: Ischemic stroke, NIHSS, Vaspin, infarct volume

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, bütün dünyada en önemli sağlık problemlerinden biridir.İnme, genellikle fokal serebrovaskuler hastalığa bağlı, ani başlayan 24 saatten uzun süren, beyni kanlandıran damar ve/veya damarlardan geçen kanın meydana getirdiği değişiklikler sonucu, damarın tıkanması veya kanlanmamasıyla oluşan klinik nörolojik tablodur.Kırkbeş yaşından önce inme sebebini tahmin etmek zordur.İskemik inmeler tüm inmelerin %80-90 oluşturur (1).

İskemi, kan akımının, hücre fonksiyonlarını karşılamak için gerekli olan düzeylerin altında olması durumudur. Beyinde iskemik dokunun resirkülasyonu ile meydana gelen doku hasarı, iskemi sırasında gelişen olayların kümülatif etkileri sonucu ortaya çıktığı için “iskemi reperfüzyon hasarı” şeklinde adlandırılır.

Bir beyin damarında tıkanma oluştuğundan sonra bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelir.İlk 24 saatte beyinde şişme,yumuşama ve akut nöronal nekroz başlar.İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay yerine gelir.Kan beyin bariyeri bozulur, vazojenik beyin ödemi gelişir. Beyin ödemi genel durumu bozar ve hayatı tehdit edebilir, 4-5.günlerde maksimuma ulaşır.

İskemik inme; inme öncesi aterogenezden, inme sonrası beyin hasarına kadar nöroinflamasyon ile yakından ilişkilidir (2-4). Ateroskleroz arter duvarında başlayıp damar lümeninde tıkanmaya yol açan kronik, ilerleyici, fibroinflamatuvar bir süreçtir. Hastalık, çeşitli risk faktörlerinin tetiklemesi ile başlar ve ilerler. Ateroskleroz büyük ve orta boy arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar. Aterosklerotik damar hastalığı, başta dislipidemi olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin vasküler yapıya etkisi ile gelişen yaygın bir inflamasyon ve lipid birikimidir. Aterosklerotik süreç yavaş ve sessiz gelişir. Rüptüre eğilimli aterom plağı hassas plak olarak tanımlanır. Plağın lipid içeriği, inflamasyon derecesi, fibröz çatı yapısı, nekrotik ve

apoptotik hücre içeriği, neovaskülarizasyonu gibi özellikleri plağın hassasiyetini belirler. Bunun yanı sıra hastanın özellikleri ve risk yükü de plak rüptürünü etkiler. Aterosklerozun temel özelliği kabarık, fibrin ve yağdan oluşan fokal plak veya ateromdur. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. Düşük Dansiteli Lipoprotein (DDL) ve monosit kaynaklı makrofajların arteriyel intimaya akışı ve burada birikmesi yağlı çizgilenmeye neden olur. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollagen şapkası içeren ve fibrin ve yağdan oluşan bu plağın oluşmasını ve plak rüptürünü uyarır. Rüptür makrofajların taşınmasına veya bağışıklık mediatörlerin salınmasına yol açar. Fokal beyin iskemisi sadece hücre ölümü ile indüklenen lokal nöroinflamasyonu tetiklemez, aynı zamanda kan beyin bariyerinin bozulmasının yol açtığı sistemik inflamasyona neden olur (3,4). İskemik doku ve çevresine adipokinler (adipositokinler), kemokinler, lökositler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör taşınır.

Bu mediatörlerden, adipokinler üç grupta toplanır:

1. İnflamasyonda rol alanlar (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, TGF-beta)
2. Akut faz reaktanları (serum amiloid A, PAI-1, ASP)
3. İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar (leptin, adiponektin, resistin, visfatin, VASPIN)(5).

Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan VASPIN, son yıllarda keşfedilen ve visceral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir ve SERPIN gen ailesindedir. Bazı çalışmalarda adipokinlerin aterosklerotik plaklarda salındığı bulunmuştur ve onların lezyondaki lokal ve endokrinal etkileri gösterilmiştir (6).

Araştırmacılar insanlarda 37 SERPIN geni olduğunu bulmuşlardır. Bu genler benzerliklerinin çeşitli yönlerine bağlı olarak 'clades' olarak isimlendirilen subgruplara bölünmüştür. Bu ailedeki herbir gen SERPIN

olarak isimlendirilir, ardından onun clade'i ile ilişkili harf verilir ve son olarak clade'in içindeki spesifik gene tahsis edilmiş bir numara verilir. Örneğin clade A içinde ilk SERPIN geni; SERPINA1 olarak isimlendirilir. Bu proteinlerin kritik bölgelerde, bir tek protein yapıtaşını (aminoasit) bile değiştiren mutasyonlar, olağan işlevlerini bozabilir. Anormal SERPIN protein agregatları hücre içerisinde toksik doza ulaşabilir. Bu protein agregatlar kimyasal kontrol reaksiyonu gerektiren bölgelerde, inhibisyonda eksikliğe neden olabilirler. Anormal SERPIN'lerin agregatlarının sebep olduğu hastalıklar Serpinopati olarak isimlendirilirler.

Normal fonksiyonlu ve sağlıklı SERPIN gen ailesinin üyeleri; AGT, SERPINA1, SERPINA6, SERPINA7, SERPINC1, SERPING1,ve SERPINI1' dir. SERPIN gen ailesinde genlerle ilişkili durumlar şunlardır; Alfa-1 antitripsin eksikliği, kortikosteroid bağlayıcı globulin eksikliği, nöro SERPINinklüzyon cisimcikleri ile ailesel ensefalopati, herediter anjioödem, herediter antitrombin eksikliği, herediter tiroksin bağlayıcı globulin eksikliği, renal tübüler disgenezi (7).

VASPİN ilk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM'li hayvan modelleri olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir (8). VASPİN'in SERPIN ailesine ait olabileceği düşünülmektedir. SERPIN ailesi 3 beta tabaka ve 9 alfa heliksten meydana gelen çekirdek alt biriminin varlığı ile karakterize antiproteaz inhibitör etkiye sahip proteinlerdir (9-10).VASPİN'in inhibisyon aktivitesi bilinmemektedir ancak beta tabakaları ve alfa helikslerin yanında reaktif bir kıvrımın varlığı, VASPİN'in olasılıkla SERPIN ailesine ait olduğunu düşündürmektedir (11).

VASPİN etkisi diğer sistemlerde iyileştirici ve koruyucu etkisi olan alfa-1 antitripsin ile nötrofil elastaz arasındaki etkiye benzerdir. Alfa-1 antitripsin karaciğerden salınan akut faz proteindir ve inflamasyon esnasında konsantrasyonu artarak hedef organlarda doku hasarına neden olan nötrofil elastazı inhibe eder (12). Klasik olarak inhibisyon sırasında alfa-1 antitripsinin reaktif yan kıvrımı SERPIN ve proteinaz kompleksinin kovalent

bağlanmasıyla hedef proteinazlarca ayrılmakta, sonuç olarak SERPIN'ler konformasyonel bir değişikliğe uğramaktadırlar. Bu konformasyonel geçiş SERPIN'lerin içyapısında yer alan moleküler esneklikle ilişkilidir. VASPİN'in anti-proteaz etkisinin benzer bir mekanizmaya sahip olabileceği düşünülmektedir (13).

Yapılan çalışmalarda VASPİN'in yaygın proteazlardan olan tripsin, elastaz, ürokinaz, faktör 10a, kollajenaz ve dipeptidil peptidaz üzerine inhibitör aktivitesinin olmadığını tespit edilmiştir (14).

VASPİN temel olarak yağ hücrelerini etkiler ve stromal endotelial hücreler üzerine parakrin bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Human VASPİN uygulamasının; beyaz yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasını içeren çeşitli dokulardaki gen ekspresyon profili üzerine etkileri, henüz hedef proteazlarının bilinmemesine rağmen beyaz yağ dokusunun, VASPİN için majör hedef organ olduğunu işaret etmektedir (11).

Yapılan deneysel bir çalışmada VASPİN mRNA ekspresyonunun 6 haftalık zayıf Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) kobaylarında ve obez OLETF kobaylarının cilt altı yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve diğer dokularında var olmadığını saptamışlardır. VASPİN serum seviyeleri 30 haftalık OLETF kobaylarında LETO kobaylarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Serum VASPİN seviyelerinin OLETF kobaylarında şiddetli hipergliseminin geliştiği 50. haftada azaldığını ancak insülin ve pioglitazone tedavilerinin uygulanmasıyla artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak VASPİN ekspresyonunun diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azaldığı ve serum VASPİN seviyelerinin insülin veya pioglitazone tedavisiyle normale döndüğünü ifade etmişlerdir. Bu gözlemler VASPİN'in beyaz yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada ayrıca normal glukoz toleranslıların obez alt grubunda hem visceral hem subkutanöz beyaz yağ dokusunda human VASPİN mRNA tespit etmişler ve visceral VASPİN ekspresyonunun anlamlı olarak beden kütle indeksi, vücut yağ yüzdesi ve 2 saatlik oral glukoz tolerans testi sonrası plazma glukozu ile korele olduğunu saptamışlardır. Zayıf kişilerde ise kilo

fazlalığı olan ve obez kişilere kıyasla anlamlı derecede düşük serum VASPİN seviyelerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar yağ dokusu VASPİN mRNA ekspresyonunun, zayıf NGT'li (kontrol gurubu) kişilerde olmadığı sonucunu desteklemiştir (15).

VASPİN'in obezlerde artış gösteren leptin, resistin ve TNF- α ekspresyonunu baskıladığı; obezlerde azalan adiponektin ekspresyonunu ise stimüle ettiği yönünde çalışmalar vardır (14,16). Bu yöndeki çalışmalarla bağlantılı olarak VASPİN'in, obezite ve metabolik sendromla ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir (14).

VASPİN obez kobaylara uygulanmış ve anlamlı olarak insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını arttırdığı gösterilmiştir. VASPİN'in invitro 3T3-L1 hücre kültürüne eklenmesi veya zayıf kobaylara uygulanmasının glukoz alımı veya toleransını değiştirmedeği gösterilmiştir (14). Beyaz yağ dokusu invitro hücre kültürlerine VASPİN uygulanmasının, insülinin indüklediği glukoz alımını değiştirmemesi VASPİN'in insülin üzerine etkisinin beyaz yağ dokusundaki hedef proteazlarının bulunmasıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Serin proteaz inhibitör ailesinden VASPİN'in proteaz substratlarının tanımlanması, VASPİN gen ekspresyonunun nasıl düzenlendiğini açıklığa kavuşturacaktır. VASPİN artışının obezitede ve insülin direncinde artış gösteren, henüz tanımlanmamış olan birtakım proteazları antagonize ederek kompensatuvar bir sorumluluğu olduğunu ve diğer bir deyişle VASPİN artışının insülin direncine karşı defansif bir rol üstleniyor olabileceği düşünülmektedir (11,17).

Yapılan başka bir çalışmada serum VASPİN seviyelerinin diyabetik kadınlarda insülin direnciyle ilişkili olduğunu bulmuşlar ve serum VASPİN seviyelerinin HbA1C ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir. İyi glisemik kontrolün sağlandığı hastalarda serum VASPİN seviyeleri kötü kontrol edilen gruba göre daha düşük bulunmuştur. Yine bu çalışmada nöropati, retinopati veya nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda

mikrovasküler komplikasyonları olmayanlara göre serum VASPİN seviyeleri daha düşük bulunmuştur(18,19)

Polikistik over sendromlu kadınlarda adipoz dokuda ve serumda VASPİN seviyeleri yüksek bulunmuştur(19). Polikistik over sendromlu bayanlarda metformin tedavisi ile serum VASPİN seviyeleri azalmıştır. Diyabeti olmayan bireylerde insülin duyarlılığı ile ilgili VASPİN'in major bir rolü bulunmamıştır. Oral kontraseptif kullanan bayanlarda serum VASPİN seviyeleri, erkeklerden ve oral kontraseptif kullanmayan kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (20).

Serum VASPİN seviyeleri yemeklerle ilişkili diurnal çeşitlilik gösterir ve bu VASPİN'in metabolik regülasyonda bir rolünü göstermektedir (21).

Korner yavaş akımda yapılan bir çalışmada serum VASPİN düzeylerini anlamlı olarak düşük saptamışlardır(22).

Var olan çalışmalara göre cinsiyet ve serum adiponektin seviyesi arasında ilişki olduğu tahmin edilmektedir. Başka bir çalışmada kadınlar ve erkekler arasında, serum VASPİN düzeyi arasındaki fark gösterilmiştir(15). Karotis stenozunun oranı arttıkça, VASPİN seviyeleri kademeli olarak artış gösterebilir ciddi karotis darlığı ile VASPİN düzeyleri arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır (23).

Yapılan başka bir çalışmada strok hastalarında serum VASPİN düzeyi stroke olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (24). Bu iki çalışma arasındaki tutarsızlığın; VASPİN'in tahlil metodlarının farklılığına, yüksek kardiyovasküler riski olan hastalar varlığına, seçilen hastalarda eşlik eden koroner arter hastalığına ve/veya >%50 karotid stenozuna ve kişilerin serum VASPİN düzeyini etkileyen ilaç kullanımı olup olmamasına bağlı olabilir(25)

Ateroskleroz ilişkili serebrovasküler olaylarda adipokinlerin yeni üyelerinin rolü tam olarak belirlenememiştir. Gelişmekte olan kanıtlar, ateroskleroz ve obezite ile visseral adipoz dokudan derive edilen SERPIN'in etkileşimi gösterilmektedir. Ancak iskemik serebrovasküler olaylar ve

VASPİN arasındaki etkileşime ilişkin datalar eksiktir. İskemik serebrovasküler olaylarda, VASPİN'in kesin rolünü aydınlatmak için daha fazla klinik dataya ihtiyaç vardır.

Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS) inme şiddetinin klinik değerlendirmesi için kullanılan yaygın ve onaylanmış bir araçtır ve prognozunun güçlü bir belirleyicisidir(26-34).

Bu çalışmada akut iskemik stroke hastalarında serum VASPİN düzeyi ile infarkt volumü ve şiddeti arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını belirlemeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Dünya Sağlık Örgütü inmeyi '24 saat veya daha uzun süren veya ölümlü sonuçlanan,hızla gelişen,serebral fonksiyonların fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular' olarak tanımlamaktadır.Endüstriyel toplumlarda önemli yer tutan bir hastalık grubu olan inme,dünyada ölüm sebepleri arasında ikinci, özür lülük yapmada iseerişkinlik döneminde birinci sıradadır(35)

İnme iskemik ve hemorajik olarak iki alt gruba ayrılır; iskemik tipi en sık olanıdır.Beynin fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için kandan belli maddeleri alması gerekmektedir.Bu maddelerin başında glukoz ve oksijen gelir (36). Beyne gelen kan akımının kesilmesi veya azalması sonucu nöronun yaşaması ve fonksiyonlarını yapabilmesi için gereken oksijen ve glukozun sağlanamaması durumuna 'serebral iskemi' denir. Batı toplumlarında inmenin yaklaşık %85'i iskemi, %15'i hemoraji nedeniyle meydana gelmektedir. Ülkemizde inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı hastane tabanlı, çok merkezli bir çalışmada; iskemik inme %72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur (37). Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından daha yüksek olmasının en önemli nedeni, majör risk faktörü hipertansiyonun iyi tanınmaması ve tedaviye katılımdaki kesintiler olabilmesidir (38).

İnfarktlar tromboz veya emboli sonucu ortaya çıkar.İnfarktların yaklaşık %60 ı tromboza, %40 ı ise emboliye bağlı görülmektedir (39-40). Serebral trombozda, bir serebral arterin hasara uğradığı yerde tıkanması,serebral embolide ise proksimaldeki trombüs kaynağından gelen bir partikülün serebral damarı tıkanması söz konusudur(41).

2.2.Epidemiyoloji

İnme, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur. Türkiye’de inmenin prevalansı veya insidansına ait sağlıklı veriler yoktur. Bugün için epidemiyolojik bilgilerimiz batı kaynaklarından gelmektedir (42).

Serebral infaktların epidemiyolojisini araştırırken coğrafi konum, toplumların kendilerine ait özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi) önem kazanmaktadır(43,44).Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte 49-69 yaş arası erkeklerde iskemik inmeden dolayı ölüm oranı 40 -250/100.000 ve kadınlarda 20-160/100.000 dir.16-45 yaş arası iskemik inmeden ölüm oranı ise %2,9 olarak bulunmuştur (45).

Serebrovasküler olayların epidemiyolojisini incelemede en geçerli verilerden bir tanesi de insidans verileridir. Malmgren ve ark. (1987), insidans çalışmalarında ideal kriterleri şöyle sıralamıştır; inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak (GİA) dışlanmalı, popülasyonda sınırlama yapılmaksızın incelenmeli. Altı çalışmanın sonucuna göre, yaşlara göre yıllık oranlar şöyledir(46): 55-64 yaşlarda yıllık inme insidansı 1,7-3,6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13,5-17,9/1000 kişidir. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. 45 yaştan önce inme insidansını tahmin etmek zordur(46). Çünkü tüm inmelerin ancak %3-5’ini oluşturmaktadır. Nencini ve ark. (1988) 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100.000 kişi olarak bildirmişlerdir. 15 yaştan önce travmatik olmayan ve perinatal dönemde inme insidansı 2.7/100.000 kişi olarak tahmin edilmektedir (46).

İnme prevalansı (belirli bir zamanda bir popülasyondaki olguların total sayısı), inmesi olan olguların insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlıdır. Prevelans yaşla birlikte artmaktadır. Coğrafi faktörler prevalansı etkiler. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya’da 20/1000’dir(47). Ülkemizde ise bu konuda yapılmış sağlıklı bir çalışma yoktur (48).

Genel prevalansının 300-800/100000 olduğu gösterilmiştir(49).

Risk faktörlerinin daha iyi tanınması ve tedavi edilmesiyle, inme sıklığı ve buna bağlı mortalite son yıllarda azalmıştır. Ancak gelişmiş ölkelerde yaşlı nüfusun artması, gelişmekte olan ölkelerde de infeksiyon ve diğer ölüm nedeni hastalıkların daha iyi tedavi edilmesi nedeniyle, önümüzdeki yıllarda inme sıklığında tekrar artış beklenmektedir(50).

2.3.Risk Faktörleri

Bireysel ya da çevresel bazı özellik ve koşullar, iskemik inme riskini arttırır. Risk faktörleri farklı yollarla inmeye zemin hazırlayabilir. Bu nedenle, birden fazla risk faktörü olan kişilerde inme riski daha yüksektir. İleri yaş ya da genetik yatkınlık gibi önlenemez durumlar bir yana bırakılırsa, bu risklerin tanınması, inme için öneminin belirlenmesi ve giderilmesi, akut inme sonucu gelişen beyin hasarını minimale indirme girişimlerinden doğal olarak daha kolay ve etkilidir (51).

Risk faktörleri değiştirilemez, değiştirilebilir ve yeni (potansiyel) risk faktörleri olmak üzere üç gruba ayrılır.

2.3.1.Değiştirilemez Risk Faktörleri

Yaş: Elli beş yaştan sonra inme riski, her 10 yılda iki kat artar.

Cinsiyet: Erkeklerde daha fazla görülür.

İrk: Siyah ırkta inme insidansı daha yüksektir (%38). Populasyonda hipertansiyon, obezite ve diabetin fazla olması, bu durumdan sorumlu tutulmuştur.

Genetik: Klinik gözlem ve hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler, genetik yapı ve inme arasındaki bağlantıyı henüz tam aydınlatacak ve tedaviye ışık tutacak düzeyde değildir. Benzer riskli koşullara sahip bir topluluk üyelerinin ancak bazılarında hastalığın ortaya çıkması ya da aynı hastalıktaki kişilerin tedaviye verdikleri yanıtların çok değişik olması, genetik

özellik farkları nedeniyle olabilir(51). İskemik inme alt tiplerinin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü; büyük damar aterosklerozu ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüdür. Kardiyembolik ve nedeni belirlenemeyen inme gruplarında böyle bir korelasyon gözlenmemiştir (52).

2.3.2.Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon: İskemik ve hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. Büyük damar aterosklerozu, küçük damar oklüzyonu ve intraserebral hematoma yol açar. Uzun süreli antihipertansif tedaviyle, hem aterosklerozun yavaşlatıldığı hem de araya giren diğer tetikleyici faktörlerin kontrol edildiği düşünülmektedir. On dört randomize çalışmanın meta-analizine göre diastolik kan basıncında 5.8 mmHg'lık bir düşme, inme riskini %42 oranında azaltmaktadır (53).İnme insidansı; hem sistolik hem diastolik hipertansiyonla artar. Diastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir (51).

Sigara:Sigara inme riski açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Miktarına göre değişmekle birlikte, inme riski içmeyenlerle karşılaştırıldığında 6 kat daha fazladır.

Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. İnme hastalarında olgu-kontrol çalışmaları ya da prospektif epidemiyolojik araştırmalarla rölatif riskin 1,8-6 kat arttığı gösterilmiştir. Büyük damar aterosklerozunu hızlandırdığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolleri üzerine olumsuz etkide bulunduğu ve hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir.

Hiperlipidemi: Serum lipid bozukluklarının koroner arter hastalığıyla olan ilişkisi iyi bilindiği halde, inmeyle olan ilişkisi yakın zamana dek belirsiz kalmıştır. Mortaliteyi primer son nokta alan ve fatal olmayan inme olgularını hesaba katmayan çalışmalar, kolesterol düzeyiyle inme arasında anlamlı bir ilişki kurmakta yetersiz kalmışlardır. Üstelik bazı çalışmalarda inme alt tipleri

belirlenemediğinden; yüksek kolesterol düzeyinin tıkaçıcı tip büyük arter hastalığıyla olan pozitif ilişkisi, hemorajik inmeyle olan negatif ilişkisi yüzünden dengelenmiş olabilir. Çalışmaların meta-analizine göre, statin grubu ilaçlarla (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) inme riskinde %31'lik bir azalma meydana gelmektedir(54).

Atrial Fibrilasyon: Atrial Fibrilasyon (AF), iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Hem valvüler hem de %70 oranında görülen valvüler olmayan AF için bu geçerlidir. AF'de yıllık inme riski %3-5'tir. Tromboembolik inmelerin %50'sinden sorumludur. AF'li olgularda yaşla birlikte inme insidansı artar (50-59 yaş için %1,5; 80-89 yaş için %23,5).

Alkol: Fazla miktarda alkol tüketenlerin hemorajik inme geçirme riski, içmeyenlere göre üç kat daha fazladır. İskemik inmeyle ilişkili olarak ılımlı alkol alanlarda risk azalırken, fazla miktarda içenlerde risk artar.

Fiziksel inaktivite: Fiziksel aktivite doğrudan inme riskini azaltmaz. Vücut ağırlığı, kan basıncı, serum kolesterolü, glukoz toleransı üzerine olumlu etkileriyle yarar sağlayabilir.

Obezite: Obezite genellikle hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi ile birlikte olduğundan, inme için risk faktörü kabul edilir.

Asemptomatik Karotis Stenozu: ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995)(55) çalışmasına göre; asemptomatik karotis stenozu olan hastalarda eğer darlık derecesi %60'tan daha ileriye, endarterektomi uygulanması halinde beş yıllık ipsilateral inme riskinde %53 oranında rölatif risk azalması sağlanmaktadır (55).

2.3.3.Yeni (Potansiyel) Risk Faktörleri

Hiperhomosisteinemi: Artmış kan homosistein düzeyi, ateroskleroz ve tromboz için risk olabilir. Çalışmalarda inmeyle olan ilişkisi gösterilmiştir.

İnflamasyon/İnfeksiyon: İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozun kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon süreciyle iskemik olaylar arasında ilişki vardır.

2.4.Klinik Yaklaşım ve Sınıflama

İnmeli bir olguda ilk sorulacak soru bunun iskemik mi yoksa hemorajik mi olduğudur. Bu ayırım yapıldıktan sonra inme alt tipleri belirlenmelidir (56). Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından da çok önemlidir. Buna karşılık, klinik venöradyolojik bulguların bazı iskemik inme alt gruplarında benzerlikler göstermesi nedeniyle, etyolojik sınıflandırma güçleşebilir (57).

