



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İLK 24 SAATTE BFGF DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ŞAHİDİN ŞEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2014



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT İSKEMİK İNMEDE İLK 24 SAATTE BFGF DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. ŞAHİDİN ŞEN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç.Dr. SÜBER DİKİCİ

DÜZCE – 2014

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım hocam Doç. Dr. Süber DİKİCİ'ye, değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan ÖZTÜRK, Prof. Dr. Hulusi KEÇECİ, Yrd. Doç.Dr. Yıldız DEĞİRMENCİ ve tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN'e, istatistik aşamasında bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. İsmail Hamdi KARA'ya, nöroloji kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve emektar personeline, tez çalışmama maddi destek sağlayan Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine; gösterdikleri anlayış ve sabır ile eğitimim boyunca bana destek olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Şahidin ŞEN

Düzce Şubat 2014

ÖZET

Akut İskemik İnmede Serum Fibroblast Büyüme Faktör Düzeyinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: İskemik inme, inmenin ölümcül alt tiplerinden birisidir. Bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) ilk olarak fibroblastlarda hücre bölünmesini uyarıcı bir faktör olarak tanımlanmıştır. bFGF, sinir hücrelerinin yaşamlarını sürdürmelerini sağlar, yeni damar yapımını, mezodermal şekillenmeyi, hücre bölünmesini, hücre göçünü uyarır ve yara iyileşmesini hızlandırır Anjiogenik, nörotropik ve damar genişletici özellikleri nedeniyle bFGF ilgi odağı olmuştur. Şu ana kadar iskemik inmeli hastaların serumunda bFGF'yi araştıran çok az çalışma vardır. Bu çalışma; iskemik inmeli hastalarda bFGF değerinin ve klinik durum ile serum bFGF arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Klinik ve radyolojik olarak iskemik inme tanısı almış 96 hastada serum bFGF seviyelerini ölçtük. Yaş ve cinsiyet yönünden benzer 48 sağlıklı kişi kontrol grubuna dahil edildi. ELİSA yöntemiyle serumda bFGF ölçüldü.

Bulgular: İskemik inmelilerde bFGF ile $6,6\pm 8,8$ pg/ml kontrol grubunda $4,6\pm 4,3$ pg/ml saptandı. İskemik inmeli hastalarda serum bFGF düzeyi ile NIHSS (**National Institutes of Health Stroke Scale**) skoru arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızdaki hastaların bFGF değerleri $6,6\pm 8,8$ pg/ml ve bu hastalardan eksitus olan 15 hastanın bFGF değerleri ise $5,9\pm 5,4$ pg/ml olarak saptandı ($p=0,361$).

NIHSS ile hs-CRP arasında orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. ($r=0.413$; $p=0.011$) NIHSS ile CRP arasında hafif düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. ($r=0.275$; $p=0.006$). NIHSS ile trigliserit arasında hafif düzeyde negatif korelasyon mevcuttu. ($r=-0.235$; $p=0.004$).

İskemik inmeli hastalardaki bFGF düzeyleri ile kontrol grubundaki bFGF düzeyleri arasında muhtemel bir ilişkiyi ortaya koymak için yapılan korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki ve korelasyon saptandı. (p=0.005).

Tartışma: İskemik inmeden sonra artmış bFGF nöron koruyucu ve anjiogeneze neden olan mekanizmalardan birisi olabilir. Sonuç olarak bu çalışma akut dönemde iskemik inmeden sonra serum bFGF düzeyinde artış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu hastalarda bFGF artışı, beyin hasarını azaltmaya yönelik koruyucu bir cevap olabilir veya anjiogenezele ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: : Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü, İntraserebral iskemi, Anjiogeneze

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR LEVELS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Introduction and aim: Ischemic stroke is one of the mortal subtypes of stroke. Initially bFGF was defined as a stimulating factor for cell division in fibroblasts.

bFGF provides support for the cell maintenance of neurons and stimulates angiogenesis, mesodermal modeling, cellular division, migration and wound healing. Angiogenic, neurotrophic and vascular dilatatory effects of bFGF makes this molecule the center of interest. Today, there are only a few number of studies in the literature which analyse bFGF in serums of ischemic stroke patients. This study aims to evaluate that bFGF levels in stroke patients and its relationship the clinical status of the patients.

Material and method: We measured bFGF levels in 96 clinically and radiologically diagnosed stroke patients. Age and gender similar 48 healthy individuals were included in the control group. bFGF levels were measured with ELISA method.

Results: bFGF levels were measured as $6,6\pm 8,8$ pg/ml in ischemic stroke patients and $4,6\pm 4,3$ pg/ml in control group. There was no correlation between bFGF levels and NIHSS (**National Institutes of Health Stroke Scale**) score ($p>0.05$). bFGF levels of all the patients were $6,6\pm 8,8$ pg/ml and $5,9\pm 5,4$ pg/ml in the 15 deceased patients ($p=0,361$). Moderate positive correlation between NIHSS and hs-CRP was found. ($r=0.413$; $p=0.011$). Mild positive correlation between NIHSS and CRP was found. ($r=0.275$; $p=0.006$). Mild negative correlation between NIHSS and triglyceride level was found. ($r=-0.235$; $p=0.004$). In the correlation analysis of bFGF levels in ischemic patients and the control group a statistically significant relation was found. ($p=0.005$)

Discussion: Elevated bFGF levels in ischemic stroke patients may suggest an underrecognized neuroprotective and angiogenetic mechanism. In conclusion, the study revealed a statistically meaningful bFGF increase in acute phase of ischemic stroke patients. Increased bFGF in these patients may be related to a protective effect lowering the brain damage and stimulating angiogenesis.

Keywords: Basic Fibroblast Growth Factor, Intracerebral ischemia, Angiogenesis

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Önsöz	I
Özet	II
İngilizce Özet	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	V
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1.SerebrovaskülerHastalıklar	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi	5
2.1.4. Risk faktörleri	10
2.1.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	11
2.1.4.1.1. Yaş	11
2.1.4.1.2. Cins	11
2.1.4.1.3. Irk	11
2.1.4.1.4. Genetik faktörler	11
2.1.4.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	11
2.1.4.2.1. Hipertansiyon	12
2.1.4.2.2. Sigara	12
2.1.4.2.3. Diabetes Mellitus	12
2.1.4.2.4. Dislipidemi	12
2.1.4.2.5. Atrial fibrilasyon	13
2.1.4.2.6. Diğer Kardiyak Durumlar	13
2.1.4.2.7. Asemptomik Karotis Stenozu	14
2.1.4.2.8. Orak hücre Hastalığı	14
2.1.4.2.9. Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi	14
2.1.4.2.10. Oral Kontraseptifler	14
2.1.4.2.11. Diyet ve Beslenme	15
2.1.4.2.12. Fiziksel Aktivite	15

2.1.4.2.13. Obezite	15
2.1.4.2.14. Migren	15
2.1.4.2.15. Alkol Kullanımı	15
2.1.4.2.16. İlaç kullanımı ve İlaç Bağımlılığı	16
2.1.4.2.17. Hiperkoagülabilité	16
2.1.4.2.18. Hiperhomosisteinemi	16
2.1.5. Etyolojik Sınıflama	16
2.1.6. Etyopatogenez	20
2.1.6.1. TOAST Sınıflaması	21
2.1.6.1.1. Geniş Arter Ateroskleroðu	22
2.1.6.1.2. Kardiyoembolizm	22
2.1.6.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar)	22
2.1.6.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler	22
2.1.6.1.5. Sebebi Belirlenemeyenler	23
2.1.7. Fiziopatoloji	23
2.1.8 Tedavi	26
2.1.8.1 İskemik İnmede Akut Tedavi	26
2.1.8.2 Akut İskemik İnmede Acil Destek Tedavisi	26
2.2 İskemik İnmede Nörolojik Hasarlanmanın Gösterilmesinde	
Yeni Nesil Biyokimyasal Parametreler	27
2.2.1 Fibroblast Büyüme Faktörleri	27
2.2.1.1 Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü	28
2.2.1.2 Merkezi Sinir Sisteminde Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü 'nün Etkileri	31
2.2.1.3 Hipoksi ve İskemiye Bağlı Oluşan Beyin Hasarında Faktörü 2'nin Etkileri	32
3. Gereç ve Yöntemler	32
3.1. İstatistiksel Analiz	33
4. Bulgular	34
5. Tartışma	40
6. Sonuç	41

7. Kaynaklar	42
8. Ekler	
Ek 1: The National Institutes of Health Stroke Scale	54
Ek 2: Aydınlatılmış Onam Formu	55

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atrial Fibrilasyon
Apo AI	: Apolipoprotein I
ARE	: Arilesteraz
ATP	: Adenozinintrifosfat
DFPase	: Diisopropilfluorofosfataz
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTT	: Dithiotreitol
EDTA	: Etilenediaminetetraasetik asit
GA	: Glutamat
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
İL	: İnterlökin
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MMPs	: Matriks metalloproteinler
NINDS	: Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Strok Enstitüsü
NMDA	: N-metil D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
PCR	: Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu
RON	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SAK	: Subaraknoid Kanama
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı

SVH : Serebro-Vasküler Hastalık
TNF- α : Tumor nekroz faktör-alfa
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
bFGF : Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnme, sadece gelişmiş ülkelerde değil, tüm dünyada da koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir. Dünyada 1990 yılında 4.4 milyon kişinin inme nedeniyle öldüğü hesaplanmıştır. İnme insidansı güvenilir çalışmaların yapılabildiği beyaz popülasyonların çoğunda birbirine yakındır ve ortalama olarak bir yılda, her 1000 kişide 2 yeni inmenin ortaya çıktığı hesaplanmıştır. 45-84 yaşları arası bu oran 4/1000 çıkmaktadır. İnme prevalansı bir toplumda yaşayan ve inme geçirmiş olan insanların oranı olarak tanımlanır ve 6/1000 civarındadır. İnme mortalitesinde batı ülkelerinin çoğunda ve Japonya'da son elli yıldır süregelen bir azalma izlenmektedir. Buna rağmen, gene yıllar içinde toplumdaki yaşlı insan oranındaki artışa bağlı olarak inme ve inmeye bağlı ölümlerin mutlak sayısı artmaktadır. İnmenin toplumsal yükü çok ağırdır. İnmeli hastaların %20'si erken dönemde olmak üzere %30'u bir yıl içinde ölmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler . Böylece inme, toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olmasının yanı sıra, erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir. Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır (1,2).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de halen yıllık yaklaşık 700,000 stroke hastası tespit edilmekte, bunların sadece üçte ikisi sağ kalabilmekte ve stroke ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Hastaların akut tedavisi, uzun dönem bakımı ve hastaların üretimden düşmeleri bireye ve topluma ağır maliyetler getirmektedir (3). Stroke sonrası oluşan bilinçsel ve motor sekeller, bireyleri fizyolojik, psikolojik ve sosyal açıdan bakıma muhtaç hale getirmektedir. Bunun ekonomik açıdan anlamı ABD'de yıllık 30 milyar dolar, hasta başına ise yaklaşık 50,000 dolar maliyettir (4).

İskemik inmede, serebral kan akımının azalmasına sekonder olarak

biyokimyasal ve immünolojik birçok reaksiyon gerçekleşmektedir. İskemi sonrası dinamik bir süreç olup, çeşitli moleküller ve immün hücreler arasında komplike ilişkiler izlenmektedir. Akut iskemik inmenin fizyopatolojisinde iyon değişiklikleri, eksitotoksikite, serbest radikaller ve nitrik oksit hasarı, postiskemik inflamatuvar reaksiyonlar rol almaktadır. İskemik inme araştırmalarında son yıllarda moleküler, genetik, klinik ve biyokimyasal olarak önemli gelişmeler izlenmektedir. Beyin hasarı sonrasında nörobiokimyasal belirteçlerdeki artışlar dikkat çekmektedir.

İskemik inme tanısı; risk faktörlerinin değerlendirilmesi, dikkatli ve hızlı nörolojik muayenenin yapılması ve uygun görüntüleme tekniklerinin uygulanması temelindedir. Dolaşımdaki belirteçlerin ölçülmesi, iskemik inmede tanı ve prognozu değerlendirmeyi kolaylaştırmıştır.

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi modern nöroradyolojik görüntüleme teknikleri iskemik ve hemorajik inme yerini ve hacmini belirlemede yardımcı olur. Ancak tekrarlanan nöroradyolojik görüntülemeler pratik değildir. Bu nedenle iskemik stroke hastalarında tanı, stroke tipi ve mortaliteyi belirlemede yeni nesil biyokimyasal göstergelere ihtiyaç vardır.

Anjiogenik faktörler; ortamdaki fibroblast ve monosit gibi hücrelerden ve kollojen matriksin yıkılması sonucu ortaya çıkarlar. Anjiogenezi uyaran en önemli sitokinler; VEGF ve bFGF'dir.(71,72) bFGF'nin hedef hücreleri endotel hücreleri, vasküler düz kas hücresi ve fibroblastlardır.(72) bFGF ile VEGF'nin ortaklaşa bir etkiye neden olduğu; bFGF'nin VEGF ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur. bFGF'nin endotel aktivitesinin modülasyonu ve VEGF ekspresyonunu artırarak iki yolla anjiogeneze katkıda bulunduğu ortaya konmuştur.(72,73) Anjiogenez sürecinde bFGF'nin ekstrasellüler matriksin yıkımında görevli enzimlerin salınımına, hücre migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.(74) Ayrıca bFGF'nin beyin lezyonlarından sonra rejenerasyon ve hücrenin yaşaması üzerinde etkileri de bilinmektedir.(75)

Bu çalışmanın amacı fibroblast büyüme faktörünün plazma seviyeleri ile iskemik inmenin klinik seyir ve prognozunu karşılaştırmak, ayrıca National Institute of Health Stroke (NIHS) skoru ile yeni nesil belirteç düzeylerinin tanıdaki rolünü belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

2.1.1. Tanım

Hipokrat ilk olarak M.Ö. 460-370 yıllarında sıklıkla sebebi iskemi olan ani paralizi fenomenini açıklamıştır. Wepfer vertebral ve karotid arter olarak bilinen beyni besleyen ana arterleri tanımlamış ve iskemik inme sebebinin bu damarların tıkanması olabileceğini belirtmiştir. Rudolf Virchow ilk kez majör faktör olarak tromboembolizm mekanizmasını açıklamıştır (1).

