



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK ENFEKSİYONLAR AKUT İSKEMİK İNME İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜ?

Dr. Muzaffer GÜNEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayhan ÖZTÜRK

DÜZCE-Ağustos 2008

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK ENFEKSİYONLAR AKUT İSKEMİK İNME
İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜ?**

Dr. Muzaffer GÜNEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayhan ÖZTÜRK

DÜZCE-Ağustos 2008

Proje No: 2008.211/3

TEŞEKKÜR

Nöroloji kliniğindeki asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemizi sağlayan çok değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Ayhan ÖZTÜRK'e;

Anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Abdulkadir KOÇER ve bölüm hocalarımızdan Doç. Dr. Hulusi KEÇECİ'ye;

Tezimin laboratuvar aşamasındaki katkılarından dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif ÖZTÜRK ve Doç. Dr. Tevfik YAVUZ'a;

Rotasyonlarımı yaptığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU ve Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Adnan ÖZÇETİN'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR'a ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Birimi Başkanı Prof. Dr. Mefkure ERAKSOY ve Doç. Dr. Zuhul YAPICI'ya;

Asistanlığım boyunca her zaman yardımlarını gördüğüm, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Dr. Selçuk ATAKAY ve Dr. Şefika OKUYUCU'ya;

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine;

Ve hayatım boyunca bana destek veren anne, babam ve kardeşlerime teşekkür eder, saygılar sunarım.

DÜZCE-Ağustos 2008

Dr. Muzaffer GÜNEŞ

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyin Kan Dolaşımının Anatomisi, Fiziyojisi ve İnme Fiziopatolojisi	3
2.2. İnme Kavramı	4
2.3. İnme Etyolojisi ve Risk Faktörleri	4
2.4. Ateroskleroz	10
2.5. Aterosklerozda Enflamasyon ve Enfeksiyonun Rolü	15
2.5.1. <i>Chlamydia Pneumoniae</i>	16
2.5.2. <i>Helicobacter Pylori</i>	17
2.5.3. Cytomegalovirus	18
2.5.4. Epstein-Barr virus	18
3- GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	19
3.2. Demografik Veriler	19
3.3. Laboratuvar Metodları	21
3.4. Radyolojik Değerlendirme	21
3.5. İstatistiksel Yöntemler	21
3.6. Etik Kurul Onayı	22
4- BULGULAR	23
5- TARTIŞMA	42
6- SONUÇ	49
7- TÜRKÇE ÖZET	51
8- SUMMARY	52
9- KAYNAKLAR	53
10- RESİMLEMELER LİSTESİ	59
11- ÖZGEÇMİŞ	61
12- EKLER	62

SİMGE VE KISALTMALAR

C. pneumoniae: *Chlamydia pneumoniae*

H. pylori: *Helicobacter pylori*

CMV: Cytomegalovirus

EBV: Epstein-Barr virus

IgG: İmmünglobülin-G

TOAST: The Trial of Org 10172 for Acute Stroke Treatment

LDL: Low Density Lipoprotein (düşük yoğunluklu lipoprotein)

HDL: High Density Lipoprotein (yüksek yoğunluklu lipoprotein)

Cag-A: Cytotoxin-associated gene-A

DM: Diyabetes Mellitus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, klinik bir sendromdur ve beyin enfarktı, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama gibi farklı alt tipleri vardır.¹ İskemik inme, tüm inmelerin %80'nini oluşturur.^{1,2} İnme sadece gelişmiş ülkelerde değil, tüm dünyada da koroner kalp hastalığı ve tüm kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir.^{2,3,4} Dünyada 1990 yılında 4.4 milyon kişinin inme nedeniyle öldüğü hesaplanmıştır.²

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 başkalarının yardımıyla yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde de inmenin çok önemli ve önlenabilir bir sağlık sorunu olduğu açıktır.²

Arteriyel hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon gibi faktörler inmenin önlenabilir risk faktörleridir.^{5,6}

İskemik inmenin en yaygın nedeni aterosklerozdur. İnmelerin %30'unda neden bilinmiyor.⁷ Kardiyembolik inmeler ise tüm inmelerin %15-20'sini oluşturur.¹ Aterosklerozun kanıtlanmış risk faktörleri hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, obezite, fiziksel aktivite, yaş, aile öyküsü, DM ve erkek cinsiyettir. Yaşamın ilk yıllarından itibaren değiştirilebilir risk faktörleri kontrol altına alınabilirse, ateroskleroz ve komplikasyonları azaltılabilir.⁸

Enfeksiyonların aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olabileceğini gösteren veriler son yıllarda gittikçe artmaktadır.^{6,9-12}

Epidemiyolojik, serolojik ve anatomik verilere rağmen, enfeksiyon ve ateroskleroz arasında kesin bir sebep-sonuç ilişkisi kurulmasa da son yıllarda kronik enflamasyon ile özellikle akut vasküler aterosklerotik olaylar arasında yakın ilişkinin gösterilmesi, aterosklerozda enfeksiyonun muhtemel rolünü desteklemektedir. Konuyla ilgili devam eden çalışmalar, ateroskleroz ve enfeksiyon ilişkisini muhtemelen daha fazla aydınlatacaktır.¹³

Daha fazla epidemiyolojik çalışmalarla inmeye neden olan risk faktörleri saptanabilir. Bu sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır.¹

Bu alışmada, Kasım 2004 ile Ocak 2006 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Nöroloji Servisine yatırılarak takip edilen 40 yaş üstü akut iskemik inmeli 72 hastada enfeksiyon ajanlarından *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), cytomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr virus (EBV) kronik enfeksiyonunun iskemik inme ve iskemik inme alt tiplerinde bir risk faktörü olup olmadığı prospektif olarak değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

Akut iskemik inme, beyin kan damarlarının tıkanmasına bağlı gelişen enfarkt olarak tanımlanır ve hastaneye başvurunun en yaygın nörolojik sebebidir.¹⁴ Tüm inmelerin %80 ile %85'ini oluşturur.^{1,2,14}

İnme, ölüm ve sakatlıkların önemli nedenidir.¹⁵ Yaşamı tehdit eden en sık nörolojik hastalıktır.¹⁶ Kalp hastalıkları ve kanserden sonra en sık ölüm nedeni olarak üçüncü sırada yer almaktadır.^{2,16,17} Toplumda yaşam süresi arttıkça hastalık sıklığı da kademeli olarak artmaktadır.¹⁷ Bu sebeple risk faktörlerinin tespiti, primer ve sekonder profilaksi, erken tanı ve inme rehabilitasyon ünitelerinin devreye girmesi; ölüm oranı ve sakatlığı azaltmada nöroloji pratiğinde önemli bir çalışma alanıdır.^{1,18}

2.1. Beyin Kan Dolaşımının Anatomisi, Fizyolojisi ve İnme Fizyopatolojisi

Beyin, arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arter aracılığıyla beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını karotis interna dalları, infratentoryel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoryel yapılardan oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar.^{19,20}

Beyin damar hastalıklarına bağlı oluşan patolojik süreçleri anlayabilmek için beyin metabolizması ve dolaşımı ile ilgili fizyolojik mekanizmaları bilmek gerekir. Beyin, enerji ihtiyacı yüksek bir organdır. İnsan beyni metabolik ihtiyacı karşılayacak olan enerjiyi diğer organlardan farklı olarak sadece glikozdan elde eder. İşlevini sürdürebilmesi için beyin, yeterli oksijen ve glikoz içeren sürekli kan akımına muhtaçtır. İstirahat halinde beyin kan akımı, dokunun metabolik ihtiyacını karşılayacak düzeydedir. Beyin gerekli sabit oksijen ve glikozu, kardiyak debinin %15'ini oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılar. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 mililitredir. Serebral iskemiye yol açan bir patolojik süreç sonucunda beyin kan akımı 100 gram beyin için dakikada 20 mililitrenin altına düşerse elektrofizyolojik sessizlik hali ortaya çıkar. Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre

bütünlüğünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar. Normal şartlarda hücre içinde bulunan potasyum iyonu ile hücre dışında (ekstrasellüler) yer alan sodyum ve kalsiyum iyonları arasındaki dengeyi sağlayan iyon pompasının ihtiyacı olan enerji sağlanamadığından potasyum hücre dışına çıkar. Bu sırada kalsiyum ve sodyum iyonu su ile birlikte hücre içerisine girerek geriye dönüşümsüz hücre ölümü süreci başlamış olur.^{19,20} Özetle; beş dakikadan fazla süren beyin kan akımındaki azalma, şu belirtilen basamaklar sonucunda beyin enfarktına neden olur: Önce bölgesel kan damarında genişleme, ardından kan damarında darlık, sonra ödem ve ardından da beyin dokusunda nekroz gelişir.²⁰

2.2. İnme Kavramı

İnme terimi spesifik olarak serebrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli, fokal nörolojik bir sendromu ifade etmektedir. Serebrovasküler hastalık terimi ise kan damarlarını ilgilendiren patolojik bir süreç sonucu beyinde oluşan tüm bozuklukları kapsamaktadır. Patolojik sürecin geniş bir anlamı olup, lümenin emboli yada trombüsle tıkanması, bir damarın yırtılması, damar duvarının geçirgenliğinin değişmesi, beyin damarları içinde akan kanın vizkositesinin veya başka özelliklerinin değişmesi gibi durumları kapsar.¹⁶

Bütün diğer organlardan fazla olarak beyin her an oksijenlenmiş kan akımına muhtaçtır. Serebral dolaşımın sürekliliği alt beyin sapındaki merkezlerin kontrollerinde olan bir dizi baroreseptör ve vazomotor refleksiyle sağlanır. Hayvan deneylerinde ve muhtemelen insanlarda, kan akımının 5 dakikadan uzun süren tam durması geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olur. Kansız kalan beyinde iskemik nekroz veya enfarkt gelişir.¹⁶

2.3. İnme Etyolojisi ve Risk Faktörleri

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler 'iskemik' ve 'hemorajik' olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak 1-İskemik inme (%60-80), 2-İntraserebral kanama (%10-15), 3-Subaraknoid kanama (%3-10)^{1,2,4,17} ve 4-Serebral ven ve sinus trombozu olarak ayrılmıştır.⁴

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda iskemik inmeler tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır. İntraserebral kanamalar %5-10 sıklığındadır. İskemik inmelerde aterosklerozun

rolü %27-43 arasındadır. Laküner enfarktların frekansı %13-20 arasındadır. Kardiyak kökenli inmelerin frekansı ise %22-33 arasındadır.¹

İskemik inmenin alt tiplerinin ve nedenlerinin belirlenmesi teknolojik gelişimle ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda iskemik inme alt tiplerinin birbirine yakın oranlarda olduğu görülmektedir.¹

İskemik İnme Alt Tiplerine Göre İnme Etiyolojisinin Dağılımı¹

	OXVASC	OCSP	Rochester	Erlangen
Büyük arter hastalığı %	16,7	14,1	16,3	13,4
Ufak arter hastalığı %	19,6	21,8	15,9	22,6
Kardiyoembolik %	18,6	23,3	29,1	26,9
Diğerleri %	2,9	6,1	2,6	1,7
Tanımlanamayan %	42,2	34,7	36,1	35,4

OXVASC : Oxford Vascular Study, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project

TOAST (The Trial of Org 10172 for Acute Stroke Treatment) kriterlerine göre inme alt tipleri beş kategoride sınıflandırılmıştır: Aterotrombotik inme, kardiyoembolik inme, küçük damar hastalığı, başka nedenli inme ve tanımlanamayan inme.^{21,22}

1- Aterotrombotik İnme: Nörogörüntüleme 1,5 cm'den büyük kortikal ya da serebellar ve beyin sapı ya da subkortikal hemisferik infarkt saptanan; potansiyel kardiyak emboli kaynağı olmayan, servikal doppler ultra-sonografi ve/veya anjiyografide inme kliniği ile uyumlu intrakraniyal ya da ekstrakraniyal bir arterin %50'den daha fazla daraldığı belirlenen hastalar aterotrombotik inme grubunda yer alır.²¹

Bu iskemi alt grubu, özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen¹ aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulması sonucu ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak gelişir.^{1,23}

2-Kardiyoembolik İnme: En az bir kardiyak embolizm kaynağı saptanan ve yapılan incelemelerde aterotromboz lehine herhangi bir bulgu görülmeyen hastalar bu grupta yer alır.²¹ Kardiyoembolik inmeler tüm inmelerin %15-20'sini içerir.¹