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlarsa da bu sınıflandırmada potansiyel etyolojiye yer verilmemiştir (58). Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmişlerdir; LACI (laküner infarktlar), TACI (total anterior sirkülasyon infarktları), PACI (parsiyel anterior sirkülasyon infarktları) ve POCI (posterior sirkülasyon infarktları). Bu sınıflamasistemi, erken evrede prognozla ilgili belirli bir oranda öngörü yapılmasına olanak sağlamaktadır.

1993 yılında yayınlanan TOAST "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (59) çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

TOAST sınıflama sistemi 5 kategori içermektedir.

İskemik İnme Subtipleri (TOAST)

1. Büyük damar hastalığı (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar hastalığı (lakün)
4. Belirlenebilen diğer etyolojiler
5. Etiyolojisi belirlenemeyen inme
 - a- İki veya daha fazla neden negatif değerlendirme

b-Yeterli inceleme yapılmış ancak neden saptanamamış
iskemik inme

c-Yetersiz inceleme

Hasta ilk karşılaşmada elde edilen muayene bulguları, elektrokardiogram ve ekokardiyografi gibi kalbe yönelik testler, kan sayımı, ekstrakranial arterlere yönelik doppler görüntüleme bulguları ve beyin görüntülemesindeki bulgularla bu gruplardan birine dahil edilir.

Büyük damar hastalığı: Bu hastalarda klinik bulguların yanı sıra görüntülemelerde, beyni besleyen ana damarlardan birinde ya da kortikal dalında ateroskleroz sonucu geliştiği düşünülen oklüzyon ya da %50'den fazla darlık vardır. Klinik tablo, tıkanan artere göre değişir. Kortikal fonksiyon bozuklukları, beyin sapı ve serebellar disfonksiyon bulguları olabilir. Lezyon kortekste, subkortekste, beyin sapında, serebellumda olabilir ve 1.5 cm'den daha büyük olabilir. Hastalarda geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı bulgularının bulunması klinik tanıyı desteklemeye yardımcıdır. İnfarkt bölgesini sulayan intrakranial veya ekstrakranial bir arterde saptanacak %50'den fazla (aterosklerotik) darlık bu kategori tanısı için gerekli ve yeterli kanıttır. Tanısal yöntemlerle potansiyel kardiyojenik emboli kaynakları dışlanmalıdır (59). Bu olgularda arterden artere emboli, darlık distalinde hemodinamik yetmezlik veya bu iki mekanizma bir arada rol oynayabilir (60).

Kardiyoembolizm: Bu kategorideki hastalarda büyük oranda kalpten kaynaklanan emboliler arteriyel oklüzyona neden olmaktadır. Kardiyak emboli kaynakları yüksek ve düşük dereceli olmak üzere 2 farklı risk grubuna ayrılmıştır. Kardiyoembolik inme tanısı için en az 1 potansiyel kardiyak emboli kaynağı gösterilmelidir.

2.5.Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri

Yüksek Risk

- Atrial fibrilasyon
- Hasta sinüs sendromu

- Sol atrial trombus
- Sol atrial miksuma
- Mitral stenozu
- Protez kapak
- Endokardit
- Sol ventriküler trombus
- Sol ventriküler miksuma
- Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü
- Dilate kardiyomyopati
- Akinetik ventrikül duvar segmenti

Düşük Risk

- Patent foramen ovale
- Atrial septal anevrizma
- Mitral anulus kalsifikasyonu
- Mitral valv prolapsusu
- Kalsifiye aort stenozu
- Hipokinetik-diskinetik ventrikül duvar segmenti
- Subaortik hipertrofik kardiyomyopati
- Konjestif kalp hastalığı

Kardiyoembolik inmenin klinik ve radyolojik olarak büyük damar hastalığına sekonder olan inmeden ayrımı güçtür. Geçirilmiş sistemik emboli öyküsü, geçici iskemik atak ya da birden fazla vasküler sulama alanında kronik infarkt varlığı bu tanıyı desteklemektedir.

Küçük damar hastalığı (lakün): Semptomları açıklayan tarafta vasküler yapılarda %50'den daha fazla stenoz bulunmamalı ve kardiyak etyoloji dışlanmalıdır. Klinik kortikal bulgu yoktur. İnme semptomları klasik laküner sendromlardan birisi olabilir. Radyolojik yöntemlerle ya hiç lezyon görülmez ya da klinikle uyumlu 1.5 cm'den daha küçük bir subkortikal ya da beyin sapı infarktı saptanır. Diabetes Mellitus ya da hipertansiyon birlikteliği tanıyı destekler.

Bütün iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini meydana getirir. Lezyon subkortikal yerleşimlidir. Bir perforan arterin tıkanması sonucu oluşur. İnfarktın görüldüğü yerler; bazal gangliya, talamus, korona radiata, internal kapsül ve beyin sapıdır(59).

Laküner infarktlar birkaç farklı mekanizmayla oluşur. Arteriyel patoloji; intrakranial ateroskleroz (mikroaterom) ya da lipohyalinozistir (61). Mikroateromlar genellikle 200-400 µm boyutlarında daha geniş perforan arterlerin proksimal segmentini etkileyerek daha büyük lakünlere neden olmaktadır. Patolojik çalışmalarda en sık ortaya konan lakün nedenidir. Lipohyalinozis, uzun süreli ve tedavi edilmemiş hipertansiyon sonucu gelişen bir serebral vaskülopatidir. Daha küçük çaplı perforan arterlerin damar duvarı yapılarını bozarak tıkanmasına yol açar. Bunun dışında büyük bir arterdeki aterosklerotik plak, penetran arter çıkış yerini tıkayarak laküner infarkt meydana getirebilir. Son olarak, embolizm nedeniyle de laküner infarkt gelişebileceği gösterilmiştir (61).

Belirlenebilen diğer etyolojiler: Bu kategoriye iske mi nedeni olarak ender görülen hastalıklar girmektedir. Vaskülitler, hematolojik bozukluklar, koagulopatiler, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), Moya Moya hastalığı, fibromusküler displazi ve diseksiyonvarlığında spesifik testlerle (anjiyografik, hematolojik, genetik) tanısının konmuş olması gerekmektedir. Bu süreçlere bağlı infarktlar küçük damar hastalığından kaynaklanan laküner infarktlardan radyolojik olarak ayıramıyabilirler. Tüm ilk inme olgularının %2 si bu kategoriye girer. Bir infarktın bu kategoriye girmesi için büyük arter hastalığı ve kardiyembolizmin ekarte edilmesi gerekmektedir.

Etyolojisi Belirlenemeyen İnme: İskemik inme nedeninin bulunamadığı durumları tanımlar. Ayrıntılı incelemeye karşın etyoloji saptanamamıştır ya da aynı olayı açıklayabilecek birden fazla neden söz konusudur. İncelemeleri eksik kalmış hastaları da bu gruba katmak doğru olur.

2.6.Serebral İskeminin Patofizyolojisi

İskemik olaydan sonra görüntülemeadaki değişikliklerin ve bu değişikliklerin zaman içindeki seyrinin anlaşılabilmesi için serebral kan akımının kritik düzeyin altına düşmesinden sonra gelişen patofizyolojik hadiselerin anlaşılması kritik önem oluşturmaktadır. Normal serebral kan akımı 100gr beyin dokusunda dakikada 50-55 ml'dir. Deneysel modellerde arteriyel oklüzyondan saniyeler sonra nöronal elektriksel aktivitenin durduğu gösterilmiştir.Deneysel modeller ayrıca bu fonksiyon kaybının serebral kan akımı 15-20mL/100gr/dk düzeyine indiğinde ortaya çıktığını göstermiştir. Benzer bulgular insanda karotid endarterektomi sırasında serebral kan akımı bu düzeye düştüğünde görülmekte ve elektroensefalografide düzleşmeye neden olmaktadır. İskemiye bağlı fonksiyon kaybı reversibl olabilir ve bu direkt olarak kan akımının düştüğü düzeye bağlıdır. Serebral kan akımının 10mL/100gr/dk değerinin altına düştüğü ciddi perfüzyon defisitinde dakikalar içerisinde infarkt meydana gelirken, 10-20mL/100gr/dk gibi iskeminin daha ılımlı olduğu düzeylerde iskemik olayın başlangıcından sonraki saatler boyunca reversibl olabilir. İskeminin başlangıcından sonraki ilk saat içerisinde elektriksel yetmezlik gelişmesiyle hücrese ATP azalmasına yol açan hipoksemi gelişir (62). Hücrese ATP düzeylerinde düşme, enerji açığı gelişmesine neden olur ve membran potansiyeli sürdürülemez. Hücre depolarize hale gelir bu da ekstraselüler boşluğa glutamat salınımına neden olur.

Ekstraselüler aralıktaki glutamat miktarındaki artış N-metil-D-aspartat, alfa-amino-3hidroksi-5-metil-4-isoksazol, propiyonik asit ve kainat reseptörlerinde aktivasyona neden olur. Bu reseptörlerin aktivasyonu sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesine neden olur. Suyun pasif olarak sodyumu takip ederek hücre içine girmesiyle hücrese veya sitotoksik ödem meydana gelir. İntraselüler kalsiyum düzeyinde yükselme, doku hasarını arttıran serbest radikallerin oluşmasına neden olan ve mitokondrial membranları yıkan proteolitik enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Bu nörokimyasal olaylar; lipoliz, proteoliz, hücre nekrozu, enflamasyon ve iyon

dengesinin bozulması sonrası apoptozis şeklinde sonuçlanacak bir kaskad oluşturur (62).

Serebral kan akımı 10mL/100gr/dk değerinin altına inene kadar hücre depolarizasyonu gözlenmez. Bu da iskemik değişiklikler için gerçekte iki eşik değere işaret etmektedir. Birincisi elektriksel fonksiyon kaybı ile sonuçlanan 15-20mL/100gr/dk değeri ve ikincisi ise hücre depolarizasyonu ile sonuçlanan 10mL/100 gr/dk değeridir. Serebrovasküler dolaşımda bir tromboembolik olay ortaya çıktığında etkilenen beyin parankimi alanında bölgesel serebral kan akımında azalma uniform değildir. Bu heterojenite deneysel hayvan modellerinde ve insanlarda ortaya konmuştur. İnfarkt alanındaki kan akımı değerlendirildiğinde santral bölgede ani hücre ölümü ile sonuçlanan çok düşük kan akımı mevcut iken periferal alan ya da penumbra kan akımındaki düşüş daha ılımlıdır ve hücre ölümü ani değildir. Penumbra'nın infarkta gidebilecek kurtarılabilir dokuyu temsil ettiği düşünülmektedir. Kan akımı yeterli bir süre içerisinde normale dönerse bu doku yaşayabilmektedir. Penumbra, iskemik alanın nispeten büyük kısmını oluşturmaktadır ve bu alanda otoregülasyon kayboduğu için perfüzyon basıncına bağımlıdır. Bu yüzden penumbra alanı stabil değildir(62).

İnfarkt sonrası gros patolojik değişiklikler 3 ardışık aşamada ilerlemektedir. Başlangıç akut periyod infarkt sonrası 2 günde sonlanmaktadır. Bunu izleyen subakut periyodda kitle etkisinin de görüldüğü dokuda şişme ve yumuşama vardır. Subakut periyod genellikle infarkt sonrası 7-10 güne kadar uzayabilmekte ve maksimum kitle etkisi 3-5 günler arası ortaya çıkmaktadır. Kronik periyod haftalar veya aylarca sürebilmektedir. Bu süre içerisinde infarkt dokusu ensefalomalaziye veya kiste dönüşür. MRG'de meydana gelen birçok değişiklik beyin hasarlanması sonrası meydana gelen su akümülyasyonuna bağlıdır. İskemiyle birlikte başlangıç depolarizasyondan sonra intraselüler su akümülyasyonu ve sitotoksik ödem gelişir. Bu olay infarkt sonrası dakikalar içerisinde oluşmaya başlar. Sitotoksik ödemin gelişimi ile birlikte tüm doku volümü sadece %3-5 artar. Nöroglial dokudaki morfolojik değişikliklere ek olarak iskemi serebral

vasküler yapıların morfoloji ve fonksiyonunu da değiştirir. Beyin vasküler yapılarındaki kapiller endotel kan beyin bariyerinin sürdürülmesinden sorumlu olup, iskemik hasara nöronlardan daha dirençlidir. Kan beyin bariyeri bütünlüğünün kaybının iskemi başlangıcı sonrası 4-6 saat sonra başladığına ve yaklaşık 3-5. günlerde sonlandığına inanılmaktadır. Kan beyin bariyerinin yıkılmasıyla vazojenik dem oluşur, protein ve su intraselüler alandan ekstraselüler alana geçer. Bu daha fazla doku su içeriğinin artmasına ve beyinde şişmeye neden olur. Vazojenik ödemin maksimum olabilmesi için bu proteinleri ve sıvıyı ekstraselüler alana ulaştıracak rezidüel ya da yeniden oluşmuş bir akımın olması gerekir (62). Vazojenik ödemin ve kitle etkisinin pik yapmasından sonra su ve proteinlerin kademeli reabsorbsiyonu ve kitle etkisinin rezolüsyonu görülür.

Kronik infarkt alanlarında hücre kaybına ve ansefalomalaziye bağlı normalden yüksek sıvı içeriği bulunmaya devam edecektir. Bu değişiklikler konvansiyonel MRG sekansları ile değerlendirilebilir.

Anormal endotel ve bunun sonucunda oluşan kan beyin bariyer yetmezliği sadece nativ serebral kan damarlarında değil aynı zamanda tamir sürecinde olan infarkt alanının periferinde oluşup, infarkt alanının içine doğru gelişmekte olan yeni kan damarlarında da bulunmaktadır. Haftalar sonra kan beyin bariyerinin yeniden oluşturulması ile endotel normal hale gelecektir. Serebral infarktta genellikle azalmış serebral kan akımı ve azalmış serebral kan volümü olmasına rağmen iskemik alanda lezyonun kenarlarında lüks perfüzyon denilen artmış serebral kan akımı ya da kan volümü alanları da bulunabilmektedir (62).

2.7.İskemik İnmede Görüntüleme

2.7.1.Bilgisayarlı Tomografi

Rutin klinik uygulamada inme hastalarında en sık başvurulan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesidir. BT kısa

sürede iki önemli bilgi sağlar; İntrakraniyal kanama var mı? Erken infarkt bulguları var mı ve varsa büyüklüğü nedir?

Trombolitik tedavi olasılığında her iki bilgi de önemlidir(63). Akut serebral infarktta BT bulguları yavaş yavaş ortaya çıkmakta olup infarkt sonrası ilk birkaç saatte olguların %60'ında patoloji izlenmemektedir (64).

Hiperakut dönemdeki (0-6 saat) BT bulguları erken sitotoksik ödemi temsil eder. Normalde gri cevher yapıları beyaz cevhere göre daha dens izlenir. İnfarktın erken evresinde sitotoksik ödem geliştiğinde, su içeriğindeki artışa bağlı gri cevher dansitesi azalarak beyaz cevher dansitesine yaklaşır. Böylece gri cevher atenüasyonundaki hafif azalmaya bağlı gri-beyaz cevher ayrımı kaybolur. Orta serebral arter infarktlarında lentiform nukleus ve insular korteks sınırlarının silinmesi infarktın tanınmasını kolaylaştırır(insular şerit bulgusu, lentiform nukleusun silinmesi) (65). Majör arterlerde asimetrik hiperdansite BT'deki en erken bulgulardan biridir ve arterin emboli veya trombüsle tıkanması sonucu oluşur. Bu bulgu subaraknoid mesafede daha uzun bir seyir gösteren orta serebral arter (OSA) ve baziler arter için tanımlanmıştır (66).

Hiperakut dönemi izleyen akut dönemde (6-48 saat) su içeriği giderek artar. Subakut dönemde (3-10 gün) maksimum ödem ve kitle etkisi görülür. Bu dönemde çoğu büyük damar infarktı korteks ve beyaz cevheri kama şeklinde tutan düşük dansiteli alan olarak izlenir. Subakut dönemde kan beyin bariyerinin azalmasına bağlı peteşiyal kanamalar ve parenkimal kontrastlanma ortaya çıkar. Parenkimal kontrastlanma giral ve yamalı formdadır (65).

Kronik dönemde kitle etkisi kaybolur. Kontrastlanma ortadan kalkar, peteşiyal kanamalar rezorbe olur. Daha ileri dönemde ensefalomalazi, gliozis ve doku kaybına bağlı negatif kitle etkisi ortaya çıkacaktır (65).

2.7.2.Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin su içeriğindeki değişikliklere daha duyarlı olduğu için akut infarktların saptanmasında BT'ye göre daha üstündür (67).Konvansiyonel MRG ile ilk 24 saat içindeki infarktların %80'i saptanabilir (68).

Serebral infarktın rutin değerlendirilmesinde özellikle subakut ve kronik dönem için, T1 ve T2 ağırlıklı spin eko veya fast spin eko sekanslar ve bunlara ek olarak gradient eko sekanslar kullanılmaktadır (62).Serebral iskemiyi izleyen ilk dakikalarda konvansiyonel MRG'de sinyal anormalliği ya da morfolojik farklılık yoktur; yalnızca yavaş-retrograd akım nedeniyle oluşan arteriyel kontrastlanma ve normal akım (flow void) yokluğu ile tanı konabilir(69).

İnfarkt sonrası 2-6 saat arasında sitotoksik ödeme karşılık gelen giral kalınlaşma, gri-beyaz cevher ayrımının kaybı, sulkal silinme gibi morfolojik değişiklikler görülür ve bu değişiklikler T1 ağırlıklı kesitlerde daha iyi izlenir. Henüz belirgin sinyal farklılığı ortaya çıkmamıştır (70-72). T2 ağırlıklı imajlar, su akümülyasyonuna T1 ağırlıklı imajlara kıyasla daha duyarlı olmasına rağmen infarkt sonrası ilk 8 saatte normal olabilir. Akut dönem sırasında özellikle ilk 24 saat içerisinde iskemik alan zamanla T2 ağırlıklı imajda daha hiperintens olacaktır (73,74). Birçok merkezde konvansiyonel MR sekanslarının yerini hızlı spin eko sekansları almıştır. Ancak akut kanama ürünlerini göstermede daha az duyarlıdır. Bu nedenle iskemik inme hastalarının MR ile değerlendirilmesinde gradient eko sekanslarının eklenmesi önemlidir (62).

Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sekansı beyin-omurilik sıvısı (BOS) sinyalini baskılamaktadır ve güçlü bir T2 ağırlıklı sekans özelliğindedir. T2 ağırlıklı sekansa kıyasla periventriküler alan ve kortikal yerleşimli iskemik lezyonları saptamada FLAIR sekansı daha duyarlı bulunmuştur (75).

Kronik dönemde MRG'de akut dönemde izlenen alandan daha küçük ve iyi sınırlı bir alanda sinyal intensite değişikliği izlenmektedir. Selüler elemanlarda kayıp ve fokal atrofi alanı mevcuttur, sulkuslarda genişleme ve ventriküler genişleme mevcuttur, kontrast tutulumu izlenmemektedir(75).

Konvansiyonel BT ve MRG ile serebral infarkt erken dönemde saptanamaz. Serebral iskemi başlangıcından ilk 6 saat içerisinde sensitivite BT için %38-45 iken MRG için %18-46' dır (76,77). Diğer bir çalışmada ilk 24 saatte görüntülemelerde sensitivite BT için %58, MRG için %82 bulunmuştur. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin hiperakut ve akut infarkt için sensitivitesi %88-100, spesifitesi %86-100'dür (76,78,79).

2.7.3.Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı MRG su moleküllerin rutin olarak yaptığı gelişigüzel (brownian) harekete dayanır(80).

Difüzyon ağırlıklı MRG'de temel sekans spin eko'dur. Konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar SE T2 sekansının kullanılmasıyla inceleme zamanı kısaltılmış ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılmıştır (81).

Difüzyon ağırlıklı MRG'de hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz olan protonlar T2 sinyalleri fazla değişmediği için yüksek sinyallidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Difüzyon tekniklerinde, molekül hareketinin duyarlılığı b değeri ile belirlenir. B değeri gradientin gücü ve süresini yansıtan sn/mm² birimine sahip bir parametredir. Yüksek kaliteli görüntülemelerde b değeri yüksek olmalıdır (b=1000 sn/mm² gibi) (82,83).

Apparent diffusion coefficient (ADC) biyolojik yapılarda difüzyon katsayısı yerine kullanılan bir deyimdir. Çünkü invivo ortamda ölçülen sinyal kaybı invitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere bağlıdır. Su

molekölünün hareketi ölçülerek, dokuların ADC haritası oluşturulabilir (84).T2 parlaklaşma sorununu önlemek için difüzyon ağırlıklı MRG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir (T2'de %10 oranında artefakt mevcuttur. Buna T2-shine denilir. Bunu ortadan kaldırmak için ADC uygulanır). Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldırtan matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon=düşük ADC değeri=düşük sinyal, hızlı difüzyon=yüksek ADC değeri=yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritasındaki değerler difüzyon ağırlıklı MRG'dekin tam tersidir.

Klinik uygulamada difüzyon ağırlıklı MRG, ekoplanar (EP) T2 ve ADC haritası ile birlikte yorumlanmalıdır.

Serebral iskeminin başlangıcından sonraki bir ya da iki hafta içerisinde infarkta uğramış alanda ADC değerlerinin normal doku ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde azalmış olduğu görülür (%25-40) (85). T2 ağırlıklı MR görüntülerinde bu doku içerisinde infarktı temsil eden anormal sinyal intensitesi görülüyor olsa bile inme başlangıcından sonraki 7-14 gün sonra ADC değerleri normale dönmeye başlar (86).Bu fenomen psödonormalizasyon olarak adlandırılır. Bu, zamanla infarktın progresyonuna rağmen normal ADC değerlerinin görülebildiğini ifade etmektedir. ADC değerlerinin normalizasyonuna kadar geçen süre infarktan infarkta değişir. Bu değişkenlik iskemik olayın süresine, reperfüzyon hızına ve kollateral bölgesel kan akımının yeterli olup olmadığına bağlıdır (87).

İskemik hasardan hemen sonra ADC azalmaya başlar. 1-4. günler arasında ADC' deki azalma maksimum olup %30-60'ı bulabilir. 5-10. günler arasında ADC azalması ilk günlerdekine göre daha hafiftir. Onuncu günden sonra ADC normal değere yaklaşır. 1. aydan sonra ise normalden yüksektir (86).

2.8.SERPİN

Araştırmacılar insanlarda 37 SERPIN geni olduğunu bulmuşlardır. Bu genler benzerliklerinin çeşitli yönlerine bağlı olarak 'clades' olarak isimlendirilen subguruplara bölünmüştür. Bu ailedeki herbir gen SERPIN olarak isimlendirilir, ardından onun clade' i ile ilişkili harf verilir, ve son olarak clade' in içindeki spesifik gene tahsis edilmiş bir numara verilir. Örneğin clade A içinde ilk SERPIN geni; SERPINA1 olarak isimlendirilir. Bu proteinlerin kritik bölgelerde, bir tek protein yapıtaşını (aminoasit) bile değiştiren mutasyonlar, olağan işlevlerini bozabilir. Anormal SERPIN protein agregatları hücre içerisinde toksik doza ulaşabilir. Bu protein agregatlar kimyasal kontrol reaksiyonu gerektiren bölgelerde, inhibisyonda eksikliğe neden olabilirler. Anormal SERPINlerin agregatlarının sebep olduğu hastalıklar Serpinopati olarak isimlendirilirler. SERPIN genlerindeki mutasyonlar anormal pıhtılaşma, familial demansın bir tipi, herediter angioödem ve amfizem olarak isimlendirilen hastalıklara neden olurlar.

Normal fonksiyonlu ve sağlıklı SERPIN gen ailesinin üyeleri; AGT, SERPINA1, SERPINA6, SERPINA7, SERPINC1, SERPING1, and SERPINI1' dir. SERPIN gen ailesinde genlerle ilişkili durumlar şunlardır; Alfa-1 antitripsin Eksikliği, Kortikosteroid Bağlayıcı Globulin Eksikliği, NöroSERPIN İnküzyon Cisimcikleri İle Ailesel Ensefalopati, Herediter Anjioödem, Herediter Antitrombin Eksikliği, Herediter Tiroksin Bağlayıcı Globulin eksikliği, Renal Tübüler Disgenezi.