Serebrovasküler hastalık (SVH) terimi; beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemik veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi : ‘‘Hızlı gelişen ve 24 saat veya daha uzun süren ya da ölümlle sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı bulgular’’ olarak tanımlamaktadır (3). National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS), inmeyi beyne giden kan akımının herhangi bir yolla engellenmesine bağlı olarak gelişen beyin fonksiyonlarındaki ani bozukluk olarak tanımlar (4).

2.1.2 Epidemiyoloji

Akut inme, Türkiye’de ve tüm dünyada, morbidite ve mortalitenin en sık nedenleri arasındadır. Kalp ve kanserin ardından en sık üçüncü ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda 700.000’ den fazla inme vakası görülmekte olup, bunların %20’si birinci yıl içerisinde ölmektedir. İnme genel olarak ileri yaş hastalığı olarak bilinmesine rağmen hastaların 1/3’ü 65 yaşın altındadır. İnme olgularının %80’i iskemik, %20’si hemorajik kökenlidir (5).

İnme, dünya genelinde tüm sağlık harcamalarının %2-4’ünü kapsarken, gelişmiş ülkelerde ise %4’ünden fazlasını içermektedir (6). Erişkinlerde

epilepsinin en yaygın ve demansın ikinci en sık sebebi iken depresyonun da sık görülen nedenlerindendir (7).

Öldürücü olmasının yanında meydana getirdiği sakatlıklar; kişi, aile ve toplum üzerinde psikososyal problemlere yol açmaktadır. Ekonomik yönden de yük teşkil etmektedir. Serebrovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, bu nedenlerden dolayı çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir (8). İnmelerde hastalara uygun bakımın sağlanmaya başlamasında hastane öncesi acil tıp sistemi ve acil servislere önemli görevler düşmektedir. Son dönemlerde reperfüzyon tedavisinin önem kazanmasıyla, tanının hızlanması ve tedavinin erken başlaması için acil tıp sistemi içerisinde çalışanların görev ve sorumlulukları giderek artmaktadır (9).

Yaş standardizasyonunun yapıldığı çalışmalarda 55 yaş ve üzerindeki insanlardaki toplam inme insidansının %0.42-0.65 arasında olduğu bulunmuştur (Bunun %67-81'si iskemik inme, %7-20'si primer intraserebral hemoraji, %1-7'si subaraknoid hemoraji (SAK), %2-15'i sınıflanamamış tip). Yine yaş standardizasyonunun yapıldığı bir çalışmada 65 yaş üzeri kişilerde inme prevalansı %4.61-7.33 arasında bulunmuştur. Erkek ve kadın popülasyonda bu değerler farklılık göstermekte olup erkeklerde kadınlara göre inme insidansı %33, prevalansı ise %41 daha yüksek olarak bulunmuştur (10, 11).

Kadınlarda ortalama inme yaşı 72,9, erkeklerde ise ortalama inme yaşı 68.6 olarak belirlenmiştir. Bu, kadınların ilk inme ataklarını erkeklerden ortalama 4.3 yıl sonra geçirdiklerini göstermektedir (11). İnme sonrası ilk bir ay içerisinde fatalite hızı tüm inme tipleri için %23'dür (İntraserebral hemoraji için %42, SAK için %32, iskemik inme için %16) (10). Erkeklerde fatalite oranı %19.7, kadınlarda fatalite oranı %24.7 olarak tespit edilmiş olup fatalite oranı kadınlarda 1.25 kat daha fazladır (11).

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte; Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar daha yüksektir. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, Amerika

Birleşik Devletleri, Kanada ve İsviçre’de oranlar 100/100.000’ in altında olup, düşüktür (12).

2.1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi

Beyin iki serebral hemisferden ve derindeki büyük yapıları (bazal ganglion ve talamusu, kortekse çıkan ve korteksten inen beyaz madde yolları ve sıvı ile dolu ventriküler sistemi) saran serebral korteksten oluşur. Serebral korteks frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loplara ayrılır. Serebrumun orta beyin, pons ve medullayı içeren derin yapıları beyin köküne bağlanır (13).

Serebral hemisferler kan dolaşımını internal karotis arterden sağlar. Sağ arteria karotis komminis brakioyosefalik gövdeden, sol arteria karotis komminis ise arkus aortadan köken alır. Her iki arteria karotis komminis boyunda mandibula açısının hemen altında ikiye ayrılır ve beyine giden arteria karotis interna ile yüze giden arteria karotis eksterna oluşturur (Şekil 1). İnternal karotis arter petroz kemik ve kavernoöz sinüsü geçerek oftalmik arteri oluşturup dallara ayrılarak göze doğru yol alır. Anterior koroidal arter dalı orta serebral ve anterior serebral arterlere ayrıldığı yerden hemen önce internal karotis arterden köken alır. Anterior veya koroidal arter mediyal temporal loba kan sağlar. Orta serebral arter frontal, pariyetal ve temporal loplara içeren serebral hemisferlerin lateral yüzeyinin dolaşımını sağlar. Orta serebral arterin horizontal bölümünden gelen küçük dallar lentikülostriat arterler bazal ganglionun derindeki yapılarını ve internal kapsülüne kan sağlar.. Anterior serebral arter frontal, pariyetal ve temporal loplara içeren serebral hemisferlerin mediyal yüzeyine kan sağlar (13).Beyin kökünün kanını her iki tarafta subklavyen arterlerden köken alan vertebral arterler sağlar (Şekil 1). Bu arterler birleşerek baziller arteri oluştururlar (13).

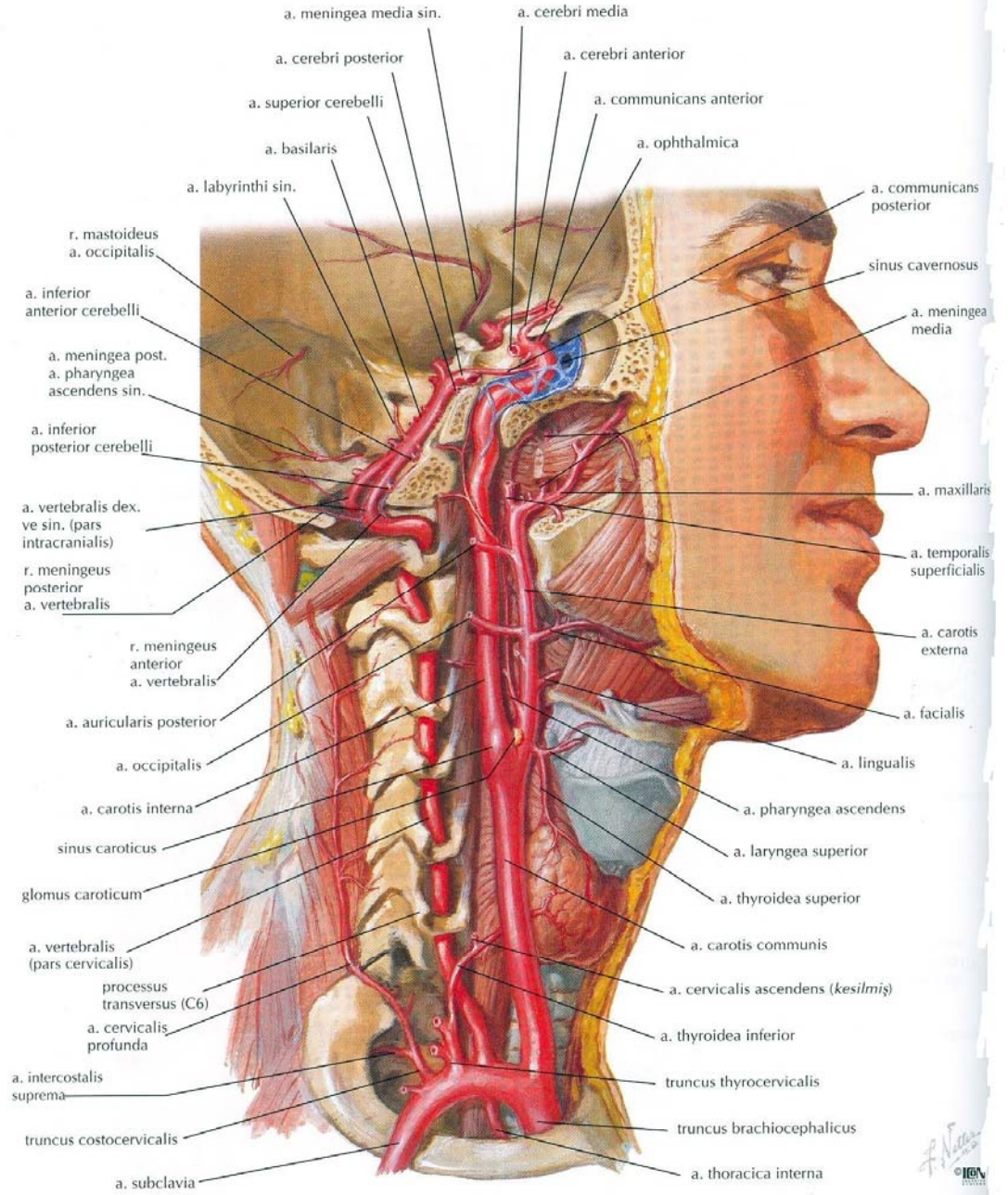
Anterior ve süperior serebellar arter baziller arterden köken alır ve baziller arterden çıkan küçük arterler beyin kökü ve serebellumun geri kalan bölümüne kan sağlar. Baziller arterin uç dalları posterior serebral arterleri oluşturur ve bu arterler talamus ile birlikte pariyetal ve temporal loplara posterior bölümlerine ve oksipital loba kan sağlar. Majör bir damar tıkanıp

zaman kollateral anastomozlardan oluşan yoğun bir ağ beyinin primer kan desteğinden yoksun alanlarını besler (13).

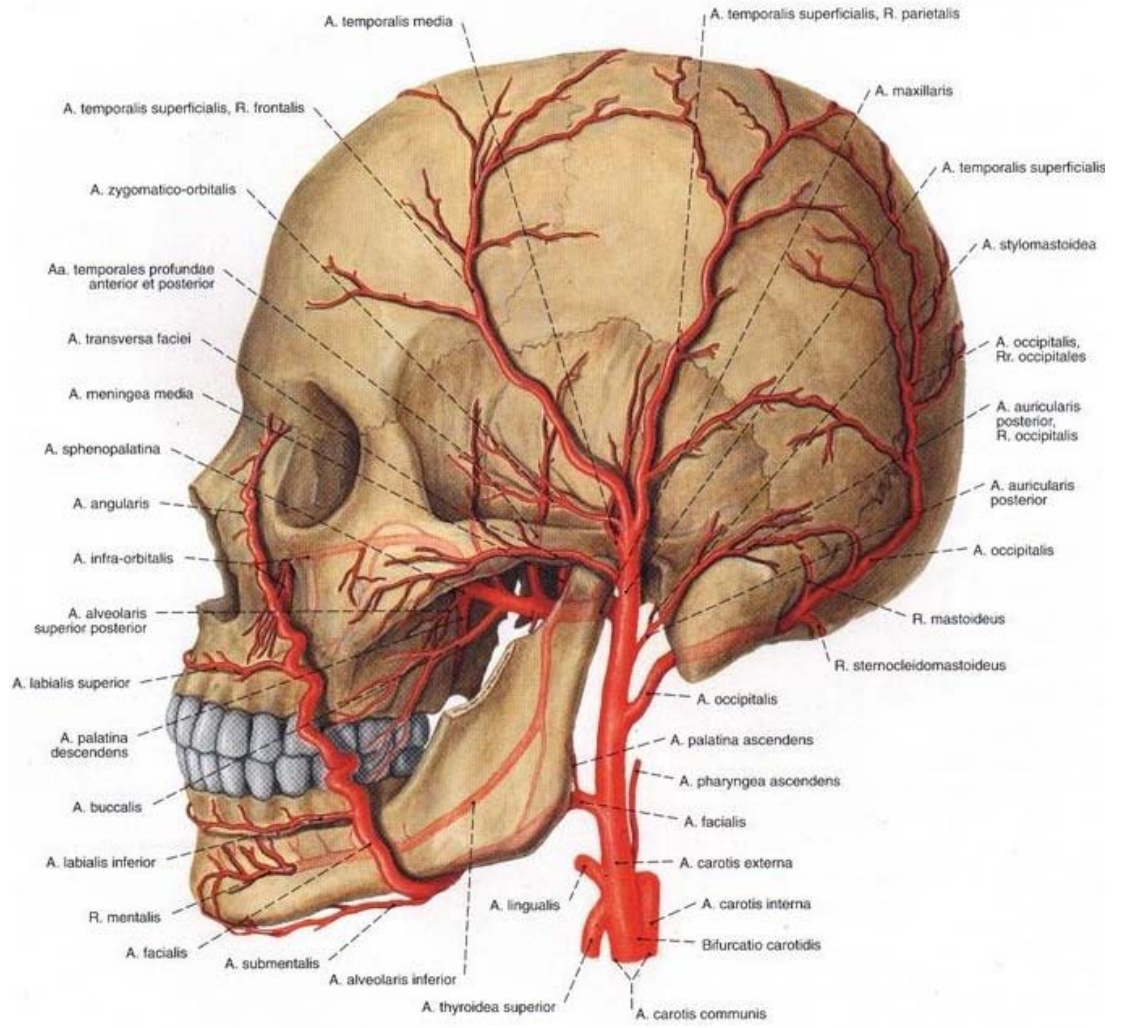
Ana kollateral kanal beyinin tabanındaki Willis halkasından oluşur (Şekil 2). İki karotis arter anterior komminis arterler boyunca birbirleriyle bağlantılar oluştururlar. Posterior serebral arterle birlikte iki karotis arter posterior komminis arterin de katılımıyla serebral ve vertebobaziller dolaşım arasında kollateral bir yol oluşur (13).