Akut iskemik inmede düşük molekül ağırlıklı heparinoidlerin etkisini araştıran TOAST çalışmasının araştırmacıları kalp hastalıklarını, kardiyembolik inme yönünden düşük ve yüksek riskli gruplar olarak tanımlamışlardır.²¹

Kardiyembolik inme riski taşıyan kalp hastalıkları²¹

Yüksek riskli durumlar:

Mekanik protez kapak
Valvüler atriyal fibrilasyon
Non-valvüler atriyal fibrilasyon(NVAF)
Myokard infarktüsü(<4 hafta)
Sol ventriküler akinezi
Enfektif endokardit
Hasta sinüs sendromu
Dilate kardiyomiopati
Sol ventriküler trombus
Sol atriyal trombus
Sol atriyal miksona

Düşük riskli durumlar:

Myokard infarktüsü (<6 ay)
Sol ventriküler anevrizma
Sol ventriküler hipokinezi
Mitral stenoz
Mitral anulus kalsifikasyonu
Biyoprotez kapak
Konjestif kalp yetmezliği
Atriyal septal defekt
Atriyal septal anevrizma
Patent foramen ovale
Mitral valv prolapsusu
Atriyal flutter

3-Küçük Damar Hastalığı: Klasik laküner sendromlardan birine sahip ya da hiçbir serebral disfonksiyon bulgusu olmayıp nörogörüntüleme 1,5 cm'den daha küçük çaplı uygun beyin sapı ya da subkortikal hemisferik lezyona sahip olan ya da herhangi bir lezyonu bulunmayan, kardiyembolik ve aterotrombotik inme lehine bir bulgu taşımayan hastalar küçük damar hastalığı grubunda sınıflandırılır.²¹ Genellikle, hipertansiyon ve DM^{1,23} olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini oluşturur.¹

4-Başka Nedenli İnme: Ateroskleroz dışında vaskülopati, hiperkoagulabilite ya da hematolojik bir hastalık saptanan ve kardiyembolik ya da aterotrombotik inme lehine bir bulgu taşımayan inme tipidir.²¹

5-Tanımlanamayan İnme: Herhangi bir olası inme nedeni saptanamayan ya da iki ve daha fazla potansiyel inme nedeni bulunan hastalar tanımlanamayan inme olarak adlandırılır.²¹

Akut iskemik inme tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen , inme nedenli ölümler halen birçok ülkede 3. sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır.^{17,20}

İnme risk faktörlerinin sınıflandırılması:^{1,2,24}

I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- a) Yaş
- b) Cins
- c) Irk
- d) Aile öyküsü
- e) Coğrafi bölge

II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

a) Değiştirilmesiyle inme önleyebilen değeri kanıtlanmış risk faktörleri

1. Hipertansiyon
2. DM, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı
3. Kalp hastalıkları (Atriyal fibrilasyon, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihli miyokard infarktüsü)
4. Hiperlipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu
7. Orak hücreli anemi

b) Değiştirilmesiyle olası yarar saptanmış risk faktörleri

1. Alkol kullanımı
2. Obezite
3. Beslenme alışkanlıkları
4. Fiziksel inaktivite
5. Hiperhomosistinemi
6. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
7. Hormon tedavisi (oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi)
8. Hiperkoagülabilité

9. Fibrinojen
10. Enflamasyon
11. Migren
12. Stres
13. Sosyoekonomik özellikler
14. Mevsim ve iklim

Yaş, iskemik serebral hastalık ve ateroskleroz için en önemli risk faktörüdür.²⁵ Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk iki kat artmaktadır.¹ İskemik inmeli hastaların yaklaşık %5 ile %10'unu 50 yaş altı genç hastalar oluşturur.⁷

İnme, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksek bulunmuştur.¹

Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir. İnme insidansındaki bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur.¹

Hipertansiyon, tüm inme tipleri için birincil risk faktörü olup, değişik faktörlerle hastalarda ya hemorajik ya da iskemik inme yaratmaktadır.¹ İnme geçirmiş olan hastaların üçte ikisi hipertansiftir¹⁵ ve hipertansiyon, iskemik inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür.² Yapılan çalışmalar yüksek kan basıncını düşürmenin inme riskini yaklaşık olarak %30 ile %40 oranında azalttığını göstermiştir.^{2,15,16}

DM, erişkin toplumun yaklaşık %8'inde görülen¹⁵ ve sistemik serebral damarlar üzerinde önemli etkilere sahip metabolik bir hastalıktır. İskemik inme insidansı ve şiddeti de diyabetle birlikte artış görülür. Akut inmeli hastaların 1/3'ünden fazlasında hiperglisemi mevcuttur.¹⁷ Tüm inmeler için ve iskemik inme için DM gerçek bir risk faktörüdür.^{1,15} Weinberger ve ark. ile Roehmholdt ve ark. aynı yaştaki diyabetik olmayanlara göre diyabetik hastalarda inme riskinin iki kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir.¹⁶

Embolik inmeler için en önemli risk faktörleri, yapısal kalp hastalıkları ile başta atriyal fibrilasyon olmak üzere aritmilerdir.¹⁶

Hiperkolesterolemi ve/veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL: Low Density Lipoprotein)'in konsantrasyonlarında artma bazı populasyonlarda (örneğin, batı toplumlarında genç erkeklerde) iskemik inme için risk faktörü olarak bulunmuştur.¹ Oysa yüksek dansiteli lipoprotein (HDL: High Density Lipoprotein)'in (özellikle aterosklerotik inme alt tiplerinde) koruyucu olduğu gösterilmiştir.²⁴

Sigara içmenin kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agregasyonunu ve hematokriti arttırdığı, aynı zamanda artmış fibrinojen konsantrasyonu ile kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Aktif sigara içenlerdeki popülasyonun %18'i, daha önceden içmiş olanların %6'sı ve pasif sigara içenlerinde %12'si risk altındadır.¹ Sigara içmek, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu kesindir.¹⁵

Doğumsal yada edinilmiş hiperhomosisteinemi, arteriyel ve venöz tromboembolizm riskinde artışa neden olur.⁶

Arteriyel hipertansiyon, sigara kullanımı, DM, hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon değiştirilmesiyle inme önleyebilen risk faktörleridir^{5,6} ve inme riskini tamamıyla anlatmamaktadır, özellikle genç bireylerde genelde bu risk faktörlerinden herhangi biri yoktur. Kış aylarında inme insidansında artış olduğu tespit edilmiştir.⁶

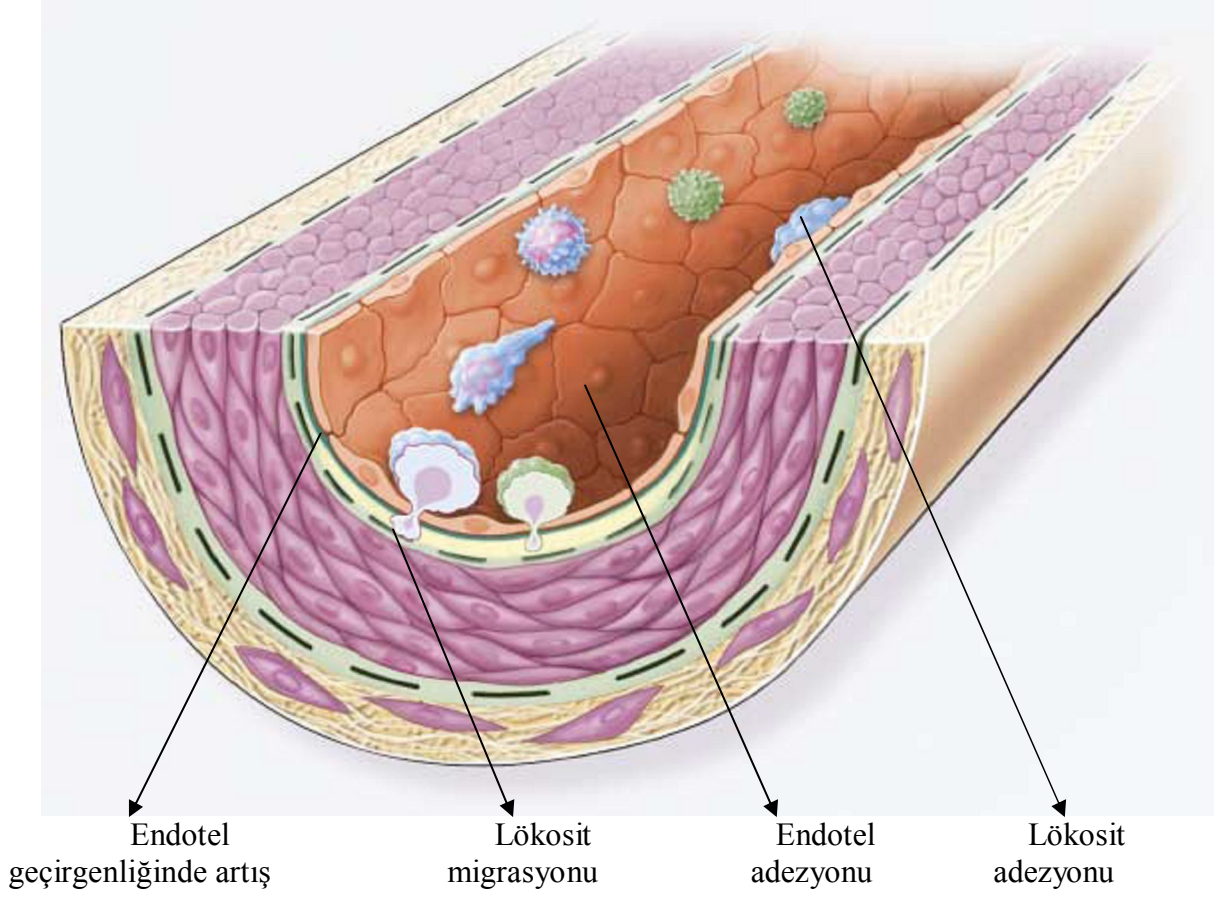
Şimdiye kadar yapılan çok sayıdaki çalışma, DM, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara içimi gibi durumların aterosklerozun gelişiminde ciddi risk teşkil ettiğini kesin olarak ortaya koymuştur. Son yıllarda bu klasik ve iyi bilinen risk faktörlerine lipoprotein(a) yüksekliği, homosisteinemi, fibrinojen yüksekliği gibi bir çok risk faktörü de ilave edilmiştir. Aterosklerozun fizyopatolojisini aydınlatmaya yönelik birçok ayrıntılı çalışmaya rağmen, ilgili sürecin tüm yönleri ile anlaşıldığını söylemek mümkün değildir. Aterosklerozlu hastaların yaklaşık yarısında, hastalığın klasik risk faktörleri ile izah edilememesi ve tüm koruyucu tedbirlere rağmen aterosklerotik hastalıkların hâlâ en önemli sağlık sorunu olmaya devam etmesi, aterosklerozda bilinmeyenlerin ne kadar fazla olduğunun en önemli göstergesidir. Bu durum araştırmacıları farklı mekanizmalar ve yeni risk faktörleri üzerinde durmaya sevk etmiştir.¹³