2.8.1.SERPİN Gen Ailesi

SERPİN ailesi 3 beta tabaka ve 9 alfa heliksten meydana gelen çekirdek alt biriminin varlığı ile karakterize antiproteaz inhibitör etkiye sahip proteinlerdir(9, 89, 90).

İnsan SERPINlerinin fonksiyon ve disfonksiyonları;

SERPİNalternatif isim (ler) hastalığında proteaz hedef veya fonksiyon katılımı

SERPINA1 antitripsin ekstrasellüler; siroz ER sonuçlarında polimerizasyon ve alıkoyma: amfizem nötrofil elastaz eksikliği sonuçlarının engellenmesi

SERPINA2antitripsin-ilişkili protein, özelliği değil muhtemel sözde

SERPINA3 antikimotripsin ekstrasellüler; amfizem katepsin G Eksikliği sonuçlarının önlenmesi

SERPINA4 Kallistatin (PI4) Hücre dışı, kallikreinin

SERPINA5protein C inhibitörü (PAI-3) hücre dışı; aktif protein C anjiyoödem inhibisyonu

SERPINA6 globulin ekstrasellüler kortikosteroid bağlayıcı; olmayan inhibitör; kortizol bağlama eksikliği kronik yorgunluk bağlanmış

SERPINA7 globulin ekstrasellüler tiroksin bağlayıcı; hipotiroidizm Eksikliği sonuçlarını bağlayıcı olmayan inhibitör, tiroksin

SERPINA8anjiyotensinojen ekstrasellüler; olmayan inhibitör; hipertansiyon dekaeptit anjiotensin I sürümünde proteaz renin sonuçlarına göre gerekli bağlantılı amino terminal bölünme Bazı varyantlar

SERPINA9 centerin ekstrasellüler; naif B hücrelerinin bakımı

SERPINA10 protein Z bağımlı proteinaz ekstrasellüler; aktive faktör Z ve XI eksikliği önlenmesinin venöz tromboembolik inhibitörü hastalığına bağlı

SERPINA11 XP_170754.3, özelliği değil

SERPINA12VASPIN Ekstrasellüler; İnsülin duyarlılaştırıcı adipositokindir (14).

SERPINA13 XM_370772, özelliği değil

SERPINB1 Monosit nötrofil elastazdır Hücre içi; nötrofil elastaz inhibisyonunun önleyicisi

SERPINB2 plasminojen aktivatör hücre içi; uPA'nın inhibisyonu inhibitörü-2 (PAI2)

SERPINB3 skuamöz hücreli karsinom hücre içi; katepsin L antijen-1 ve V arası sınıf inhibisyon

SERPINB4 skuamöz hücreli karsinom hücre içi; katepsin G antijen-2 ve kimaz çapraz sınıf inhibisyon

SERPINB5 maspin hücre içi; olmayan inhibitör; karakterize edilmemiş mekanizması yoluyla metastazi ile aşağı doğru düzenleme ve / veya hücre içi konuma inhibisyonu, tümör ilerlemesi ve prognozu ile bağlantılı (91).

SERPINB6 proteinaz inhibitörü-6 (PI6) Hücre içi, katepsin inhibe G

SERPINB7 Megsin Hücre içi; Megakaryosit matürasyonunun IgA nefropatisi

SERPINB8 Sitoplazmik 8 (PI8) Hücre içi antiproteinaz; Furin inhibisyonu

SERPINB9 Sitoplazmik antiproteinaz 9 (PI9) Hücre içi, granzim B inhibisyonu

SERPINB10 Bomapin (PI10) Hücre içi; trombin ve tripsin inhibisyon

SERPINB11 Epiplin Hücre içi

SERPINB12 Yukopin Hücre içi; Tripsin inhibisyonu

SERPINB13 Headpin (PI13) Hücre içi; katepsinler L ve K inhibisyonu

SERPINC1 Antitrombin Ekstrasellüler; tromboz trombin ve faktör Xa inhibitörü Eksikliği sonuçları

SERPIND1 Heparin kofaktör II Hücre dışı; Diğer eksiklikleri ile kombine edildiğinde trombin inhibitörü trombotik risk katkıda bulunabilir

SERPINE1 Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 Ekstrasellüler; trombin inhibitörü, uPA, tPA Anormal kanama (PAI1) ve plazmin

SERPINE2I (PI7) hücre-dışı neksin Proteaz; uPA ve tPA inhibisyonu

SERPINE3 Hs.512272, özelliği değil

SERPINF1 Pigment epitel kaynaklı faktör olmayan inhibitör; etkili bir anti-anjiyojenik bir molekül

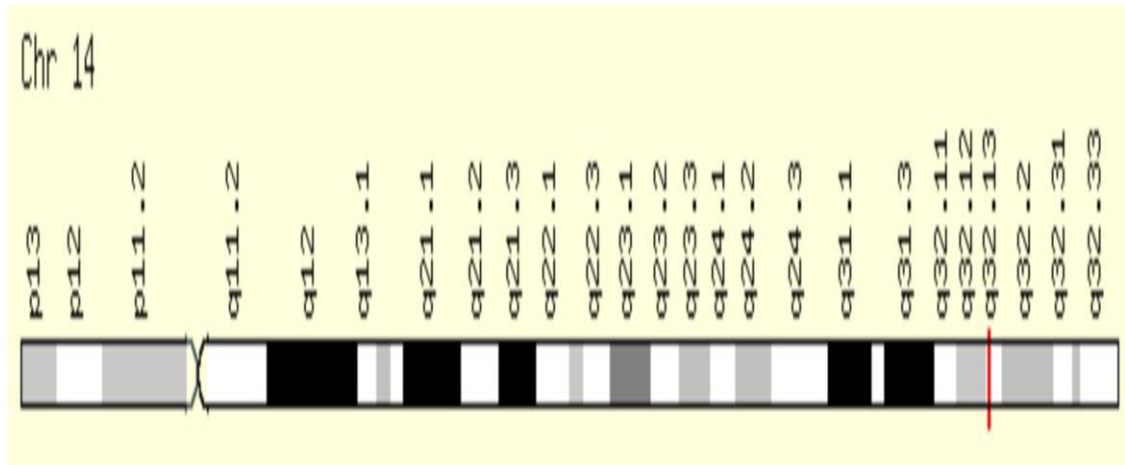
SERPINF2 Ekstrasellüler alfa-2-antiplazmin; plazmin inhibitörü Yarı fibrinolitik aktivite, kanama

SERPING1 C1 inhibitörü C1 esteraz önleyicisi anjiyoödem

Kollajenler için **SERPINH1** 47kDa ısı şoku proteini olmayan inhibitör moleküler Şaperon

SERPINI1 nörosepin (PI12) Hücre dışı; demansta tPA, uPA ve plazmin önleyici polimerizasyon sonuçları

SERPINI2 ekstrasellüler serin miyoepitelyumda türetilmiş; kanser metastazı inhibisyonu proteinaz inhibitörü (PI14)



Şekil 2.1.SERPIN gen ailesi

2.9.VASPİN

VASPİN, serin proteaz inhibitör ailesine ait, 392-395 aminoasitten oluşan bir adipositokindir. Geçmişte yapılan çalışmalar VASPİN'in Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımına olan olumlu etkilerine bağlı olarak anti aterosklerotik özelliği gösterilmiştir (92,93). Endotelyalprogenitör hücreler (EPCs) kemik iliğinden orjin alırlar. Bu hücreler periferel sirkülasyona göç edebilir ve matür hücrelere diferansiasyon kapasitesi ile endotelyal onarım proçesine katılabilirler. EPCs difonksiyonu , hiperkolesterolemi, sigara içimi, diyabetes mellitüs gibi birçok kardiyovasküler risk faktörleri ile koreledir (94). Tip 1 veya tip 2 DM hastalarında EPCs' nin migrasyon ve proliferasyon kapasitesinin yanı sıra dolaşımdaki EPCs' lerin sayısı da azalır (95,96).

Sonuç olarak invitro deneyler, yüksek glukozun EPC'lerin proliferasyonunun, migrasyonunun ve NO biyoyararlanımının eNOS modifikasyonu ile azalttığı gösterilmiştir (97).

Endotelyal nitrik oksit sentetaz yolağının bütünlüğünün korunmasının EPC fonksiyonu için önemli olduğu genel kabul görmüştür. eNOS yolağının büyük etkisi, fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) ve protein kinaz B (PKB/Akt)'yi içerir (98).

EPC disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde erken olaydır. Yüksek plazma glukoz konsantrasyonları, EPC fonksiyonlarını bozar ve aterosklerotik süreç ile ilişkilendirilmiştir.

Hormon ve parakrin ajanlar olarak hareket eden ve adipositlerden salınan adipokinler, inflamatuvar ve metabolik cevapta esas rolü oynamaktadır (99). VASPİN de tip 2 DM rat modellerinde insülin sensitizasyonu yapan adipokin olarak kabul edilen bir adipokindir (14).

VASPİN'in obezite ve DM deki rolü tam olarak bilinmemesine rağmen geçmişte yapılan çalışmalar göstermektedir ki artmış VASPİN sekresyonu, obezite, insülin rezistansı ve onların ateroskleroz gibi komorbiditelerine karşı koruyucu adaptif bir cevaptır. Aust ve arkadaşları, ciddi aterosklerotik

parametreler ve VASPİNsirkülasyonu arasında ilişki bulunamamasına rağmen karotid stenozlu hastalarda, son zamanlarda geçirilmiş iskemik olay ile düşük VASPİN seviyelerinin korele olduğunu göstermişlerdir (100).

VASPİN geni, visseral yağ kitlesi ve tip 2 DM/ obezite riski ile ilişkilidir (101,102). Hashemi ve arkadaşları, İranın güney doğusundaki Zahedan da VASPİN rs2236242 tek nükleotid polimorfizminin (SNPs: single nucleotide polymorphisms) ve metabolik sendromun arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Mehanna ve arkadaşları VASPİN rs2236242 minör allelinin metabolik sendroma karşı koruyucu bir rol oynadığını saptamışlardır (103). VASPİN, direk veya indirek glukozu düşüren ve antioreksijenik (yeme isteğini artırmaya karşı) etkisi olan proteinlerin bozulmasında rol oynayan proteazları inhibe eder (104).

VASPİN'in serum konsantrasyonunun sistolik ve diastolik kan basıncı ile korele olduğu gösterilmiştir (15, 105).GünümüzdeVASPİN 2236242 allel taşıyıcılarında düşük açlık kan glukozu, açlık serum insülini, insülin rezistansı ve yüksek kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indexi (quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) saptanmaktadır.

Li ve arkadaşları anstabil anjina pektorisli hastalarda periferik kan mononükleer hücrelerinde VASPİN plazma ve mRNA seviyelerinin düştüğünü bulmuştur (106). Ciddi koroner arter hastalığı ile düşük VASPİN seviyeleri koreledir. İnvitro deneylerde VASPİN'in endotelial hücrelerde koruyucu etkisi gösterilmiştir. VASPİN'in koruyucu etkisinin mekanizması, PI3-kinaz/Akt sinyalizasyon yolağının up regülasyonunu,DDAH II ekspresyonunun STAT3- aracılı düzenlenmesi ile ADMA seviyelerindeki azalma ile eNOS aktivitesi artmasını ve AMPK aktivasyonunu takiben NF-kappaB inhibisyonu ile adezyon molekül genlerinin ekspresyonunun sitokin bağımlı azalmasını içermektedir (93,107,108).

Ning Sun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VASPİN tedavisinin doza bağlı bir şekilde EPC'lerin migrasyon ve proliferasyon fonksiyonunda artış, EPC sayısında artış yaptığı saptandı (92). Yine aynı çalışmada

VASPİN'in EPC'ler tarafından endotelial tamirin artması ile anti-aterosklerozda VASPİN'in rolü olduğu belirlenmiştir.

EPC'ler proinflamatuvar sitokinlerde olduğu gibi, stimölasyon altında kemik iliğide bulunur. Oradan orjin alır ve gelecekte kemik iliğinden dışarıya hareket ederler. Daha sonra dolaşıma katılırlar. Ayrıca endotelial injüriyi tamir etmek için proliferer olur ve farklılaşırlar. DM gibi bazı patofizyolojik koşullar altında EPC'nin disfonksiyonunda bu proçes baskılanma ile sonuçlanır. Tepper ve arkadaşları tip 2 diyabetik insanlardan izole edilen EPC'lerin proliferasyon kapasitesinin kontrol gurubuna kıyasla daha az olduğunu göstermişlerdir ve bu durum hmeoglobin A1C seviyeleri ile ters koreledir. Diyabetik EPC'lerin umbilikal ven endotelial hücrelerine adezyon ve tubül formasyon potansiyeli kontrol gurubuna kıyasla yüksektir (109). Hamed ve arkadaşları, Dolaşımdaki EPC ve EPC lerin koloni formasyonu yanı sıra diyabetik EPC lerin damar ağına integrasyonu için yeteneği, bu hastalarda azalmış olabileceğini rapor etmişlerdir (110).Voo ve arkadaşlarının datasına göre Tip 2 DM sadece akut miyokard enfarktüsünü takiben EPC'lerin sayısındaki artışı değil, onları aktivasyon ve oksidatif strese direncini de sınırlar (111). Klinik datalar doğrultusunda hiperglisemik durum altındaki invitro deneylerde EPC'lerin biyolojik çalışmalarında EPC fonksiyonlarında önemli azalma saptanmıştır (110). Her şeyden önce hiperglisemi tedavisi, EPC'lerde NO biyoyararlanımında azalma ve reaktif oksijen türlerinde (ROS: reactive oxygen species) aşırı üretime yol açar. Aşırı ROS oluşumu hipoksi sinyalizasyon yolağını etkiler ve bu proçes diyabetik fare modellerinde gözlenen EPC'lerde migrasyon ve mobilizasyon kapasitesinde azalmadan sorumlu olabilir (112,113). Ancak hiperglisemik kültürler durumlarında, p38MAPK yolağının aktivasyonu ile aracılık edebileceği proliferatif aktivitenin bozulmasına yol açtığı EPC'lerin yaşılılık başlangını hızlandırır (114). Sonuç olarak yüksek glukoz durumları, eNOS, Fox01, EPC'lerin migrasyon kapasitesi ve sayısında azalmaya yol ačan NO biyoyararlanımını engelleyen Akt fosforilasyonunu azaltır. Yüksek glukozun etkileri NO vericisi olan sodyum nitroprussit veya mitojen aktiviteli protein kinaz inhibitörü olan p38 eklenerek düzeltilbilir (97). Yukarıda bahsedilen delillerle uyumlu olarak

Ning Sun ve arkadaşlarının dataları gösterdiği, yüksek glukoz tedavisi, NO üretimindeki düşüş ile EPC'lerin migrasyon aktivitesi ve sayısını azaltır(26). Dahası, VASPİN ile inkübasyon dozdan bağımsız bir şekilde EPC'lerin migrasyon kapasitelerini ve EPC'lerin sayısını artırır.VASPİN'in bu olumlu etkisinin eNOS inhibitörü olan NAME ile kısmen giderilebilir. Bu sonuçlar, NO üretiminin artırılması ile EPC lerde yüksek glukozun olumsuz etkilerini azaltabildiğini göstermiştir (98).

NO sentez regülasyonuna ek olarak EPC'lerin fonksiyon düzenlenmesinde eNOS kritik bir rol oynar. EPC üzerinde eNOS etkilerinin güçlü delilleri şunlardır; eNOS eksikliği olan farelerde (Nos3(-/-)) EPC lerin vasküler endotelyal growth faktör (vascular endothelial growth factor: VEGF) bağımlı mobilizasyonunu azaltır. Mobilizasyon aktivitesi dışında EPC lerin dolaşımdaki sayısı, koloni formasyonu ve eNOS'un fosforilasyonu ve aktivitesinde azalma ile birlikte migretuar kapasitesi de azaltılır (115). Günümüzdeki çalışmalarda; eNOS ekspresyon düzensizliğine bağlı olarak endotelyal hücre fonksiyonunu VASPİN'in düzenlediği gözlemlendi.eNOS biyoyaralanımını düzenlemesi ile ilişkili mekanizma, post transkripsiyonel aktivasyon ve transkripsiyonel upregülasyonu içerir. Ning Sun ve arkadaşlarının datalarına göre,VASPİNeNOS protein ekspresyonunu artırarak nitrik oksit üretimini etkiler (92).

Araştırmalar sonucu şu bulunmuştur; VASPİN, serin aminoasidinin fosforilasyonuna bağlı eNOS aktivasyonuna yol açan Akt protein kinazı aktive edebilir. Çünkü PI3-kinaz yolağının Akt aktivasyonun regülasyonunda esas rol oynadığı bilinmektedir. Ning Sun ve arkadaşları LY-294002 spesifik inhibitörü ile Akt fosforilasyonunda PI-3 kinazın rolünü araştırmışlardır. PI-3 kinazın LY-294002 tarafından inhibisyonu AktınVASPİN bağımlı fosforilasyonunu inhibe edebildiğini ve bu da VASPİN'in PI-3K/Akt yolağının aktivasyonunda VASPİN'in katıldığını göstermektedir.

Sonuç olarak VASPİN yüksek glukozla bağlı, PI-3K/Akt/eNOS yolağının aktivasyonuna bağlı EPC lerin disfonksiyonunu düzeltir. Bu

sonuçlarda VASPİN'in, EPC ler tarafından endotelial tamirin artırılması ile antiaterosklerozda rolü olduğunu göstermektedir.

VASPİN tarafından NADPH oksidaz bloke etme yeteneği ki bu Phalitakul ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır, VASPİN'in ateroskleroza karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Maria Szczepanska ve arkadaşlarının kronik böbrek yetmezliği olan çocuklar ve sağlıklı çocuklar arasında adipositokin seviye değerlerinin ölçümü çalışmasında, VASPİN konsantrasyonlarının kontrol gurubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (116). Yine aynı çalışmada vücut yüzey alanı (BMI: body surface area) ayarlandıktan sonra, kronik böbrek yetmezliği olanların ve sağlıklı çocukların karşılaştırılmasında serum adipositokin konsantrasyonlarının aynı sonuçlandığı gösterildi. Aynı çalışmada cinsiyete göre serum adipositokin seviyelerinin ölçümünde erkek ve kızlar arasında sadece resistin arasında anlamlı fark saptandı (kızlarda daha yüksek olarak). Böbrek yetmezlikli çocuklarda serum total adipositokin seviyeleri arasındaki korelasyonun, omentin-apelin ve omentin-VASPİN için negatif ilişki olduğu saptandı. BMI ayarlandıktan sonra ölçülen adipositokinlerin arasında pozitif korelasyon saptanmadı (116). Alam ve arkadaşları, yükselmiş adiponektin konsantrasyonlarını, böbrek transplantasyonundan sonra kronik böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda ölüm için risk faktörü ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (117). Niemczyk ve arkadaşları, böbrek yetmezlikli birçok vakada adipositokin seviyelerinin, bozulmuş atılımla ilişkili olarak arttığını saptamışlardır (118). Özellikle beyaz adipoz dokularda hedef proteaz KLK7 inhibisyonu ile insülin etkisini modüleeden bir adipokindir.

2.9.1.Exprese Edildiği Dokular

En çok üreme sisteminde overlerde exprese edilir. Daha sonra santral sinir sisteminde ençok; serebrospinal sıvıda, iskelet-kas sisteminde kalp kasında, kan-immun sistemde; kemik iliği kök hücrelerinde ve az bir oranda pleteletde, iç organlardan; midede, daha az oranda yağ dokusunda ve

akciğerde, sekresyon yapan dokularda ençok meme sonra pankreas ve idrar da exprese edilir.

Tablo 2.1.VASPİN exprese edildiği dokular

KOMPARTMAN	DAĞILIM
Endoplazmik Retikulum	3
Extrasselüler	3
Golgi Cisimciği	2
Plazma Membranı	1

2.10.Akut ve Kronik Nörolojik Hastalıklarda Serum VASPİN Düzeyi

Var olan çalışmalar, apo E -/- farelerde VASPİN'in aterosklerotik plak progresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (119).Alta yatan koruyucu mekanizma, kısmen ER- stres indüksiyonu ile oluşan makrofaj apoptozisinin inhibisyonu ile ilişkilidir. VASPİN'in insülin sensitivitesini düzelttiği iyi bilinir (14, 120).Sayısız çalışmalara göre VASPİN'in metabolik hastalıklarda koruyucu rolüne ek olarak kardiyovasküler hastalıklarda faydalı etkiler ve antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir (121-123).

ASPİN inflamatuvar inflamatuvar sinyal yollarına etkisi ile vasküler düz kas hücrelerine inhibitör etkide bulunmaktadır (121,123).VASPİN fosfoinositid 3-kinaz/hareket sinyal yolağının upregülasyonu aracılığı ile serbest yağ asidi indüksiyonuna bağlı apoptozisten vasküler endotel hücreleri korur (107).

Yapılan çalışmalar, VASPİN'in ER-stresi ile indüklenen makrofaj apoptozisi inhibe edebildiği gösterilmiştir. Ek olarak aort sinüs aşağısında VASPİN kodlayan bir lentivirüs enjeksiyonunda, CHOP'un ekspresyon seviyelerinde azalma invivo olarak gösterilmiştir. Özellikle total kolesterol (serum glukoz veya lipid seviyeleri değil) VASPİN tarafından belirgin

derecede değiştirilmektedir. VASPİN'in lezyon gelişimi üzerindeki inhibitör etkileri, lipid profili değişikliklerinden bağımsız olarak artabilir. ancak VASPİN'in makrofajlar üzerine apoptotik etkisinin altta yatan mekanizması hala net değildir. VASPİN karaciğerde, GRP78/MTJ-1 kompleks ilişkili hücre yüzeyi için bir ligandır (122,124). Endotelial hücrelerde GRP78/VDAC kompleks hücre yüzeyi için yeni bir ligandır ve proliferasyonu başlatır, apoptozisi inhibe eder ve diyabetin indüklediği vasküler injüriye karşı korur. GRP78'in fonksiyonu büyük oranda hücrelerin ER ile ilişkilidir (122,124). Vasküler endotelial hücrelerde VASPİN'in antiapoptotik etkisinin altında yatan mekanizmasını açıklamak için, VASPİN'in ER stresine karşı pozitif bir rol oynadığına işaretilmiştir (122,124). İyi bilinmektedirki, uzamış ER stresi, apoptozis aracılı hücreölümüne yol açar ve sayısız apoptotik yolak gösterilmiştir. Bir apoptotik yolak ATF6 tarafından indüklenebilen transkripsiyon faktörlerinin C/EBP ailesinin bir üyesi olan CHOP'un transkripsiyonel indüksiyonu ile ilişkilidir. Normal şartlar altında, ya hiç üretilmez ya da çok az seviyelerde ifade edilir. Ancak özellikle ER strese cevapta etkinleşir. CHOP aşırı üretimi apoptozisi indükleyebilir ve geçmişteki çalışmalar korunmasız (hassas) morfolojideki plaklarda (her iki parametrelerde özellikle artış ile) koroner arter lezyonunun durumu ile aterosklerotik plaklarda CHOP ekspresyonu ile güçlü korelasyon sergilemiştir (125). Başka bir yolak, strese cevapta sağ kalım ve apoptozise ilişkin kararlarda katılan ve gen ekspresyonunu regüle eden sinyal transdüksiyon proteinlerinin bir ailesi olan JNK' nin aktivasyonu ile ilişkilidir (126). Yapılan çalışmaların sonuçları, ATF6, CHOP ve JNK 1/2 ' nin ekspresyon seviyeleri VASPİN tarafından inhibe edilebilir olduğunu göstermiştir. CHOP ekspresyonu ve nekrotik bölge, VASPİN transfekte edilmiş Apo E -/- farelerin aterosklerotik plaklarında azalır. Bu sonuçlar VASPİN'in apo E -/- farelerde ER stres indüksiyonuna bağlı makrofaj apoptozis supresyonu tarafından ateroskleroz progresyonunu inhibe edebildiğini göstermektedir. Altta ER stresinin yattığı, aterosklerotik lezyonlarda makrofaj akümülasyonu olduğu ve CHOP ekspresyonun, batı diyeti ile beslenmiş apo E -/- farelerde aterosklerozisin progresyonu boyunca arttığı gösterilmiştir (127). Bu veriler

lezyonların ilerlemesinde CHOP ekspresyonunun arttığını göstermiştir (125). Ek olarak apo E -/- farelerde aterosklerotik progresyonun CHOP eksikliği ile suprese edildiği gösterilmiştir ve bu bilgi, CHOP eksikliği aracılı aterosklerotik inhibisyonun altta yatan mekanizmasının, makrofajların apoptozisi ve aterosklerotik plak artışı ile ilişkili olması ile konfirme edildi (128). CHOP aracılı makrofaj apoptozisi, aterosklerotik plakların insitabilitesine katkıda bulunur. Bu da CHOP' un makrofajlarda önemli olduğunu gösterir (129).