İnternal karotis arter tıkanıp zaman eksternal karotis arter ve internal karotis arter arasında kollateral kanallar da oluşabilir.

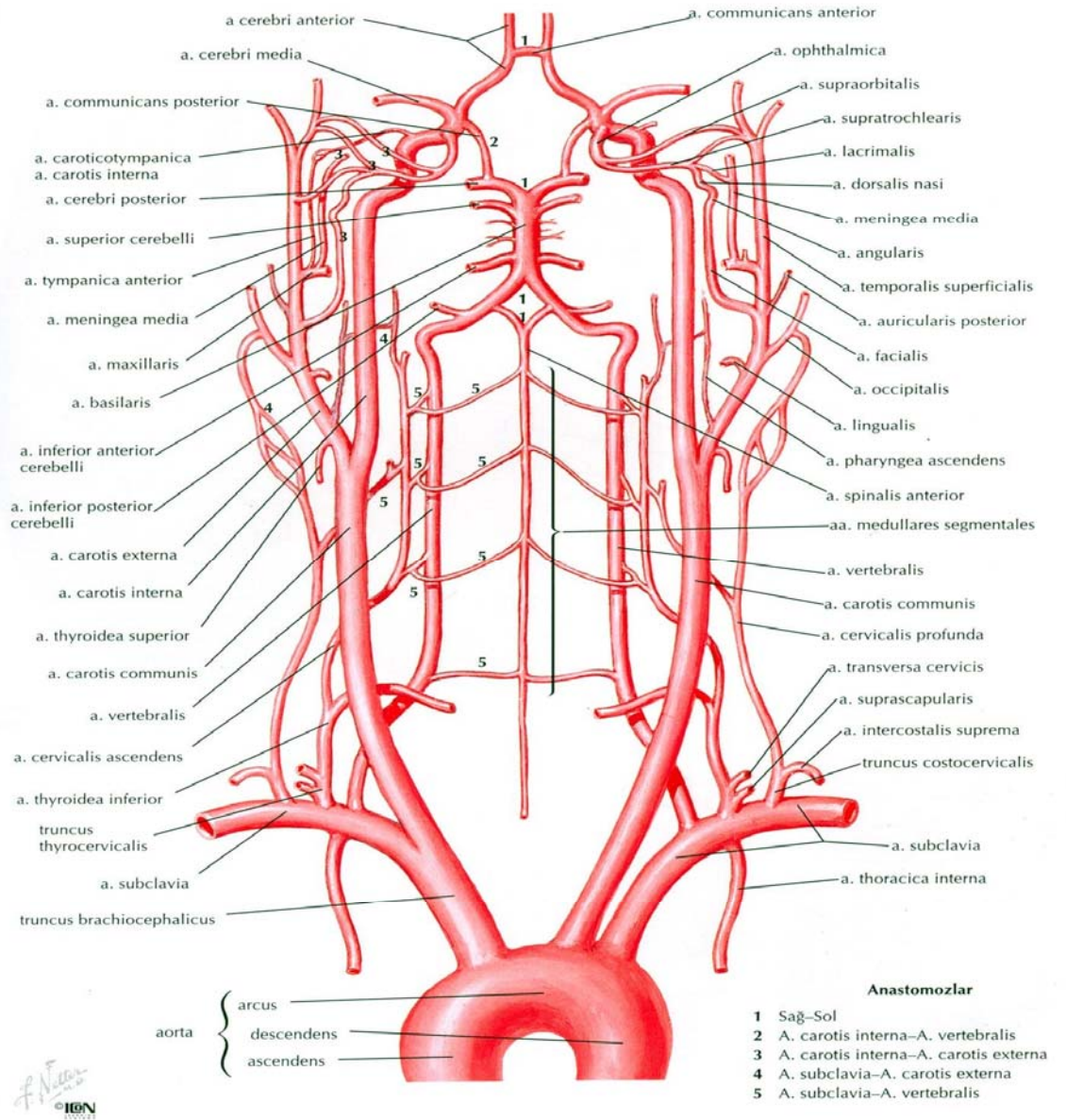
Eksternal karotis arterin supraorbital dalından gelen kan internal karotis arteri doldurmak için oftalmik arter boyunca geriye doğru akabilir ve eksternal karotis arterin meningeal dalları serebral arterlerin distal dallarıyla anastomozlar yapabilir. Beyin dolaşımında hemisferlerin orta bölümündeki orta ve anterior serebral arter alanlarının birleşim yerinde serebral arterlerin distal dallarının ortak akım alanlarında ve posterior pariyetal lopta orta ve posterior serebral arterlerin birleşim alanında boşalma havzaları oluşur. Perfüzyon basıncındaki ani düşüşlerde bu alanlarda iskemi daha kolay gerçekleşir (13).



Şekil 1. Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri



Şekil 2. A.carotis externa'nın dallanışı :yandan görünüş (%60 küçültülmüş)



Şekil 3. Beynin kanlanması

2.1.4. Risk faktörleri

İskemik inme için risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılır (14).

1-Değiştirilemeyen risk faktörleri

-Yaş

-Cinsiyet

-İrk

-Genetik faktör

2-Değiştirilebilen risk faktörleri

-Hipertansiyon

-Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı

-Kalp hastalıkları

-Dislipidemi

-Sigara

-Asemptomatik karotis stenozu

-Orak hücreli anemi

-Alkol kullanımı

-Obesite

-Beslenme alışkanlıkları

-Fiziksel inaktive

-Hiperhomosisteinemi

-İlaç kullanımı ve bağımlılığı

-Oral kontraseptif kullanımı

-Hiperkoagülabilité

-Fibrinojen

-İnflamasyon

-Enfeksiyon

-Migren

2.1.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

2.1.4.1.1. Yaş

İnme yaşlılık hastalığı olarak bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda pediatrik inme insidansının giderek arttığı tespit edilmiştir . İskemik inme ve intraserebral hemoraji riski 55 yaşından sonra takip eden her dekatta iki kat arttığı görölmektedir (15, 16).

2.1.4.1.2. Cins

İnme kadınlara kıyasla erkeklerde daha sık görölmesine rağmen kadınlarda inme daha ciddi seyretmektedir. Genç kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebelik inme insidansının artmasına neden olmaktadır (16).

2.1.4.1.3. Irk

Zencilerde, Hispanik/Latin Amerikanlılarda tüm inme tiplerinin insidansı ve mortalite oranları beyazlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak tespit edilmiştir (17).

2.1.4.1.4. Genetik faktörler

Pozitif aile hikayesi olanlarda inme oranı %30'lara kadar yükselmektedir. Aile hikayesi olanlarda inme riskinin artışı birçok faktörle ilişkili olabilir:

1-İnme risk faktörlerinin genetik olarak aktarılması.

2-Bu risk faktörlerine duyarlılığın genetik olarak aktarılması

3-Kültürel, çevresel ortamın ve hayat tarzı gibi faktörlerin paylaşılması

4-Genetik ve çevresel faktörlerin paylaşılması (18).

2.1.4.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

2.1.4.2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon inme için en önemli ve en iyi belgelenmiş ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyonun tedavisi iskemik ve hemorajik inmenin önlenmesinde en etkili stratejidir. Bir meta-analiz çalışmada antihipertansif tedavi ile inme insidansının %32 azaltılabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle inme ve diğer kardiyovasküler olaylardan korunmak için sistolik kan basıncı <140 mmHg, diyastolik kan basıncı <90 mmHg altında tutulmalıdır (19, 20).

2.1.4.2.2. Sigara

Sigara içilmesi inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve inme insidansını %50 oranında artırır. Diğer risk faktörleri düzenlendiğinde sigara içiminin iskemik inme insidansını 2 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Sigara içilmesi SAK riskini 2-4 kat arttırmaktadır (20-25).

2.1.4.2.3. Diabetes Mellitus

Diabetli hastalar ateroskleroza daha duyarlıdırlar ve hipertansiyon ve anormal kan lipid profili gibi ateroskleroz risk faktörlerine sahiptirler. Diabetli hastalar diabetik olmayan kişilere göre 2.9 kat daha yüksek inme riski taşırlar (26). Yapılan çalışmalarda diabetiklerde iskemik inme insidansı her yaş grubu için diabetik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diabetik hastalarda intraserebral hemoraji riski normal popülasyona göre kısmen artmış (atfedilen risk 1.27-1.65) olarak tespit edilmiştir (27). Ancak diabetik hastalarda SAK için benzer bir risk artışı tespit edilmemiştir (25).

2.1.4.2.4. Dislipidemi

Çalışmaların birçoğunda yüksek kolesterol seviyeleri ile iskemik inme riskinde artış tespit edilmiştir. Ancak çalışmaların çoğunluğu düşük kolesterol seviyeleri ile intraserebral hemoraji riskinde artış tespit etmişlerdir. Yine LDL seviyelerinin azlığı intraparenkimal hemoraji nedenli ölümlerde artışla ilişkili bulunmuştur (28, 29). Hiperkolesterolemi ile SAK arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmamasına da vaka kontrol çalışmaları hiperkolesteroleminin SAK riskini azalttığı tespit etmiştir (25). Çalışmalar HDL kolesterol seviyeleri ile inme arasında ters ilişki tespit etmişlerdir. Her 10mg/dL HDL kolesterol artışının inme riskinde %11-15 azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Plazma trigliserid seviyeleri ile iskemik inme riski arasında tutarlı sonuç bulunamamıştır (30, 31).

2.1.4.2.5. Atrial fibrilasyon

Atrial fibrilasyon (AF) iskemik inmede sık görülen, önemli, önlenebilir ve bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyak valvüler kalp hastalığının yokluğunda bile atrial fibrilasyon iskemik inme insidansını 4-5 kat arttırmaktadır. Atrial fibrilasyon aynı zamanda mortalitede artmaya neden olan bağımsız bir risk faktörüdür. Atrial fibrilasyon çoğu hastada inmeden önce teşhis edilse de bazı hastalarda önceki tanı olmadan inme gerçekleşebilir. Teröpatik ritim kontrolü ve kardiyoversiyon inme riskini azaltmamaktadır. Antikoagülan tedavi inme riskini önlemede yüksek, mortalite riskini azaltmada orta derece etkilidir (32-35).

2.1.4.2.6. Diğer Kardiyak Durumlar

İnme riskini azaltmak için kardiyak kaynaklı embolilerin önlenmesi önemlidir. İskemik inmelerin yaklaşık %20'si kardiyak kökenli emboli nedeniyle meydana gelmektedir. İnme riskinde artışla seyreden kardiyak durumlar atrial aritmiler (atrial fibrilasyon/flutter, hasta sinüs sendromu gibi), sol atrial tümör, primer kardiyak tümörler, vejetasyonlar, prostetik kalp kapakları, dilate kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, valvüler kalp hastalığı ve endokardittir (36,37).

İnme kardiyak katater yapılan, pacemaker implante edilen ve koroner by-pass cerrahisi geçiren hastalarda da görülebilir. Akut koroner sendromlu hastalarda inme insidansı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılıdır ve artmış inme riski taşırlar. Bunun yanında sol ventrikülde mural trombüs tespit edilmesi hastalara inme için ek risk yükler (38).

2.1.4.2.7. Asemptomik Karotis Stenozu

Önemli ölçüde karotis arter darlığı (%60-90) olan fakat nörolojik semptomu bulunmayan asemptomatik hastalarda uzun dönem iskemik inme riski artar. Bu risk özellikle ipsilateral karotis bölgesinde belirgindir. Asemptomatik hastalarda profilaktik endarterektomi inme riskini azaltmaktadır (39).

2.1.4.2.8. Orak Hücre Hastalığı

İskemik veya hemorajik inme 45 yaşına kadar orak hücre hastalığı bulunan hastaların yaklaşık dörtte birini etkiler. İnme insidansı 2-5 yaş arasında pik yapar. Bu hastalarda kronik fakat sessiz serebral enfarktlar da üst üste gelerek hastaların entelektüel performanslarını etkiler (40).

2.1.4.2.9. Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi

Postmenapozal hormon tedavisi ilk inme atağı riskini azaltmada etkisizdir. Postmenapozal hormon tedavisi vasküler hastalığı tespit edilen hastalarda tekrarlayıcı inme ve ölüm riskini azaltmada etkisizdir (41).

1.1.1.4.2.10. Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptif kullanımı ile inme riskindeki artış düşüktür. Yaşlı, sigara içen, hipertansif, diabetli, obez, hiperkolesterolemili, protrombotik mutasyonları olan kadınlarda risk artabilir (42).

2.1.4.2.11. Diyet ve Beslenme

Epidemiyolojik ve randomize çalışmalar sodyum tüketiminin azaltılmasının, potasyum tüketiminin artırılmasının inme riskini düşüreceğini tespit etmiştir. İnmeden korunma için meyve ve sebze tüketiminin artırılması da tavsiye edilmektedir. Omega 3 yağ asiti, folik asit, B vitamini tüketimi ile ilgili bilgiler tutarsızken, antioksidanlar önerilmemektedir (43).

2.1.4.2.12. Fiziksel Aktivite

İNmeden korunma için fiziksel aktivitede artış önerilmektedir (44).

2.1.4.2.13. Obezite

Vücuttaki yağ miktarının artması inme riskini arttırmaktadır. İnmede mortalite oranı vücut kitle indeksinin 25'den büyük olduğu durumlarda ilerleyici, doğrudan ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olarak artmaktadır (45).

2.1.4.2.14. Migren

Migren (özellikle aura ile birlikte olan) serebrovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. Migrenlilerde bağımlı risk iki kattır ve kadın cinsiyet, sigara içilmesi, eski preparat oral kontraseptif kullanılması birliktelikleri ile artar (46).

2.1.4.2.15. Alkol Kullanımı

Kanıtlar düşük-orta miktarda alkol alınmasının inme insidansını azalttığını düşündürmektedir. Yüksek miktarda alkol tüketimi tavsiye edilmemektedir (47).