2.4. Ateroskleroz

İskemik inmenin en yaygın nedeni aterosklerozdur.⁷

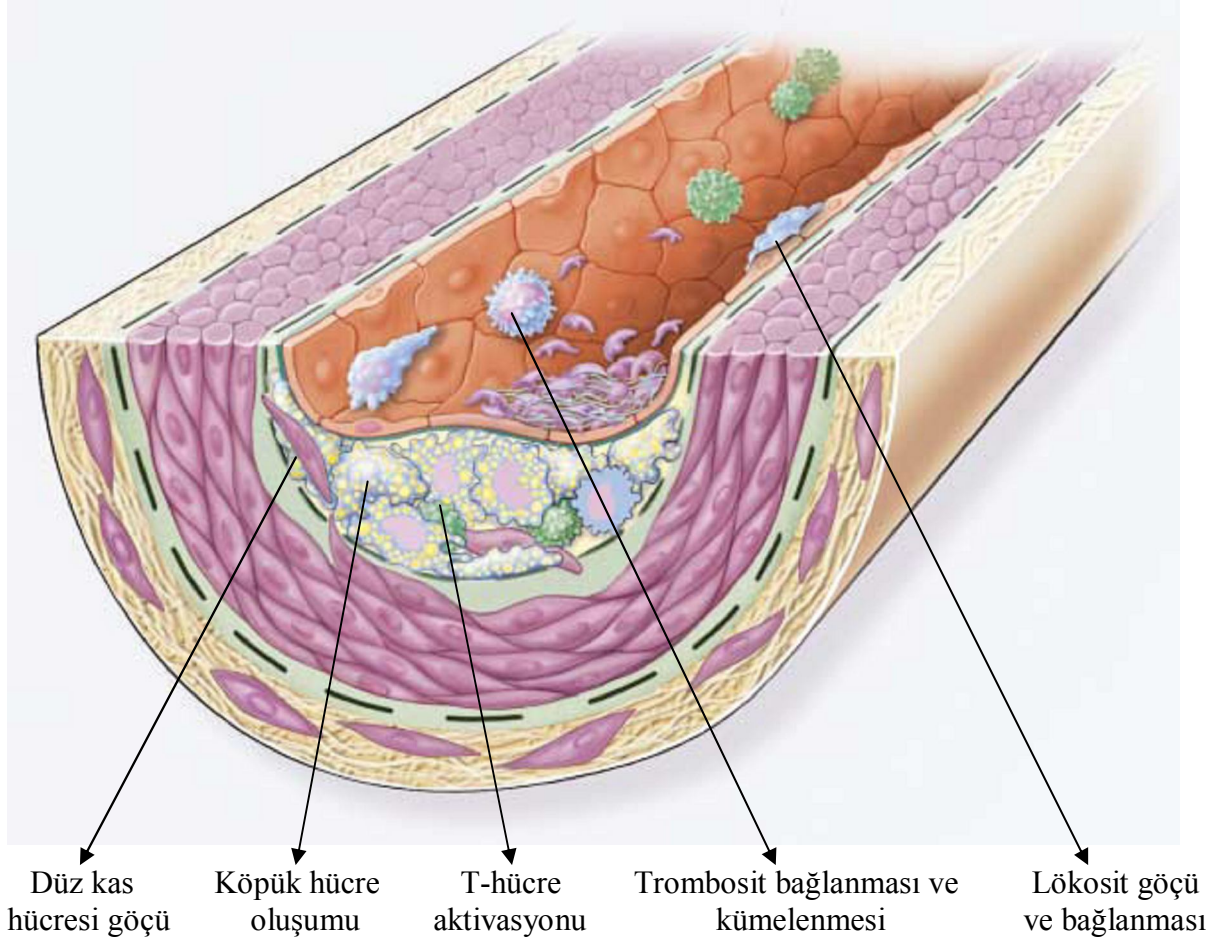
Aterosklerozun kanıtlanmış risk faktörleri hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, obezite, fiziksel aktivite, yaş, aile öyküsü, DM ve erkek cinsiyettir. Yaşamın ilk yıllarından itibaren bu risk faktörleri kontrol altına alınabilirse aterosklerozis ve komplikasyonları azaltılır.^{6,8}

Ateroskleroz oluşumunda en erken değişiklikler damar endotelinde gerçekleşir. (Şekil-1) Endotel disfonksiyonunun ana sebepleri arasında 'yükselmiş ve modifiye olmuş LDL, sigara kullanımı, hipertansiyon, DM, genetik yatkınlık, yükselmiş plazma homosistein konsantrasyonu; herpes virusler ve *C. pneumoniae* gibi enfeksiyöz mikroorganizmalar; bunun gibi diğer faktörler veya bunların kombinasyonu' yer alır.²⁶ Enflamatuar hücrelerin serebrovasküler damarların "subendotelyal" veya "perivasküler" alanları içine giriş nedeni belirgin olmamasına rağmen, bu hücreler sistemik enflamatuar yanıt süresince proliferatif yada proteolitik maddelerin salınımıyla endotel hücrelere ve düz kas hücrelerine güçlü bir şekilde geçerler. Daha sonra hücreler (makrofaj/monosit kök hücreleri, T-lenfositleri) reseptör aracılığıyla uyarılmakta ve hormonal sistem de aktive olarak interlökin, tümör nekrozis faktör-alfa, interferonlar, büyüme faktör-beta gibi enflamatuar mediatörlerin salınımıyla enflamatuar süreci başlatırlar (Şekil-2). İnme risk faktörleri ile oluşan enflamasyon, büyük arter duvarında intimal kalınlaşmaya ve ateromatöz plak oluşumuna; küçük arteriyollerde ise lokal trombüs oluşumuna neden olur⁶ (şekil-3 ve şekil-4).²⁶



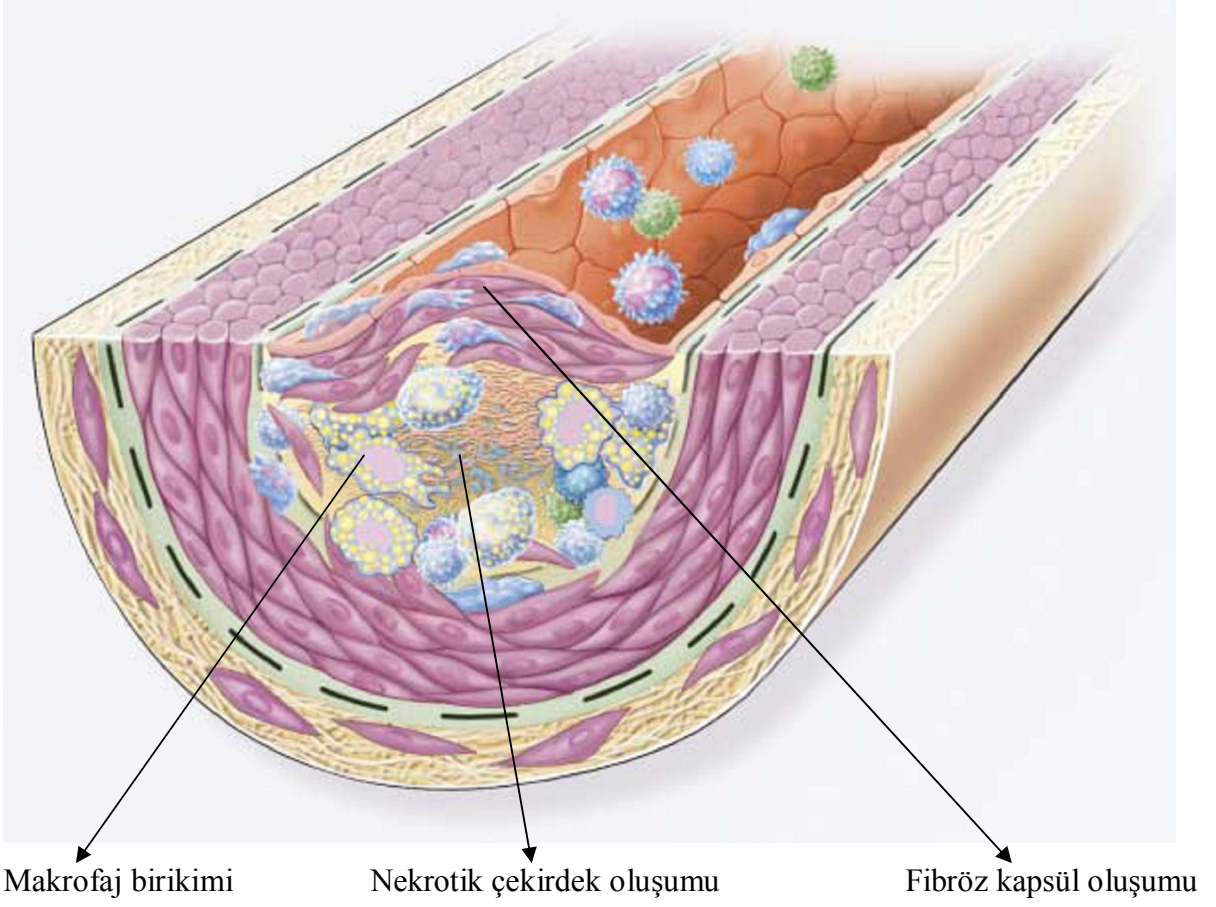
Şekil-1 Aterosklerozda endotel disfonksiyonu

Ateroskleroz lezyonunun oluşumunda en erken değişiklikler damar endotelinde gerçekleşir. Bu değişiklikler endotelin lipoproteinlere geçirgenliğinde artış (nitrik oksit, prostasiklin, trombosit benzeri büyüme faktörü, anjiotensin ve endotelin aracı olur), lökosit adezyonu (L-selektin, integrin ve trombosit endotelial hücre adhezyon molekülü-1 aracı olur), endotel adezyonu (E-selektin, P- selektin, hücre-içi adhezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1 aracı olur) ve arter duvarına lökosit migrasyonunu (okside düşük dansiteli lipoprotein, monosit kemotaktik protein-1, interlökin-8, trombosit benzeri büyüme faktörü, makrofaj koloni uyarıcı faktör ve osteopontin aracı olur) içerir.²⁶



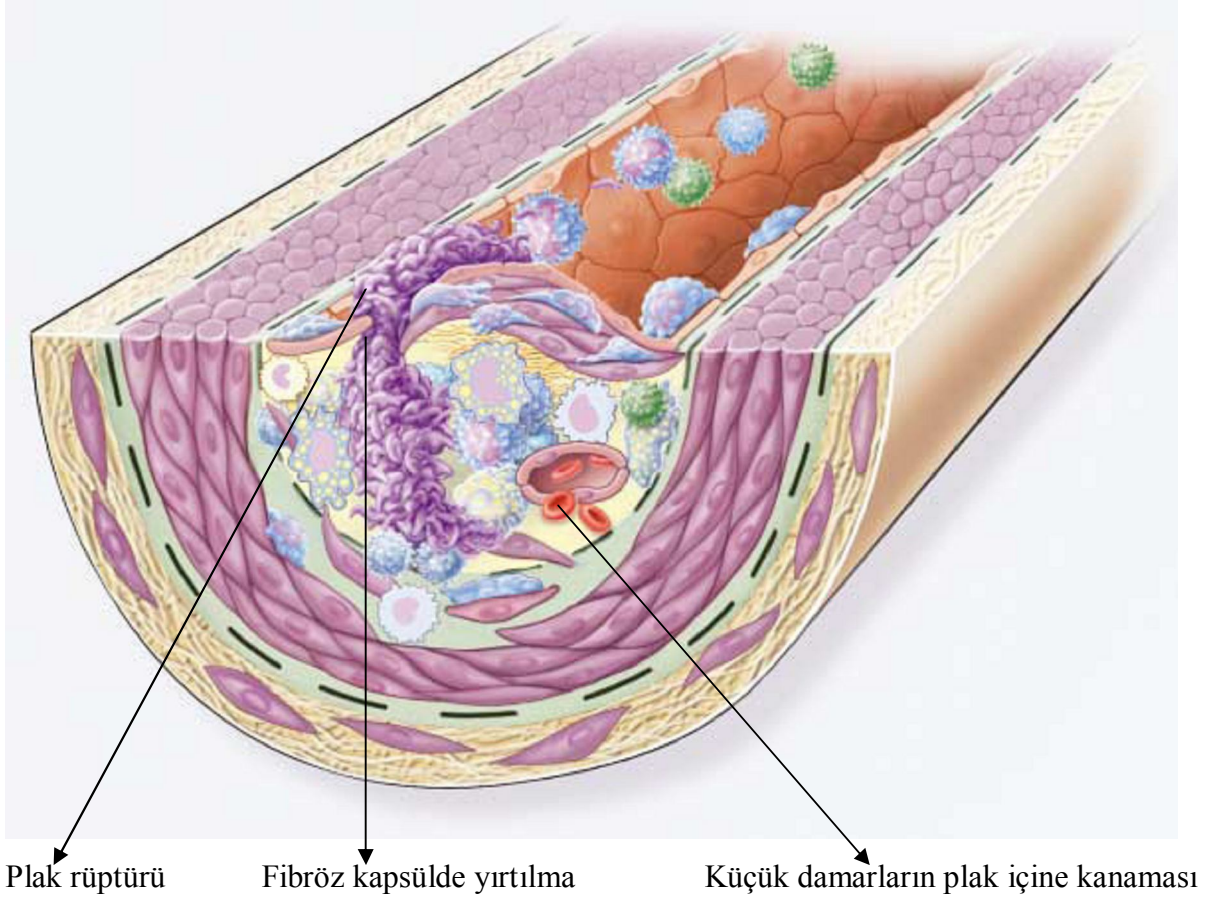
Şekil-2 Aterosklerozda yağlı çizgilenme oluşumu