ER stresi, caspas 12'nin aktivasyonu aracılı apoptozise yol açabilir (126). Kaspas 12 özellikle ER stresi altındaki hücrelerde aktivedir. Ayrıca caspas 12 eksikliği olan hücreler, ER sters indükleyicilerine dirençlidirler bu da ER stresin indüklediği apoptoziste caspas 12 nin önemli olduğunu gösterir (130). ER strese bağlı olarak prokaspas 12, 9 ve 3'e bölünerek aktif hale dönüşür (131). Önceki çalışmalarda caspas 12, kaspas9 ve kaspas 3' ün VASPİN tarafında ekspresyon seviyelerinin azaltıldığı gösterilmiştir.

Ateroskleroz ile VASPİN düzeyi arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir(68). İnsan aortik endotel hücre kültüründe VASPİN'in, yağ asidinin indüklediği endotelial hücre apoptozisini, insülin sinyalizasyon yolağındaki uyarıcı etkisi ile engellediği gösterilmiştir (93). Geçmiş hayvan ve insan çalışmalarında, VASPİN'in antiaterosklerotik özelliği olabileceği saptanmıştır (93, 107, 122).VASPİN insülin duyarlı kapasite ile antiaterosklerotik özellik göstermektedir (120, 132, 14).VASPİN'in kompasatuar olarak yükseldiği düşünülmektedir.

VASPİN'in damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezinin endojen inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA)'nın indirgenmesi ile nitrik oksitin biyoyararlanımını artırdığı gösterilmiştir (93). VASPİN'in endotel hücrelerinde, hücre yüzeyindeki 78kDa glukoz indükleyici protein / voltaj bağımlı kompleks anyon kanalına (GRP78) bağlanarak apoptozisi inhibe etmekte ve endotel hücrelerinin ölümünü engellemektedir (122). Ratlarda VASPİN'in vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu indükleyen PDGF(platelet derived growth factor)' yi inhibe ettiği ve aterosklerozdan koruduğu gösterilmiştir.

Aust ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum VASPİN konsantrasyonları ve karotid arter stenozu arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (100). Ancak düşük serum VASPİN konsantrasyonları ile geçirilmiş iskemik olayı olan karotid stenozlu hastalar korele olduğu gösterilmiştir. H.S. Cura ve arkadaşları akut iskemik inme hastalarında VASPİN düzeylerini yüksek bulmuştur (23).



3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Nöroloji Servisinde akut iskemik inme tanısı ile yatırılan 100 hasta ve 80sağlıklı kontrol grubunda yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun, yaş ve cinsiyeti uyumluydu. Hastalardan aşağıdaki kriterlere uyanlar çalışmaya dâhil edilmek üzere seçildi.

3.1.Çalışma İçin Uygunluk Kriterleri

- 18-80 yaş arası akut iskemik inmeli hastalar
- Çalışmaya gönüllü olanlar dahil edilecektir.

3.2.Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- İlk 24 saatten sonra müracaat eden iskemik inmeli hastalar
- Geçici iskemik inmeli hastalar
- Beyin tümörü veya sistemik malignitesi olanlar
- İnme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama olanlar
- Romatizmal ve otoimmün hastalığı olanlar
- Akut kafa travması olanlar
- Günlük antiinflamatuvar kullanan hastalar
- Yakın dönem ve eşzamanlı miyokard enfarktüsü geçiren hastalar
- KOAH ve astımı olan hastalar

Çalışmaya alınan hastaların anamnezlerinde; yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden bulguları, öz ve soy geçmişlerinde iskemik serebrovasküler hastalık risk faktörleri sorgulandı. Tüm hastaların sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Çalışma grubunda yer alan tüm hastalara;

- Rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler,
- Tam idrar tetkiki,

- Akciğer grafisi,
- Elektrokardiografi,
- Ekokardiografi,
- Karotis ve vertebral arter doppler ultrasonografi,
- Kranial MRG görüntüleme

Hastalardan inmeyi takip eden ilk 24. saat ve kontrol grubundan herhangi bir zamanda periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri, +4C derecede, 1500 devirde 15 dk. santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Küçük hacimlerde ependorf tüpler içerisine konularak analiz edilinceye kadar -80C° derecede saklandı.Çalışılacağı zaman -80C°'den alınan örnekler bir gece-20C°'de bekletildikten sonra ertesi gün +4C°'ye, +4C°den oda ısısına olacak şekilde kademeli bir şekilde çözümleri sağlandı.Shaker ile karıştırıldı.Homojen serumelde edildi.Homojen serumdan çalışma yapıldı. VASPİN, üreticinin protokolüne göre ticari olarak temin edilebilen RAYBIOTECH® Marka EIA-VAP-1 Human VASPİN EIA kiti kullanılarak ölçüldü.

İnmenin şiddetini ve progresyonunu belirlemek için kullanılan NIHSS;bilinç düzeyi,sorulara bilinçli yanıt,emirlere yanıtılık,ekstraoküler hareketler, görme alanı,fasiyal paralizi,kol ve bacak motor hareketleri,ekstremitte ataksisi,duyu,afazi,dizartri ve ihmalin derecesi puanlandırıldı (Tablo3.1). Bu skala hastalara, inmenin ilk gününde yapıldı. NIHSS düzeyleri 3 gruba ayrıldı. NIH inme skoru 0-6 arasında olanlar hafif, 7-15 arası olanlar orta, 16 ve üzeri olanlar ise ağır olarak gruplandırıldı.

Olgulardaki risk faktörleri aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi;

- **Hipertansiyon:** Hipertansiyon öyküsü olan ve antihipertansif tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde tekrarlayan ölçümlerde arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde bulunan olgular hipertansif olarak kabul edildi.

- **Kalp hastalığı:** Öykü, fizikmuayene, EKG, transtorasikekokardiografi, incelemesi sonuçlarına göre belirlendi. Yakın dönemde veya eşzamanlı kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
- **Hiperlipidemi:** Hiperlipidemi öyküsü olan ve antihiperlipidemik tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde en az iki incelemede total kolesterol 220 mg/dl ve total trigliserit 150 mg/dl'nin üzerinde veya DDL 140 mg/dl'nin üzerinde saptanan olgular hiperlipidemik olarak kabul edildi.
- **Sigara kullanımı**



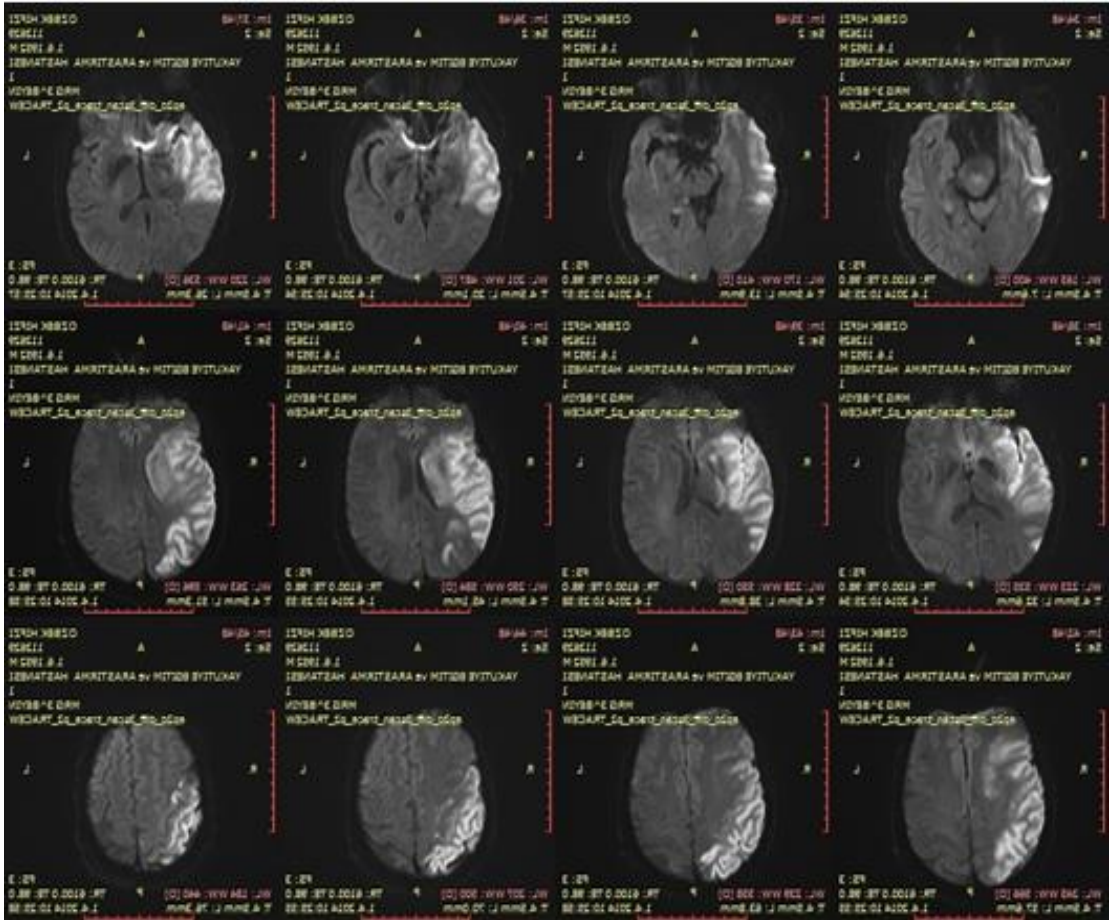
Tablo 3.1.NIH strokskalası

Bilinç düzeyi	Uyanık	0
	Uykuya meyilli	1
	Güçlü uyarı gerekiyor	2
	Refleks veya otonomik yanıt veriyor	3
Sorulara bilinçli yanıt	Doğru yanıt veriyor	0
	Tek tük doğru yanıt	1
	Yanlış yanıt veriyor veya konuşmıyor	2
Emirlere karşı yanıtılık	Doğru itaat ediyor	0
	Ara sıra doğru itaat ediyor	1
	Yanlış yanıtlar veriyor	2
Ekstraoküler hareketler	Normal	0
	Parsiyel bakış paralizisi	1
	Gözler deviye, total bakış paralizisi	2
Görme alanı	Görme alanı kaybı yok	0
	Parsiyel hemianopi	1
	Tam hemianopi	2
Fasial parezi	Normal	0
	Minimal	1
	Parsiyel	2
	Tam	3
Kol, motor	Kolu 90° de 10 sn tutuyor	0
	Kolu 90° den az tutuyor	1
	Kolu 90° de tutamıyor	2
	Kol düşüyor, yerçekimini yenemiyor	3
Ayak, motor	Ayak 30° de 5 sn tutabiliyor	0
	Ayak 30° de 5 sn'den az tutuyor	1
	Ayak 30° de tutulamıyor	2
	Ayak yerçekimini yenemiyor	3
Ekstremitte ataksisi	Yok	0
	Bir ekstremitede var	1
	İki ekstremitede var	2
Duysal	Duyu kaybı yok	0
	Orta derecede duyu kaybı var	1
	Ciddi veya tam duyu kaybı var	2
İhmal	Yok	0
	Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni	1
	Belirgin dikkat bozukluğu	2
Dizartri	Normal	0
	Orta derecede, ancak anlamada zorluk	1
	Ciddi, anlaşılmasız artikülasyon	2
Dil	Normal	0
	Konuşmada orta derecede bozukluk, parafazi	1
	Ciddi Broca veya Wernicke afazisi	2
	Mutizm veya global afazik	3

3.3.Hastaların Enfarkt Volümünün Hesaplanması

Hastaların Beyinlerinin Manyetik Rezonans Cihazı İle Görüntülenmesi

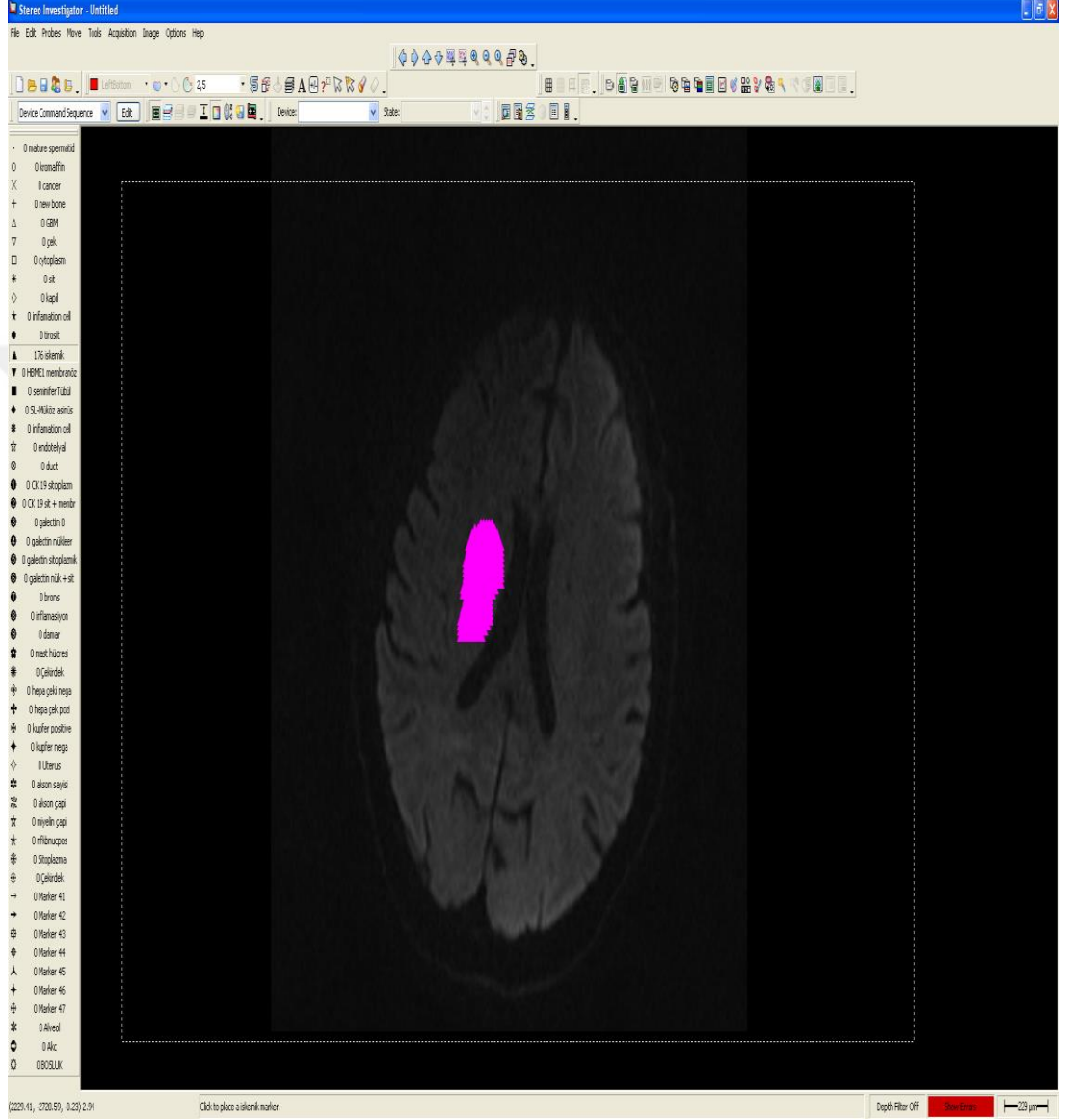
MRG çalışmaları Siemens® Sonata 1.5-T ve GE-HD 3-T MR cihazlarında ekoplanargörüntüleme sistemi ile yapıldı. Görüntüleme protokolü; DWI ağırlıklı görüntüler olarak belirlendi.Görüntülemede kullanılan parametreler: 1.5 T MR incelemesi için TR/TE = 3300/84 msn;görüntüleme alanı (FOV) = 240 mm; kesit kalınlığı = 5mm; kesitler arası gap= 1,5 mm idi.3 T MR incelemesi için için TR/TE = 6000/80 msn; görüntüleme alanı (FOV) = 240 mm; kesit kalınlığı = 5mm; kesitler arası gap= 1,5 mm idi (**Şekil 3.1**). Tüm kesitler incelenerek enfartlı alanlar belirlendi.



Şekil 3.1.Beyin MR görüntüleme

Beyin ve Enfarkt Hacminin Stereolojik Metotlar İle Hesaplanması

Tüm beyin ve enfarkt alanları hacimleri ise Cavalieri metodu hesaplandı.



Şekil 3.2. Beyin ve enfarkt hacminin stereolojik metotlar ile hesaplanması

Cavalieri Prensibi

Düzenli ya da simetrik bir şekle sahip nesnelerin (küp, prizma ya da silindir gibi) hacimleri aşağıdaki matematik formülü yardımı ile kolayca hesaplanır.

$$\hat{V} = t \times a$$

Formüldeki (V) nesnenin hacmini, (t) nesnenin yüksekliğini ve (a) ise nesnenin taban alanını tanımlar (133).

Ancak, çoğu zaman biyolojik nesneler için bu yöntemi kullanmak mümkün olmayabilir. Özellikle canlılarda herhangi bir yapı ya da organın hacmi hesaplanmak veya hacim oranlarını hesaplanmak istendiğinde daha değişik yöntemler kullanılmak zorundadır.

Düzensiz bir şekle sahip nesnelerin hacmini hesaplamaya yarayacak bir yöntem İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri tarafından üç asır önce geliştirilmiştir. Cavalieri, düzenli bir geometrik şekle sahip olmayan üç boyutlu nesnelerin hacimlerinin birbirine paralel dilimlere ayrılarak hesaplanabileceğini ortaya koymuştur.

Cavalieri yöntemi ile incelenmek istenen organ ya da organ içerisinde yerleşmiş belli bir yapının hacmini hesaplamak mümkündür. Cavalieri metodu ile önce hacmi hesaplanacak yapı dilimlere ayrılır, her bir dilimin kesit yüzey alanı bulunup, kesit kalınlığı ile çarpılarak ilgili dilimin hacmi hesaplanır ve nihayet dilimlerin hacimleri toplanarak ilgilenilen yapının toplam hacmi hesaplanır.

$$\hat{V}_1 = t \times a \quad \hat{V}_{total} = V_1 + V_2 + \dots V_n$$

Alternatif olarak MR ve CT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak da ilgilenilen nesne ya da organı baştan sona kadar kapsayacak biçimde kesit

görüntüleri alınarak bu görüntüler üzerinden hacim hesaplamaları oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Cavalieri prensibi ile bir nesnenin hacmi hesaplanmak istendiğinde uyulması gereken bazı kurallar vardır. Öncelikle yapı eşit kalınlıkta ve paralel dilimler halinde baştan sona kadar kesilir ya da kesitlere ayrılır. Örneklemede tarafsızlığı ortadan kaldırmak için ilk kesit, kesit kalınlığı mesafesindeki herhangi bir noktadan rastgele olarak alınmaya başlanmalı ve sistematik olarak eşit aralıklı kesitler alınacak şekilde kesme işlemine devam edilmelidir. Elde edilen kesit görüntülerinin kesit yüzey alanları hesaplandıktan sonra her bir kesitin ya da dilimin hacmi hesaplanır ve en sonunda her bir dilimin hacmi toplanarak yapının tüm hacmi hesaplanır.

Bazı yarı otomatik makineler, özel yazılıma sahip görüntü analiz sistemleri (Stereoinvestigator software, version 6.0, Microbrightfield, Colchester, VT) veya bazı resim analiz programları ile (ImageJ vb) görüntülerde ortaya çıkan kesit yüzey alanlarını hesaplayabilmektedirler (134,135).

Ancak,yapılan çalışmalar kesit yüzey alanlarının elde edilmesinde, nokta sayım tekniklerinin planimetrik tekniklerden daha güvenilir ve etkin bir yaklaşım olduğunu göstermiştir. Bu nedenle şeffaf bir asetat üzerinde belli aralıklarla yerleştirilmiş noktalardan oluşan bu noktalı alan ölçüm cetveli, kesitlerin yüzey alanlarının hesaplanmasında kullanılabilir (135-138).

Bu amaç için kullanılan noktalı alan ölçüm cetveli (NAÖC), düzenli olarak sıralanmış (+) şeklindeki işaretlerden oluşur ve iki çizginin kesişmesi ile elde edilen iki boyutlu noktayı tanımlamak için kullanılır.Dolayısıyla, NAÖC de her iki çizginin kesiştiği köşe,nokta olarak tanımlanan yerdir.Bu noktalar eşit aralıklarla dizilidir ve her biri belli bir alana karşılık gelmektedir. NAÖC, BT yada MRG görüntüsü üzerine rastgele olarak atılır ve ilgilenilen yapının kesit görüntüsü ilekesişen noktalar sayılır. Elde edilen nokta sayısı, her bir noktanın temsil ettiği alan ve kesit kalınlığı aşağıdaki formülde yerlerine konularakilgilenilen yapının hacmi hesaplanır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

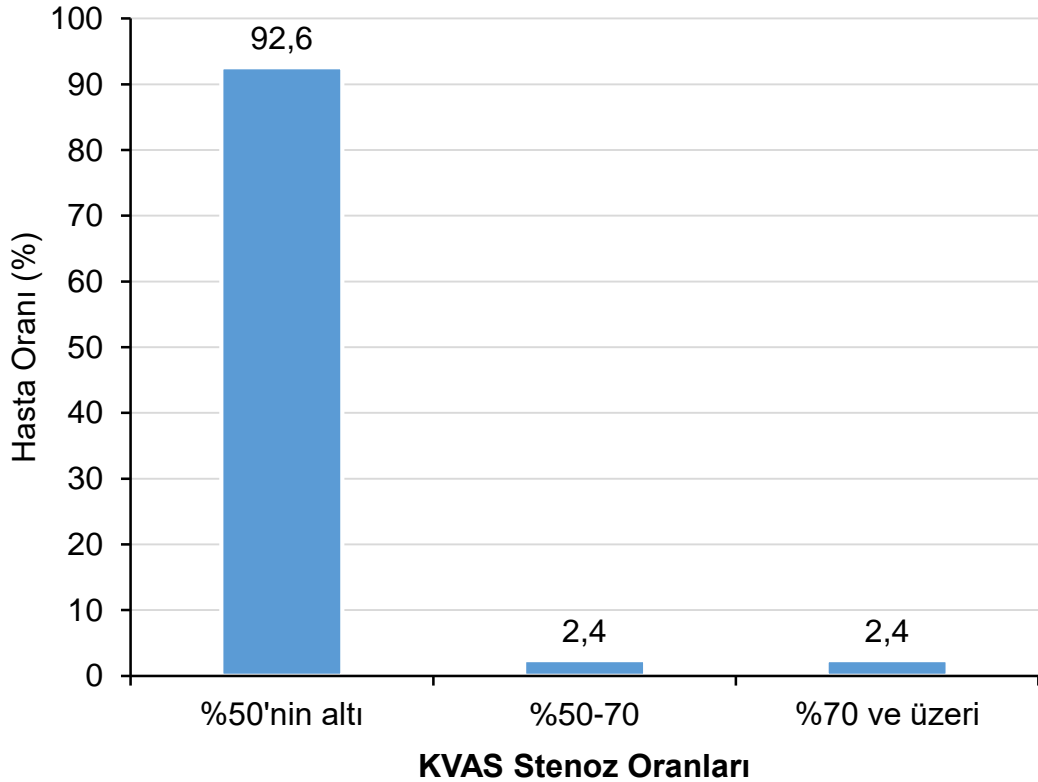
İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki kategorili risk grupları ile ilişkili faktörlerin tespitinde bağımsız örneklemelerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Üç kategorili risk grupları ile ilişkili faktörlerin tespitinde ANOVA testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Kruskal Wallis H testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki pearson ve spearman korelasyon analizi ile incelendi. NIHSS skorunu öngören bağımsız prediktörlerin tespitinde stepwise çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Regresyon analizi öncesi NIHSS düzeyleri, enfarkt volüm düzeyleri ve VASPIN düzeyleri normal dağılım göstermediği için logaritmik dönüşüm uygulandı. Sıfır değerine sahip NIHSS düzeyleri ve VASPIN düzeyleri olduğu için orijinal değerlere "1" eklendikten sonra logaritmik dönüşüm uygulanarak normal dağılıma dönüştürüldü. Böylelikle doğrusal regresyon varsayımları yerine getirildi. Ciddi NIHSS sınıflamasını öngörmeye stepwise çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sayısal bağımsız prediktörlerin kestirim değeri ROC Curve analizi Youden index metodu ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Araştırma Popülasyonunun Demografik ve Klinik Verileri