2.1.4.2.16. İlaç kullanımı ve İlaç Bağımlılığı

Kokain, amfetamin, eroin inme riskini artırır. Bu ilaçlar akut ve ciddi biçimde kan basıncını arttırmaları, serebral vazospazma ve embolizasyona (enfektif endokardit) neden olurlar. Kan viskozitesini, platelet agregasyonunu arttıran ve intrakranial hemoraji ile sonuçlanabilen hemostatik ve hematolojik anormalliklere sebep olurlar (48).

2.1.4.2.17. Hiperkoagülabilité

İskemik inmeli geç kadınlarda daha yüksek oranda antifosfolipid antikoru bulunmuştur. Antifosfolipid antikoru her iki cinstede yaşla birlikte artar. Vaka kontrol çalışmalarının çoğunluğu diğer herediter hiperkoagülasyon durumları ile inme arasında ilişki tespit edememişlerdir (49).

2.1.4.2.18. Hiperhomosisteinomi

Hiperhomosisteinomi artmış inme riski ile ilişkilidir (50). Homosisteinin vasküler düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar hiperhomosisteineminin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek ateroskleroza hızlandırdığını öne sürmüşlerdir (51). Serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı olan hastalarda hiperhomosisteinemi prevalansı

%12-47 arasında değişmektedir (52,53). Hiperhomosisteinemi ile ilişkili aterosklerotik yatkınlığın endotel disfonksiyonu, zedelenmesi ve bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonuna bağlı olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Hiperhomosisteineminin iskemik inme ve trombotik olaylar için riski artırdığı gösterilmiştir (51, 54, 55).

2.1.5. Etiyolojik Sınıflama

İnme etiyojisine yönelik ilk dönemlerde yapılan sınıflamalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmıştır. Sonraları nöroradyoloji, kardiyojoloji, hematoloji ve biyokimya alanlarında ortaya çıkan gelişmiş teknolojik cihazların kullanımı ve bu alanlardaki bilgilerin artmasıyla sınıflamalar yeniden düzenlenmiştir. Bu sınıflamalar,

lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizması gibi özellikler kullanılarak yapılmıştır (12).

Serebrovasküler hastalıkların etyopatogeneze ve yaş gruplarına göre sınıflandırılması (56);

Arter ve venlerdeki değişiklikler ile ortaya çıkan serebral anormalliklerin nedenleri:

1- Aterosklerotik trombozis

2- Geçici iskemik atak

3- Embolizm

4- Hipertansif hemoraji

5- Rüptüre olmuş veya olmamış sakküler anevrizma veya arteriovenöz malformasyon

6- Arteritis

a- Meningovasküler sifiliz, piyojenik ve tüberküloz menenjitte sekonder arteritis, diğer nadir enfektif tipler (tifüs, şistozomiazis, malarya, mukormikozis vs.)

b- Bağ doku hastalıkları (poliarteritis nodoza, lupus eritamatozus), nekrotizan arteritis, wegner arteritisi, temporal arteritis, Takayasu hastalığı, aortanın granülatöz veya dev hücreli anjitisi

7- Serebral trombofilebitis: kulak, paranasal sinüs ile yüz enfeksiyonlarına sekonder gelişenler, menenjit ve subdural ampiyem ile birlikte olanlar, postpartum, postoperatif, kalp yetmezliği, hematolojik hastalıklar (polisitemi, orak hücreli anemi) sonucu gelişenler.

8- Hematolojik bozukluklar: antikoagülanlar ve trombolitikler, pıhtılaşma faktör bozuklukları, polisitemi, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura, trombositozis, intravasküler lenfoma vs.

9- Karotid ve baziller arterin travma ve diseksiyonları

10- Amiloid anjopati

- 11- Aortik anevrizma diseksiyonu
- 12- Arteriyografi komplikasyonları
- 13- Persistan defisitli komplike migren
- 14- Sınıflandırılmayan tipler;
 - a- Fibromusküler displazi
 - b- Karotis arter, orta serebral veya vertebrobaziller arterin fokal diseksiyonları ile birlikte
 - c- Kapalı kafa travmasında izah edilemeyen orta serebral arter infarktı ve rüptüre olmamış sakküler anevrizmanın basıları

Yaş grupları için karakteristik serebrovasküler hastalıklar:

- 1- Prenatal sirkülasyon bozukluklarına sebep olanlar
 - a. Porencefali
 - b. Hidransefali
 - c. Hipoksik-iskemik hasar
 - d. Unilateral serebral infarkt
- 2- Perinatal ve postnatal dolaşım bozuklukları
 - a. Kardiyorespiratuar yetmezlik ve jeneralize iskemi
 - b. Periventriküler infarktlar
 - c. Prematür ve infantlarda matriks hemorajileri ve iskemik odaklar
 - d. Yeni doğanın hemorajik hastalığı
- 3- İnfant ve çocukluk çağının aşağıdaki durumlar ile ilişkili vasküler hastalıkları
 - a. İskemik inmeler

- b. Konjenital kalp hastalığı ve parodoksal embolizm
- c. Moyamoya hastalığı
- d. Bakteriyel endokardit, romatizmal ateş, lupus eritamatozis
- e. Orak hücreli anemi
- f. Mitokondriyal hastalıklar (MELAS)
- g. Homosistinüri ve Fabry's anjokeratozis

4- Adolesan ve erişkin yaşam: vasküler oklüzyon ve hemoraji ile birlikte

- a. Hamilelik ve lohusalık
- b. Östrojen ile ilişkili inme
- c. Migren
- d. Vasküler malformasyonla
- e. Prematüre aterosklerozis
- f. Arteritisler
- g. Valvüler kalp hastalığı
- h. Orak hücreli anemi
- i. Antifosfolipit arteriopati, plazma protein-C yetmezliği
- j. Moyamoya, Takayasu hastalığı
- k. Arteriyel diseksiyonlar
- l. Amiloid anjiyopati

5- Orta yaş

- a. Aterosklerotik trombotik tıkaçıcı hastalık
- b. Embolik tıkaçıcı hastalık
- c. Laküner infarktlar
- d. Beyin hemorajisi
- e. Vasküler demans
- f. Binswanger hastalığı
- g. Amiloid anjiyopati

- 6- İleri erişkin dönem
- a. Aterosklerotik trombotik tıkaçıcı hastalık
 - b. Embolik tıkaçıcı hastalık
 - c. Laküner infarktlar
 - d. Beyin hemorajisi
 - e. Vasküler demans
 - f. Binswanger hastalığı
 - g. Amiloid anjiyopati

2.1.6. Etyopatogenez

Kan akımı bozulan damar ve bunun beslediği beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla serebral infarktlar kendini gösterirler. Temel nörolojik bulgular değerlendirilerek infarkt yerini ve genişliğini yansıtan infarkt subtiplerinin belirlenmesi ve dolayısı ile prognoz tahmin edilmesi mümkün olabilmektedir. İkincil korunma açısından da etyopatolojik sınıflandırma önemlidir (12, 54).

Bamford ve arkadaşları tarafından 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutan bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inmeler (57);

1. Total anterior dolaşım infarktları: Akut gelişen hemiparezi veya hemipleji (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yüksek serebral işlev bozuklukları (disfazi, diskalkuli, görsel ve uzaysal defisitler) ve homonim hemianopsi görsel alan defektleri gibi bulguların bir arada olduğu bir tabloyu ifade eder. Böylesine geniş bir infarkt a.serebri media'nın proksimal oklüzyonu ya da a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişir.

2. Parsiyel anterior dolaşım infarktları: Erken dönem prognoz görece iyi olup rekürrens oranı yüksektir. Daha sınırlı bir tablodur. Afazi, diskalkuli gibi yüksek serebral fonksiyon bozukluğu, bir kola veya yüz ve ele sınırlı motor veya duysal defisit ve homonim görme alanı defektlerinin olduğu bir klinik tabloyu ifade eder. Bu

tablodan genellikle a. serebri media dallarından biri, nadiren anterior serebral arter tıkanması sorumludur.

3. Posterior dolaşım infarktları: Vertebrobaziller arteriel sistemin beslediği oksipital loblar, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar. İpsilateral kranial sinir paralizi ve kontralateral motor ve/veya duyuşal defisit, bilateral motor ve/veya duyuşal defisit, konjuge göz hareket bozukluğu, uzun traktus bulgusu olmaksızın serebellar bozukluk ve izole homonim görme alanı defektleri şeklinde klinik tablolar ile vertebrobaziller sistemi oluşturan arterlerin oklüzyonuna işaret ederler.

4. Laküner infarktlar: Penetran arterlerden birinin tıkanıklığına bağı gelişen küçük, derin infarktlardır. Kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duyuşal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini ya da en azından ikisini içeren durumlardır. Pür motor inme, pür sensorial inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri beceriksiz el sendromu şeklinde kendini gösterebilir.

İskemik inmeler trombotik, embolik ve hemodinamik mekanizmalar sonucu gelişir. İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi klinikte çoğunlukla pratik değildir. Bunun yerine iskemik inmeleri değişik yaklaşım-tedavi gerektiren etyolojik subtiplere ayırarak sınıflamak klinik pratikte daha yararlıdır.

İskemik inme alt tipini belirlemek için günümüzde yaygın olarak kullanılan sınıflamalardan biri, TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır. Araştırmacılar tarafından, iskemik inme tipini ayırmak için geliştirilen bu sistem, başlıca etyolojiye dayanmaktadır. Klinik özellikler ve yardımcı inceleme bulguları, hastanın hangi gruba gireceğini belirler (12, 54, 58, 59).

2.1.6.1. TOAST Sınıflaması

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu

4. Diğer belirlenen nedenler

5. Sebebi belirlenemeyenler

2.1.6.1.1. Geniş Arter Ateroskerozu

Tüm iskemik inmelerin %50'sinden sorumludur. Özellikle ekstrakraniyal, daha az olarak da intrakraniyal damarlar ve bunların kesişme bölgelerinde, yıllar içinde gelişen aterosklerozun bozulması ile ortaya çıkan trombozlardan kaynaklanırlar (60).

2.1.6.1.2. Kardiyembolizm

Tüm inmelerin %20'sini oluşturur. Kalpten kaynaklanan embolilerdir. Kardiyembolik inmeler genellikle ağır ve tekrarlama eğilimindedir. Non valvüler AF, kardiyembolik inmelerin %45'inden sorumlu tutulurken, %15'lik kısmından ise akut miyokard infarktüsü sorumludur (60, 61).

2.1.6.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar)

Küçük damar oklüzyonu olarak da isimlendirilebilir. Tüm inme tiplerinin %25'ini oluştururlar ve genellikle hipertansiyon veya diabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkarlar (60). Nöroradyolojik olarak 1,5 cm.den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir. Laküner infarktlar asemptomatik olabilir. Bununla birlikte kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan pür motor inme, pür sensoriyal inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu gibi klasik laküner sendromlara da yol açabilirler (60, 61).

2.1.6.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler

Santral sinir sistemi'nin primer ve sekonder vaskülitleri, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte görülen otozomal dominant serebral arteriyopati, serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar

hastalıkları, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin %5'inden daha azını oluştururlar (60).

2.1.6.1.5. Sebebi Belirlenemeyenler

Yeterince incelenemeyen veya ayrıntılı tetkiklere rağmen nedeni saptanamayan; ayrıca iki ya da daha fazla olası nedeni içinde bulunduran inmeler bu grupta yer alır (12).

2.1.7. Fizyopatoloji

İnme fizyopatolojisinde, hücre ve doku hasarın oluşmasında serbest radikallerin önemli bir katkısı vardır. Beyinde iskemik veya hemorajik hasar oluştuğunda serbest radikallerde artış meydana gelirken, biriken serbest radikalleri uzaklaştıran fizyolojik sistemde ise çeşitli bozukluk görülür. Serbest radikallerde meydana gelen bu artış DNA, lipid ve proteinler gibi hücrenel bileşenlere zarar verir (62).

Normal şartlarda beyindeki kan akımını birkaç durum etkilemektedir. Beyin kaidesindeki serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve kanın vizkozitesi ve intrakranial damar çaplarının durumuna göre oluşan serebrovasküler rezistans durumudur. Serebral perfüzyon basıncı, kanın serebral sirkülasyona yollanmasını sağlayan arteriyel basınç ile venöz basınç farkıdır (63). Serebral damarlar değişen fizyolojik şartlara göre çaplarını değiştirebilme özelliğine sahiptir ve buna otoregülasyon denir. Otoregülasyon sistemi iki şekilde çalışır. Birincisi serebral damarlar ve dokulardaki karbondioksit ve oksijen basınçları ile pH değişimlerine göre oluşan otoregülasyon (kemoregülasyon) mekanizmasıdır. İkincisi ise sistemik kan basıncı değişimlerine göre oluşan otoregülasyon mekanizmasıdır. Yaş ilerledikçe otoregülasyon mekanizmalarının etkisi azalır (63).

Serebral iskemi ve infarktüs, beyin kan akımının azalması veya kesilmesi ile oluşur. Beyine dakikada 750 ml kan gitmektedir ve bu kanın 500 ml'sini karotid arterler, 250 ml'sini ise vertebrobaziler sistem sağlamaktadır (64, 65). Yüz gram beyin dokusu bir dakikada ortalama 50-55 ml kan almaktadır ve Bu kan miktarları, fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde fazlalaşmaktadır. Bu değer 30 ml'ye indiği durumlarda bile, serebral otheregölasyon mekanizmalarının devreye girmesiyle herhangi bir iskemik semptom oluşmaz. Kan miktarının 20-30 ml'ye düşmesi geçici iskemik ataklara sebep olurken, 20 ml altına düşmesi ise kalıcı iskemi dediğimiz infarkt ile sonuçlanır (58, 66). Serebral kan akımı (SKA) 4-10 dakika süreyle tamamen kesildiğinde beyin dokusunun ölümü gerçekleşir (64). Beyin enerji depolayamadığından, fonksiyonel yapısal bütünlüğünü devam ettirmek için, sürekli ve yeterli miktarda glukoz ve oksijen içeren kan akımına ihtiyaç duyar (58).