Başlangıçta, T- lenfositleri ile yağ yüklü monosit ve makrofajların (köpük hücre) bir araya gelmesiyle yağlı çizgilenme oluşur. Daha sonra çizgili kas hücreleri ile birleşirler. Bu sırasıyla şu basamakları içerir: Öncelikle düz kas hücresi göçü (ki bu, dönüştürücü büyüme faktörü-beta, trombosit dönüştürücü büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü-2 ile uyarılır), T-hücre aktivasyonu (ki buna tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-2 ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör aracı olur), köpük hücre oluşumu (buna oksitlenmiş düşük dansiteli lipoprotein, makrofaj koloni stimülan faktör, tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-1 aracı olur) ve trombosit bağlanması ve kümelenmesi (ki bunlar integrinler, P-selektin, fibrin, tromboksan A2, doku faktörü ile uyarılır) ile şekil-1’de bahsedilen faktörler lökosit göçü ve bağlanmasından sorumludur.²⁶



Şekil-3 Aterosklerozda komplike lezyon oluşumu

Yağlı çizgilenme orta ve ileri lezyonlara dönüşür, lümeneye doğru fibröz örtü oluşturma eğilimindedir. Bu durum hasara karşı oluşan bir fibröz yanıt yada iyileşmenin bir çeşididir. Fibröz örtünün altında lipidler ve lökositlerden oluşan nekrotik çekirdek oluşur. Oluşan bu lezyonlarda şekil-1 ve 2’de anlatılan tüm faktörler rol alır. Bu lezyonlar, şekil-1 ve 2’de anlatılan aynı faktörler ile devamlı lökosit yapışması ve lökosit girişine bağlı olarak genişler. Makrofaj koloni stimulan faktör, monosit kemotaktik protein-1 ve okside olmuş düşük dansiteli lipoproteinler makrofaj birikimine neden olan temel faktörlerdir. Lipid birikimi ve proteolitik aktiviteyi içeren apoptozis ve nekrozis, nekrotik çekirdek oluşumuna neden olur. Osteopontin, tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-1, dönüştürücü büyüme faktörü-beta ve trombosit benzeri büyüme faktörü aktivasyonu ile fibröz kapsül oluşur.²⁶



Şekil-4 Aterosklerozda kararsız fibröz plak oluşumu

Fibröz plakta oluşan ülserasyonlar, fibröz kapsülün yırtılmasına ve bu da plak rüptürüne neden olur. İncelen fibröz kapsül etrafında devamlı makrofaj istilası ve aktivasyonu meydana gelir ve makrofajlar bu bölgede metalloproteinazlar ve diğer proteolitik enzimleri bırakırlar. Bu enzimler matrikste incelmeye, küçük damarların atar damar lümenine kanamasına neden olarak trombüs oluşumuna ve atar damarda tıkanmaya neden olur.²⁶

Enfeksiyonların aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olabileceğini gösteren veriler gittikçe artmaktadır.^{6,9-12,27,37} Uzun süredir ateroskleroz patogeneğinde bazı mikroorganizmaların, özellikle *C. pneumoniae* ve *H. pylori*' nin olası rolü ileri sürülmektedir, ancak konu halen çözümlenmiş değildir.^{11,28,37-39}

Son zamanlarda *C. pneumoniae*, *H. pylori* ve CMV gibi enfeksiyon ajanları aterosklerotik plaklarda izole edilmiştir.^{6,26,38,39}

Enflamatuar göstergeler, enfeksiyonlar, homosistein ve uyku bozuklukları serebral aterosklerozu arttıran en önemli yeni risk faktörleri olarak gösterilmektedirler.⁵

Kronik solunum yolu, üriner yol ve dişle ilgili diğer enfeksiyonların karotid aterosklerozis gelişme riskini arttırdığı yapılan çalışmalar desteklemektedir.^{6,11}

2.5. Aterosklerozda Enflamasyon ve Enfeksiyonun Rolü

Ateroskleroz, serebral ve kardiyak iskemiye neden olan^{40,41} çok yaygın damar hastalığıdır.^{22,42} Patogenezi multifaktöryeldir ve hala tartışmalıdır. Konvansiyonel risk faktörleri, ateroskleroz patogenezi tam olarak açıklayamamaktadır.²⁸

Ateroskleroz, damar duvarında gelişen patolojik değişiklikler sonucu damar duvarında kalınlaşma, damarın lümeninde daralma ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize bir durumdur.^{26,27} Birçok faktöre bağlı olarak gelişen bir hastalıktır.^{6,11,22,26,27,37,43} Enflamatuvar bir durumdur^{22,26} ve kapsamlı araştırmalar kronik enflamasyonun aterosklerozda rol aldığını göstermiştir.^{6, 12,13,27,34,40,44}

Enflamatuvar süreç, serebral iske mi patofizyolojisi ve serebrovasküler hastalık etyolojisinde temel rol alır.⁶ Son yıllarda aterosklerotik plağın oluşmasında enflamasyonun rolü olduğu gösterilmiş ve ilgi çekici bir konu olmuştur.¹

Aterosklerozda potansiyel rolü olan enfeksiyon ajanlarının doğrudan vasküler yapıyı etkiledikleri ve sistemik enflamasyon değişiklikleri ile aterosklerozu kolaylaştırdıkları zannedilmektedir. Vasküler yapıya doğrudan etkilerinden olan düz kas hücrelerinin proliferasyonunun uyarılması ve neointimal bölgeye göçünün hızlanması, endotel hücrelerinin apoptoz programının bozulması ve vasküler yapıda kolesterol birikiminin oluşması şeklindeki etkiler daha çok CMV ve herpes simpleks virus ile ilgili olarak gözlenmiştir. Diğer yandan, CMV’de daha belirgin olmak üzere herpes virüslerin koagülasyonu artırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda CMV enfeksiyonunun serum fibrinojen, antitrombin III, protein C, faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerini etkilediği bildirilmektedir. Viral patojenlerin vasküler yapıda yol açtıkları kronik enflamasyonun yanısıra meydana getirdikleri prokoagülan etkinin de aterosklerotik sürecin başlatılması ve sürdürülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon etkenleri endotelial disfonksiyona yol açmakta ve endotele başlı vazodilatasyonu bozmaktadır. Vasküler yapıda *C. pneumoniae* ve CMV’nin bulunması bu patojenlerin doğrudan damar duvarını etkilediklerini, burada düşük yoğunluklu yavaş bir enflamatuvar süreci başlattıklarını düşündürmektedir. Vasküler hasarı tetikleyen ve ateroskleroz sürecinin başlaması ve devamında önemli olan sitokinler, kemokinler, hücrel adezyon molekülleri ve serbest oksijen radikalleri artmakta ve bu değişikliklerin sonucu olarak monositler vasküler yapıya çekilmekte ve LDL’nin oksidasyonu hızlanmaktadır. Bu değişiklikler aterosklerotik sürecin başlaması kadar önceden var olan plakların duyarlı hale geçmesinde de önemlidir. Enfeksiyonun sistemik etkilerinin de ateroskleroz sürecinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Akut faz göstergelerinin, lökositlerin ve immün sistem cevabının

artışı vasküler hasarı tetikleyebilir. Son yıllardaki çalışmalar akut faz göstergeleri içinde C-reaktif protein (CRP)'nin akut kardiyovasküler olayları öngörmeye oldukça önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Diğer bir muhtemel mekanizma, aktive olan immün sistemin - bakteriyel veya viral proteinlerle vasküler yapı proteinlerinin benzerliği sebebiyle- otoimmünite yoluyla vasküler hasara yol açmasıdır. Bu mekanizmada özellikle “heat shock protein (ısı şok protein)”in önemli olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan virüsler ve bakteriler aterosklerozde klasik aterosklerotik risk faktörleri ile sinerjistik etki göstermektedir. İlgili çalışmalarda sigara içimi ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörlerinin varlığında pozitif CMV serolojisinin koroner kalp hastalığı sıklığını artırıcı etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir.¹³

Eğer enfeksiyonlar ateroskleroz ile ilişkili iseler, tek ajanın yegane rolünün olması olası değildir. Birden çok ajanın bireyde olmasına bağlı olarak ateroskleroz gelişiminde risk daha olası görülmektedir. Patojen yükünün bu etkisi, Espinola-Klein ve ark. tarafından yakın dönemde ortaya çıkarılmıştır. Espinola-Klein ve ark. artmış enfeksiyon ajanı sayısı (patojen yükü) ile karotis aterosklerozu arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.¹²

2.5.1. *Chlamydia pneumoniae*

C. pneumoniae, genel olarak tüm yaş guruplarında solunum yolu enfeksiyonların yaygın sebebidir.^{35,45} İlk defa 1986 yılında tanımlanmıştır. Serolojik çalışmalar dünyada yaygın bir enfeksiyon ajanı olduğunu göstermiştir.⁴⁶ *C. pneumoniae* spesifik antikorları, yetişkin popülasyonun yarısından fazlasında bulunmaktadır.^{7,9,41,45} Türkiye’de yapılmış bir araştırmada aterosklerozlu hasta grubunda *C. Pneumoniae* IgG seropozitifliği %97, sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran %73 olarak bulunmuştur.⁴⁷

Çok yönlü çalışmalarda, akut ve kronik solunum yolu enfeksiyonlarının inme için potansiyel risk faktörü olduğu bulunmuştur.^{41,48}

C.pneumoniae, ateroskleroz ile bağlantılı patojenlerden birisi olarak gösterilmektedir.^{11,41-46,49-54} Ayrıca, prokuagülan proteinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olarak aterosklerozun patogeneze katkıda bulunur.⁵⁵ Aterosklerozle bağlantılı olduğu tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.^{51,54} Hayvan çalışmalarında *C. pneumoniae* enfeksiyonunun aterosklerozu belirgin şekilde hızlandırdığı ve antibiyotik tedavisinin *C. pneumoniae*' nin aterosklerotik etkileri baskıladığı gösterilmiştir.¹³

Geleneksel risk faktörlerine ilave olarak, aterosklerozise yol açan bir çok enfektif patojenite öne çıkmış ve birçok farklı patojen araştırılmıştır.^{11,12,42-51} Sonrasında kırkın üstünde

çalışma yapılmış ve çoğunda pozitif ilişki tespit edilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopisi gibi farklı tekniklerin kullanılmasıyla yayımların çoğunda koroner ve karotid plakta *C. pneumoniae* izole edilmiştir, fakat normal damar duvarında ise nadir olarak izole edilmiş veya hiç izole edilmemiştir. Bununla birlikte, çalışmalar arasında pozitif bulgu prevalansı değişkenlik göstermiştir.⁶ Yapılan seroprevalans epidemiyolojik çalışmalar ile prospektif kohort çalışmalarında kronik *C. Pneumoniae* enfeksiyonunun koroner ve karotid arter hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^{11,12,47,51,52,55}

H. pylori ve *C. pneumoniae* kronik enfeksiyonlara sebep olmaktadır ve ateroskleroz ile seroepidemiolojik olarak bağlantılıdır. *C. pneumoniae* direkt olarak ateromatöz plaklarda tespit edilmiştir.^{35-37,39,52} Ateromatöz damarlarda %28 ile %100 oranında pozitif bulunmuştur. Normal damarlarda ise nadiren bulunur.³⁸ Ciddi seviyedeki aterom plağında bulunma oranları, küçük plaklara göre anlamlı derecede yüksektir. Diğer yandan, *C. pneumoniae*'nin aterosklerotik plaktaki varlığı- aort, koronerler ve ilyak arterlerde daha sık olmak üzere- anatomik seçicilik de göstermektedir.¹³

2.5.2. *Helicobacter pylori*

1980'li yıllarda ilk keşfinden sonra bu gram negatif spiral şekilli bakteri,⁵⁶ peptik ülser, kronik gastrit, mide adenokarsinomu ve mukoza bağımlı lenfoid doku lenfoması (MALToma: Mucosa-Associated Lymphatic Tissue Lymphomas) gibi çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarının etyopatogenezinde rol oynayan⁵⁶⁻⁶¹ ve her toplumda görülen bir bakteridir. Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı daha yüksektir. İnfeksiyon bu bölgelerde yaşamın ilk yıllarında alınır ve 50 yaş üstünde ortalama %80 oranındadır. Gelişmiş ülkelerde ise bu oran %50 olarak bildirilmektedir.^{60,61} Göral ve arkadaşları tarafından Diyarbakır il merkezinde 2006 yılında 267 kişi taranmış ve *H. pylori* antikör prevalansı 21-50 yaş arasında %60'ın üstünde saptanmış.⁶⁰