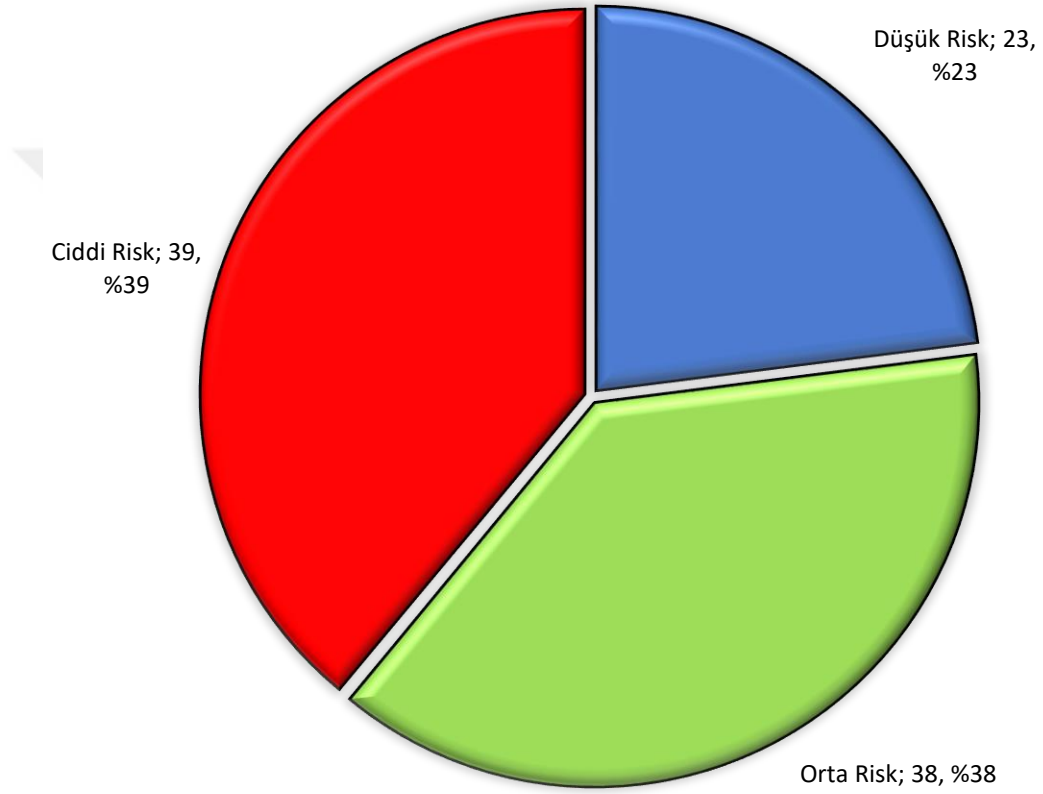
Araştırma popülasyonu 80 sağlıklı ve 100 hasta olmak üzere 180 kişiden oluştu. Hastaların %40'ı kadın, %60'ı erkekti. Hastaların yaş aralığı 33-85 yıl aralığında olup ortalama yaşı $70,1 \pm 11,0$ yılı, geriatric yaş oranı ise %74 idi. Hastaların %19,5'inde diyabetes (DM), %65,9'unda hipertansiyon (HT), %26,8'inde kronik renal yetmezlik (KRY), %43,9'unda Atriyal Fibrilasyon (AF), %36,6'sındakoronar arter hastalığı (KAH), %31,7'sinde hiperlipidemi (HL), %26,8'inde konjektif kalp yetmezliği (KKY), %14,6'sında geçirilmiş stroke mevcuttu. Hastaların %92,6'sında karotis vertebral arter semptomatik (KVAS) stenoz oranı %50'nin altındaydı, %50-70 arasında olan hastaların oranı %2,4 ve %70'in üzerinde olan hastaların oranı %2,4 idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1.KVAS stenoz oranlarının dağılımı

Hastaların VASPİN düzeyi 0-1000 ng/ml aralığında olup ortancası 879 ng/ml idi.

Hastaların NIH strok sklası 0-33 arasında olup ortancası 11 idi. NIHSS düşük risk grubundaki hasta oranı %23, orta risk grubundaki hasta oranı %38 ve ciddi risk grubundaki hastaların oranı ise %39 idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2.NIH strok skalasına göre risk gruplarına ait dağılımlar

Hastaların ortalama enfark volümü 441,8 olup 6 ile 4545,8 aralığında idi. Hastalara ait demografik ve klinik bulgular Tablo 4.1'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.1.Hastaların demografik ve klinik veriler

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=100
Yaş, (yıl)	70,1±11,0
<65 yaş, n(%)	26(26,0)
≥65 yaş, n(%)	74(74,0)
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	40(40,0)
Erkek	60(60,0)
DM, n(%)	22(22,0)
HT, n(%)	65(65,0)
KRY, n(%)	21(21,0)
AF, n(%)	36(36,0)
KAH, n(%)	24(24,0)
HL, n(%)	24(24,0)
KKY, n(%)	21(21,0)
Geçirilmiş strok, n(%)	12(12,0)
KVAS stenoz, n(%)	
<%50	89(89,0)
%50-70	7(7,0)
>%100	4(4,0)
VASPIN, (ng/mL)	879(0-1000)
NIH strok sklası, (puan)	11(0-33)
Düşük risk, n(%)	23(23,0)
Orta risk, n(%)	38(38,0)
Ciddi risk, n(%)	39(39,0)
Enfarkt volüm,	441,8(6-4545,8)

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Kısaltmalar: DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KRY: Kronik renal yetmezlik, AF: Atriyal Fibrilasyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, KKY: Konjektif Kalp Yetmezliği, KVAS: Karotis vertebral arter stenozu

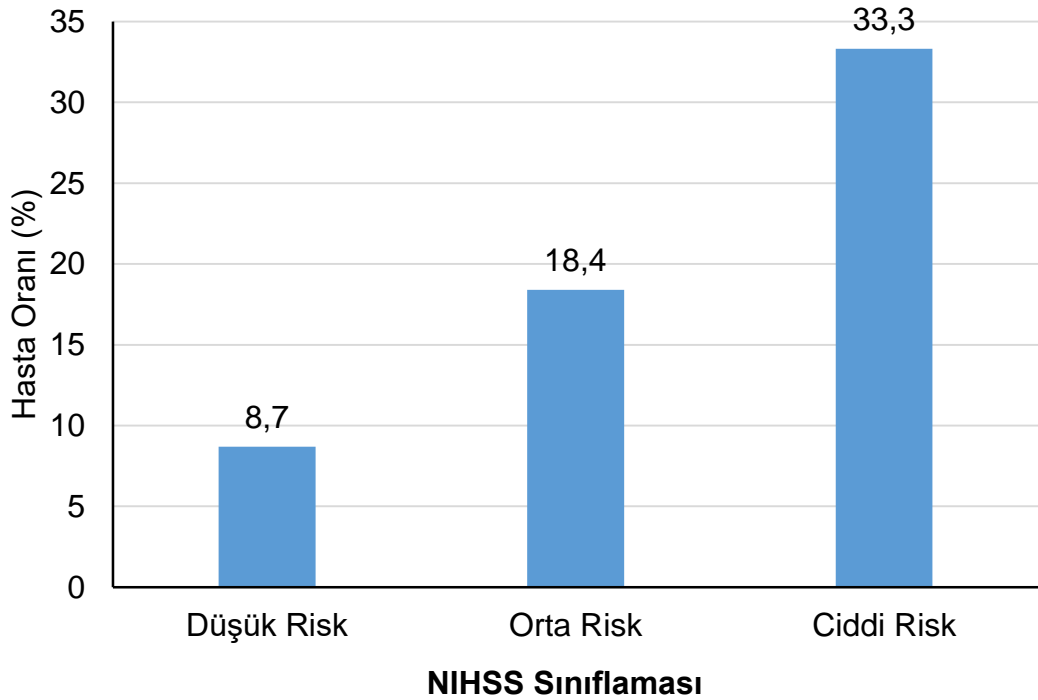
4.2.NIHSS Sınıflamasına Göre Demografik ve Klinik Verileri

NIHSS sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek risk grupları arasında ortalama yaş anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,535$), geriatrik yaş oranı ciddi risk grubunda yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık göstermedi ($p=0,335$) (Tablo 4.2).

Diabetes mellitus, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, hiperlipidemi konjenital kalp yetmezliği oranları da NIHSS sınıflamalarına göre anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

NIHSS orta risk grubunda kronik renal yetmezlik oranı diğer gruplara kıyasla düşüktü (Düşük risk: %30,4 karşı Orta risk: %7,9 karşı Yüksek risk: %28,2; $p=0,029$) (Tablo 4.2).

KAH oranı NIHSS sınıflaması düşükten ciddiye doğru artış gösterdikçe arttığı saptandı (Düşük Risk: %30,4 karşı Orta risk: %7,9 karşı Yüksek risk: %28,2; $p=0,029$) (Şekil 4.3) (Tablo 4.2).

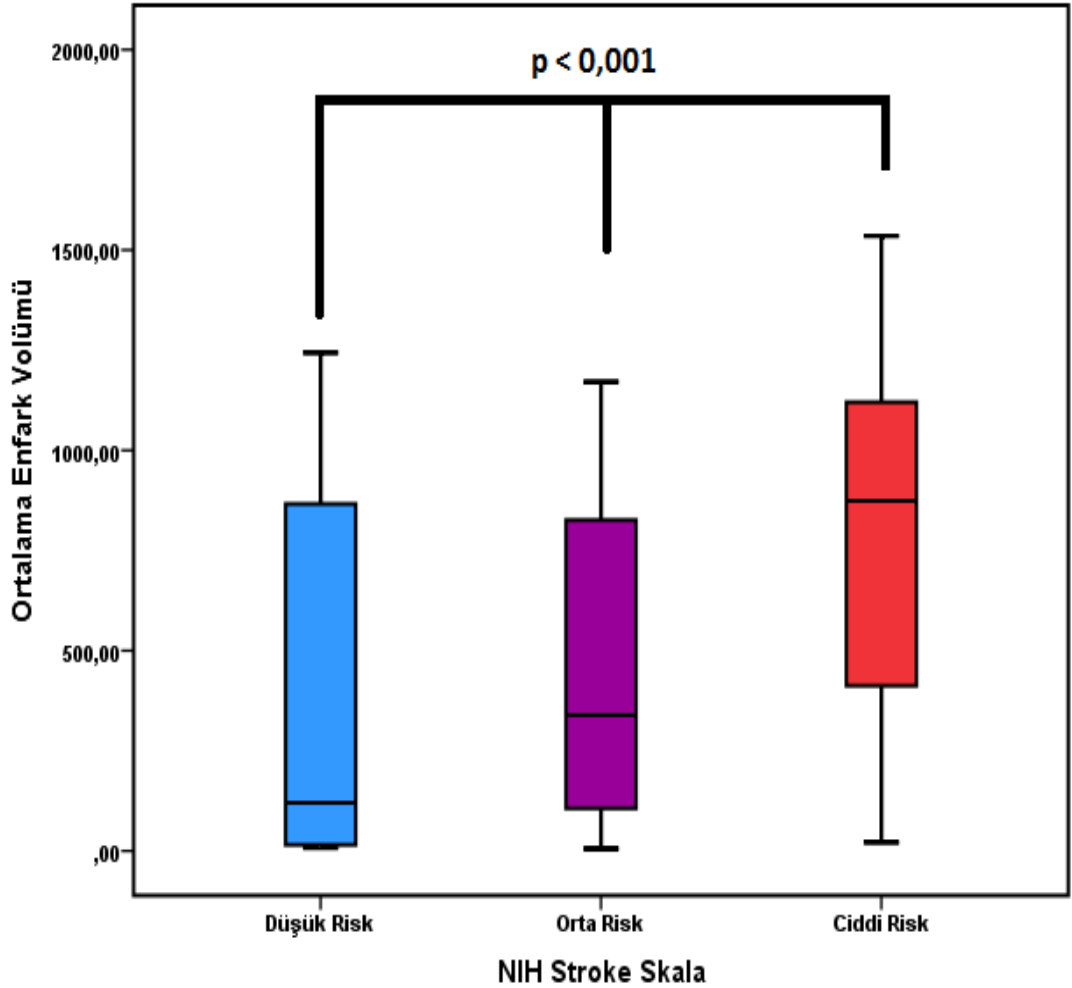


Şekil 4.3.NIHSSrisk sınıflamasına göre KAH oranları

NIHSS yüksek risk grubunda geçirilmiş strok oranı diğer gruplardan yüksek olmasına karşın istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,623$) (Tablo 4.2).

Ciddi NIHSS grubundaortanca VASPİN düzeyi diğer risk gruplarına kıyasla yüksekti ($p=0,005$) (Tablo 4.2).

NIHSS risk grubu arttıkça Enfarkt volüm düzeyinde artış saptandı($p=0,485$) (Şekil 4.4) (Tablo 4.2).



Şekil 4.4.NIHSS risk sınıflarına göre ortalama enfarkt volüm düzeyleri

Tablo 4.2.NIHSS risk sınıflamasına göre demografik ve klinik veriler

Değişkenler	NIH Strok Sklası			p
	Düşük Risk	Orta Risk	Ciddi Risk	
Yaş, (yıl)	68,4±12,2	69,6±11,0	71,5±10,4	0,535
<65 yaş, n(%)	7(30,4)	12(31,6)	7(17,9)	0,335
≥65 yaş, n(%)	16(69,6)	26(68,4)	32(82,1)	
Cinsiyet, n(%)				
Kadın	9(39,1)	17(44,7)	14(35,9)	0,751
Erkek	14(60,9)	21(55,3)	25(64,1)	
DM, n(%)	5(21,7)	9(23,7)	8(20,5)	0,954
HT, n(%)	13(56,5)	25(65,8)	27(69,2)	0,599
KRY, n(%)	7(30,4)	3(7,9)	11(28,2)	0,029*
AF, n(%)	8(34,8)	11(28,9)	17(43,6)	0,430
KAH, n(%)	2(8,7)	7(18,4)	15(38,5)	0,018*
HL, n(%)	4(17,4)	7(18,4)	13(33,3)	0,242
KKY, n(%)	6(26,1)	4(10,5)	11(28,2)	0,119
Geçirilmiş strok, n(%)	3(13,0)	3(7,9)	6(15,4)	0,623
KVAS stenoz, n(%)				
<%50	19(82,6)	33(86,9)	37(94,9)	0,258
%50-70	2(8,7)	4(10,5)	1(2,6)	
>%70	2(8,7)	1(2,6)	1(2,6)	
VASPIN, (ng/mL)	758,1 (0-1000)	782,3 (0,8- 1000)	975,8 (57,1-1000)	0,005*
NIH strok sklası, (puan)	2 (0-6)	10 (7-15)	21 (16-33)	<0,001*
Enfarkt volüm,	120 (7,8- 1243,8)	339,5 (6- 4545,8)	873,8 (21,8- 4520,7)	<0,001*

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

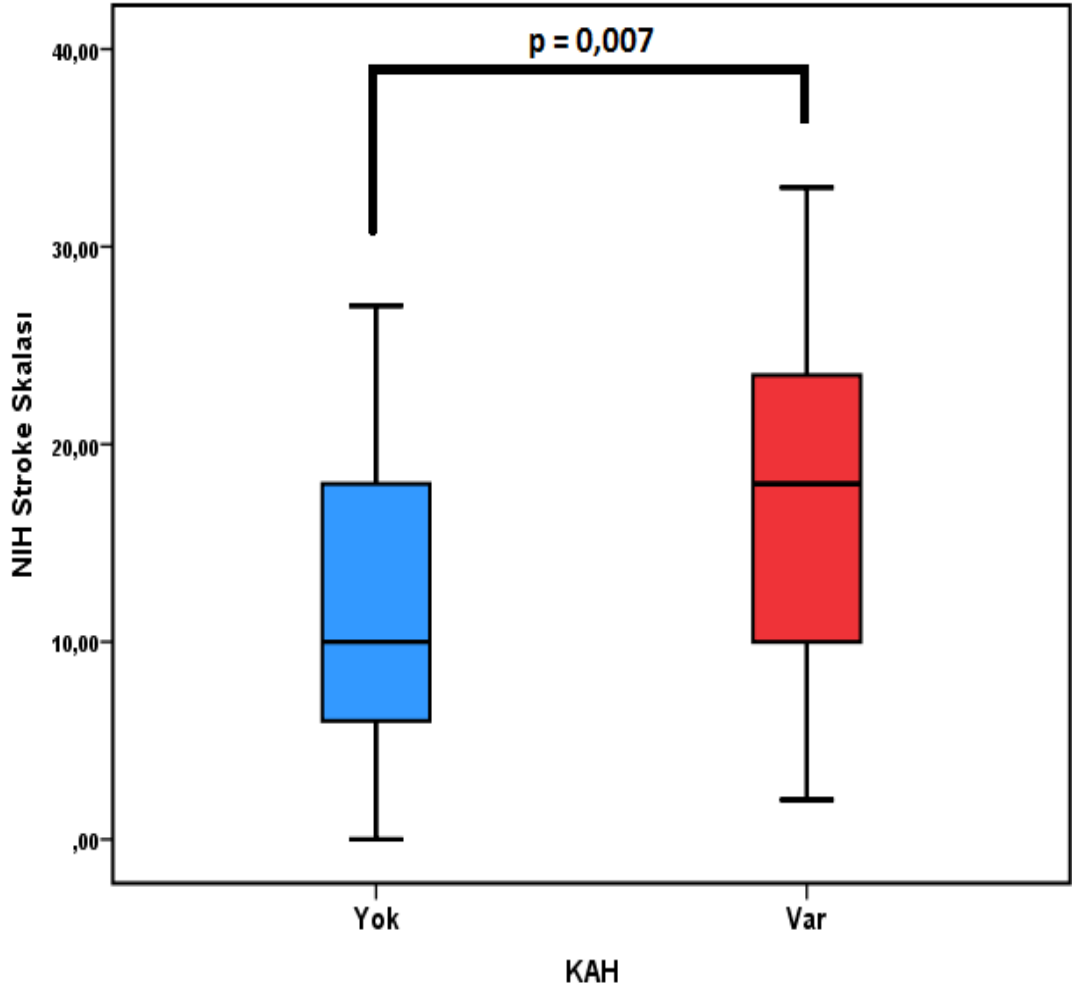
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Kısaltmalar: DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KRY: Kronik renal yetmezlik, AF: Atrial Fibrilasyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, KKY: Konjektif Kalp Yetmezliği, KVAS: Karotis vertebral arter stenozu

4.3.NIHSS Düzeylerine Ait Veriler

Koroner arter hastalığı olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama NIH stroke skalası yüksek saptandı (10 karşı 18; $p=0,007$) (Şekil 4.5) (Tablo 4.3).



Şekil 4.5.KAH varlığına göre ortalama NIHSS düzeyleri

Diğer demografik bulgular açısından NIHSS düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.NIHSS düzeylerine ait veriler

Değişkenler	n	NIHSS		P	
		Ortanca	min-max		
Yaş	<65 yaş	26	10,5	0-27	0,180
	≥65 yaş	74	12,5	0-33	
Cinsiyet	Kadın	40	10	0-33	0,595
	Erkek	60	12,5	0-31	
DM	Yok	78	11,5	0-33	0,577
	Var	22	10,5	0-27	
HT	Yok	35	11	0-33	0,597
	Var	65	12	0-27	
KRY	Yok	79	11	0-33	0,719
	Var	21	16	0-31	
AF	Yok	64	10	0-33	0,072
	Var	36	14,5	0-31	
KAH	Yok	76	10	0-27	0,007*
	Var	24	18	2-33	
HL	Yok	76	10	0-33	0,137
	Var	24	16	0-31	
KKY	Yok	79	11	0-31	0,751
	Var	21	17	0-33	
Geçirilmiş strok	Yok	88	11	0-31	0,890
	Var	12	13,5	2-33	
KVAS stenoz	<%50	89	10	0-33	0,412
	%50-70	7	9	2-19	
	>%70	4	8,5	0-18	
KVAS stenoz	Normal	86	12	0-33	0,087
	Stenoz	14	8,5	0-19	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Kısaltmalar: DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KRY: Kronik renal yetmezlik, AF: Atriyal Fibrilasyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, KKY: Konjektif Kalp Yetmezliği, KVAS: Karotis vertebral arter stenozu

4.4.VASPİN Düzeylerine Ait Veriler

Akut iskemik inme tanısı alan hastalarda sağlıklı insanlara kıyasla ortalanca VASPİN düzeyi yüksekti (825,0 karşı 939,5; p=0,031). Demografik bulgular açısından VASPİN düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4.VASPİNdüzeylerine ait veriler

Değişkenler	n	VASPİN		P	
		Ortanca	min-max		
Yaş	<65 yaş	26	879,0	51,1-1000	0,877
	≥65 yaş	74	854,8	0-1000	
Cinsiyet	Kadın	40	879,0	0-1000	0,822
	Erkek	60	866,9	0-1000	
DM	Yok	78	854,8	0-1000	0,414
	Var	22	903,2	0-1000	
HT	Yok	35	854,8	0-1000	0,634
	Var	65	903,2	0-1000	
KRY	Yok	79	879,0	0,5-1000	0,157
	Var	21	806,5	0-1000	
AF	Yok	64	879,0	0-1000	0,768
	Var	36	854,8	0-1000	
KAH	Yok	76	879,0	0-1000	0,984
	Var	24	842,7	0-1000	
HL	Yok	76	854,8	0-1000	0,495
	Var	24	939,5	12,9-1000	
KKY	Yok	79	879,0	0-1000	0,684
	Var	21	879,0	0-1000	
Geçirilmiş strok	Yok	88	854,8	0-1000	0,113
	Var	12	963,7	637,1-1000	
KVAS stenoz	<%50	89	829,0	0-1000	0,753
	%50-70	7	927,4	52-1000	
	%100	4	661,3	39,9-1000	
KVAS stenoz	Normal	86	879,0	0-1000	0,347
	Stenoz	14	758,1	39,9-1000	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

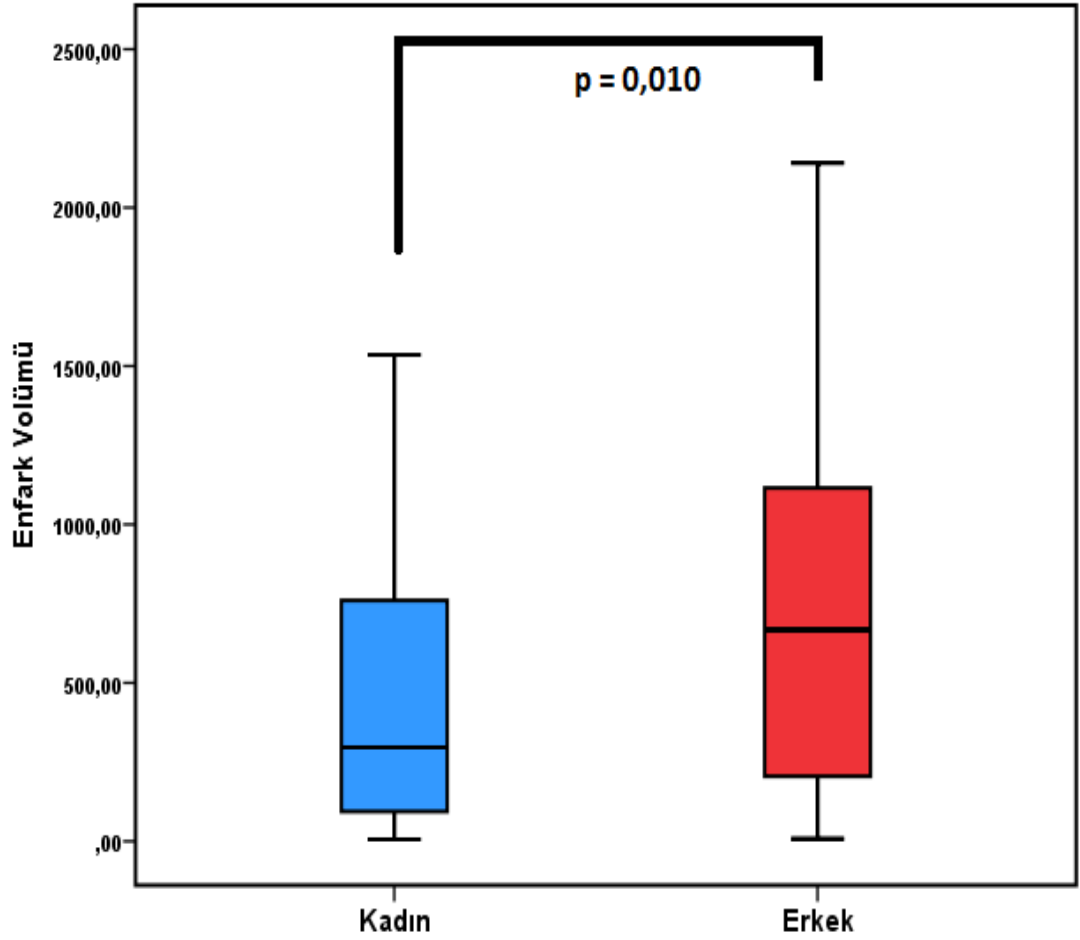
*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Kısaltmalar: DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KRY: Kronik renal yetmezlik, AF: Atriyal Fibrilasyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, KKY:Konjektif Kalp Yetmezliği, KVAS: Karotis vertebral arter stenozu

4.5.Enfarkt Volüm Düzeylerine Ait Veriler

Geriatrik yaş ile 65 yaş altı hastalarda enfarkt volüm düzeyi anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,133$) (Tablo 4.5).