Akut serebral iskemi, serebral kan damarlarının genellikle trombus ve emboli ile oklüzyonu sonucu başlar. Rudolph Virchow trombozun; damar duvarında, kan akım paterninde ve kanın içeriğindeki değişikliklerden kaynaklandığını ileri sürmektedir. Endoteldeki bozuklukların en sık nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik plakların başlangıcı, ilerlemesi ve olgunlaşması hakkında bilgiler olmasına karşılık, uyuyan aterosklerotik plağı neyin tetikleyip semptomatik hale getirdiği açık değildir (58).

Serebral iskemi, Serebral kan akımındaki dikkat çekici azalma sonucunda oluşmaktadır. Serebral kan akımında azalma kardiyak arrest, sinir dokularının kanlanmasını sağlayan serebral oklüzyonu veya uzamış hipotansiyon atakları sonrası görülebilmektedir. Serebral kan akımındaki ağır veya uzamış azalmalar, oksijen ve glukozun taşınmasını bozarak toksik maddelerin yapımına neden olur. Sinir hücreleri alternatif enerji kaynaklarını depolayamadıklarından bu hemodinamik değişiklikler ATP gibi metabolitlerin azalmasına neden olur. Bu durum metabolik stres, enerji açığı, iyonik dengesizlik ve iskemik hasara neden olur. Ağır iskemi altındaki hücreler dakikalar içinde ölebilirler. Reperfüzyon ne kadar çabuk olursa metabolik bozukluk ve iyon dengesizliği o kadar çabuk düzelebilir ve hücre canlılığı devam eder (67).

Bir beyin damarında tıkanma sonrası beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelmektedir. Beyin kan akımının 30 saniye süre ile kesintiye

uğraması durumunda beyin metabolizmasında değişimler oluşmaya başlar, yaklaşık bir dakika sonra nöronal fonksiyonlar durur. Beş dakika sonra ise anoksi, serebral infarkt ile sonuçlanacak olaylar zinciri başlar. İlk 24 saat içerisinde beyinde şişme, yumuşama ve akut nöronal nekroz oluşmaya başlar. Beyindeki su miktarı enerji yetersizliği ve ATP kaybı nedeniyle hızla yükselir ve ekstraselüler sıvıda azalma meydana gelir. Bu sitotoksik ödemdir. Sitotoksik ödem inmeyi takip eden 24-72. saatler arasında gelişmektedir. Bu saatler beyin herniasyon riskinin en yüksek olduğu zamanlardır. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay yerine gelir ve kan-beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi gelişir. Bu vazojenik bir ödem olup ilk beş günde maksimuma ulaşır (55, 58). 3-5. günlerde beyaz cevherde reaktif aksonal şişme görülür. 5-7. günlerde nekroz alanı çevresinde makrofajlar görülmeye başlar ve 2-3. haftada infarkt alanında fagositozla görevli lipid yüklü makrofajlar ile gemistositik astrositler yer alır. 3 ay sonra ise nekrotik doku artıkları ile fibriler astrositlerin çevrelediği kistik kavite, infarkt alanının yerini alır (55, 58). Serebral kan akımı 100 gram beyin dokusu için 30-35 ml düzeyine geldiğinde ekstrasellüler hidrojen iyon konsantrasyonunda artma olur (12). Membran yetmezliği için eşik kan akımı değeri 100 gram beyin dokusu için 8 ml'dir. Bu eşik değerde ATP belirgin azalır. Hücre içinde kalsiyum, hücre dışında ise potasyum artışı olur ve hücre sel asidoz gelişir. Böylece serebral nekrozun histopatolojik bulguları geri dönüşümsüz olarak yerleşmektedir (55).

Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölgesi dakikalar içinde irreversible olarak hasara uğrar. Bu bölgenin çevresinde kollateral damarlar tarafından kan akımı sağlanan ama fonksiyonel olarak iş görmeyen, fakat hala canlılığını ve biyokimyasal bütünlüklerini devam ettiren hücrelerin bulunduğu bölge 'penumbra' olarak adlandırılır (68). Penumbra anatomik bir alan olmayıp iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak infarktüse doğru ilerlerken dinamik sürecin yaşandığı bir bölgedir. Eğer reperfüzyon zamanında sağlanırsa bu bölge kurtulabilir (68).

Serebral iskemik dokuda oluşan biyokimyasal kaskadın birçok kademeleri vardır. Yapılan çalışmalarda nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu bildirilmiştir. Bu fazlarda rol oynayan majör mediatörler; intrasellüler sitozolik

kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidoz durumunun ortaya çıkışıdır (58, 63).

Nöron ölümüne neden olan fazlar;

1. Eksitoksisite (dakikalar içinde)
2. Periinfarkt depolarizasyonu (dakikalar, saatler içinde)
3. İnflamasyon (saatler, günler içinde)
4. Apoptoz, nekroz (günler içinde)

Bu fazlarda rol oynayan majör mediyatörler intrasellüler sitozolik kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidozdur.

2.1.8. TEDAVİ

2.1.8.1. İskemik İnmede Akut Tedavi

Akut iskemik inmede, hasar gören beyin dokusunu en aza indirmek, iskemik olayın tekrarını önlemek ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak için dört değişik yaklaşım yolu mevcuttur.

- a. Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek,
- b. Arteryel rekanalizasyonu sağlamak,
- c. Hücresel ve metabolik durumu korumak için sitoprotektif stratejiler,
- d. Serebral iskemiyle ilişkili olarak oluşan inflamatuvar süreci inhibe etmek.

Bu hedeflerin sağlanabilmesi için akut dönemde hasta için en uygun tedavi seçenekleri oluşturulur ve komplikasyonların önüne geçilir. Akut tedavide trombolitik tedavi, antiagregan tedavi ve antikoagülan tedavi verilir (35).

2.1.8.2 Akut İskemik İnmede Acil Destek Tedavisi

Hastalara uygulanacak destek tedavileri şu şekildedir:

- a. Aritmi öyküsü, kalp hastalığı öyküsü veya stabil olmayan kan basıncı varsa inmeyi takiben ilk 48 saatte hastalara kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır.

- b.Oksijenizasyon pulse oksimetre ile takip edilmelidir.
- c.Hipoksi durumunda oksijenizasyon önerilmektedir.
- d.Hipotansiyon durumunda IV mayi tedavisiyle desteklenmelidir.
- e.Hiperglisemi önlenmeli ve kan şekeri takibe alınmalıdır.
- f.Hipoglisemi varsa % 10–20 glukoz infüzyonu ile düzeltilmelidir.
- g.Vücut ısısı 37,5 derecenin altında tutulmalıdır.
- h.Enfeksiyon tedavi edilmeli ve sıvı -elektrolit dengesi takip edilmelidir.
- i.Beyin ödemi hiperozmolar ajanlar ile tedavi edilmelidir.

Akut dönemde kan basıncını düşürmeye yönelik tedaviler tartışmalıdır. Araştırmalar akut inmeden sonra kan basıncının arttığını, 24 –48 saat sonra düşme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Akut inmeden sonra kan basıncı çok yükselmedikçe düşürülmemelidir. Kan basıncı 220/120 mm Hg'nin üzerinde ise tedavi edilmelidir (36).

2.2. İskemik İnmede Nörolojik Hasarlanmanın Gösterilmesinde Yeni Nesil Biyokimyasal Parametreler

2.2.1 Fibroblast Büyüme Faktörleri

Fibroblast büyüme faktörleri polipeptit yapıli büyüme faktörlerinin büyük bir ailesini oluşturmaktadır (76). 23 çeşit fibroblast büyüme faktörü (FBF) tanımlanmıştır ancak bunların tamamı tüm omurgalı canlılarda bulunmaz. Örneğin insanlarda FBF- 15, sıçanlarda ise FBF-19 bulunmaz (77,78). En çok bilinen FBF'ler asidik FBF ve bazik FBF'dir. Asidik FBF'nin izoelektrik noktası 4,5- 6 iken, bazik FGF'nin izoelektrik noktası 9,6- 9,8'dir.(79) Asidik FBF; aFBF veya FBF-1, bazik FBF ise; bFGF veya FBF-2 olarak ifade edilebilir (80).

FBF'ler hücre içerisinde çekirdekte ve stoplazmada bulunurlar. Hücrenin ölümü veya hasara uğraması durumunda dışarı salınırlar.(81) Parakrin veya otokrin mekanizmayla almaçlara bağlanarak etki gösterirler (82). Dışarı salınan FBF molekülleri heparan sülfat proteoglikanlara (HSPG) bağlanarak korunur ve hücreler arası sıvıda FBF-HSPG olarak saklanırlar (83). FBF'ler hücre yüzeyinde bulunan tirozin kinaz almaçlarına bağlanarak

etkilerini gösterirler. FBF'lere cevap veren tüm hücre tipleri özgün FBF hücre yüzey almaçları (FBFA) taşırlar. Dört tip FBFA (FBFA1- FBFA4) bulunmaktadır. FBF'nin almaçlara bağlanmasında heparin veya heparan sülfat proteoglikanların kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır. Aynı HSPG birden fazla FBF'ye bağlanabilmektedir (84,85).

2.2.1.1 Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü

bFGF ilk kez sığır hipofizinden elde edilmiştir.(86) Dört nanometre çapında, hidrofobik dizilerin iç kısmında, yüklü dizilerin ise yüzeyde yer aldığı 146 aminoasitlik bir polipeptit zincirden oluşur (87). Uçlarda amino ve karboksil terminali, ortada ise merkezi kısım yer alır. bFGF yapısında β -yaprakları olarak isimlendirilen şerit şeklinde 12 adet aminoasit dizisi bulundurulur. Birinci ile ikinci β -yaprakları ve 10 ile 11. β -yaprakları arasında heparin bağlanma bölgeleri bulunur (76).

bFGF ilk olarak fibroblastlarda hücre bölünmesini uyarıcı bir faktör olarak tanımlanmıştır. Ancak sonraki yıllarda çok sayıda hücrenin, dokunun ve organın büyümesinde, yenilenmesinde ve işlevlerini yerine getirmesinde önemli bir faktör olduğu anlaşılmıştır. bFGF sinir hücrelerinin yaşamlarını sürdürmelerini sağlar, yeni damar yapımını, mezodermal şekillenmeyi, hücre bölünmesini, hücre göçünü uyarır, yara iyileşmesini hızlandırır (88). Kısacası bFGF'nin yaşamın devamını sağlayan önemli etkileri vardır. bFGF'nin yokluğu olgunlaşmış normal hücrelerin apoptozisi ile sonuçlanırken, bFGF verilmesi apoptotik uyarılara karşı hücrenin yaşamını sürdürmesini sağlar bFGF'nin farklı hücre, doku ve organlar üzerine olan etkileri tablo 2 ve 3 de verilmiştir (79).

Tablo 2: bFGF'nin normal hücrelerde yaşamın devamını sağlayan ve apoptozisi önleyen etkileri (79).

Hücre/ doku/ organ	bFGF'nin etkisi	Açıklama
Damar endotel hücreleri	Koruyucu	Apoptozise karşı koruyucu
Damar düz kas hücreleri	Koruyucu	bFGF yokluğu apoptozis ile
Kalp miyosit hücreleri	Lipopolisakkaritlere	Lipopolisakaritler iNOS üzerinden
Fibroblast	Koruyucu	Bcl-2 artışı üzerinden etki
Hipokampusta bulunan nöronlar	Glutamatla ilişkili hücre ölümüne karşı	
Oligodendrosit	Koruyucu	
Yenidoğan schwan	Koruyucu	cAMP tarafından apoptozisin
Astrositler	Koruyucu	
Retina epitel hücreleri	Koruyucu	Endojen FBF-1'i arttırarak etkili
Karotid cisimciği kromaffin hücreleri (perinatal dönemdeki sıçanlarda)	Koruyucu	bFGF ile birlikte ve düşük oksijen yoğunluğu bu hücrelerin yaşamlarını sürdürmelerini sağlar
Astrosit öncül hücreleri	Koruyucu	
Oligodendroglia öncül	Koruyucu	Apoptozisi önler
Lensin epitelyum hücreleri	Koruyucu	Apoptozisi önler
Gonad hücreleri	Koruyucu	
Midenin enterokromaffin	Koruyucu	
Overin granüloza hücreleri	Kendiliğinden başlayan	Tirozin kinaza bağlı bir

Tablo3:bFGF'nin hücreçoğalması ve hücre dönüşümü üzerine olan etkileri (79)

Hücre/ doku/	bFGF'nin etkileri	Açıklama
İç kulağın duysal epitel hücreleri	Hücre çoğalması ve farklılaşması üzerine farklı etkiler	bFGF hücre çoğalmasını baskımlarken öncül hücrelerin olgun hücrelere dönüşümünü uyarır
Osteoblastlar	Hücre çoğalması ve farklılaşması üzerine farklı etkiler	Farklılaşmış hücrelerde apoptozisi artırırken, immatür hücrelerde çoğalmayı uyarır
Nöral retina (gelişim döneminde)	Apoptozisi artırır	Nöral retinanın gelişim aşamasında potansiyel ölümcül etkileri var (civciv embriyosunda)
Miyofibroblast (damak gelişimi sırasında)	Apoptozisi artırır	bFGF damakta skar oluşumu sırasında apoptozisi artırır
Podositler	Hasarı artırır	Glomeruloskleroza ve protein
Gelişen kalp (fare embriyosu)	Apoptozisi baskılar	bFGF ventrikül myokardında ve endokardiyal yastıkta apoptozisi baskılar
Parmaklar arası hücreler (embriyo)	Koruyucu	Parmaklar arası bölgeye bFGF verilmesi ile bu alanda hücre ölümü ve doku hasarlanması yavaşlar
Kortekste bulunan nöronlar (sıçan embriyosu)	Koruyucu	Apoptozisi önler
Sempatik nöronlar	Koruyucu	Nörotrofinlere karşı duyarlılığın

2.2.1.2 Merkezi Sinir Sisteminde Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü 'nün Etkileri

Merkezi sinir sisteminde (MSS) en yaygın olarak bulunan fibroblast büyüme faktörlerinden biri bFGF'dir (89). Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde MSS de FBF-2 yaygın olarak bulunmaktadır (90). bFGF'nin ulak RNA'sı korteks, hipokampus, striatum, talamus, sustantia nigra, olfaktör bulbus, pons, medulla oblongata, motor ve duysal çekirdekler, hipofiz bezinin ön ve arka bölümlerinde saptanmıştır(91-96). bFGF yalnız nöronlarda değil glial hücrelerde de bulunmaktadır (97). Doğum sonrası birinci ve dördüncü günlerde piramidal nöronlarda, doğum sonrası dördüncü günde ise astrositlerde bFGF varlığı gösterilmiştir (94). bFGF diğer FBF'ler gibi özgün FBFA'lara bağlanarak etki gösterir (134). Erişkin merkezi sinir sisteminde FBFA-1, bFBF ve FBFA-3 diensefalon ve telensefalonda yüksek miktarda bulunurken diğer alanlarda daha düşük düzeyde bulunur. bFBF hipokampusta yaygın olarak bulunan FBFA-1'e yüksek çekimle bağlanır (98) .