Kronik *H. pylori* enfeksiyonları seroepidemiolojik olarak aterosklerozis ile bağlantılı bulunmuştur.^{52,57,58,61} *H. pylori* enfeksiyonu ile CRP ve fibrinojende belirgin artışlar olmakta ve trombosit agregasyonu tetiklenmektedir.¹³ Fakat iskemik inme ile ilişkisi, ilgili çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir.^{10-12,22,61-63} İnmeye ilişkin küçük bir vaka kontrol çalışmasında tek değişkenli analizde artmış risk bulunmuştur ve bu ilişki, çok değişkenli analizde bulunmamıştır. Sitotoksin ilişkili gen-A (Cag-A: cytotoxin-associated gene-A) türleri öldürücüdür ve artmış inflamasyonla ilişkili bulunmuştur.⁶ Cag-A türüne karşı seroprevalans, geniş damar inmelerinde artmış olarak bulunmuştur.^{58,62} Ama, akut myokard enfarktüsü,

iskemik kalp hastalığı ve inme ile ilişkisi yinede açık değildir.⁵⁹ Sonraki çalışmalarda özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan erişkin insanlarda^{41,63} bir iskemik inme risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{57,61}

2.5.3. Cytomegalovirus

CMV enfeksiyon insidansı yaşla birlikte kademeli olarak artmaktadır. Yetişkinlerin %60-90'ı CMV enfeksiyonu geçirmiştir.^{9,32} Aterogeneze viral rolün 20'li yaşlardan önce başladığı ileri sürülmektedir.⁴⁴ Kronik vasküler inflamasyonu başlatarak veya hızlandırarak aterosklerotik etki gösterir.¹³ CMV enfeksiyonunun aterogeneze rol oynayabileceği hipotezi farklı çalışmalarla desteklenmektedir.^{38,44,52,53} Klinik çalışmalar, özellikle kalp nakli durumunda artmış ateroskerozu olan yetişkinler arasında herpes enfeksiyon prevalansında artış olduğunu rapor etmektedir. Tersine inme ve myokard enfarktüsü öncesinde CMV antikor prevalansını değerlendiren prospektif kohort çalışmaları seyrekler. 12 yıllık takip periyodunda sağlıklı görünüşlü orta yaşlı Amerika'lı erkeklerde yapılan kohort çalışmasında, CMV'ye karşı gelişen IgG antikorları ile myokard enfarktüsü ve trombolitik inme gelişimi arasında pozitif ilişki olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.³² Oysa önceki çalışmalar, ciddi enfeksiyon ajanlarının aterogeneze ilişkili olduğunu göstermiştir.⁶⁴

2.5.4. Epstein-Barr virus

EBV, erişkin insanda yaygın olarak bulunur.⁶⁵⁻⁶⁷ EBV seropozitifliği yaşla birlikte artış gösterir.⁶⁸ Endüstrileşmiş ülkelerde genç erişkinlerin %90 ile %95'inde EBV antikoru vardır.^{67,68} EBV'nin temel enfeksiyonu genellikle asemptomatik tehlikesiz olarak seyrederken; bazende infeksiyöz mononükleoz ile sonuçlanır.^{65,66,68} %1'inde nörolojik komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar ensefalit ve aseptik menenjit şeklindedir. Guillain-Barre sendromu, Bell's palsy ve transvers myelitis bazı olgularda, EBV'nin bu hastalıklarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.⁶⁷ Karotid ateroskleroz progresyonunun, EBV ajanına karşı yükselmiş antikorlarla ilişkili olduğu bulunmuştur.¹²

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Kasım 2004 ile Ocak 2006 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Nöroloji Servisinde yatırılarak takip edilen 40 yaş üstü akut iskemik inmeli 72 hasta prospektif olarak değerlendirildi.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) Hasta ve kontrol grubunun 40 yaş ve üzerinde olması
 - 2) Ani gelişen, 24 saatten uzun süren fokal veya global serebral bozukluğu olan akut iskemik inme tablosuyla ilk 24 saat içinde kliniğimize başvurmuş olması
 - 3) Geçici iskemik atak, subaraknoidal kanama ve kafa travmasına bağlı gelişen iskemik inme ile serebral venöz sinüs oklüzyonu olmaması
 - 4) Görüntüleme yöntemlerinden (bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme) birinde akut lezyonun tespit edilmiş olması
- Çalışmaya alınan tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene ve nörolojik muayene yapılarak dosyalarına kayıt edildi.

3.2. Demografik Veriler

Detaylı anemnez alındı ve iskemik inme açısından risk faktörleri sorgulandı. Yaşları, cinsiyetleri, boy ve kiloları, sosyoekonomik durumu, mesleki bilgileri, inmenin başlangıç şekli; özgeçmişlerinde arteriyel hipertansiyon, DM, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı, madde alışkanlığı, hiperlipidemi, kalp hastalığı, hematolojik hastalıklar, kollajen doku hastalığı, oral kontraseptif kullanımı, migren, travma öyküsü detaylı olarak sorgulandı.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, üre, Blood Urine Nitrogene (BUN), kreatinin, elektrolitler, aminotransferazlar, kreatinin fosfokinaz, açlık kan şekeri ve lipid düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı, protrombin zamanı, tam idrar tahlili bakıldı. Genç iskemik inmeli

hastalarda bunlara ek olarak Anti-nucleer Antikor (ANA), anti-DNA antikor, antikardiolipin antikorları, protein C, protein S, antitrombin III, faktör V gen mutasyonu değerlendirildi. Ayrıca gerek görülen bazı hastalarda lomber ponsiyon yapılarak BOS protein ve glikoz düzeyi, bakteriyolojik incelemesi, beyaz küre varlığı, IgG indeksi, oligoklonal band (OKB) düzeylerine bakıldı. Tüm hastalara ilk 24 saat içinde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve lezyonu belirlenemeyen hastalarda ilk 24 saat içinde ek olarak manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Hastaların klinik durumları uygun hale geldiğinde, tümüne bilateral karotis ve vertebral arter sistemi renkli doppler ultrasonografi (USG)'si yapıldı. Ayrıca ilk yatışta tüm hastalara posterior- anterior (PA) akciğer grafisi, telekardiografi, elektrokardiografi (EKG) çekildi ve kardiyak nedenler bakımından transtorakal ekokardiogram (EKO) ile değerlendirildiler.

Hastalar, akut iskemik inmede düşük molekül ağırlıklı heparinoidlerin etkisini araştıran TOAST çalışmasının araştırmacıları tarafından sınıflandırılan ve günümüzde yaygın olarak kullanılan iskemik inme etyolojik sınıflandırmasına göre 5 gruba ayrılarak incelendi:

1- Aterotrombotik inme: Nörogörüntülemde 1,5 cm'den büyük kortikal ya da serebellar ve beyin sapı ya da subkortikal hemisferik infarkt saptanan; potansiyel kardiyak emboli kaynağı olmayan, servikal doppler ultra-sonografi ve/veya anjiografide inme kliniği ile uyumlu intrakraniyal ya da ekstrakraniyal bir arterin %50'den daha fazla daraldığı belirlenen hastalar,

2- Kardioembolik inme: En az bir kardiyak embolizm kaynağı saptanan ve yapılan incelemelerde aterotromboz lehine herhangi bir bulgu görülmeyen hastalar,

3- Küçük damar hastalığı: Klasik laküner sendromlardan birine sahip ya da hiçbir serebral disfonksiyon bulgusu olmayıp nörogörüntülemde 1,5 cm'den daha küçük çaplı uygun beyin sapı ya da subkortikal hemisferik lezyona sahip olan ya da herhangi bir leyonu bulunmayan, kardioembolik ve aterotrombotik inme lehine bir bulgu taşımayan hastalar,

4- Başka nedenli inme: Ateroskleroz dışında vaskülopati, hiperkoagulabilite ya da hematolojik bir hastalık saptanan ve kardioembolik ya da aterotrombotik inme lehine bir bulgu taşımayan hastalar,

5- Tanımlanamayan inme: Herhangi bir olası inme nedeni saptanamayan ya da iki ve daha fazla potansiyel inme nedeni bulunan hastalar tanımlanamayan inme olarak değerlendirildi.

Kontrol grubuna da daha önce hiç iskemik inme yada geçici iskemik atak öyküsü olmayan, 40 yaş üstü sağlıklı gönüllülerden 60 kişi seçildi. Hasta ve kontrol grubu aynı coğrafi bölgeden seçildi.

3.3. Laboratuvar Metodları

Çalışmaya alınan bireylerden 5 ml venöz kan örneği alınarak santirfüj edildi, ayrılan serumlar çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. Örnekler laboratuvara getirilirken hasta ve kontrol grubu olduğu belirtilmedi. Serum örnekleri ve kitler oda ısısına getirildikten sonra çalışılmaya başlandı.

Testler, Düzce Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Cytomegalovirus IgG ELISA (Clinotech Diagnostics- Canada), *Helicobacter pylori* IgG ELISA (Novatec Immunodiagnostica GMBH-Germany), EBV-VCA IgG EIA (Clinotech Diagnostics-Canada) ve *Chlamydia pneumoniae* IFA IgG (Euroimmun-Germany) kitlerin çalışma prensiplerine göre yapıp otomatik okuyucuda (Biorad Model 680) okutuldu. Kitlerdeki referans değerler göz önüne alınarak tüm testler için ayrı ayrı cut-off değerleri belirtildi. Bu değerlerin üzerindeki pozitif, altındaki negatif olarak değerlendirildi.

3.4. Radyolojik Değerlendirme

Tüm hastalara gelişinin ilk 24 saati içinde ve takiplerinde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinden biri ile lezyonun yeri ve boyutları saptandı.

3.5. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizlerin yapılmasında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 bilgisayar paket programı kullanılmış olup veriler elektronik ortama geçirilmiş ve analiz edilmiştir. Farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı χ^2 ve Fisher Kesin χ^2 anlamlılık testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar, %95'lik güven aralığında anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Her dört kronik enfeksiyon ajanının (*H. pylori*, *C. pneumoniae*, CMV, EBV) iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri üzerinde ne kadar etkili olduğunu belirlemek amacıyla da Lojistik Regrasyon Analizi ile Odds (tahmini rölatif risk) oranları hesaplandı.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır
(Araştırma No: 2008.211/3).

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, akut iskemik inme geçiren 72 hasta ve 60 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubundaki erkeklerin yaş ortalaması 65,71±14,67, kadınların yaş ortalaması 71,29±9,79'dır. Kontrol grubunda erkeklerin yaş ortalaması 57,35±13,44, kadınların yaş ortalaması 52,24±10,08'dir. Hasta grubunun %53'ünü erkekler, %47'sini kadınlar oluşturmaktadır. Kontrol grubunun %52'sini erkekler, %48'ini kadınlar oluşturmaktadır. Hasta-kontrol grubuna ait karakteristik özellikler tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1 Hasta-kontrol grubunun karakteristik özellikleri

	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p*
Yaş (ortalama)			
Erkek	65,71±14,67	57,35±13,44	
Kadın	71,29±9,79	52,24±10,08	
Cinsiyet			
Erkek	38(%53)	31(%52)	
Kadın	34(%47)	29(%48)	
Hipertansiyon	49(%68)	32(%53)	0,121
Konjestif Kalp Yetmezliği	10(%14)	0(%0)	0,002
DM	17(%24)	15(%25)	1,000
Hiperlipidemi	9(%13)	23(%38)	0,001
Atrial Fibrilasyon	19(%26)		
Sigara	23(%32)	19(%32)	1,000
Kalp Kapak Hastalığı	3(%4)	0(%0)	0,251
Alkol Kullanımı	5(%7)	2(%3)	0,452
Koroner Arter Hastalığı	12(%17)	9(%15)	0,983
Yaş aralığı			
65 altı	22(%31)	46(%77)	
65-74	23(%32)	10(%17)	
75-84	23(%32)	3(%5)	
85 üstü	4(%5)	1(%1)	
İskemik inme alt tipleri			
Aterotrombotik inme	25(%35)		
Kardiyoembolik inme	23(%32)		
Küçük damar hastalığı	11(%15)		
Başka nedenli inme	0(%0)		
Tanımlanamayan inme	13(%18)		

* Kategorik değişkenlerde χ^2 ve Fisher Kesin χ^2 testi kullanıldı (p<0,05).