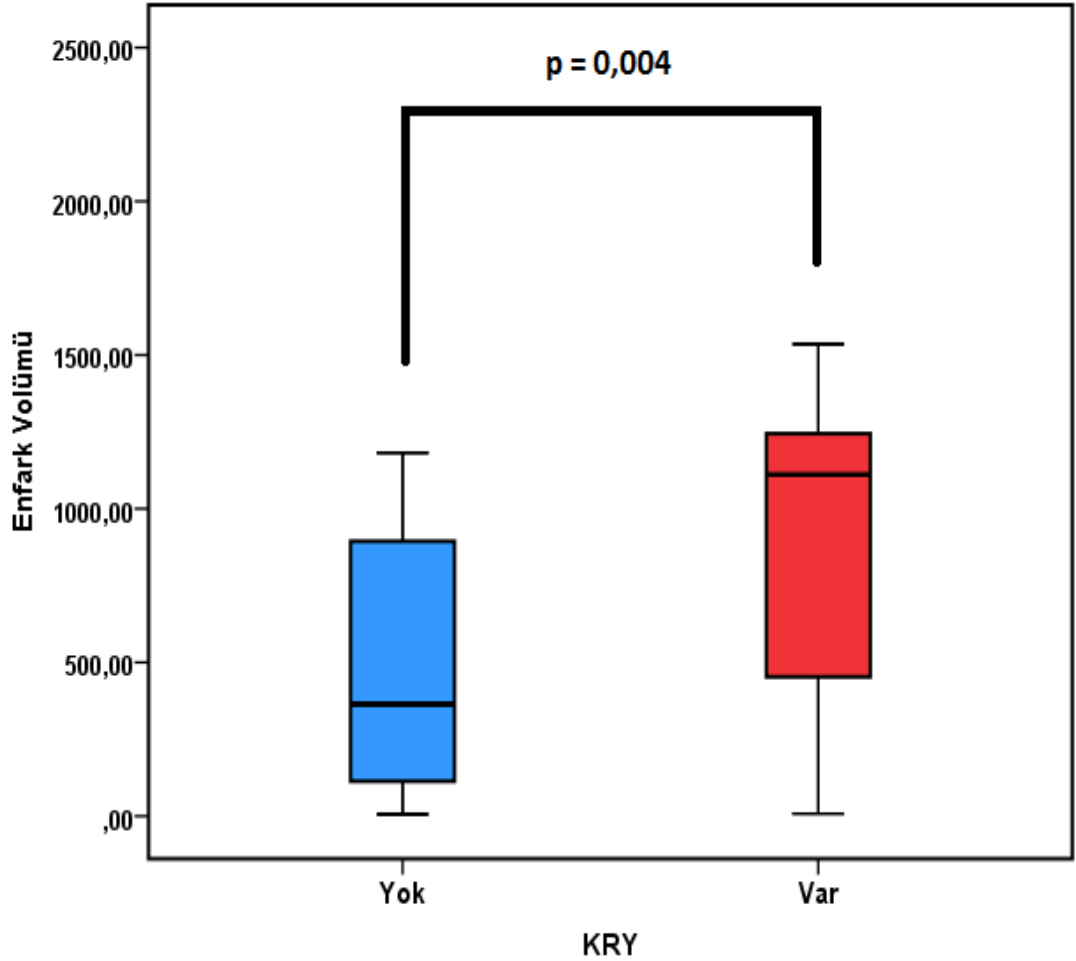
Erkeklerde ortanca enfarkt volüm düzeyi kadınlara kıyasla yüksekti (296,4 karşı 667,1; $p=0,010$) (Şekil 4.6) (Tablo 4.5).



Şekil 4.6.Cinsiyete göre enfarkt volüm düzeyleri

Diyabetus mellitus varlığına ve hipertansiyon varlığına göre enfarkt volüm düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla; $p=0,373$; $p=0,803$) (Tablo 4.5).

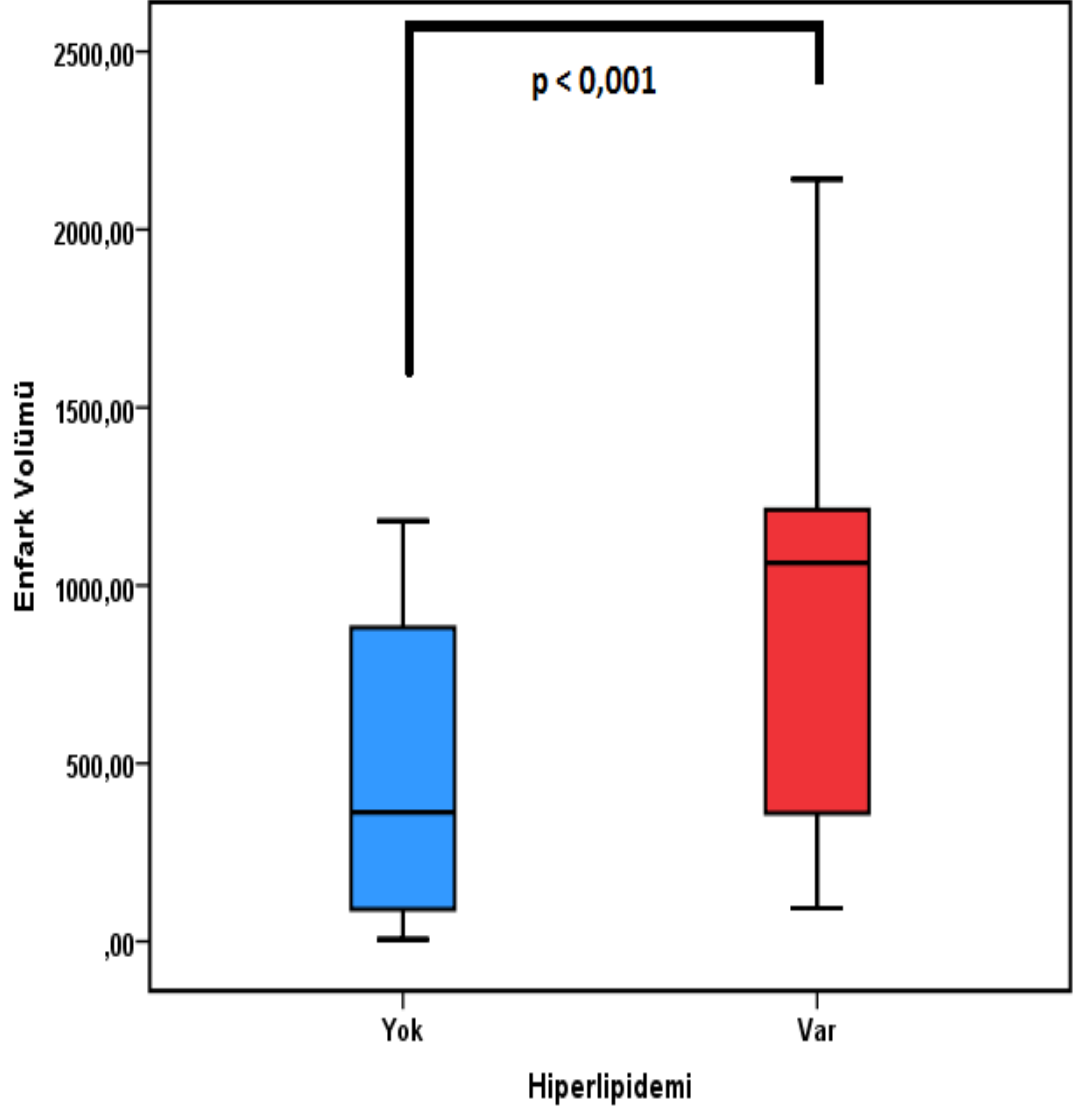
Kronik renal yetmezlik olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama enfarkt volümü düzeyi daha yüksekti (364,1 karşı 1110,7; $p=0,004$) (Şekil 4.7) (Tablo 4.5).



Şekil 4.7.KRYvarlığına göre enfarkt volümü düzeyleri

Atrial fibrilasyon, KAH, konjenital kalp yetmezliği, geçirilmiş strok ve stenoz varlığı ile yüzdelerine göre ortalama enfarkt volümdüzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Hiperlipidemi olan hastalarda ortanca enfarkt volüm düzeyi HL olmayan hastalardan daha yüksekti (362,4 karşı 1063,4; $p < 0,001$) (Şekil 4.8) (Tablo 4.5).



Şekil 4.8.Hiperlipidemi varlığına göre enfarkt volüm düzeyleri

Tablo 4.5. Enfarkt volümdüzeylerine ait veriler

Değişkenler	n	Enfark Volümü		p
		Ortanca	min-max	
Yaş	<65 yaş	26	356,3	0,133
	≥65 yaş	74	502,2	
Cinsiyet	Kadın	40	296,4	0,010*
	Erkek	60	667,1	
DM	Yok	78	427,9	0,373
	Var	22	471,4	
HT	Yok	35	430,3	0,803
	Var	65	453,2	
KRY	Yok	79	364,1	0,004*
	Var	21	1110,7	
AF	Yok	64	427,9	0,188
	Var	36	530,3	
KAH	Yok	76	412,5	0,197
	Var	24	530,4	
HL	Yok	76	362,4	<0,001*
	Var	24	1063,4	
KKY	Yok	79	454,8	0,504
	Var	21	364,1	
Geçirilmiş Strok	Yok	88	430,2	0,992
	Var	12	583,2	
KVAS Stenoz	<%50	89	441,7	0,698
	%50-70	7	190,0	
	%100	4	819,4	
KVAS Stenoz	Normal	86	441,7	0,568
	Stenoz	14	539,0	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

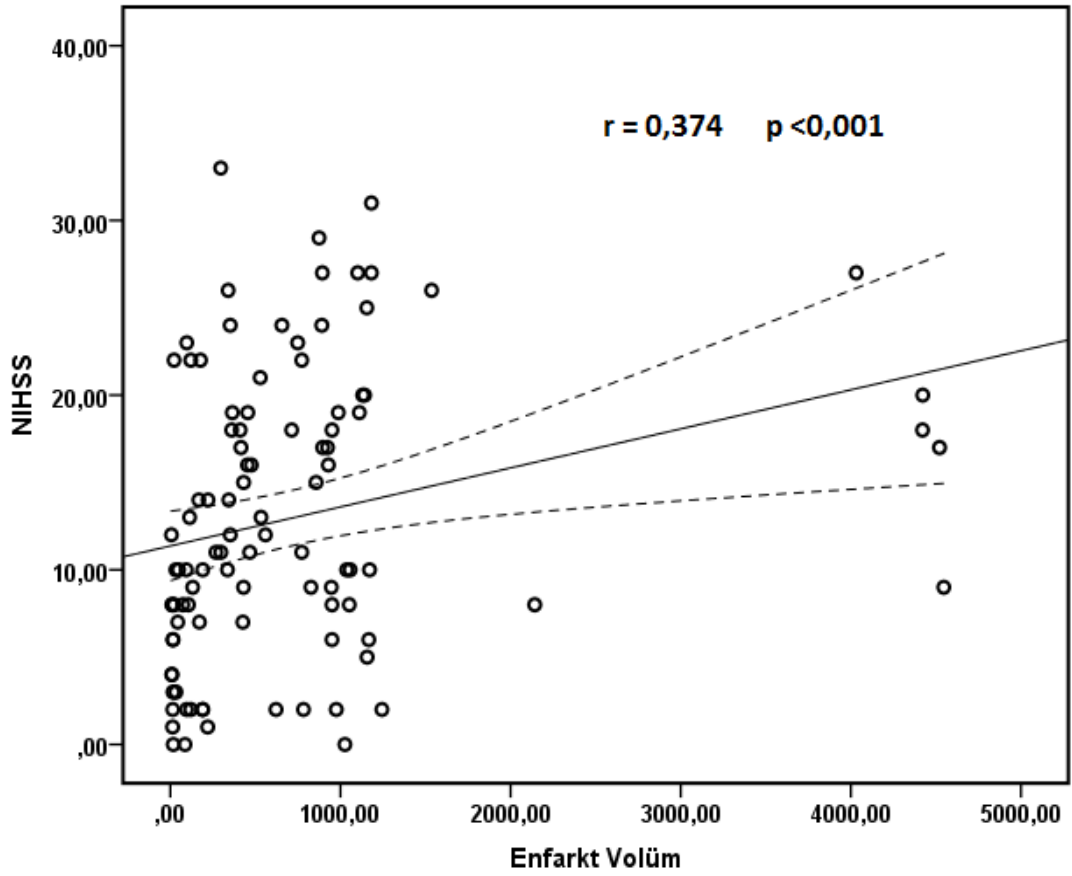
*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Kısaltmalar: DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KRY: Kronik renal yetmezlik, AF: Atriyal Fibrilasyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, KKY:Konjektif Kalp Yetmezliği, KVAS: Karotis vertebral arter stenozu

4.6.Korelasyon Analizi

NIHSS ile yaş düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

NIHSS ile enfarkt volüm arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,374$; $p<0,001$) (Şekil 4.9) (Tablo 4.6).

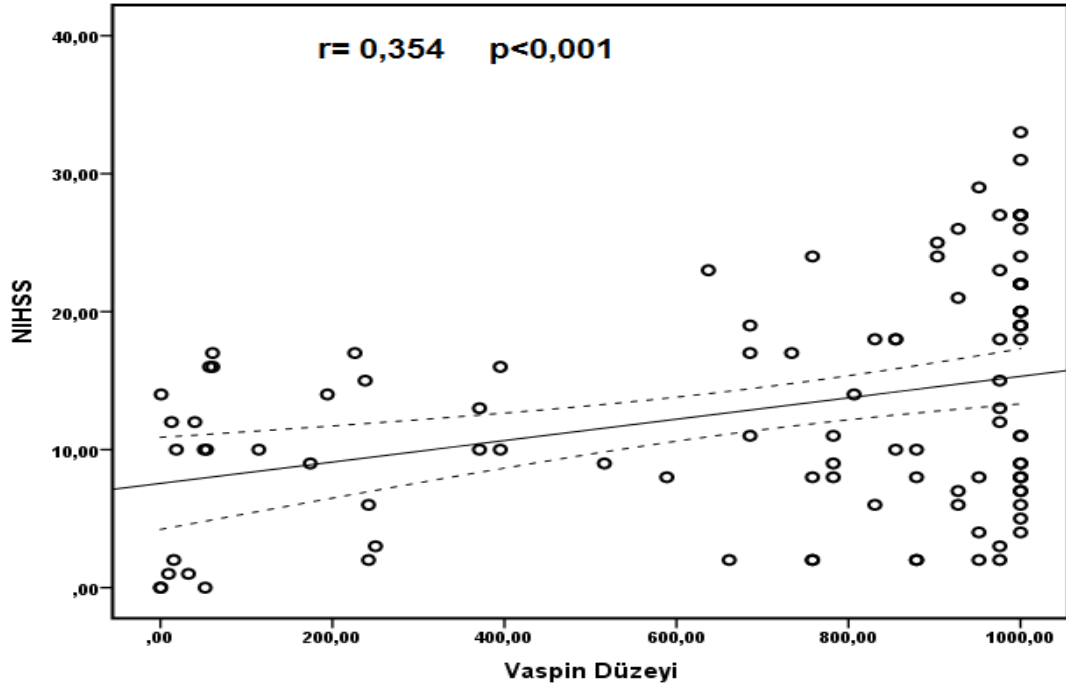


Şekil 4.9.NIHSS ile enfarkt volüm düzeyleri arasındaki ilişki

Enfant volüm düzeyleri ile yaş ve VASPIN düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

VASPIN düzeyleri ile yaş, NIHSS ve enfarkt volüm düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

NIHSS ile VASPİN düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,354$; $p<0,001$) (Şekil 4.10) (Tablo 4.6).



Şekil 4.10.NIHSS ile VASPİN düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 4.6.Korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler	NIHSS		Enfarkt Volüm		VASPİN	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,137	0,175	0,060	0,552	0,091	0,366
NIHSS	-	-	0,374	<0,001*	0,354	<0,001*
Enfarkt Volüm	0,374	<0,001*	-	-	0,128	0,204
VASPİN	0,354	<0,001*	0,128	0,204	-	-

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

4.7.NIHSS Düzeyini Etkileyen Bağımsız Prediktörler

NIHSS ile KAH varlığı (Tablo 4.3), VASPİN düzeyi ve enfarkt volüm düzeyi (Tablo 4.6) arasında ilişki saptandı, diğer demografik ve klinik bulgularla ilişki saptanmadı. NIHSS düzeyleri ile ilişkili bulgular stepwise çok değişkenli Robust regresyon analizine dahil edildi. Doğrusal regresyon analizinin varsayımları (normallik dağılımı gibi) yerine getirilemediğinde alternatif olarak Robust regresyon analizi kullanılmaktadır. Böylelikle aykırı verilen etkileri kontrol altına alınmış olur.

KAH, VASPİN ve enfarkt volüme düzeylerinin dahil edildiği stepwise çok değişkenli Robust regresyon modelinde; VASPİN düzeyi ($\beta \pm SE = 2,198 \pm 0,680$; $p = 0,002$), Enfarkt Volüm düzeyi ($\beta \pm SE = 1,892 \pm 0,778$; $p = 0,017$) ve KAH ($\beta \pm SE = 1,904 \pm 0,691$; $p = 0,007$) NIH Strok skorunu artıran bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. VASPİN düzeyindeki 1 birimlik artış NIH Strok skolasını 2,198 kat, enfarkt volüm düzeyindeki 1000 birimlik artış NIH Strok skolasını 1,892 kat ve KAH varlığı NIH Strok skolasını 1,904 kat arttırdığı saptandı (Tablo 4.7) .

Tablo 4.7.NIH strokskolasını öngören bağımsız prediktörler

Değişkenler	$\beta \pm SE$	%95 Güven Aralığı		p
		alt sınır	üst sınır	
Enfark Volüm ($\times 10^3$)	1,892 \pm 0,778	0,347	3,436	0,017*
VASPİN	2,198 \pm 0,680	0,849	3,548	0,002*
KAH	1,904 \pm 0,691	0,532	3,276	0,007*

Regresyon Model Anlamlılığı (R^2) = 0,289; $p < 0,001$

* $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

$\beta \pm SE =$ regresyon katsayısı \pm standart hata

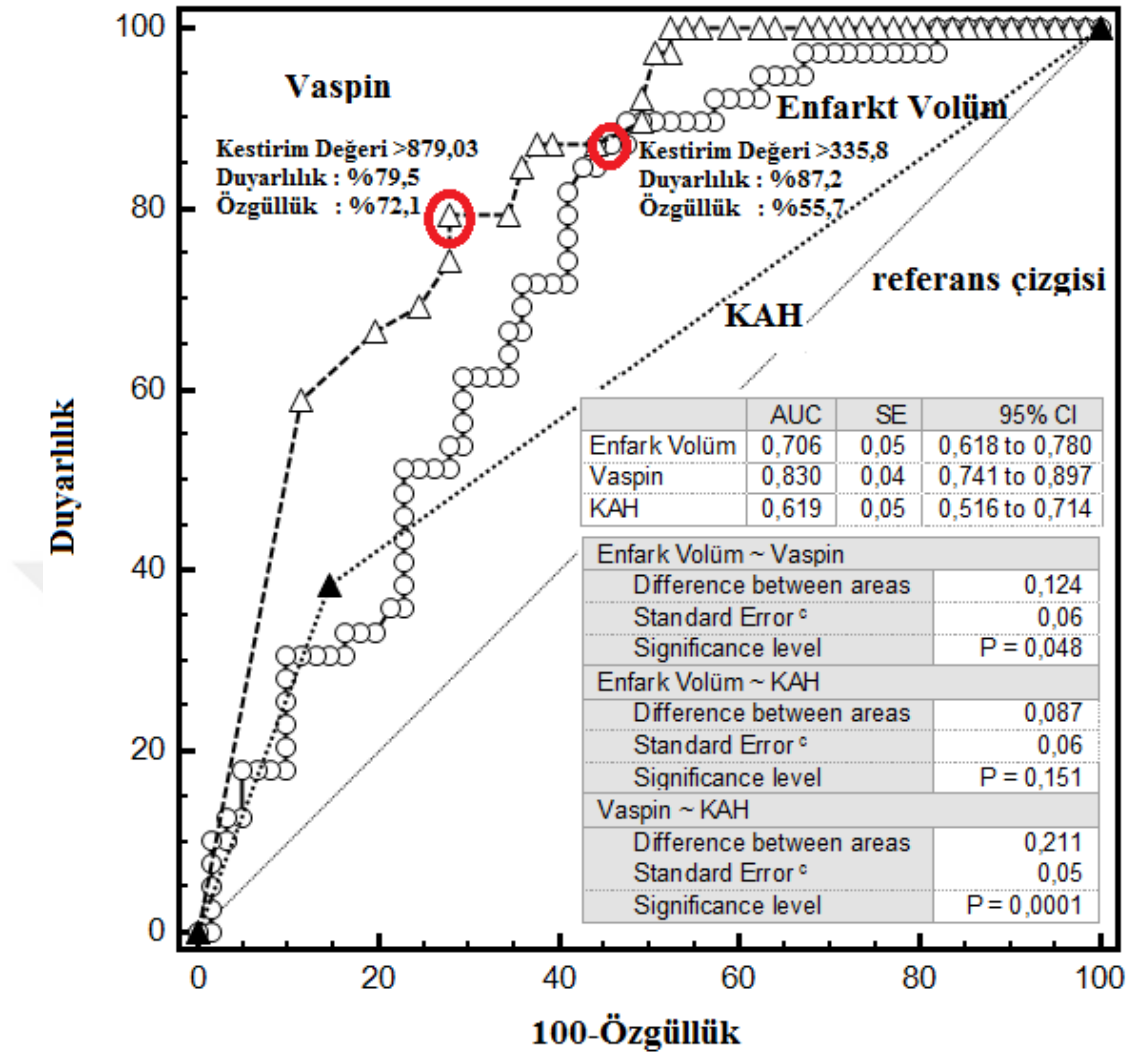
Kısaltmalar: KAH: Koroner arter hastalığı

NIHSS ciddi risk grubu ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin (KAH, VASPİN ve enfarkt volüm, Tablo 4.2) dahil edildiği stepwise çok değişkenli lojistik regresyon analizinde KAH varlığı NIHSS ciddi riski 3,604 kat artırırken (OR=3,604; p=0,015), enfarkt volüm düzeyindeki 1000 birimlik artış 1,472 kat artırdığı saptandı (OR=1,472; p=0,014), VASPİN düzeyindeki 1 birimlik artış ise ciddi NIHSS riskini 2,464 kat artırdığı belirlendi (OR=2,464; p=0,016) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8.NIHSS ciddi riski öngören bağımsız prediktörler

Değişkenler	OR	%95 Güven Aralığı		p
		alt sınır	üst sınır	
Enfark Volüm	1,472	1,080	2,006	0,014*
VASPİN	2,464	1,187	5,115	0,016*
KAH	3,604	1,276	10,175	0,015*
Regresyon Model Anlamlılığı (Nagelkerke R ²) = 0,208; p<0,001				
*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.				
OR= Odds Ratio				
Kısaltmalar: KAH: Koroner arter hastalığı				

NIHSS ciddi riskini öngören bağımsız prediktörlerin hem kestirim değeri hemde birbirlerine kıyasla tanısal değerlendirmesi ROC Curve analizi ile incelendi. Enfarkt volüm düzeyine ait kestirim değeri %87,2 duyarlılık ve %55,7 özgüllük ile 335,8 değerinin üzeri saptandı (AUC±SE=0,706 ±0,05; p<0,001). VASPİN düzeyine ait kestirim değeri %79,5 duyarlılık ve %72,1 özgüllük ile 789,03 değerinin üzeri saptandı (AUC±SE=0,830±0,039; p<0,001). KAH varlığı ise %38,5 duyarlılık ve %85,3 özgüllük ile ciddi NIHSS varlığını predikte ettiği saptandı (AUC±SE=0,619±0,045; p=0,009). Enfarkt volüm düzeyine ait AUC (area under the curve) değeri KAH varlığına kıyasla yüksek olmasına karşın tanısal değerlendirmedeki üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi, VASPİN düzeyleri ise hem enfarkt volüm hemde KAH varlığına kıyasla ciddi NIHSS varlığını daha iyi predikte ettiği saptandı (Şekil 4.10).