MSS'de bFGF'nin hücrelerin çoğalmasında, büyümelerinde, yaşamlarını sürdürmelerinde, farklılaşmalarında önemli işlevleri bulunmaktadır (78-99). bFGF embriyonal dönemde farklı zamanlarda farklı etkiler gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada 15.5 günlük sıçan embriyosunun beynine ventrikül içi bFGF verildiğinde nöronların, 20.5 günlük sıçan embriyosuna verildiğinde ise glial hücrelerin çoğaldığı gösterilmiştir (100). Doğum sonrası dönemde de dışarıdan bFGF verilmesinin nöron yapımını arttırdığı gösterilmiştir (101). Deri altından verilen bFGF'nin hipokampusta nöron çoğalmasını uyardığı saptanmıştır (102). Yenidoğan sıçanlara anti bFGF uygulayarak iç kaynaklı bFGF'nin baskılandığı bir araştırmada hipokampusta nöron çoğalmasının %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Erişkin hipokampusundaki nöronal kök hücrelerin çoğalması için de bFGF'nin gerekli olduğu gösterilmiştir. bFGF embriyonal dönemde ve doğum sonrası erken dönemde daha çok nöronların, erişkin dönemde ise glial hücrelerin çoğalmasını uyarmaktadır. Ayrıca bFGF nöronları serbest radikallere, nitrik okside, hipoglisemiye, uyarıcı aminoasitlere, hipoksiye ve iskemiye karşı da korur. MSS

yaralanmaları sonrasında onarım sürecinde bFGF önemli rol oynar.

2.2.1.3 Hipoksi ve İskemiye Bağlı Oluşan Beyin Hasarında Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü 'nin Etkileri

Beynin diğer bölgelerindeki nöronlara göre hipokampusta yer alan nöronlar iskemik zedelenmeye karşı daha hassastırlar (103). Hipokampusta yaşanan iskemi hızlı bir şekilde nöronların ölümüne yol açar ve bu bFGF gibi bir takım nöron koruyucu büyüme faktörleriyle önlenebilir (78).

Wei ve arkadaşları sıçanlarda orta beyin arterini bağladıklarında iç kaynaklı bFGF yapımının arttığını göstermişlerdir (104). Bu da iskemi sonrasında bFGF'nin nöron koruyucu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Bir araştırmada 18 günlük sıçan embriyolarının korteksinden alınan nöronlar kültür ortamına konmuş ve bu hücreler hipoksiye maruz bırakıldıklarında bFGF yapımının iki buçuk kat arttığı bulunmuştur. Ayrıca dışarıdan bFGF verilmesi ile hipoksiye bağlı nöron ölümünün azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle bFGF'nin hipoksik stres durumunda nöronları koruyucu bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (105).

Jin-qiao ve arkadaşları iskemik beyin hasarı oluşturdukları sıçanlara bFGF verdiklerinde beyinde hücre çoğalmasının ve farklılaşmasının arttığını göstermişlerdir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniğine Şubat 2012–Ekim 2012 tarihleri arasında başvuran, anamnez, fizik ve nörolojik muayeneleri ayrıntılı olarak yapılan, nöroradyolojik inceleme ile iskemik inme tanısı olaydan sonra 24 saat içinde kesinleştirilen, yatışı yapılarak takip ve tedavisi yapılan

96 hasta (38 Kadın, 58 Erkek) prospektif olarak değerlendirildi. Kronik nörolojik hastalık, kafa travması, üremi, karaciğer sirozu, kanser, kronik akciğer ve karaciğer hastalığını içeren sistemik hastalıklar öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Benzer yaş ve cinsiyette (32 Kadın, 16 Erkek) vasküler risk faktörleri olmayan 48 sağlıklı gönüllü kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmamız için lokal etik kurulu onayı alındı. Nöroloji bölümünde detaylı vasküler risk faktörlerinin öyküsü, kullanılan ilaç öyküsü, ayrıntılı nörolojik muayene, Glasgow koma skalası (GKS) ,NIHSS skoru ve kan basıncı kaydedildi.

Hastalarımıza ilk nörolojik değerlendirmeyi yapmak için uygulanan NIHSS skorunda; bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıt, emirlere yanıtılık, ekstraoküler hareketler, görme alanı, fasiyal paralizisi, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremitte ataksisi, duyu, afazi, dizartri ve ihmalin derecesi puanlandırıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan inme başlangıcından itibaren 24 saat içinde bFGF düzeyi ölçümü için, antekubital venden jelli tüplere 10 ml kan örneği alındı. Örnekler 20-30 dk. pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 8000-10000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her hasta için ayrı eppendorf tüpe konulduktan sonra çalışma gününe kadar -50°C'de muhafaza edildi. Analizin yapılacağı gün dondurulmuş serum örneklerinin oda ısısında çözünmesi sağlandı. ELİSA yöntemiyle serumda bFGF (Human bFGF, Ray Biotech, GA, USA) ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 PC programı kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılması One Way ANOVA (Bonferroni) Testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi (ve/veya Fisher's exact test), korelasyon analizlerinde Spearman's rho testi kullanıldı. Sonuçlar Ortalama±SD olarak verildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji servisine başvuran 96 iskemik inme hastalığı teşhisi konulmuş hasta alınmıştır.

İnme grubunda 58 (% 60,4) erkek, 38 (% 39,6) kadın, toplam 96 hasta alındı. Yaş ortalaması 69,7 (Min:47- Max:83) bulundu..

Kontrol grubunda 16 (% 33,3) erkek, 32 (% 66,7) kadın toplam 48 kişi alınmış olup, yaş ortalaması 66,5 olarak (Min:45 Max:78) bulundu.

Hasta ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı özellikler Tablo 6' da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hasta ve sağlıklı gruplarının tanımlayıcı özellikleri

	HASTA	SAĞLIKLI	p
Yaş (yıl)	69,7±12,6	66,5±11,6	=0,24
WBC (1000x)	8,6±3,3	6,5±1,7	<0,0001
Hct (%)	41,1±4,4	40,3±4,2	=0,67
Hs-CRP (mg/dl)	43,0±9,5	5,1±3,5	<0,0001
Hb	13,6±1,5	13,5± 1,3	=0,12
MCV	86±9	89±9	=0,15
BFGF (pg/ml)	6,6±8,8 (0.0 – 6765)*	4,6±4,9 (0.0 – 1674)*	=0,005
NIHSS Scale	6,3±6,3	0,0±0,0	<0,0001
LDL	110,9±29,3	133,2±34,5	=0,001

*(min-max)

İskemik inme ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0,24).

İskemik inme ve sağlıklı kontrol grubunun WBC ortalaması arasında istatistiksel farklılık gözlendi. (p<0,0001)

İskemik inme ve sağlıklı kontrol grubunun Hct ortalaması arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. (p=0,309)

İskemik inme ve sağlıklı kontrol grubunun Hb ortalaması arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. (p=0,12)

İskemik inme ve sağlıklı kontrol grubunun PLT ortalaması arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. (p=0,497)

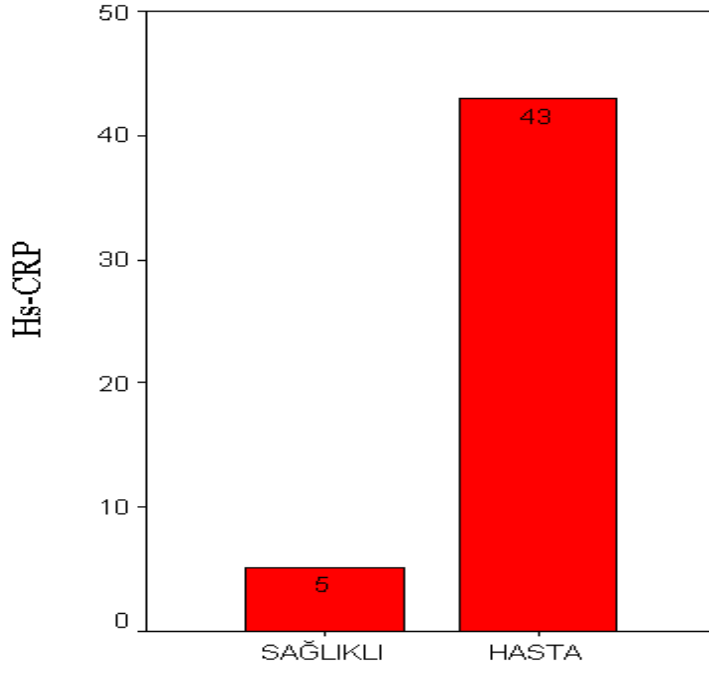
İskemik inme grubunda erkekler %58,6 ,sağlıklı kontrol grubunda %48,6 idi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu cinsiyet bakımından normal dağılıyordu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,341). (Tablo 7)

Tablo 7. Grupların cinsiyete göre dağılımı

	Hasta (n)	Sağlıklı (n)
Erkek	58	16
Kadın	38	32

İskemik inmeli hastalarda serum bFGF düzeyi ile NIHSS skoru arasında korelasyon bulunmadı (p>0.05).

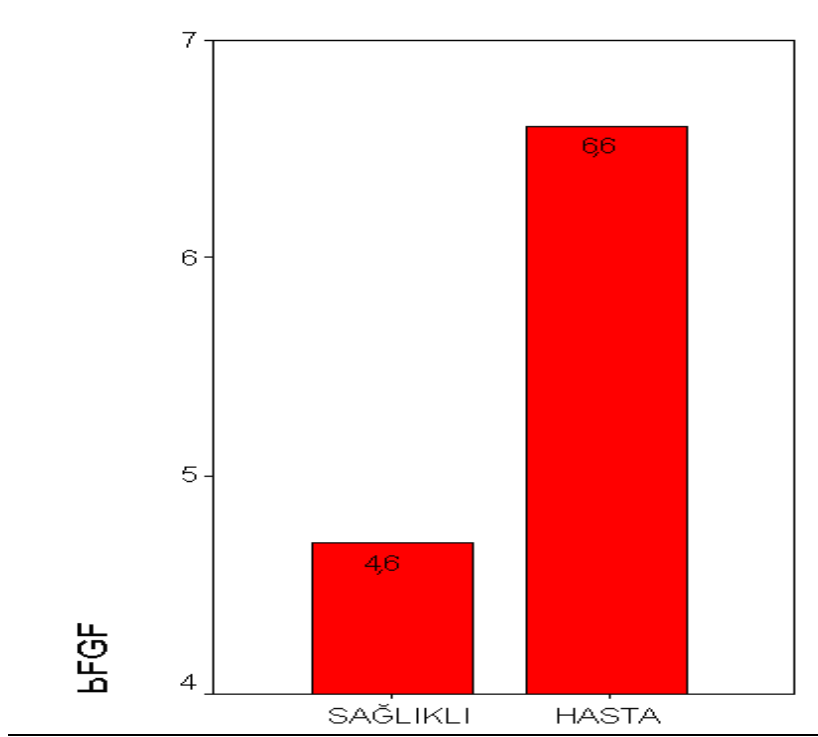
NIHSS skoru ile hs-CRP arasında orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur. (r=0.413; p=0.011)



NIHSS skoru ile CRP arasında hafif düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur ($r=0.275$; $p=0.006$).

NIHSS skoru ile trigliserit arasında hafif düzeyde negatif korelasyon mevcuttur ($r=-0.235$; $p=0.004$).

Çalışmamızdaki hastaların bFGF değerleri $6,6\pm 8,8$ pg/ml ve bu hastalardan eksitus olan 15 hastanın bFGF değerleri $5,9\pm 5,4$ pg/ml olarak saptandı ($p=0,361$).