Hasta grubunun %68'i hipertansif bulunurken, kontrol grubunda hipertansiyon oranı %53 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında hipertansiyon bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,121$). Konjestif kalp yetmezliği, hasta grubunda %14 olarak saptandı. Kontrol grubunda konjestif kalp yetmezliği saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında konjestif kalp yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$). DM, hasta grubunda %24, kontrol grubunda %25 bulundu. Hasta ve kontrol grubunda DM açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,000$). Hiperlipidemi, hasta grubunda %13, kontrol grubunda %38 bulundu. Hasta ve kontrol grubunda hiperlipidemi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,001$). Sigara kullanımı, hasta grubunda %32, kontrol grubunda %32 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,000$). Hasta grubunda kalp kapak hastalığı oranı %4'tür. Kontrol grubunda kalp kapak hastalığı saptanmadı. Ancak hasta ve kontrol grubunda kalp kapak hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,251$). Alkol kullanımı, hasta grubunda %7, kontrol grubunda %3'tür. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,452$). Koroner arter hastalığı, hasta grubunda %17, kontrol grubunda ise %15 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,983$). İskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme %35, kardiyoembolik inme %32, küçük damar hastalığı %15 ve tanımlanamayan iskemik inme alt tipi %18 oranında bulundu.

Tablo-2 *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	<i>H. pylori</i> IgG Seropozitifliği			<i>C. pneumoniae</i> IgG seropozitifliği		
	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p
Toplam	64/72(%89)	58/60(%97)	0,111	47/72(%65)	29/60(%48)	0,050
Yaş Grubu						
<65	18/22(%82)	44/46(%96)	0,081	16/22(%73)	22/46(%48)	0,094
65-74	21/23(%91)	10/10(%100)	1,000	13/23(%57)	5/10(%50)	1,000
75-84	21/23(%91)	3/3(%100)	1,000	15/23(%65)	2/3(%67)	1,000
>84	4/4(%100)	1/1(%100)	-	3/4(%75)	0/1(%0)	0,400
Cinsiyet						
Erkek	34/38(%90)	30/31(%97)	0,370	24/38(%63)	13/31(%42)	0,130
Kadın	30/34(%88)	28/29(%97)	0,363	23/34(%68)	16/29(%55)	0,450
İnme Alt Tipleri						
ATİ*	23/25(%92)		0,577	19/25(%76)		0,035
KEİ**	20/23(%87)		0,127	13/23(%57)		0,673
KDH***	9/11(%82)		0,111	6/11(%55)		0,959
BNİ****	0(%0)		-	0(%0)		-
Tİ*****	12/13(%92)		0,450	9/13(%69)		0,289

*= Aterotrombotik İnme, **= Kardiyoembolik İnme, ***= Küçük Damar Hastalığı,
****= Başka Nedenli İnme, *****= Tanımlanamayan İnme

H. pylori IgG: Hasta grubunun %89'unda, kontrol grubunun %97'sinde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %82, 65-74 yaş arası hastalarda %91, 75-84 yaş arası hastalarda %91 ve 84 yaş üstü hastalarda %100 *H. pylori* IgG seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %96, 65-74 yaş arası grupta %100, 75-84 yaş arası grupta %100 ve 84 yaş üstü grupta %100 *H. pylori* IgG seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %90'ında, kadınların %88'inde; kontrol grubunda erkeklerin %97'sinde, kadınların %97'sinde *H. pylori* IgG seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinde aterotrombotik inmenin %92'sinde, kardiyoembolik inmenin %87'sinde, küçük damar hastalığının %82'sinde *H. Pylori* IgG seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %92'sinde *H. pylori* IgG seropozitif bulundu.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında *H. pylori* IgG seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,111). Yaş grubu ile *H. pylori* IgG seropozitifliği incelendiğinde, 65 yaş altı hastalarda (p=0,081), 65-74 yaş arası hastalarda (p=1,000) ve 75-84 yaş arası hastalarda (p=1,000) kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Cinsiyetleri incelendiğinde hasta ve kontrol grubundaki erkekler ($p=0,370$), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar ($p=0,363$) arasında *H. pylori* IgG seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubunda gözlenen *H. pylori* IgG seropozitifliği ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme ($p=0,577$), kardiyembolik inme ($p=0,127$), küçük damar hastalığı ($p=0,111$) ve tanımlanamayan inme ($p=0,450$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

C. pneumoniae IgG: hasta grubunun %65'inde, kontrol grubunun %48'inde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %73, 65-74 yaş arası hastalarda %57, 75-84 yaş arası hastalarda %65 ve 84 yaş üstü hastalarda %75 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %48, 65-74 yaş arası grupta %50 ve 75-84 yaş arası grupta %67 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %63'ünde, kadınların %68'inde; kontrol grubunda erkeklerin %42'sinde, kadınların %55'inde *C. pneumoniae* IgG seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinden aterotrombotik inmenin %76'sında, kardiyembolik inmenin %57'sinde ve küçük damar hastalığının %55'inde *C. pneumoniae* IgG seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %69'unda *C. pneumoniae* IgG seropozitif bulundu.

Hasta ve kontrol grubu arasında *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,0501$). Yaş gruplarında, 65 yaş altı hastalarda ($p=0,094$), 65-74 yaş arası hastalarda ($p=1,000$), 75-84 yaş arası hastalarda ($p=1,000$) ve 85 yaş üstü hastalarda ($p=0,400$) hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde, hasta ve kontrol grubundaki erkekler ($p=0,130$), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar ($p=0,450$) arasında *C. pneumoniae* IgG seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubundaki hastalarda gözlenen *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme ($p=0,035$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu; kardiyembolik inme ($p=0,673$), küçük damar hastalığı ($p=0,959$) ve tanımlanamayan inme ($p=0,289$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-3 CMV IgG ve EBV IgG seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	CMV IgG Seropozitifliği			EBV IgG Seropozitifliği		
	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p
Toplam	71/72(%99)	58/60(%97)	0,591	41/72(%57)	29/60(%48)	0,324
Yaş Grubu						
<65	22/22(%100)	45/46(%98)	1,000	14/22(%64)	24/46(%52)	0,529
65-74	22/23(%96)	9/10(%90)	0,521	12/23(%52)	3/10(%30)	0,283
75-84	23/23(%100)	3/3(%100)	-	11/23(%48)	2/3(%67)	1,000
>84	4/4(%100)	1/1(%100)	-	4/4(%100)	0/1(%0)	0,200
Cinsiyet						
Erkek	38/38(%100)	30/31(%97)	0,449	21/38(%55)	15/31(%48)	0,744
Kadın	33/34(%97)	28/29(%97)	1,000	20/34(%59)	14/29(%48)	0,559
İnme Alt Tipleri						
ATİ	25/25(%100)		1,000	12/25(%48)		1,000
KEİ	22/23(%96)		1,000	14/23(%61)		0,437
KDH	11/11(%100)		1,000	7/11(%64)		0,545
BNİ	0(%0)		-	0(%0)		-
Tİ	13/13(%100)		1,000	8/13(%62)		0,577

CMV IgG: Hasta grubunun %99'unda, kontrol grubunun %97'sinde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %100, 65-74 yaş arası hastalarda %96, 75-84 yaş arası hastalarda %100 ve 84 yaş üstü hastalarda %100 CMV IgG seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %98, 65-74 yaş arası grupta %90, 75-84 yaş arası grupta %100 ve 84 yaş üstü grupta %100 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %100'ünde, kadınların %97'sinde; kontrol grubunda erkeklerin %97'sinde, kadınların %97'sinde CMV IgG seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinde, aterotrombotik inmeli hastaların %100'ünde, kardiyembolik inmeli hastaların %96'sında ve küçük damar hastalığı olan hastaların %100'ünde CMV IgG seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %100'ünde CMV IgG seropozitif bulundu.

Hasta ve Kontrol grubu arasında CMV IgG seropozitifliği incelendiğinde, tüm hastalar (p=0,591), 65 yaş altı (p=1,000), 65-74 yaş arası (p=0,521), erkek (p=0,744) ve kadın (p=0,559) hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda gözlenen CMV IgG seropozitifliği ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme (p=1,000), kardiyembolik inme (p=1,000), küçük damar hastalığı (p=1,000) ve tanımlanamayan inme (p=1,000)'de CMV IgG seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

EBV IgG: Hasta grubunun %57'sinde, kontrol grubunun %48'inde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %64, 65-74 yaş arası hastalarda %52, 75-84 yaş arası hastalarda %48 ve 84 yaş üstü hastalarda %100 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %52, 65-74 yaş arası grupta %30, 75-84 yaş arası grupta %67 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %55'inde, kadınların %59'unda; kontrol grubunda erkeklerin %48'sinde, kadınların %48'inde EBV IgG seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinde aterotrombotik inmenin %48'inde, kardiyembolik inmenin %61'inde, küçük damar hastalığının %64'ünde EBV IgG seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %62'sinde EBV IgG seropozitif bulundu.

Hasta ve kontrol grubu arasında EBV IgG seropozitifliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,324$). Yaş grubunda EBV IgG seropozitifliği incelendiğinde, 65 yaş altı hastalarda ($p=0,529$), 65-74 yaş arası hastalarda ($p=0,283$), 75-84 yaş arası hastalarda ($p=1,000$) ve 85 yaş üstü hastalarda ($p=0,200$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde, hasta ve kontrol grubundaki erkekler ($p=0,744$), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar ($p=0,559$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubunda gözlenen EBV IgG seropozitifliği ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik ($p=1,000$), kardiyembolik inme ($p=0,437$), küçük damar hastalığı ($p=0,545$) ve tanımlanamayan inme ($p=0,577$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-4 *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte; *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	<i>H. pylori</i> IgG ve <i>C. pneumoniae</i> IgG Seropozitifliği			<i>H. pylori</i> IgG ve CMV IgG Seropozitifliği		
	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p
Toplam	41/72(%57)	29/60(%48)	0,324	63/72(%88)	56/60(%93)	0,381
Yaş Grubu						
<65	13/22(%59)	22/46(%48)	0,542	18/22(%82)	43/46(%94)	0,202
65-74	12/23(%52)	5/10(%50)	1,000	20/23(%87)	9/10(%90)	1,000
75-84	13/23(%57)	2/3(%67)	1,000	21/23(%91)	3/3(%100)	1,000
>84	3/4(%75)	0/1(%0)	0,400	4/4(%100)	1/1(%100)	-
Cinsiyet						
Erkek	21/38(%55)	13/31(%42)	0,390	34/38(%90)	29/31(%94)	0,684
Kadın	20/34(%59)	16/29(%55)	0,971	29/34(%85)	27/29(%93)	0,437
İnme Alt Tipleri						
ATİ	18/25(%72)		0,078	23/25(%92)		1,000
KEİ	11/23(%48)		0,967	19/23(%83)		0,208
KDH	4/11(%36)		0,527	9/11(%82)		0,231
BNİ	0(%0)		-	0(%0)		-
Tİ	8/13(%62)		0,577	12/13(%92)		1,000

H. pylori IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde: Hasta grubunda %57, kontrol grubunda %48 seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %59, 65-74 yaş arası hastalarda %52, 75-84 yaş arası hastalarda %57 ve 84 yaş üstü hastalarda %75 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %48, 65-74 yaş arası grupta %50, 75-84 yaş arası grupta %67 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %55'inde, kadınların %59'unda; kontrol grubunda erkeklerin %42'sinde, kadınların %55'inde *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinde aterotrombotik inmenin %72'sinde, kardiyembolik inmenin %48'inde ve küçük damar hastalığının %36'sında *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %62'sinde *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte seropozitif bulundu.

Hasta ve kontrol grubu arasında *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,324). 65 yaş altı hastalarda (p=0,542), 65-74 yaş arası hastalarda (p=1,000),

75-84 yaş arası hastalarda (p=1,000) ve 85 yaş üstü hastalarda (p=0,400) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde, hasta ve kontrol grubundaki erkekler (p=0,390), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar (p=0,971) arasında *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme (p=0,078), kardiyembolik inme (p=0,967), küçük damar hastalığı (p=0,527) ve tanımlanamayan inmede (p=0,577) *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

H. pylori IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde: Hasta grubunun %88'inde, kontrol grubunun %93'ünde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %82, 65-74 yaş arası hastalarda %87, 75-84 yaş arası hastalarda %91 ve 84 yaş üstü hastalarda %100 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %94, 65-74 yaş arası grupta %90, 75-84 yaş grupta %100 ve 84 yaş üstü grupta %100 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %90'ında, kadınların %85'inde; kontrol grubunda erkeklerin %94'ünde, kadınların %93'ünde *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinde aterotrombotik inmenin %92'sinde, kardiyembolik inmenin %83'ünde, küçük damar hastalığının %82'sinde *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %92'sinde *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitif bulundu.