Şekil 4.10.Ciddi riski öngören bağımsız prediktörlerin tanısal değerlendirilmesi

5.TARTIŞMA

İnme tüm dünyada mortali ve morbidite üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (140). İnflamasyon nedenli aterosklerozda, bu inflamatuvar hücreler, disfonksiyona endotel tarafından salgılanan adhezyon molekülleri ve sitokinler tarafından ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirerek akut inmeye zemin hazırlamaktadır (141). Yağ dokusu birkaç stokin üretir. İnsülin düzeyi duyarlılığı ve patogenezinde önemli rol oynadığı görülen bu stokinler, diyabet, dislipidemi, inflamasyon, koroner arter hastalığı ve karotis ateroskleroza neden olabilirler(142, 143). Ancak bu stokinlerinin aterosklerozdaki rolü henüz netliğe kavuşmamıştır. Bununla birlikte aterosklerozun inmedeki rolü %27-%43 arasında değişmektedir (144,145). Bazı çalışmalarda stokinlerin aterosklerotik plaklarda yayılım gösterdiği ve lezyon üzerinde yerel ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (6). Viseral yağ dokusu kaynaklı VASPİN önemli ve yeni bir sitokin olmakla birlikte glukoz ve lipid üzerine etki eden bir mekanizmaya sahiptir (15). Bizimde araştırmamızda akut iskemik strok ve serum VASPİN düzeyi arasındaki ilişkinin yanı sıra serum VASPİN düzeyi ile NIH Strok skalası ve enfarkt volüme düzeyleri ile ilişkisi de değerlendirilmiştir.

Akut inme hastalarının takip ve tedavisinde nörologlar tarafından klinik pratikliği olması nedeniyle rutin olarak kullanılan NIHSS skorlama sistemi klinik inme araştırmalarında basit klinik inme ölçeklerine göre daha üstündür (28, 146, 147). İnme sonrasında prognozun iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (148-149).Güncel araştırmalarda akut inme geçiren hastalarda NIHSS ortaması 7,0-18,4 değerleri arasında saptanmıştır (150-154). Araştırmamızda NIHSS ortanca değeri 11 olarak saptanmıştır ve ciddi risk grubundaki hasta oranı %39 olarak belirlenmiştir.

Adopokineslerin akut strok üzerindeki etkileri son zamanlarda incelenen güncel konulardandır. Kadoglou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Apelin, VASPİN, Ghrelin ve Visfatin adipokines düzeyleri akut iskemik inme geçiren hastalar ile kontrol gruplarında karşılaştırılmış ve

VASPIN düzeyi ile Visfatin düzeyinin AIS hastalarında yüksek olduğu saptanmış, Ghrelin düzeyinin ise düşük olduğu belirlenmiştir, Apelin düzeyi ise anlamlı farklılık göstermemiştir (25). Aynı çalışmada hem AIS varlığını hemde kardiyak sonlanımı Visfatin düzeylerinin öngördüğü saptanmıştır, KAH ve NIHSS ise kardiyak sonlanımın diğer bağımsız öngördürücüleri olarak saptanmıştır (25). Cura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kontrol grubuna kıyasla VASPIN düzeyinin AIS hastalarında yüksek olduğu belirtilmiştir (23). Bizim çalışmamızda ise sadece VASPIN düzeyi incelenmiş olup AIS hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmıştır. Araştırmamızda kardiyak sonlanım incelenmemiştir, fakat NIHSS skorlamanın kardiyak sonlanım için bir bağımsız prediktör olmasına bağlı olarak NIH Strok sklasını etkileyen bağımsız prediktörler incelenmiştir ve VASPIN düzeyi, KAH ve enfarkt volüm düzeyleri bağımsız prediktör olarak saptanmıştır.

Yaş ve erkek cinsiyet inme için değiştirilmeyen risk faktörleridir (155-160). Araştırmamızda ortalama yaş $70,1 \pm 11,0$ yıl ve erkek oranı %60 olarak saptanmıştır. Yoneda ve ark. (161) çalışmalarında yaş ortalamasını 70 ± 11 yıl olarak, Reganon ve ark. (156) 65.3 ± 8.2 yıl, Williams ve ark. (162) 64 ± 3 yıl, Hakbilir ve ark. (163) 63.5 ± 13.6 yıl ve Gürger ve ark. (164) 68.6 ± 14.6 yıl olarak bulmuşlardır. Araştırmamızda geriatik yaş ve erkek cinsiyette NIH strok skalası yüksek olmasına karşın istatistiksel farklılık göstermemiştir, benzer şekilde ciddi NIHSS grubunda da geriatik yaş ve erkek cinsiyet oranı diğer NIHSS gruplarına kıyasla yüksek olmasına karşın istatistiksel farklılık göstermemiştir. Fakat araştırmamızda bu oranların yüksek olması yapılacak büyük popülasyonlarda NIHSS için anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguyu destekleyecek diğer bir faktörde erkek hastalarda kadınlara kıyasla anlamlı olarak enfarkt volümün yüksek olmasıdır. Artan volüm düzeyi NIH Strok sklasını ve ciddiyetini arttıran bir prediktör olarak saptanmıştır. Tan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akut iskemik Strok geçiren hastalarda enfarkt volüm düzeyi ile NIH Strok sklası pozitif korelasyon saptanmış, düşük NIHSS değerinin MR görüntüleme iyi fonksiyonel sonlanım için bağımsız prediktör olduğu saptanmıştır. Literatürde NIHSS

skoru ile enfarkt volüm arasındaki pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir(165-168). Ayrıca araştırmamızda yaş ve cinsiyet ile VASPİN düzeyleri arasında ilişki saptanmamış ve literatür ile benzerlik göstermiştir (169).

Çalışmamızda AIS geçiren hastalarda gözlenen en yüksek komorbidite hipertansiyon (%65) varlığıydı. Literatürde hipertansiyon varlığı inme riskini arttıran faktör olarak belirtilmektedir (25, 164, 170-172). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Ege İnme Veri Tabanında hipertansiyon öyküsü hastaların %63'de tesbit edilmiştir (173). Hipertansiyon inme profilaksisinde düzeltilebilen en önemli risk faktörüdür. Akut inmede antihipertansif tedavi ancak kan basıncı çok yüksek ise endikedir. Japonya Standart İnme Kayıt Çalışmasında 2001-2012 yılları arasındaki inme geçiren hastaların verileri değerlendirilmiş ve 71017 hasta çalışmaya dahil edilmiştir, bu denli geniş bir çalışmada da hipertansiyonun önlenilebilir bir faktör olmasına karşın 2001-2002 yıllarında %63,2 olan HT oranı, 2011-2012 yıllarında %75,3'e yükselmesi ve yıllara göre giderek artan bir orana sahip olması hipertansiyonun inme için halen ciddi bir risk faktörü olduğunun göstergesidir. Aslında bu durum hipertansif popülasyonun ya düzensiz ilaç kullanması yada ilaç kullanımına rağmen istenilen kan basıncı değerlerine ulaşamaması olarak açıklanabilir. Bazı yayınlarda hipertansiyon patogeneğinde VASPİN düzeyinin güçlü bir etkisi olduğuna dair bulgular gösterilmiştir. VASPİN düzeyinin antioksidatif ve anti-inflamatuar mekanizmaları ile periferik damar direncine etki ederek hipertansiyon gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir (174). Kameshima ve arkadaşları tarafından izole edilmiş kan damarlarında indüklenmiş endotele bağlı gevşeme ile asetilkolin inhibe edilmesinde VASPİN düzeylerinin etkili olduğu belirtilmiştir (175). Esaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da serum VASPİN düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında ilişki saptanmamış, fakat yüksek VASPİN düzeyleri olan hastalarda hipertansiyon oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (169). Araştırmamızda hipertansiyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla VASPİN düzeyi yüksek saptanmış fakat istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Tan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada enfarkt volüm düzeyi ile

hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (150). Bizim çalışmamızda da hipertansiyon varlığı ile enfarkt volüm düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Diabetes mellitusun şiddetine ve tipine göre inme riski diyabetli hastalarda 1.5-3 kat artmaktadır (155, 172, 176). Genellikle tüm Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde inme açısından, özellikle iskemik inme için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (177). Sıklıkla diyabetle hipertansiyonun birlikte olması diyabetin bağımsız bir risk faktörü olarak rolünü belirlemeyi güçleştirmektedir. Yapılan bir çalışmada normotansif diyabetiklerde inme riskinin artmadığı iddia edilmektedir (177,178). Kuusisto ve ark. 3.5 yıl boyunca diabeti olan 229 kişi ve diabeti olmayan 1298 kişiyi takip etmişler ve diyabetlilerde inme oranını %6.1, diyabeti olmayanlarda da %3.4 olarak bulmuşlardır (178). Bizim çalışmamızda DM oranı %22 idi. Ancak diyabetle hipertansiyonun sıklıkla birlikte bulunmasınedeniyle iki ve daha fazla risk faktörü olanlar grubuna dahil edildiğinde bu oran yükselmekteydi. Tip II diyabeti olan hastalarda, VASPİN düzeyi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir(179). Youn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezite ve Tip 2 DM hastalarında serum VASPİN düzeyleri incelenmiş, 36 erkek ve 19 kadın içeren normal glukoz toleranslı 54 olguda kadınların serum VASPİN seviyeleri erkeklere göre yaklaşık 2,5 kat yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$). Ancak 53 erkek 80 kadın içeren Tip 2 diabetli 133 olguda VASPİN ile cinsiyet arasındaki bu ilişki gözlenmemiştir. Bu durumu Tip 2 diabettekimetabolik değişikliklere bağlamışlardır. Vücut kitle indeksi ($VKİ$) <25 olan 35 olguluk grubun serum VASPİN düzeyi $VKİ>25$ olan 152 olguluk gruba göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$). Bu şekilde VASPİN obezite ilişkisi gösterilmiştir. Ancak Tip 2 DM olgularda VASPİN ile $VKİ$ arasındaki ilişkinin bozulduğunu gözlemişlerdir. Bu durumu isediabetik hastaların diyet, egzersiz ve tedavi rejimlerinden kaynaklanabileceği yönünde savunmuşlardır (15). Hida ve arkadaşları yaptıkları çalışmada VASPİN cDNA'yı ilk defa Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ratların viseral yağ dokusundan izole etmişlerdir

(OLETF ratlar abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize olan Tip 2 diabetes mellituslu bir hayvan modelidir). OLETF ratların subdermal ve kahverengi yağ dokusunda ve 6 haftalık zayıf LETO (Long-Evans Tokushima Otsuka) ratlarda VASPİN mRNA ekspresyonu gözlenmemiştir. OLETF ratların vücut ağırlığı ve insülin direncinin pik yaptığı 30. haftada viseral beyaz yağ dokudan VASPİN mRNA ekspresyonu yüksek düzeyde gözlenmiştir. Diabetin kötüleştiği yaklaşık 50. hafta düzeyinde ise VASPİN mRNA ekspresyonu azalmıştır. Pioglitazon uygulaması ile 50. haftaya yaklaşan OLETF ratlarda VASPİN mRNA ekspresyonu ve serum VASPİN düzeyi artmıştır. Yüksek oranda yağ ve şeker içeren diyetle beslenen obez farelere VASPİN uygulanması ile insülin duyarlılığında artma ve glukoz intoleransında düzelmeye gözlenmiştir. VASPİN düzeylerindeki artışın, insülin direnci ve obezitede eksprese edilen proteazların aktivitelerini antagonize etmek için kompanseuar bir cevap olabileceğini düşünmüşlerdir. Bir başka deyişle VASPİN upregulasyonunu insülin direncine karşı defansif etki olarak düşünmüşlerdir(14). Esaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da artan serum VASPİN düzeylerinde Tip II diyabeti oranlarının değişmediği gösterilmiştir, fakat insülin seviyelerinde artış olduğu belirtilmiştir(169). Cura ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AİS hasta grubunda DM olanlarda olmayanlara kıyasla VASPİN düzeyi yüksek saptanmıştır (23). Araştırmamızda AİS hastalarında DM varlığına göre VASPİN düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Atrial fibrilasyon toplumun %1'ni etkiler ve yaşla sıklığı artan inme için en önemli risk faktörlerinden biridir (155, 172, 180). 80-89 yaşları arasında kronik atrial fibrilasyon en sık görülen ritim bozukluğu olup inmeli hastalarda atrial fibrilasyon oranı %36 olarak bildirilmiştir (181). Bogousslakarşiky tarafından yapılan 1000 inme hastasının değerlendirilmesinde hastaların %27'sinde atrial fibrilasyon bulunduğu tesbit edilmiştir (145). Rochester'da prospektif olarak yapılan bir çalışmada atrial fibrilasyonun inme için bağımsız bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (171). Özellikle iskemik inme etiolojisinde AF hastalarda tüm vücutta emboli riskinin daha yüksek olduğu görülmekte ve en sık kardiyak patoloji olarak ortaya çıkmaktadır (182). Bizim

araştırmamızda da AF oranı %36 olarak saptan ve literatürle uyumluluk göstermiştir. Çalışmamızda AF varlığı VASPİN, enfarkt volüm ve NIHSS skorları ile ilişki göstermemiştir.

Framingham çalışmasında 24 yıllık takiplere dayanarak 344 inme vakasında koroner kalp hastalığı varlığı araştırılmıştır. Kalp hastalığı inme riskini 3 kat artırmaktadır (183). Rochester'da Davis ve ark. tarafından prospektif olarak yapılan bir çalışmada koroner kalp hastalığının inme riskini 2,2 kat artırdığı bildirilmiştir (171). Araştırmamızda AİS hastalarının %24'ünde KAH tespit edilmiş ve ciddi NIHSS skoruna sahip hastalarda KAH oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. KAH ile VASPİN ve enfarkt volüm düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Araştırmamızda KVAS stenoz ciddiyeti ile VASPİN, enfarkt volüm ve NIH Strok sklası açısından ilişki saptanmamıştır. Literatür incelememizde de stenoz ciddiyeti ile VASPİN düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (23). Hem literatür hemde bizim çalışmamızda stenoz ciddiyetine göre hasta sayısının azlığı VASPİN düzeyleri hakkında yeterli bilgi vermediği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; araştırmamızda VASPİN düzeylerinin KAH varlığı ile ilişkisi saptanmamıştı, enfarkt volüm ile pozitif korelasyon gösterse bile regresyon analizinde bu ilişkinin etkisi arındırılarak NIH Strok sklası ve ciddiyeti için bağımsız bir prediktör olması hem kardiyak sonlanım hemde AİS varlığı ve şiddetini öngörmeye kullanılacak bir marker olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

- Araştırma popülasyonu 80 sağlıklı ve 100 hasta olmak üzere 180 kişiden oluştu. Hastaların %40'ı kadın, %60'ı erkekti. Hastaların yaş aralığı 33-85 yıl aralığında olup ortalama yaşı $70,1 \pm 11,0$ yıldı, geriatrik yaş oranı ise %74 idi.
- Hastaların %90,2'sinde karotis vertebral arter semptomatik stenoz oranı %0'dı, %100 olan ise 2 hasta vardı.
- Hastaların VASPİN düzeyi 0-1000 ng/ml aralığında olup ortancası 879 ng/ml, ortanca enfarkt volümü 441,8 olup 6 ile 4545,8 aralığında idi
- Hastaların NIH Strok sklası 0-33 arasında olup ortancası 11 idi. NIHSS düşük risk grubundaki hasta oranı %23, orta risk grubundaki hasta oranı %38 ve ciddi risk grubundaki hastaların oranı ise %39 idi
- Koroner arter hastalığı olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortanca NIH Strok skalası yüksek saptandı, KAH oranı NIHSS sınıflaması düşükten ciddiye doğru artış gösterdikçe arttığı saptandı
- Ciddi NIHSS grubunda ortanca VASPİN düzeyi ve ortanca enfarkt volüm düzeyi diğer risk gruplarına kıyasla yüksekti.
- Akut iskemik inme tanısı alan hastalarda sağlıklı insanlara kıyasla ortanca VASPİN düzeyi yüksekti. AIS hastalarında demografik bulgular açısından VASPİN düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi.
- Erkeklerde ortanca enfarkt volüme düzeyi kadınlara kıyasla yüksekti. Kronik renal yetmezlik olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortanca enfarkt volüme düzeyi daha yüksekti. Hiperlipidemi olan hastalarda ortanca enfarkt volüme düzeyi HL olmayan hastalardan daha yüksekti.
- NIHSS düzeyleri ile yaş düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. NIHSS düzeyleri ile enfarkt volüm arasında pozitif korelasyon saptandı. NIHSS düzeyleri ile VASPİN düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Enfarkt volüm düzeyleri ile yaş ve VASPİN düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.
- KAH, VASPİN ve enfarkt volüme düzeylerinin hem NIH Strok skorunu hemde ciddiyetini predikte ettiği saptandı.
- VASPİN düzeyinin diğer prediktörlere kıyasla ciddi NIHSS riskini öngörmeye daha iyi bir prediktör olduğu saptandı.

7.KAYNAKLAR

1. Sherman DG, Dyken ML Jr, Gent M, et al. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. An update. *Chest* 1995;108:444-456
2. Clausen BH, Lambertsen KL, Babcock AA, et al. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice. *J Neuroinflammation* 2008;5: 46.
3. Downes CE, Crack PJ. Neural injury following stroke: are Toll-like receptors the link between the immune system and the CNS? *Br J Pharmacol* 2010; 160: 1872–1888.
4. Coull BM (2007) Inflammation and stroke: Introduction. *Stroke* 38: 631.
5. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919. 157. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 64-73
6. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86:515-581
7. Lister Hill National Center for Biomedical Communications (US). Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [Erişim Tarihi: 10 Temmuz 2016]. Web Sayfası: <https://ghr.nlm.nih.gov>
8. Lago F., Dieguez C. et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313-325 70- Kawano K., Hirashima T. et al. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty strain. *Diabetes* 1992;41:1422-1428
9. Silverman GA et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. *J. Biol. Chem.* 2001;276:33292-33296
10. Gettins PG: Serpin structure, mechanism, and function. *Chem Rev* 2002;102:4751-4804

11. Q LI, R Chen et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) and obesity. *The journal of international medical research* 2008;36:625- 629
12. Gettins PG: Serpin structure, mechanism, and function. *Chem Rev* 2002;102:4751-4804
13. Ye, S. Goldsmith, E.J. Serpins and other covalent protease inhibitors. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2001; 11:740-745
14. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jul 26;102(30):10610-10615. PubMed PMID: 16030142. Pubmed Central PMCID: PMC1180799.
15. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:372-377
16. Trayhurn P. and Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue 2004; 92: 347-355/ 52- Rabe K., Lehrke M., Parhofer KG. Adipokines and Insulin Resistance. *Molecular medicine* 2008 14: 741-51
17. Klöting N., Berndt J. et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue association with obesity and type 2 diabetes. *Science Direct* 2006;339:430-436
18. Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Umsan A, Gurlek A. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *European journal of Endocrinology* 2009; 160: 65-70. 34.
19. Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, Kennedy CR, Lehnert H, Randevara HS. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1501-507).
20. Loeffelholz CV, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of

- nondiabetic humans. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 507-13.
21. Jeong E, Youn BS, Kim DW, Kim EH, Park JW, Namkoong C, et al. Circadian Rhythm of Serum Vaspin in Healthy Male Volunteers: Relations to Meals. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2010; 95:1869-75.
 22. Karaş D, Dağlı N, Çakmak T, Yavuzkır MF ve ark. Koroner Yavaş Akım da Apelin ve VASPIN Düzeyleri. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi (TGKD)* 2013; 17(3):81-89.
 23. Cura HS, Ozdemir HH, Demir CF, Bulut S, İlhan N, İnci MF. Investigation of VASPIN level in patients with acute ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Mar;23(3):453-6. PubMed PMID: 23594688
 24. Lv D, Li H, Chen L. Apelin and APJ, a novel critical factor and therapeutic target for atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013;45:527–33.
 25. Kadoglou NP, Fotiadis G, Lambadiari V, Maratou E, Dimitriadis G, Liapis CD. Serum levels of novel adipokines in patients with acute ischemic Stroke: potential contribution to diagnosis and prognosis. *Peptides*. 2014 Jul;57:12-6. PubMed PMID: 24768795.
 26. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864–870.
 27. Goldstein LB, Bartels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol*. 1989;46:660–662.
 28. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, et al. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke*. 1996;27:1817–1820.
 29. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53:126–131.

30. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, et al. for the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2000;55:952–959.
31. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2019–2026.
32. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29:4–11.
33. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. for the PROACT investigators. Intra-arterial prourokinase for ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2003–2011.
34. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*. 1999;30:2598–2605.
35. Kumral E., Akut İskemik İnme, İstanbul. 2001
36. Rice-Evans CA, Bruckdorfer KR. Oxidative stres, lipoproteins and cardiovascular dysfunction, London, Portland Pres, 1995, pp. 161-80
37. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, et al. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk çok merkezli stroke çalışması. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*. 2000;6(2):31-35.
38. Kutluk K. Başlarken. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:1-4, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
39. John N. Fink, Magdy H. Selim, Sandeep Kumar, et al. Caplan and Gottfried Schlaug, Is the Association of National Institutes of Health Stroke Scale Scores and Acute . Magnetic Resonance Imaging Stroke

- Volume Equal for Patients With Right- and Left-Hemisphere Ischemic Stroke? Stroke 2002, 33:954-958
40. Michael E. Moseley and Gregory W. Albers Vincent N. et al. Is Early Ischemic Lesion Volume on Diffusion-Weighted Imaging an Independent Predictor of Stroke Outcome? : A Multivariable Analysis Stroke 2000, 31:2597-2602
 41. Kamuran K. Nöroloji-Nöroşirurji, İzmir:E.Ü.Basımevi,1987,156-209
 42. Sacco RL, Tatemichi TK, Brust JCM. Vasculer Disease in Rowland LP (ed). Meritts Textbook of Neurology.New York:A Waverly Company,9 th ed,1995:227-255.
 43. Bonita R. Epidemiology of stroke,Lancet 1992;339:342-344
 44. Bonita R, Steward A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality:1970-1985.Stroke 1990;21:989-992
 45. Lanzigo G, Andreoli A, Di Pasquale G, et al. Etiopathogenesis and prognosis of cerebral ischemia in young adults. Acta.Neurol.Scand.1991;84:321-325
 46. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. ED. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2005:39-56. Güneş Kitabevi
 47. Traka H, Hayashi M, Date C, et al. Epidemiologic studies of stroke in Shiabata, a Japanese Provincial city, Preliminary report on risk factor for cerebral infarction. Stroke16: 773-780,1985
 48. Kumral E, Kumral K, İnme Risk Faktörleri. Nöropsikiyatri arşivi 1985: 28: 55-58.
 49. Baum HM, Rabins MSPH. Survival and prevalence. İn: Weinfeld FD (ed).The national survey of stroke.Strke 1981;12(supply):59-68.
 50. Kutluk K. Başlarken. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:1-4, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
 51. Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:37-48, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
 52. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. Stroke. 2003; 142 144.