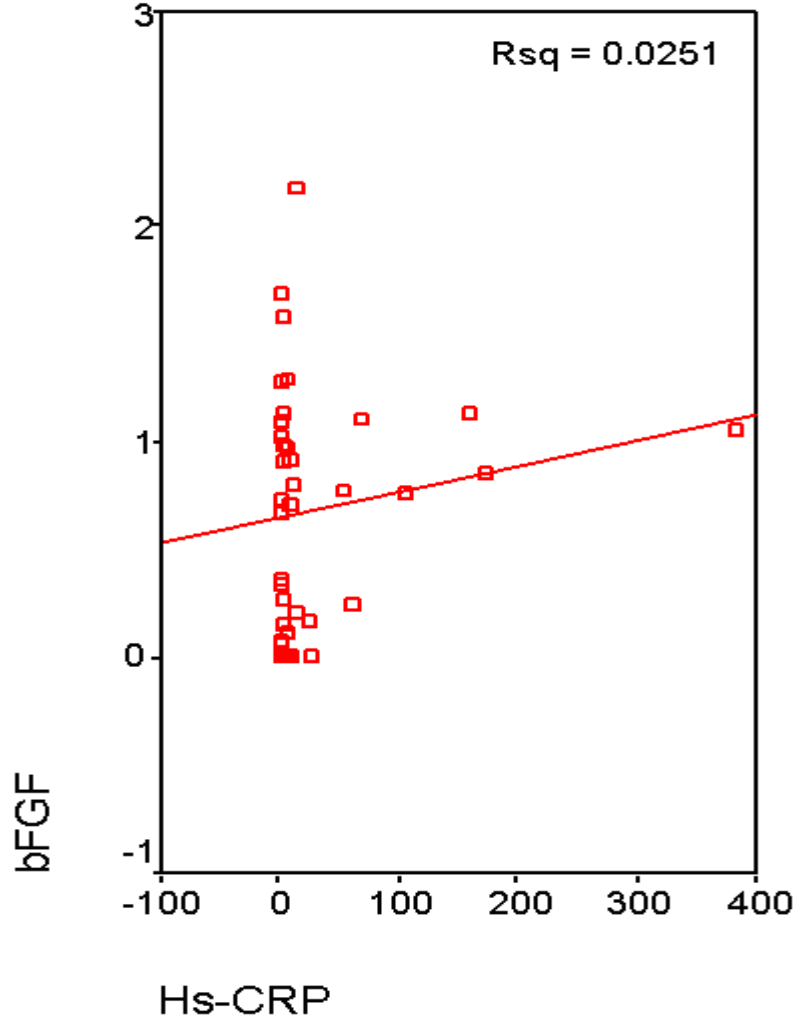


İskemik inmeli hastalardaki bFGF düzeyleri ile sağlıklı gruptaki bFGF düzeyleri arasında farkı ortaya koymak için yapılan analizde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.005$).

Grupların bazı kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması

	Sağ n (%)	Eks n (%)	p
Grup			
Sağlıklı	48 (100)	0	=0,001
Hasta	79 (81,4)	18 (18,6)	
Cins			
Erkek	75(88)	10(12)	=0,514
Kadın	67(89)	8(11)	
Sigara			
Evet	5(100)	0	=0,546
Hayır	137(88)	18(12)	
NIHSS skor			
1 (>8)	112(94,9)	6 (5,1)	=0,001
2 (5-8)	15(83,3)	3 (16,7)	
3 (1-4)	15(62,5)	9 (37,5)	
Toplam	142	18	

***satur yüzdeleri alındı**



Hs-CRP ile bFGF arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0,694$).

5. TARTIŞMA

Akut inmeden sonra fonksiyonel iyileşme ve yara iyileşmesinde rol alan moleküler ve hücresel süreçte polipeptit büyüme faktörlerinin önemli rolleri vardır. Eksitotoksisite, hipoksi, asidoz ve oksidan durumlardan beyni korumak için beyin hasarında farklı büyüme hormonlarının salınımı artar (107-109). İnmeli hastaların serumunda bFGF gibi büyüme faktörlerini araştıran çalışmalar az sayıdadır (110,111). bFGF’inde dahil olduğu büyüme faktörlerinin terapötik potansiyeli, nörodejeneratif hastalıkları da içeren çeşitli hastalıkların tedavisi için yoğun bir inceleme altındadır. Beyinde bFGF’nin ana kaynağı glial hücrelerdir fakat farklı nöron tiplerinden de eksprese edilir (121). Diğer fibroblast büyüme faktörleri ile birlikte bFGF sinir rejenerasyonu, kronik inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi farklı birçok süreçte önemli rol oynar. bFGF endotelial hücre migrasyonu, proliferasyonu ve diğer metabolik faktörleri etkileyen güçlü bir anjiogenik faktördür (106). İnmeli hastaların beyinlerinde anjiogenezin arttığı ve anjiogenezin yaşam süresi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. İnmeli hastaların çoğunlukla iskemik penumbra bölgesinde bFGF artışı bulunmuştur. Bu durum anjiogenez artışı ve kan akımının düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (110,112). Toksik ve iskemik nöronal bozukluklara karşı bFGF nöronları korur (113). Deneysel inme sonrasında bFGF tedavisinin nörogenezisi artırdığı, infarkt hacmini azalttığı ve fonksiyonel iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir (114,115). Serebral iskemiden sonra VEGF ve bFGF artışının vaskülarizasyon artışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (116). Hiroshi Sugimori ve arkadaşlarının 2001 yılında fareler üzerinde yaptıkları çalışmada enfarktüs hacminde %27 azalma saptanmış. Veriler intravenöz bFGF tedavisinin iskemiden 3 ay sonrasına kadar etkili olduğunu göstermiş.(124) Jianya Ma ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı diğer bir çalışmada bFGF nin intraserebroventriküler uygulamadan 30 dk sonra MCA tıkanmalarında doza bağlı

bir şekilde enfarktüs boyutu ve nörolojik de site azalma gösterilmiş (123). 2005 Yılında Huailian Guo ve arkadaşlarının Çin’de yaptıkları çalışmada 30 akut iskemik inmeli hastada serum bFGF düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı artışı tespit edilmiş (122). Bizim yaptığımız çalışmada da serum bFGF düzeyinin bu çalışma ile uyumlu olarak yüksek bulundu.

Serebral iskemiden sonra nörolojik defisitlerin düzelmesi, nöronların yaşam süresini artırmak için anjiogenez önemli bir süreçtir. Serebral iskemiden sonra anjiogenez sürecinde bFGF’nin güçlü bir uyarandır. Aynı zamanda bFGF nörotropik ve damar genişletici özellikleri de vardır (112-118). bFGF endotelial nitrik oksit sentezi artırması ile beyin kan akımını artırır (118). Deneysel serebral iskemide bFGF’nin intravenöz verilmesi ile apoptozisi azalttığı da gösterilmiştir (119). Önceki bir çalışmada iskemik inmeli hastaların serumunda bFGF artışı bulunmuştur. Serebral infarktın sonra bFGF düzeylerinin üçüncü günde pik yaptığı, iki hafta yüksek düzeyde kaldığı ve infarkt alanı ile bFGF düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. bFGF endotel hasarından sonra endotel ve vasküler düz kas hücrelerinden salınır. Bu nedenle serebral hasardan sonra bFGF artışının kan beyin bariyerinin bozulması ile ilişkisi de olabilir (117). Sağlıklı kişilerde bFGF oldukça düşüktür veya saptanamaz. Diabetik hastalarda ve koroner arter hastalığı olanlarda serumda bFGF artışı bulunmuştur (120). Önceki bir çalışmada 16 İSK’li ve 20 iskemik inmeli hastanın serumunda bFGF düzeyi sağlıklı kontrollere göre belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde iskemik inmeli hastaların serumunda bFGF düzeyinde artış bulduk. Serum bFGF düzeyinin artışı iskemik inmeli hastalarda akut iskemiden sonra sekonder hasarı önlemek için koruyucu bir yanıt olabilir. Bizim çalışmamızda hasta sayımız önceki çalışmaya göre daha fazla sayıdaydı. Çalışmamızda önceki çalışmadan farklı olarak bFGF düzeyinin klinik bulgularla ilişkisi de araştırıldı. bFGF düzeyinin, mortalite, bilinç durumu ve NIHSS skoru ile ilişkisi olmadığı bulundu. Bu bulgular bFGF’nin iskemik inmeden sonra artışı ve iskemik inme sonrası serum bFGF düzeyinin enfarktüs boyutunu ve klinik prognozu tahmin etmede değerli olabileceğini gösterdi.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma akut dönemde iskemik inmeden sonra serum bFGF düzeyinde artış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu hastalarda bFGF artışı beyin hasarını azaltmaya yönelik koruyucu bir cevap olabilir veya anjiogenezle ilişkili olabilir. İleri klinik çalışmalarla iskemik inme patogenezi ve prognozu ile ilişkisi araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wikimedia Foundation, Inc. Stroke. Wikipedia, 2009. Available from:URL:<http://en.wikipedia.org/wiki/Stroke>.Erişim tarihi: 03.12.2009.
2. Kıyan S, Öz Saraç M, Ersel M. Acil servise başvuran akut iskemik inmeli 124 hastanın geriye yönelik bir yıllık incelenmesi. Akademik Acil Tıp Dergisi 2009; 8; 15-20.
3. Yılmaz F, Demircan A, Bildik F. İskemik serebrovasküler hastalıkta homosisteinin rolü. Akademik Acil Tıp Dergisi 2010; 9; 134-132.
4. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. Ann Emerg Med 2001; 37: 202-206.
5. Phillip A, Caroline A, Scott T. Stroke, transient ischemic attack attack and other central focal conditions. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (editors). Emergency medicine: a comprehensive Study Guide 1. Edition, New York: McGraw-Hill, 2000:1382-1390.
6. Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. Lancet 2001; 357: 1612-1616.
7. Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. Curr Opin Neurol 2009; 22: 60-68.
8. Weinberger J. Contemporary Diagnosis and Management of Stroke, Handbooks in Health Care Co, (2. ed). Pennsylvania: Newtown, 2002: 6-10.
9. Pekdemir M. İskemik inme. Satar S, Güneysel Ö (ed). Acilde Nöroloji. Adana: Nobel Kitapevi, 2009: 151-166.

10. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082-1090.
11. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
12. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar.1.Baskı,Güneş Kitabevi,2002:38 93.
13. Toprak R. Serebrovasküler Hastalıklarda Apolipoprotein E Polimorfizmi Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 2006.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493-501.
15. Lo W, Zamel K, Ponnappa K, Allen A, Chisolm D, Tang M, et al. The cost of pediatric stroke care and rehabilitation. *Stroke* 2008; 39: 161-165.
16. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26:462-474.
17. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke* 2004; 35: 426-431.
18. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 212-227.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
20. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various

- antihypertensive therapies used as first- line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
21. Romero JR, Morris J, Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 287-303.
 22. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
 23. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003; 34: 2792-2795.
 24. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003; 34: 1151-1155.
 25. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773-2780.
 26. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007; 30: 3131-3140.
 27. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-2065.
 28. Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol and antioxidants. *Stroke* 1999; 30: 2535-2540.
 29. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009; 119: 2136-2145.
 30. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic

- review. *Atherosclerosis* 2008; 196:489-496.
31. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003; 34: 623-631.
 32. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92: 17-40.
 33. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
 34. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677.
 35. Finsterer J, Stöllberger C. Strategies for primary and secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neth J Med* 2008; 66: 327-333.
 36. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1049-1059.
 37. Hogue CW Jr, Murphy SF, Schechtman KB, Dávila-Román VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 642-647.
 38. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: 1168-1176.
 39. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A,

- Marro J, et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1) : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-1084.
40. Verduzco LA, Nathan DG. Sick cell disease and stroke. *Blood* 2009; 114: 5117-5125.
 41. Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke: clinical trials review. *Stroke* 2004; 35: 2644-2647.
 42. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164: 741-747.
 43. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
 44. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-2481.
 45. Isozumi K. Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med* 2004; 53:7-11.
 46. Del Sette M. Migraine and cerebrovascular risk. *Neurol Sci* 2010; 31: 127-128.
 47. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; 10: 258.
 48. Silvestrelli G, Corea F, Micheli S, Lanari A. Clinical pharmacology and vascular risk. *Open Neurol J* 2010; 4: 64-72.
 49. Levine SR. Hypercoagulable states and stroke: a selective review. *CNS Spectr* 2005;10: 567-578.
 50. Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 60-68.

51. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
52. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 1541-1546.
53. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354:407-13.
54. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1993: 4-446.
55. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125-66.
56. Victor M, Ropper AH. *Cerebrovascular Diseases*. Adams and Victor's Principles of Neurology. Seventh Edition. New York: McGraw-Hill, 2001: 821-924.
57. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-1526.
58. Warlow CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM. *Stroke: a practical guide to management*. Second Edition. Oxford: Blackwell Science, 2001:1-60.
59. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biler J, Love BB, Gordon DL, and Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993; 24: 35-41.
60. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Ed: Balkan S, Serebrovasküler Hastalıklar. 2.Baskı. Güneş Kitabevi, 2005: 57-71.
61. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology* 2003; 2: 177-88.
62. Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 51-70.
63. Oğul E. *Beyin Damar Hastalıkları*. Klinik Nöroloji. 1.Baskı, İstanbul:

Motif Basım, 2002: 1-28.

64. Frizzell JP. Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment. AACN Clin Issues. 2005; 16: 421-440.
65. Fieschi C, Di Piero V, Lenzi GL, Pantano P, Giubilei F, Buttinelli C, et al. Pathophysiology of Ischemic Brain Disease. Stroke 1990; 21: 9-11.
66. Özdemir G. Serebrovasküler hastalıklardan stroka yaklaşım. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2: 1-14.
67. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. J Cereb Blood Flow Metab 2004; 24: 133-150.
68. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2: 22-30.
69. Adams H, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. Stroke. 1994; 81: 1588–601
70. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. İçinde İnce B. Akut iskemik inmede destek tedavisi. 2. Baskı. Günes Kitabevi, Ankara; 2005: 313–27.
71. Sobrino T, Arias S, Rodríguez-González R, et al. High serum levels of growth factors are associated with good outcome in intracerebral hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab 2009; 29(12): 1968-74.
72. Erdem F, Gündoğdu M. Anjiogenesis ve anti-anjiogenik tedavi. AÜTD 2005; 37(1): 1-6.
73. Bikfalvi A, Klein S, Pintucci G, Rifkin DB. Biological roles of fibroblast growth factor-2. Endocr Rev 1997; 18(1): 26–45.
74. Seghezzi G, Patel S, Ren CJ, Gualandris A, et al. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries. An autocrine mechanism contributing to angiogenesis. J Cell Biol 1983; 141: 1659-73.