Hasta ve Kontrol grubu arasında *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,381). Yaş grubu ile *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde, 65 yaş altı hastalarda (p=0,202), 65-74 yaş arası hastalarda (p=1,000), 75-84 yaş arası hastalarda (p=1,000) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde, hasta ve kontrol grubundaki erkekler (p=0,684), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar (p=0,437) arasında *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme (p=1,000), kardiyembolik inme (p=0,208), küçük damar hastalığı (p=0,231) ve tanımlanamayan inme (p=1,000) arasında *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-5 *H. pylori* IgG ve EBV IgG birlikte; *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	<i>H. pylori</i> IgG ve EBV IgG Seropozitifliği			<i>C. pneumoniae</i> IgG ve CMV IgG Seropozitifliği		
	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p
Toplam	35/72(%49)	28/60(%47)	0,824	47/72(%65)	29/60(%48)	0,050
Yaş Grubu						
<65	11/22(%50)	23/46(%50)	1,000	16/22(%73)	22/46(%48)	0,094
65-74	10/23(%44)	3/10(%30)	0,701	13/23(%57)	5/10(%50)	1,000
75-84	10/23(%44)	2/3(%67)	0,580	15/23(%65)	2/3(%67)	1,000
>84	4/4(%100)	0/1(%0)	0,200	3/5(%75)	0/1(%0)	0,400
Cinsiyet						
Erkek	18/38(%47)	14/31(%45)	1,000	24/38(%63)	13/31(%42)	0,130
Kadın	17/34(%50)	14/29(%48)	1,000	23/34(%68)	16/29(%55)	0,450
İnme Alt Tipleri						
ATİ	10/25(%40)		0,746	19/25(%76)		0,035
KEİ	12/23(%52)		0,838	13/23(%57)		0,673
KDH	6/11(%55)		0,879	6/11(%55)		0,959
BNİ	0(%0)		-	0(%0)		-
Tİ	7/13(%54)		0,870	9/13(%69)		0,226

H. pylori IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde: Hasta grubunda %49 ve kontrol grubunda %47 seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %50, 65-74 yaş arası hastalarda %44, 75-84 yaş arası hastalarda %44 ve 84 yaş üstü hastalarda %100 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %50, 65-74 yaş arası grupta %30, 75-84 yaş arası grupta %67 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %47'sinde, kadınların %50'sinde; kontrol grubunda erkeklerin %45'inde, kadınların %48'inde *H. pylori* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinden aterotrombotik inmenin %40'ında, kardiyoembolik inmenin %52'sinde, küçük damar hastalığının %55'inde *H. pylori* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %54'ünde *H. pylori* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu.

Hasta ve Kontrol grubu arasında *H. pylori* IgG ve EBV IgG seropozitifliği incelendiğinde tüm hastalar (p=0,824) bazında farklılık bulunmamıştır. Yaş grubu ile *H. pylori* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde, 65 yaş altı hastalarda (p=1,000), 65-74 yaş arası hastalarda (p=0,701), 75-84 yaş arası hastalarda (p=0,580), 85 yaş üstü hastalarda

(p=0,200) kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde, hasta ve kontrol grubundaki erkekler (p=1,000), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar (p=1,000) arasında *H. pylori* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubunda gözlenen *H. pylori* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme (p=0,746), kardiyembolik inme (p=0,838), küçük damar hastalığı (p=0,879) ve tanımlanamayan inme (p=0,870) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

C. pneumoniae IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde: Hasta grubunun %65'inde, kontrol grubunun %48'inde seropozitifdir. 65 yaş altı hastalarda %73, 65-74 yaş arası hastalarda %57, 75-84 yaş arası hastalarda %65 ve 84 yaş üstü hastalarda %75 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %48, 65-74 yaş arası grupta %50, 75-84 yaş arası grupta %67 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %63'ünde, kadınların %68'inde; kontrol grubunda erkeklerin %42'sinde, kadınların %55'inde *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinde aterotrombotik inmenin %76'sında, kardiyembolik inmenin %57'sinde ve küçük damar hastalığının %55'inde *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %69'unda *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitif bulundu.

Hasta ve kontrol grubu arasında *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,050). 65 yaş altı hastalarda (p=0,094), 65-74 yaş arası hastalarda (p=1,000), 75-84 yaş arası hastalarda (p=1,000) ve 85 yaş üstü hastalarda (p=0,400) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde, hasta ve kontrol grubundaki erkekler (p=0,130) ve hasta ve kontrol grubundaki kadınlar (p=0,450) arasında *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubunda gözlenen *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliği ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,035). Kardiyembolik inme (p=0,673), küçük damar hastalığı (p=0,959) ve tanımlanamayan inme (p=0,226) alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-6 *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte; CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	<i>C. pneumoniae</i> ve EBV IgG Seropozitifliği			CMV ve EBV IgG Seropozitifliği		
	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p
Toplam	28/72(%39)	10/60(%17)	0,009	41/72(%57)	27/60(%45)	0,172
Yaş Grubu						
<65	10/22(%46)	7/46(%15)	0,017	14/22(%64)	23/46(%50)	0,426
65-74	7/23(%30)	1/10(%10)	0,382	12/23(%52)	2/10(%20)	0,131
75-84	8/23(%35)	2/3(%67)	0,538	11/23(%48)	2/3(%67)	1,000
>84	3/4(%75)	0/1(%0)	0,400	4/4(%100)	0/1(%0)	0,200
Cinsiyet						
Erkek	13/38(%34)	5/31(%16)	0,154	21/38(%55)	14/31(%45)	0,553
Kadın	15/34(%44)	5/29(%17)	0,044	20/34(%59)	13/29(%45)	0,392
İnme Alt Tipleri						
ATİ	9/25(%36)		0,096	12/25(%48)		0,989
KEİ	8/23(%35)		0,135	14/23(%61)		0,294
KDH	5/11(%46)		0,080	7/11(%64)		0,332
BNİ	0(%0)		-	0(%0)		-
Tİ	6/13(%46)		0,050	8/13(%62)		0,438

C. pneumoniae IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde: Hasta grubunun %39'unda, kontrol grubunun %17'sinde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %46, 65-74 yaş arası hastalarda %30, 75-84 yaş arası hastalarda %35 ve 84 yaş üstü hastalarda %75 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %15, 65-74 yaş arası grupta %10 ve 75-84 yaş arası grupta %67 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %34'ünde, kadınların %44'ünde; kontrol grubunda erkeklerin %16'sında, kadınların %17'sinde *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinde aterotrombotik inmenin %36'sında, kardiyembolik inmenin %35'inde, küçük damar hastalığının %46'sında *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %46'sında *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu.

Hasta ve kontrol grubu arasında *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,009$). Yaş grubu ile *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde 65 yaş altı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,017$).

65-74 yaş arası hastalarda ($p=0,382$), 75-84 yaş arası hastalarda ($p=0,538$), 85 yaş üstü hastalarda ($p=0,400$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde, hasta ve kontrol grubundaki erkeklerde ($p=0,154$) *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı; hasta ve kontrol grubundaki kadınlar ($p=0,044$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Kontrol grubu ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme ($p=0,096$), kardiyembolik inme ($p=0,135$), küçük damar hastalığı ($p=0,080$) ve tanımlanamayan inme ($p=0,050$) arasında *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde: Hasta grubunun %57'sinde, kontrol grubunun %45'inde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %64, 65-74 yaş arası hastalarda %52, 75-84 yaş arası hastalarda %48 ve 84 yaş üstü hastalarda %100 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %50, 65-74 yaş arası grupta %20 75-84 yaş arası grupta %67 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %55'inde, kadınların %59'unda; kontrol grubunda erkeklerin %45'inde, kadınların %45'inde CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinde aterotrombotik inmenin %48'inde, kardiyembolik inmenin %61'inde, küçük damar hastalığının %64'ünde CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %62'sinde CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu.

Hasta ve kontrol grubu arasında CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,172$). Yaş grubu ile CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği incelendiğinde, 65 yaş altı hastalarda ($p=0,426$), 65-74 yaş arası hastalarda ($p=0,131$), 75-84 yaş arası hastalarda ($p=1,000$) ve 85 yaş üstü hastalarda ($p=0,200$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde hasta ve kontrol grubundaki erkekler ($p=0,553$), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar ($p=0,392$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubundaki CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliği ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme ($p=0,989$), kardiyembolik inme ($p=0,294$), küçük damar hastalığı ($p=0,332$) ve tanımlanamayan inme ($p=0,438$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-7 *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	<i>C. pneumoniae</i> IgG, CMV IgG ve EBV IgG Seropozitifliği		
	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p
Toplam	28/72(%39)	10/60(%17)	0,009
Yaş Grubu			
<65	9/22(%41)	8/46(%17)	0,070
65-74	7/23(%30)	0/10(%0)	0,070
75-84	8/23(%35)	2/3(%66)	0,530
>84	3/4(%75)	0/1(%0)	0,400
Cinsiyet			
Erkek	13/38(%34)	5/31(%16)	0,153
Kadın	14/34(%41)	5/29(%17)	0,073
İnme Alt Tipleri			
Aterotrombotik İnme	9/25(%36)		0,096
Kardiyoembolik İnme	8/23(%35)		0,135
Küçük Damar Hastalığı	5/11(%46)		0,080
Başka Nedenli İnme	-		-
Tanımlanamayan İnme	6/13(%46)		0,050

Her üç enfeksiyon ajanı birlikte seropozitifliği (*C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG) incelendiğinde: Hasta grubunun %39'unda, kontrol grubunun %17'sinde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %41, 65-74 yaş arası hastalarda %30, 75-84 yaş arası hastalarda %35 ve 84 yaş üstü hastalarda %75 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda ise 65 yaş altı grupta %17 ve 75-84 yaş arası grupta %66 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %34'ünde, kadınların %41'inde; kontrol grubunda erkeklerin %16'sında, kadınların %17'sinde her üç enfeksiyon ajanı birlikte seropozitif bulundu. İnme alt tiplerinden aterotrombotik inmenin %36'sında, kardiyoembolik inmenin %35'inde ve küçük damar hastalığının %45'inde üç enfeksiyon ajanı birlikte seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %46'sında ise *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu.

Hastalar ile kontrol grubu arasında üç enfeksiyon ajanı birlikte seropozitifliği (*C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG) incelendiğinde (p=0,009) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Yaş grubu incelendiğinde, 65 yaş altı hastalarda (p=0,070), 65-74 yaş arası hastalarda (p=0,070), 75-84 yaş arası hastalarda (p=0,530) ve 85 yaş üstü hastalarda (p=0,400) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetler incelendiğinde ise

hasta ve kontrol grubundaki erkekler ($p=0,153$), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar ($p=0,073$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubun gözlenen üç enfeksiyon seropozitifliği ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme ($p=0,096$), kardiyoembolik inme ($p=0,134$), küçük damar hastalığı ($p=0,080$) ve tanımlanamayan inme ($p=0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-8 *H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	<i>H. pylori</i> IgG, <i>C. pneumoniae</i> IgG, CMV IgG ve EBV IgG Seropozitifliği		
	Hasta (n=72)	Kontrol (n=60)	p
Toplam	24/72(%33)	10/60(%17)	0,048
Yaş Grubu			
<65	8/22(%36)	7/46(%15)	0,098
65-74	6/23(%26)	1/10(%10)	0,397
75-84	7/23(%30)	2/3(%67)	0,268
>84	3/4(%75)	0/1(%0)	0,400
Cinsiyet			
Erkek	11/38(%29)	5/31(%16)	0,333
Kadın	13/34(%38)	5/29(%17)	0,119
İnme Alt Tipleri			
Aterotrombotik inme	8/25(%32)		0,199
Kardiyoembolik inme	7/23(%30)		0,277
Küçük damar hastalığı	4/11(%36)		0,209
Başka nedenli inme	-		-
Tanımlanamayan inme	5/13(%39)		0,166

H. pylori IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG'nin birlikte seropozitifliği incelendiğinde: Hasta grubunun %33'ünde, kontrol grubunun %17'sinde seropozitif bulundu. 65 yaş altı hastalarda %36, 65-74 yaş arası hastalarda %26, 75-84 yaş arası hastalarda %30 ve 84 yaş üstü hastalarda %75 seropozitif bulundu. Kontrol grubunda, 65 yaş altı grupta %15, 65-74 yaş arası grupta %10, 75-84 yaş arası grupta %67 seropozitif bulundu. Hasta grubunda erkeklerin %29'unda, kadınların %38'inde; kontrol grubunda erkeklerin %16'sında, kadınların %17'sinde dört enfeksiyon ajanı birlikte seropozitif bulundu. İskemik inme alt tiplerinde aterotrombotik inmenin %32'sinde, kardiyoembolik inmenin %30'unda, küçük damar hastalığının %36'sında dört enfeksiyon ajanı birlikte seropozitif bulundu. Tanımlanamayan inme alt tipinin %39'unda dört enfeksiyon ajanı birlikte seropozitif bulundu.