53. Collins R, Peto R, Macmahon S, et al. Blood pressure,stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet. 1990;335:827-838.
54. Blaw G, Lagay A,Smelt A, Westerdorp R. Stroke, statins and cholesterol: A metaanalysis of randomised, placebo-controlled, double blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. Stroke. 1997; 28:946-950.
55. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asypmtomatic carotid artery stenosis. JAMA. 1995; 273:1421-1428.
56. Özeren A. Klinik Yaklaşım ve Sınıflama. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:61-73, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
57. Utku U. Çelik Y. İnmede etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Ed Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2005:57-71. Güneş Kitabevi
58. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991. 337:1521-1526
59. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke 1993; 24:35–41.
60. Rovira A, Grivé E, Rovira A, et al. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke. Eur Radiol 2005; 15: 416–426
61. Kutluk K. Altıtip Özellikleri. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:75-84, Nobel tıp kitabevleri, İzmir
62. Marks MP. Cerebral ischemia and infarction. In: Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, ed, Atlas SW, pp 919-979, Lippincott Williams and Wilkins, Philedelphia, 2002.
63. Men S. Görüntüleme. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:95-143, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
64. Osborn AG. Stroke. In: Diagnostic neuroradiology, pp 330-398,St Louis: Mosby,1994

65. Gelal F. İnme. Ed. Erden İ. Kraniospinal Manyetik Rezonans 2003:65-76. Manyetik Rezonans Derneği Sempozyum Kitabı.
66. Saatçi I. İnmede Görüntüleme Yöntemleri. Ed. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2005: 217-243. Güneş Kitabevi
67. Shuaib A, Lee D, Pelz D et al. The impact of magnetic resonance imaging on the management of acute ischemic stroke. *Neurol* 1992;42:816-818
68. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, et al. Diagnostic of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR* 1991;12:611-620
69. Elster AD, Moody DM. Early cerebral infarction: gadopentetate dimeglumine enhancement. *Radiol* 1990; 177:627-632
70. Unger E, Gado MH, Fulling KF, et al. Acute cerebral infarction in monkeys: an experimental study using MR imaging. *Radiology* 1987; 162:798-795.
71. Unger E, Littlefield J, Gado M. Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9:687-691
72. Naruse S, Horikawa Y, Tanaka C, et al. Proton nuclear magnetic resonance studies on brain edema. *J Neurosurg* 1982;56:747-752.
73. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:423-429.
74. Yuh WTC, Crain MR, Loes DJ, et al. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:621-629
75. Ricci PE, Burdette JH, Elster AD, et al. A comparison of fast spin-echo, fluid attenuated inversion-recovery, and diffusion-weighted MR imaging in the first 10 days after cerebral infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1535-1542
76. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210:155-162

77. Mohr J, Biller J, Hial S, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995 26:807-812
78. Marks MP, De Crespigny A, Lentz D, et al. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1996;199:403-408
79. Lowblad K, Laubach H, Baird A, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1061-1066.
80. Provenzale JR, Sorensen G. Diffusion weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications. *AJR* 1999;173:1459-1467.
81. Turner R, Le Bihan D, Maier J, et al. Echo-planar imaging of intravoxel motion. *Radiology* 1990; 17:407-414.
82. Gelal F, Callı C, Kitis O, Yuntun Y. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Norol Bil D* 2001;18
83. Brown MA, Richard CS. *MRI Basic principles and applications*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss.1999;141-143
84. Gray L, MacFall JR. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am* 1998;6:125-138
85. Lutsep HL, Albers GW, de Crespigny A, et al. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997; 41:575-580
86. Warach S, Boska M, Welch KM. Pitfalls and potential clinical diffusion-weighted MR imaging in acute stroke. *Stroke* 1997; 28:481-482.
87. Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari H, et al. Diffusion/perfusion MR imaging of acute cerebral ischemia. *Magn Reson Med* 1991;19:311-315.
88. Warach S, Gaa J, Siewart B, et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995;37:231-241.
89. Law RH, Zhang Q, McGowan S, Buckle AM, Silverman GA, Wong W, et al. An overview of the SERPIN superfamily. *Genome Biol.*

- 2006;7(5):216. PubMed PMID: 16737556. Pubmed Central PMCID: PMC1779521.
90. Gettins PG. SERPIN structure, mechanism, and function. *Chem Rev.* 2002 Dec;102(12):4751-804. PubMed PMID: 12475206
 91. Boot RG, van Achterberg TAE, van Aken BE, et al. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:687–94.
 92. Sun N, Wang H, Wang L. VASPIN alleviates dysfunction of endothelial progenitor cells induced by high glucose via PI3K/Akt/eNOS pathway. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(1):482-9. PubMed PMID: 25755737. Pubmed Central PMCID: PMC4348872.
 93. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Lee MJ, Seol SM, Kim YM, et al. VASPIN increases nitric oxide bioavailability through the reduction of asymmetric dimethylarginine in vascular endothelial cells. *PLoS One.* 2012;7(12):e52346. PubMed PMID: 23284999. Pubmed Central PMCID: PMC3532208.
 94. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;348(7):593-600. PubMed PMID: 12584367.
 95. Fadini GP, Miorin M, Facco M, Bonamico S, Baesso I, Grego F, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 3;45(9):1449-57. PubMed PMID: 15862417.
 96. van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:792393. PubMed PMID: 20634940. Pubmed Central PMCID: PMC2903979.
 97. Chen YH, Lin SJ, Lin FY, Wu TC, Tsao CR, Huang PH, et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying

- nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1559-68. PubMed PMID: 17389326.
98. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003 Nov;9(11):1370-6. PubMed PMID: 14556003.
 99. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009 Sep;54(9):1847-56. PubMed PMID: 19052866.
 100. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Kloting N, et al. VASPIN serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2009 May;204(1):262-6. PubMed PMID: 18848328.
 101. Mussig K, Staiger H, Machicao F, Thamer C, Machann J, Schick F, et al. RARRES2, encoding the novel adipokine chemerin, is a genetic determinant of disproportionate regional body fat distribution: a comparative magnetic resonance imaging study. *Metabolism*. 2009 Apr;58(4):519-24. PubMed PMID: 19303973.
 102. Kempf K, Rose B, Illig T, Rathmann W, Strassburger K, Thorand B, et al. VASPIN (SERPINA12) genotypes and risk of type 2 diabetes: Results from the MONICA/KORA studies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Mar;118(3):184-9. PubMed PMID: 18726871.
 103. Mehanna ET, Mesbah NM, Ghattas MH, Saleh SM, Abo-Elmatty DM. Association of chemerin Rs17173608 and VASPIN Rs2236242 gene polymorphisms with metabolic syndrome in Egyptian women. *Endocr Res*. 2016;41(1):43-8. PubMed PMID: 26472663
 104. Bluher M. VASPIN in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*. 2012 Apr;41(2):176-82. PubMed PMID: 22139797.
 105. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Hartleb M, Waluga M, Chwist A, Kajor M, et al. Serum chemerin and VASPIN in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):235-42. PubMed PMID: 20095887.

106. Li HL, Peng WH, Cui ST, Lei H, Wei YD, Li WM, et al. VASPIN plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Sep;49(9):1547-54. PubMed PMID: 21913793.
107. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Seol SM, Kim YM, Lee YL, et al. VASPIN protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Sep 23;413(2):264-9. PubMed PMID: 21893030.
108. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Lee YL, Yoon HK, Kang SW, et al. VASPIN inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappa B activation and adhesion molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:41. PubMed PMID: 24517399. Pubmed Central PMCID: PMC3925442.
109. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Kalka C, Gagne PJ, Jacobowitz GR, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation*. 2002 Nov 26;106(22):2781-6. PubMed PMID: 12451003.
110. Hamed S, Brenner B, Aharon A, Daoud D, Roguin A. Nitric oxide and superoxide dismutase modulate endothelial progenitor cell function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:56. PubMed PMID: 19878539. Pubmed Central PMCID: PMC2773759.
111. Voo S, Dunaeva M, Eggermann J, Stadler N, Waltenberger J. Diabetes mellitus impairs CD133+ progenitor cell function after myocardial infarction. *J Intern Med*. 2009 Feb;265(2):238-49. PubMed PMID: 19019194.
112. Ceradini DJ, Yao D, Grogan RH, Callaghan MJ, Edelstein D, Brownlee M, et al. Decreasing intracellular superoxide corrects defective ischemia-induced new vessel formation in diabetic mice. *J Biol Chem*.

- 2008 Apr 18;283(16):10930-8. PubMed PMID: 18227068. Pubmed Central PMCID: PMC2447622.
113. Gallagher KA, Liu ZJ, Xiao M, Chen H, Goldstein LJ, Buerk DG, et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha. *J Clin Invest.* 2007 May;117(5):1249-59. PubMed PMID: 17476357. Pubmed Central PMCID: PMC1857264.
114. Kuki S, Imanishi T, Kobayashi K, Matsuo Y, Obana M, Akasaka T. Hyperglycemia accelerated endothelial progenitor cell senescence via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Circ J.* 2006 Aug;70(8):1076-81. PubMed PMID: 16864945
115. Thum T, Hoerber S, Froese S, Klink I, Stichtenoth DO, Galuppo P, et al. Age-dependent impairment of endothelial progenitor cells is corrected by growth-hormone-mediated increase of insulin-like growth-factor-1. *Circ Res.* 2007 Feb 16;100(3):434-43. PubMed PMID: 17234973.
116. Szczepańska M, Machura E, Adamczyk P, Swietochowska E. Evaluation of adipocytokines in children with chronic kidney disease. *Endokrynologia Polska* 2015; 66(2):100-107.
117. Alam A, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Kalantar-Zadeh K, et al. Serum adiponectin levels and mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):460-7. PubMed PMID: 23220424. Pubmed Central PMCID: PMC3586964.
118. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine VASPIN in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):247-51. PubMed PMID: 17956947.
119. Lin Y, Zhuang J, Li H, Zhu G, Zhou S, Li W, et al. VASPIN attenuates the progression of atherosclerosis by inhibiting ER stress-induced macrophage apoptosis in apoE^{-/-} mice. *Mol Med Rep.* 2016 Feb;13(2):1509-16. PubMed PMID: 26708512. Pubmed Central PMCID: PMC4732829.

120. Wada J. VASPIN: a novel SERPIN with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 Mar;17(3):327-33. PubMed PMID: 18321232.
121. Li H, Peng W, Zhuang J, Lu Y, Jian W, Wei Y, et al. VASPIN attenuates high glucose-induced vascular smooth muscle cells proliferation and chemokinesis by inhibiting the MAPK, PI3K/Akt, and NF-kappaB signaling pathways. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):61-8. PubMed PMID: 23497782.
122. Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, et al. Visceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for the cell-surface GRP78/voltage-dependent anion channel complex. *Circ Res*. 2013 Mar 1;112(5):771-80. PubMed PMID: 23307819.
123. Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. A novel adipocytokine, VASPIN inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced migration of vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jul 13;423(4):844-9. PubMed PMID: 22713468.
124. Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, et al. VASPIN is an adipokine ameliorating ER stress in obesity as a ligand for cell-surface GRP78/MTJ-1 complex. *Diabetes*. 2012 Nov;61(11):2823-32. PubMed PMID: 22837305. Pubmed Central PMCID: PMC3478540.
125. Myoishi M, Hao H, Minamino T, Watanabe K, Nishihira K, Hatakeyama K, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11):1226-33. PubMed PMID: 17709641.
126. Oyadomari S, Araki E, Mori M. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells. *Apoptosis*. 2002 Aug;7(4):335-45. PubMed PMID: 12101393.
127. Zhou J, Lhotak S, Hilditch BA, Austin RC. Activation of the unfolded protein response occurs at all stages of atherosclerotic lesion

- development in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1814-21. PubMed PMID: 15809369.
128. Thorp E, Li G, Seimon TA, Kuriakose G, Ron D, Tabas I. Reduced apoptosis and plaque necrosis in advanced atherosclerotic lesions of Apoe^{-/-} and Ldlr^{-/-} mice lacking CHOP. *Cell Metab*. 2009 May;9(5):474-81. PubMed PMID: 19416717. Pubmed Central PMCID: PMC2695925.
 129. Tsukano H, Gotoh T, Endo M, Miyata K, Tazume H, Kadomatsu T, et al. The endoplasmic reticulum stress-C/EBP homologous protein pathway-mediated apoptosis in macrophages contributes to the instability of atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Oct;30(10):1925-32. PubMed PMID: 20651282.
 130. Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H, Shibata T, Yasuhiko Y. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem*. 2002 Sep 13;277(37):34287-94. PubMed PMID: 12097332.
 131. Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1071-82. PubMed PMID: 21030724.
 132. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (VASP^{IN}), and obesity. *J Int Med Res*. 2008 Jul-Aug;36(4):625-9. PubMed PMID: 18652756.
 133. Mayvev TM, Olsen DR. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and model free estimates of brain volumes determined using the Cavalieri principle. *J. Anat* 1991;178:133-44
 134. Jorgen H, Gundersen G, Boysen M, et al. Comparison of semiautomatic digitizer tablet and simplepoint counting performance in morphometry. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1981;37:317-25
 135. Sahin B, Aslan H, Unal B, et al. Brain volumes of the lamb, rat and bird do not show hemispheric asymmetry: A stereological study. *Image Anal Stereol* 2001;20:9-13

136. Mackay CE, Pakkenberg B, Roberts N. Comparison of compartment volumes estimated from MRG images and Physical sections of formalin fixed cerebral hemispheres. *Acta sterol* 1999;18:149-59
137. Clatterbuck RE, Sipos EP. The efficient calculation of neurosurgically relevant volumes from computed tomographic scan using Cavalieris direct estimator *Neurosurgery* 1997;40:339-42
138. Roberts N, Garden AS, Cruz-Orive LM, et al. Estimation of fetal volume by magnetic resonance imaging and stereology. *Br J Radiol* 1994;67:1067-77
139. Gunderson HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc* 1987;147:229-63
140. Alonso S, Rendueles M, Diaz M. Feeding strategies for enhanced lactobionic acid production from whey by *Pseudomonas taetrolens*. *Bioresour Technol.* 2013 Apr;134:134-42. PubMed PMID: 23500570.
141. Avgerinos ED, Kadoglou NP, Moulakakis KG, Giannakopoulos TG, Liapis CD. Current role of biomarkers in carotid disease: a systematic review. *Int J Strok.* 2011 Aug;6(4):337-45. PubMed PMID: 21745345.
142. Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, Kapelouzou A, Gerasimidis T, Kostakis A, et al. Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability. *Eur J Clin Invest.* 2012 Dec;42(12):1278-86. PubMed PMID: 23033969.
143. Nikolopoulou A, Kadoglou NP. Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Jul;10(7):933-9. PubMed PMID: 22908926.
144. Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, et al. The Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): design and baseline analysis of an ischemic Stroke registry including acute multimodal imaging. *Strok.* 2010 Nov;41(11):2491-8. PubMed PMID: 20930152.
145. Bogousslakarşıkıy J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first Stroke. *Strok.* 1988 Sep;19(9):1083-92. PubMed PMID: 3413804.

146. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute Stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000 Mar 1;283(9):1145-50. PubMed PMID: 10703776.
147. 77. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic Stroke in a community-based approach. *Stroke*. 1998 Aug;29(8):1544-9. PubMed PMID: 9707190.
148. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after Stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):126-31. PubMed PMID: 10408548.
149. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after Stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2000 Oct 10;55(7):952-9. PubMed PMID: 11061250.
150. Tan BY, Wan-Yee K, Paliwal P, Gopinathan A, Nadarajah M, Ting E, et al. Good Intracranial Collaterals Trump Poor Alberta Stroke Program Early CT Score for Intravenous Thrombolysis in Anterior Circulation Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016 Aug 4. PubMed PMID: 27491731.
151. Nezu T, Hosomi N, Lip GY, Aoki S, Shimomura R, Maruyama H, et al. Temporal Trends in Stroke Severity and Prior Antithrombotic Use Among Acute Ischemic Stroke Patients in Japan. *Circ J*. 2016 Jul 22. PubMed PMID: 27452200.
152. Li YS, Chen W, Liu S, Zhang YY, Li XH. Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with infarct volumes and long-term outcomes in patients with acute ischemic Stroke. *Int J Neurosci*. 2016 Jul 25:1-8. PubMed PMID: 27402018.

153. Khan MA, Baird GL, Miller D, Patel A, Tsekhan S, Yaghi S, et al. Endovascular treatment of acute ischemic Stroke in nonagenarians compared with younger patients in a multicenter cohort. *J Neurointerv Surg*. 2016 Jul 11. PubMed PMID: 27402857.
154. Chen L, Fang J, Ma R, Gu X, Chen L, Li J, et al. Additional effects of acupuncture on early comprehensive rehabilitation in patients with mild to moderate acute ischemic Stroke: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:226. PubMed PMID: 27430340. Pubmed Central PMCID: PMC4950630.
155. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic Stroke: what is their potential? *Stroke*. 2006 Aug;37(8):2181-8. PubMed PMID: 16809576.
156. Reganon E, Vila V, Martinez-Sales V, Vaya A, Lago A, Alonso P, et al. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic Stroke. *Thromb Res*. 2003;112(4):217-21. PubMed PMID: 14987914.
- 157.
158. Sumer M, Ozdemir I, Erturk O. Progression in acute ischemic Stroke: frequency, risk factors and prognosis. *J Clin Neurosci*. 2003 Mar;10(2):177-80. PubMed PMID: 12637044.
159. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic Stroke. *Acta Neurol Scand*. 2003 Apr;107(4):276-80. PubMed PMID: 12675701.
160. Barrett KM, Brott TG, Brown RD, Jr., Frankel MR, Worrall BB, Silliman SL, et al. Sex differences in Stroke severity, symptoms, and deficits after first-ever ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007 Jan-Feb;16(1):34-9. PubMed PMID: 17689390. Pubmed Central PMCID: PMC1945157.
161. Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, et al. Hospital cost of ischemic Stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese Stroke centers. *Health Policy*. 2005 Aug;73(2):202-11. PubMed PMID: 15978963.

162. Williams LS, Bruno A, Rouch D, Marriott DJ. Strok patients' knowledge of Strok. Influence on time to presentation. *Strok*. 1997 May;28(5):912-5. PubMed PMID: 9158624.
163. Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, Akyol C, İ. K. İnme Popülasyonun Demografik Özellikleri ve Geç Acil Servis Başvurularının Yeni Tedavi Yaklaşımları Üzerine Etkisi. *Turk J Emerg Med* 2006;6(3):132-138.
164. Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, Gürger M, Özden M, Bozgey Z, et al. Acil Servise İskemik İnme Nedeniyle Başvuran Hastalarda Hastane İçi Mortalitenin Belirlenmesinde Kardiyak Belirteçlerin Rolü. *Turk J Emerg Med* 2008;8(2):59-66.
165. Beaulieu C, de Crespigny A, Tong DC, Moseley ME, Albers GW, Marks MP. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in Strok: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol*. 1999 Oct;46(4):568-78. PubMed PMID: 10514093.
166. 95. Baird AE, Lovblad KO, Dashe JF, Connor A, Burzynski C, Schlaug G, et al. Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic Strok. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Nov-Dec;10(6):441-8. PubMed PMID: 11070374.
167. 96. Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, et al. Ischemic lesion volumes in acute Strok by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol*. 1997 Aug;42(2):164-70. PubMed PMID: 9266725.
168. 97. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRG with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic Strok. *Neurology*. 1998 Apr;50(4):864-70. PubMed PMID: 9566364.
169. Esaki E, Adachi H, Hirai Y, Yamagishi S, Kakuma T, Enomoto M, et al. Serum VASPIN levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis*. 2014 Mar;233(1):248-52. PubMed PMID: 24529152.

170. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of Strok. The Framingham study. *JAMA*. 1981 Mar 27;245(12):1225-9. PubMed PMID: 7206111.
171. 99. Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS, Schoenberg DG, Pritchard DA, Lilienfeld AM, et al. Risk factors for ischemic Strok: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol*. 1987 Sep;22(3):319-27. PubMed PMID: 3674797.
172. 100. Ringleb P, Schellinger PD, Hacke W, Europäischen S. [European Strok Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack. Part 1]. *Nervenarzt*. 2008 Aug;79(8):936-57. PubMed PMID: 18654756. Leitlinien zum Management von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA der Europäischen Schlaganfallorganisation 2008. Teil 1.
173. Kumral E, Özkaya B, Vardarlı E, Sağduyu A, Şirin H, M. P. Ege İnme Veri Tabanı. Ege bölgesinde hastane tabanlı çalışma 2000 inme hastasının analizi. *Türk Norol Derg*. 1997;1-2: 3-12.
174. Kameshima S, Sakamoto Y, Okada M, Yamawaki H. VASPIN prevents elevation of blood pressure through inhibition of peripheral vascular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016 Jun;217(2):120-9. PubMed PMID: 26640237.
175. Kameshima S, Yamada K, Morita T, Okada M, Yamawaki H. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor augments acetylcholine-induced relaxation via the inhibition of acetylcholine esterase activity in rat isolated mesenteric artery. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016 Feb;216(2):203-10. PubMed PMID: 26264600.
176. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic Strok. *Neurology*. 1995 Feb;45(2 Suppl 1):S10-4. PubMed PMID: 7885584.
177. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of risk factors. *Neurol Clin*. 1992 Feb;10(1):177-91. PubMed PMID: 1557002.
178. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of Strok in

- elderly subjects. *Strok.* 1994 Jun;25(6):1157-64. PubMed PMID: 8202973.
179. Feng R, Li Y, Wang C, Luo C, Liu L, Chuo F, et al. Higher VASPIN levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Oct;106(1):88-94. PubMed PMID: 25151227.
180. Tanaka H, Ueda Y, Date C, Baba T, Yamashita H, Hayashi M, et al. Incidence of Strok in Shibata, Japan: 1976-1978. *Strok.* 1981 Jul-Aug;12(4):460-6. PubMed PMID: 7314167.
181. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute Strok. The Framingham Study. *Strok.* 1995 Sep;26(9):1527-30. PubMed PMID: 7660392.
182. Fatema K, Bailey KR, Petty GW, Meissner I, Osranek M, Alsaileek AA, et al. Increased left atrial volume index: potent biomarker for first-ever ischemic Strok. *Mayo Clin Proc.* 2008 Oct;83(10):1107-15. PubMed PMID: 18828970.
183. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to Strok. The Framingham study. *JAMA.* 1983 Dec 2;250(21):2942-6. PubMed PMID: 6227757.

EKLER

Etik Kurul Başvurusu



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/
Konu : Etik Kurul Kararı

29.01.2016

Sayın: Arş.Gör.Dr.Filiz AKTAŞ
Nöroloji Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Akut İskemik Strok Hastalarında Serum Vaspın Düzeyleri ile Enfarkt Volümü ve Şiddeti Arasındaki İlişki" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan** izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Hamit ACEMOĞLU
Etik Kurul Başkan V.

Eki _____ :
1 Adet Etik Kurul Kararı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Filiz AKTAŞ	
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI	Akut İskemik Strok Hastalarında Serum Vaspin Düzeyleri ile Enfarkt Volümü ve Şiddeti Arasındaki İlişki	
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 1 Karar No: 18	Tarih: 28.01.2016
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	


Prof.Dr.Hamit ACEMOGLU
Etik Kurul Başkan V.

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Doç.Dr.Zeynep ÇAKIR
Üye

Doç.Dr.M. Hamidullah UYANIK
Üye

Doç.Dr.Zeynep ÇAKIR
Üye

Yrd.Doç.Dr.M.Erdem SAĞSÖZ
Üye

Uz.Dr.Sevilay AKALP ÖZMEN
Üye

Arş.Gör.Kamil DURMUŞ
Üye (Hukukçu)

Gülten TEK
Üye