75. Przybylski M.A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis. *J Wound Care* 2009;18(12):516-9.
76. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* <http://genomebiology.com/2001/2/3/reviews/3005.3>. Erişim tarihi: 12.06.2011.
77. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem. Biophys Res Commun* 2000; 277: 494–8.78. Zechel S, Werner S, Unsicker K, von Bohlen und Halbach O. Expression and functions of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in hippocampal formation. *Neuroscientist* 2010; 16:357-73.
79. Chen CH, Poucher SM, Lu J, Henry PD. Fibroblast growth factor 2: from laboratory evidence to clinical application. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 2:33-43.
80. Baird A, Klagsbrun M. The fibroblast growth factor family: an overview. *Ann NY Acad Sci* 1991; 638:11-4.
81. Bikfalvi A, Klein S, Pintucci G, Rifkin D B. Biological roles of fibroblast growth factor-2. *Endocrine Rev* 1997; 18:26-45.
82. Okada-Ban M, Thierry JP, Jouanneau J. Fibroblast growth factor-2, *IJBCB* 2000; 32:263-267.
83. Edelman ER, Mathiowitz E, Langer R, Klagsbrun M. Controlled and modulated release of basic fibroblast growth factor. *Biomaterials* 1991; 12:619-626.
84. Nissen NN, Shankar R, Gamelli RL, Singh A, DiPietro LA. Heparin and heparan sulphate protect basic fibroblast growth factor from nonenzymic glycosylation. *Biochem J* 1999; 338:637-642.
85. Çetin M, Çapan Y. bFGF (Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü) ve Formülasyonlarında Yeni Yaklaşımlar Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 2004; 24:107-24.
86. Gospodarowicz D, Cheng J, Lui GM, Baird A, Bohlen P. Isolation by heparin- sepharose affinity chromatography of brain fibroblast growth factor: Identity with pituitary fibroblast growth factor, *Proc Natl Acad*

- Sci 1984; 81:6963-71.
87. Gospodarowicz D, Neufeld G, Schweiger L. Fibroblast growth factor. Mol Cell Endocrinol 1986; 46:187–204.
 88. Santiago FS, Lowe HC, Day FL, Chesterman CN, Khachigian LM. Early growth response factor-1 induction by injury is triggered by release and paracrine activation by fibroblast growth factor-2. Am J Pathol 1999; 154:937-44.
 89. Reuss B, von Bohlen und Halbach O. 2003. Fibroblast growth factors and their receptors in the central nervous system. Cell Tissue Res 313:139–57.
 90. Eckenstein FP. 1994. Fibroblast growth factors in the nervous system. J Neurobiol 25:1467–80.
 91. Ernfors P, Lonnerberg P, Ayer-LeLievre C, Persson H. Developmental and regional expression of basic fibroblast growth factor mRNA in the rat central nervous system. J Neurosci Res 1990; 27:10–5.
 92. Bean AJ, Elde R, Cao YH, Oellig C, Tamminga C, Goldstein M, and others. Expression of acidic and basic fibroblast growth factors in the substantia nigra of rat, monkey, and human. Proc Natl Acad Sci 1991; 88:10237–41.
 93. Grothe C, Zachmann K, Unsicker K. Basic FGF-like immunoreactivity in the developing and adult rat brainstem. J Comp Neurol 1991; 305:328–36.
 94. Gomez-Pinilla F, Lee JW, Cotman CW. Distribution of basic fibroblast growth factor in the developing rat brain. Neuroscience 1994; 61:911–23.
 95. Gonzalez AM, Berry M, Maher PA, Logan A, Baird A. A comprehensive analysis of the distribution of FGF-2 and FGFR1 in the rat brain. Brain Res 1995; 701:201–26.
 96. Grothe C, Janet T. Expression of FGF-2 and FGF receptor type 1 in the adult rat brainstem: effect of colchicine. J Comp Neurol 1995; 353:18–24.
 97. Eckenstein F, Woodward WR, Nishi R. Differential localization and possible functions of aFGF and bFGF in the central and peripheral nervous systems. Ann N Y Acad Sci 1991; 638:348–60.

98. Ornitz DM, Leder P. 1992. Ligand specificity and heparin dependence of fibroblast growth factor receptors 1 and 3. *J Biol Chem* 1991; 267:16305–11.
99. Monfils MH, Driscoll I, Vandenberg PM, Thomas NJ, Danka D, Kleim JA, Kolb B. Basic fibroblast growth factor stimulates functional recovery after neonatal lesions of motor cortex in rats. *Neuroscience* 2005; 134:1–8.
100. Vaccarino FM, Schwartz ML, Raballo R, et al. Changes in cerebral cortex size are governed by fibroblast growth factor during embryogenesis. *Nat Neurosci* 1999; 2:246–53.
101. Perez JA, Clinton SM, Turner CA, Watson SJ, Akil H. A new role for FGF2 as an endogenous inhibitor of anxiety. *J Neurosci* 2009; 29:6379–87.
102. Cheng Y, Black IB, DiCicco-Bloom E. Hippocampal granule neuron production and population size are regulated by levels of bFGF. *Eur J Neurosci* 2002;15:3–12.
103. Martone ME, Hu BR, Ellisman MH. Alterations of hippocampal postsynaptic densities following transient ischemia. *Hippocampus* 2000; 10:610–6.
104. Wei OY, Huang YL, Da CD, Cheng JS. Alteration of basic fibroblast growth factor expression in rat during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin* 2000;21:296–300.
105. Sakaki T, Yamada K, Otsuki H, Yuguchi T, Kohmura E, Hayakawa T. Brief exposure to hypoxia induces bFGF mRNA and protein and protects rat cortical neurons from prolonged hypoxic stress. *Neurosci Res* 1995; 23:289–96.
106. Jin-qiao S, Bin S, Wen-hao Z, Yi Y. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in neonatal rats after ischemic brain injury. *Brain Dev* 2009; 31:331–40.
107. Tang T, Liu XJ, Zhang ZQ, Zhou HJ, Luo JK, Huang JF, Yang QD, Li XQ. Cerebral angiogenesis after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Brain Res* 2007;1175(1):134–42.

108. Kawakami N, Kashiwagi S, Kitahara T, Yamashita T, Ito H. Effect of local administration of basic fibroblast growth factor against neuronal damage caused by transient intracerebral mass lesion in rats. *Brain Res* 1995;697(1-2):104-11.
109. Kawamata T, Speliotas EK, Finklestein SP. The role of polypeptide growth factors in recovery from stroke. *Adv Neurol* 1997;73:377-82.
110. Issa R, AlQteish Kat A, Mitsios N, et al. Expression of basic fibroblast growth factor mRNA and protein in the human brain following ischaemic stroke. *Angiogenesis* 2005;8(1):53-62.
111. Slevin M, Krupinski J, Slowik A, Kumar P, Szczudlik A, Gaffney J. Serial measurement of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 in serum of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2000;31(8):1863-70.
112. Krupinski J, Kaluza J, Kumar P, Wang M, Kumar S. Prognostic value of blood vessel density in ischaemic stroke. *Lancet* 1993;342(8873):742-3.
113. Hu HW, Li XK, Zheng RY, Xiao J, Zeng JQ, Hou ST. bFGF expression mediated by a hypoxia-regulated adenoviral vector protects PC12 cell death induced by serum deprivation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;390(1):115-20.
114. Ma YP, Ma MM, Cheng SM, et al. Intranasal bFGF-induced progenitor cell proliferation and neuroprotection after transient focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 2008;437(2):93-7.
115. Li Q, Stephenson D. Postischemic administration of basic fibroblast growth factor improves sensorimotor function and reduces infarct size following permanent focal cerebral ischemia in the rat. *Exp Neurol* 2002;177(2):531-7.
116. Wang JH, Liu N, Du HW, et al. Effects of adipose-derived stem cell transplantation on the angiogenesis and the expression of bFGF and VEGF in the brain post focal cerebral ischemia in rats. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2008;24(10):958-61.
117. Guo H, Huang L, Cheng M, Jin X, Zhao Y, Yi M. Serial

- measurement of serum basic fibroblast growth factor in patients with acute cerebral infarction. *Neurosci Lett* 2006;393(1):56-9.
118. Tanaka R, Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kameya T. Basic fibroblast growth factor increases regional cerebral blood flow and reduces infarct size after experimental ischemia in a rat model. *Stroke* 1995;26(11):2154-8.
 119. Ay I, Sugimori H, Finklestein SP. Intravenous basic fibroblast growth factor (bFGF) decreases DNA fragmentation and prevents downregulation of Bcl-2 expression in the ischemic brain following middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;87(1):71-80.
 120. Zimring MB, Anderson RJ, Ge L, Moritz TE. Investigators for the VADT. Increased plasma basic fibroblast growth factor is associated with coronary heart disease in adult type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011;60(2):284-91.
 121. Gonzales AM, Berry M, Maher PA, Logan A, Baird A. A comprehensive analysis of the distribution of FGF-2 and FGFR1 in the rat brain. *Brain Res* 1995;701(1-2):201-26.
 122. Huailian Guo, Li Huang, Min Cheng, Xin Jin, Yafeng Zhao, Ming Yi. Serial measurement of serum basic fibroblast growth factor in patients with acute cerebral infarction. *Neuroscience Letters* 393 (2006) 56-59
 123. Jianya Ma, Jianhua Qiu, Lorenz Hirt, Turgay Dalkara, Michael A. Moskowitz et al. Synergistic protective effect of caspase inhibitors and bFGF against brain injury induced by transient focal ischaemia. *British Journal of Pharmacology* (2001) 133, 345 ± 350
 124. Hiroshi Sugimoria, Heather Spellera, Seth P. Finklesteina et al. Intravenous basic fibroblast growth factor produces a persistent reduction in infarct volume following permanent focal ischemia in rats. *Neuroscience Letters* 300 (2001) 13±16

8. EKLER

Ek.1 The National Institutes of Health Stroke Skalası

1a- Bilinç Düzeyi 0= Uyanık 1= Hafif uyarıya hemen cevap veriyor 2= Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor 3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	5- Motor (Kollar) Oturarak 90°, yatarak 45° (10 sn. havada tutulur) 6- Motor (Bacaklar) Yatarak 30°de (5 sn) 0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın, hangi aydayız) 0= İki soruya doğru cevap 1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor) 2= İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	7- Ekstremitede Ataksi 0= Yok (afazik veya hemiplejik hasta da dahil) 1= Tek ekstremitede var 2= Üst ve alt ekstremitede var X= Değerlendirilemiyor
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa) 0= İkisini de yapıyor 1= Birisini yapıyor 2= Hiçbirisini yapamıyor	8- Duyu 0= Normal 1= Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu 2= Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşlu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3
2- Bakış 0= Normal 1= Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi 2= Gözlerde forse deviasyon, total parezi (oküloşefalik refleks ile düzelme yok)	9- Konuşma 0= Normal 1= Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alış veriş var) 2= Ağır afazi (hiç bilgi alış veriş yok) 3= Sözel ifade ve anlama yok veya komada
3- Görme Alanı 0= Vizüel kayıp yok 1= Parsiyel hemianopsi 2= Komplet hemianopsi 3= Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)	10- Dizartri 0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor 2= Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm
4- Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana mimik yanıtı) 0= Yok 1= Hafif paralizi, NLS silik, asimetric gülümseme 2= Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın) 3= Yüzün üst ve altında tek tam paralizi veya çift taraflı veya koma	11- İhmal 0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) 1= Tek modalitede söndürme 2= Birden fazla modalitede ihmal

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI
DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES APPROVAL FOR APPLICATION

BAŞVURU BİLGİLERİ <small>(APPLICATION INFORMATION)</small>	ARAŞTIRMANIN ADI	İskemik inmede; ilk 24 saat serumda fibroblast büyüme faktörü düzeyinin risk faktörleri, prognoz ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisi		
	TITLE OF THE PROJECT	The first 24 hours of the level of serum fibroblast growth factor's relationship with the risk factors, prognosis, and other biochemical parameters in ischemic stroke		
	SORUMLU ARAŞTIRICI <small>(AUTHORIZED RESEARCHER)</small>	Yrd. Doç. Dr. Süber DİKİCİ		
	DiĞER ARAŞTIRMACILAR <small>(OTHER RESEARCHERS)</small>	Dr. Şahidin Şen, Yrd. Doç. Dr. Hilmi Demirin, Prof. Dr. Handan Ankaralı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ <small>(RESEARCH CENTER)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi <small>(DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)</small>		
ÇALIŞMA ESASI İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)				
KARAR BİLGİLERİ <small>(INFORMATION OF DECISION)</small>	Karar No (Decision Nr) : 2011/223	Tarih (Date: dd.mm.yyyy) : 12/01/2012		
	Yrd. Doç. Dr. Süber DİKİCİ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. <i>(This project was decided to be approved for clinical ethics.)</i>			
Ünvanı/Adı/Soyadı <small>(Members)</small>	Uzmanlık Alanı <small>(Profession)</small>	Kurumu <small>(Institution)</small>	Şerh Açıklaması (Varsa) <small>(Declaratory Clause [if any])</small>	İmza <small>(Signature)</small>
Prof. Dr. Hakan ÖZHAN <small>(Başkan)</small>	Kardiyoloji <small>(Cardiology)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA <small>(Bşk. Yard.)</small>	Tıbbi Farmakoloji <small>(Pharmacology)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN <small>(Raportör)</small>	Tıbbi Biyokimya <small>(Medical Biochemistry)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Prof. Dr. Ali TEKİN <small>(Üye)</small>	Üroloji <small>(Urology)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN <small>(Üye)</small>	Anestezi <small>(Anesthesia)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Prof. Dr. Handan ANKARALI <small>(Üye)</small>	Biyostatistik <small>(Biostatistics)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	ARAŞTIRMACI RESEARCHER	ARAŞTIRMACI RESEARCHER
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN <small>(Üye)</small>	Genel Cerrahi <small>(General Surgery)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Seyit ANKARALI <small>(Üye)</small>	Fizyoloji <small>(Physiology)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Eczacı Ehf EFE <small>(Üye)</small>	Eczacı <small>(Pharmacist)</small>	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi		
Avukat Suat UYAR <small>(Üye)</small>	Hukuk <small>(Attorney)</small>	Düzce Üniversitesi		
Metin TOZ <small>(Üye)</small>	Sivil Üye <small>(Civil member)</small>			