Hastalar ile kontrol grubu arasında dört enfeksiyon ajanı birlikte seropozitifliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,048). Yaş grubu ile dört enfeksiyon ajanı birlikte seropozitifliği incelendiğinde, 65 yaş altı hastalarda (p=0,098), 65-74 yaş arası hastalarda (p=0,397), 75-84 yaş arası hastalarda (p=0,268) ve 85 yaş üstü hastalarda (p=0,400) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubundaki

erkekler (p=0,333), hasta ve kontrol grubundaki kadınlar (p=0,119) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme (p=0,199), kardiyembolik inme (p=0,277), küçük damar hastalığı (p=0,209) ve tanımlanamayan inme (p=0,166) arasında dört kronik enfeksiyon ajanının birlikte seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-9 *H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG kronik enfeksiyon ajanı seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleriyle ilişkisinde Odds (tahmini rölatif risk) Oranları

	OR	%95 CI	p
<i>H. pylori</i>			
Toplam	0,276	0,056-1,352	0,111
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	0,958	0,079-11,673	0,973
Kardiyembolik inme	0,556	0,052-5,965	0,627
Küçük damar hastalığı	0,375	0,029-4,809	0,451
<i>C. pneumoniae</i>			
Toplam	2,010	0,997-4,052	0,074
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	3,390	1,070-11,10	0,035
Kardiyembolik inme	0,578	0,137-2,433	0,455
Küçük damar hastalığı	0,533	0,100-2,839	0,461
CMV			
Toplam	2,448	0,127-27,682	0,591
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	1,000	0,000-0,000	1,000
Kardiyembolik inme	0,000	0,000-0,000	0,999
Küçük damar hastalığı	1,000	0,000-0,000	0,999
EBV			
Toplam	1,414	0,710-2,814	0,324
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	0,577	0,147-2,260	0,430
Kardiyembolik inme	0,972	0,241-3,928	0,968
Küçük damar hastalığı	1,094	0,208-5,756	0,916

Kronik enfeksiyon ajanlarının akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri üzerinde etkisi tek tek incelendiğinde (*H. pylori* IgG, CMV IgG ve EBV IgG), seropozitif olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında Odds oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği incelendiğinde aterotrombotik inme alt tipinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.035).

Tablo-10 Kronik enfeksiyon ajanı seropozitifliğinin ikili gruplar halinde (*H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG, *H. pylori* IgG ve CMV IgG, *H. pylori* IgG ve EBV IgG, *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG, *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG, CMV IgG ve EBV IgG) akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleriyle ilişkisinde Odds Oranları

<i>H.pylori</i> IgG ve <i>C. pneumoniae</i> IgG	OR	%95 CI	p
Toplam	0,707	0,355-1,408	0,324
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	1,607	0,389-6,636	0,512
Kardiyoembolik inme	0,573	0,143-2,288	0,431
Küçük damar hastalığı	0,357	0,068-1,879	0,357
<i>H. pylori</i> IgG ve CMV IgG			
Toplam	2,000	0,584-6,853	0,381
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	0,958	0,079-11,673	0,973
Kardiyoembolik inme	0,396	0,039-3,977	0,431
Küçük damar hastalığı	0,375	0,029-4,809	0,451
<i>H. pylori</i> IgG ve EBV IgG			
Toplam	0,925	0,466-1,837	0,824
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	0,571	0,148-2,210	0,417
Kardiyoembolik inme	0,935	0,239-3,655	0,923
Küçük damar hastalığı	1,029	0,205-5,154	0,973
<i>C. pneumoniae</i> IgG ve CMV IgG			
Toplam	0,498	0,247-1,003	0,050
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	3,390	1,070-11,10	0,035
Kardiyoembolik inme	0,578	0,137-2,433	0,455
Küçük damar hastalığı	0,533	0,100-2,839	0,461
<i>C. pneumoniae</i> IgG ve EBV IgG			
Toplam	3,180	1,300-7,940	0,009
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	0,656	0,168-2,563	0,545
Kardiyoembolik inme	0,622	0,155-2,492	0,503
Küçük damar hastalığı	0,972	0,194-4,872	0,973
CMV IgG ve EBV IgG			
Toplam	0,619	0,310-1,234	0,172
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	0,577	0,147-2,260	0,430
Kardiyoembolik inme	0,972	0,241-3,928	0,968
Küçük damar hastalığı	1,094	0,208-5,756	0,916

Enfeksiyon ajanı seropozitifliği ikili gruplar halinde incelendiğinde, *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG'nin iskemik inmede birlikte seropozitif olması açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,009$). İskemik inmede *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG'nin birlikte seropozitif olması, tek tek seropozitif olmasına göre 3,18 kat daha fazla etkilidir. Ancak, iskemik inme alt tiplerinde *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG'nin aynı anda seropozitif olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kronik enfeksiyon ajanı seropozitifliğinin ikili gruplar halinde (*H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG, *H. pylori* IgG ve CMV IgG, *H. pylori* IgG ve EBV IgG, *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG, *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG, CMV IgG ve EBV IgG) akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleriyle ilişkisinde Odds Oranları Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-11 Kronik enfeksiyon ajanı seropozitifliğinin birlikte (*H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG) akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleriyle ilişkisinde Odds (tahmini rölatif risk) Oranları

<i>C. pneumoniae</i> IgG, CMV IgG ve EBV IgG	OR	%95 CI	p
Toplam	3,180	1,300-7,940	0,009
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	0,656	0,168-2,563	0,545
Kardiyoembolik inme	0,622	0,155-2,492	0,503
Küçük damar hastalığı	0,972	0,194-4,872	0,973
<i>H. pylori</i> IgG, <i>C. pneumoniae</i> IgG, CMV IgG ve EBV IgG			
Toplam	2,500	1,010-6,300	0,048
İskemik inme alt tipi			
Aterotrombotik inme	1,328	0,328-5,375	0,691
Kardiyoembolik inme	1,429	0,343-5,954	0,624
Küçük damar hastalığı	1,094	0,208-5,756	0,916

C. pneumoniae IgG, CMV IgG ve EBV IgG kronik enfeksiyon ajanlarının birlikte seropozitifliği incelendiğinde, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,009$). İskemik inmede bu üç kronik enfeksiyon ajanının birlikte seropozitif olması, tek tek seropozitif olmasına göre 3,18 kat daha fazla etkili bulundu. Ancak, iskemik inme alt tipleri tek tek incelendiğinde, hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Her dört kronik enfeksiyonun ajanının (*H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG) iskemik inmede birlikte seropozitif olması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,048$). İskemik inmede dört kronik enfeksiyon ajanının birlikte

seropozitif olması, tek tek seropozitif olmasına göre 2,5 kat daha fazla etkili bulundu. İskemik inme alt tipleri ayrı ayrı incelendiğinde, iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubu arasında dört kronik enfeksiyon ajanının birlikte seropozitif olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kronik enfeksiyon ajanı seropozitifliğinin birlikte (*H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG) akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleriyle ilişkisinde Odds (tahmini rölatif risk) Oranları Tablo-11 'de özetlenmiştir.

5.TARTIŞMA

Akut iskemik inme tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen, inme nedenli ölümler halen birçok ülkede 3. sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır.^{1,17,20}

Arteriyel hipertansiyon, sigara kullanımı, DM, hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon değiştirilmesiyle inme önleyebilen değeri kanıtlanmış risk faktörleridir⁵ ve inme riski açısından tam belirleyici değildir.⁶

Enflamatuar parametrelerinin ve enfeksiyon hastalıklarının inme riskini arttırdığı gösterilmiştir.^{9-12,22,27-29,34,37,40,44} Enflamatuar süreç, serebral iskemik patofizyolojisi ve serebrovasküler hastalık etyolojisinde temel rol alır.⁶ İskemik inmenin en yaygın nedeni aterosklerozdur.^{7,29} Arteriyel damar duvarının hasarı, ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülen enflamatuar olaylarla ilişkilidir. Enfeksiyon ajanlarının enflamatuar yanıtı tetikleyerek ateroskleroz oluşumunu etkilediğine dair kanıtlar artmaktadır.¹² Son yıllarda aterosklerotik plağın oluşmasında enflamasyonun rolü olduğu gösterilmiş ve ilgi çekici bir konu olmuştur.^{6,28,38}

İskemik inme ile koroner aterosklerozun enfeksiyon ilişkisi patogenetik olarak benzerlik gösterse de, kronik enfeksiyonların serebrovasküler hastalıklar üzerine etkisi hakkında sınırlı bilgi vardır. Serebrovasküler hastalıkta kronik enfeksiyonların risk faktörü olup olmadığını geçerli ve güvenilir bir şekilde araştırılması için iskemik inmenin patofizyolojik mekanizmaları değişik inme alt tiplerine gruplanarak analiz edilmelidir.³⁹

Hipertansiyon, iskemik inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörü olarak belirtilmektedir.² İnme geçirmiş olan hastaların üçte ikisi hipertansiftir.¹⁵ Moayyedi ve ark.⁶³ 2002 yılında 467 iskemik inmeli hasta ve 388 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada hasta grubunun %40'ında ve kontrol grubunun da %19'unda hipertansiyon saptamışlardır. Elkind ve ark.⁵⁰ 2000 yılında yaptıkları çalışmada iskemik inmeli hastalarda %75 ve kontrol

grubunda %49 hipertansiyon olduğunu saptamışlardır. Espinola-Klein ve ark.¹² yaptıkları çalışmada karotid ateroskleroz progresyonu olmayan kişilerin %65,9'unda ve karotid ateroskleroz progresyonu olan kişilerin ise %68,1'inde birbirine yakın ve yüksek oranlarda hipertansiyon saptamışlardır. Park ve ark.¹⁰ yaptığı çalışmada iskemik inme hastalarının %59'unda ve kontrol grubunun da %44'ünde hipertansiyon saptamışlardır. Kaplan ve ark.²⁸ 2002 yılında 52 ateroskleroz hastası ve 52 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, çalışma grubunda 39 ve kontrol grubunda 30 kişide hipertansiyon olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan kişiler, hasta grubunun %68'ini ve kontrol grubunun %53'ünü oluşturmaktadır. Çalışmamızda hipertansiyon oranı, kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksek oranda bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,121$). Bu sonuç, vaka ve kontrol sayısının az olmasıyla ilişkilendirildi.

Konjestif kalp yetmezliğini, hasta grubunun %14'lük bir kısmında saptadık ve kontrol grubunda ise hiç konjestif kalp yetmezliği saptamadık ($p=0,002$). Elkind ve ark.⁵⁰ 89 iskemik inme hastası ile 89 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada konjestif kalp yetmezliğini, kontrol (%4,5) grubuna göre hasta (%12,49) grubunda daha yüksek oranda saptamışlardır. Tarnacka ve ark.²⁹ 2002 yılında akut iskemik inmeli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %28'inde ve kontrol grubunun %3'ünde konjestif kalp yetmezliği saptamışlardır. Konjestif kalp yetmezliği ile ilgili elde ettiğimiz bulgular, bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu.

Tüm inmeler için ve iskemik inme için DM gerçek bir risk faktörü olarak belirtilmektedir.^{1,15,22,50} Sawayama ve ark.²² yaptıkları çalışmada akut iskemik inme hastalarının %42'sinde ve kontrol grubunun ise %11'inde DM saptamışlardır. Elkind ve ark.⁵⁰ da yaptıkları çalışmada iskemik inme hastalarının %36'sında ve kontrol grubunun %19'unda DM saptamışlardır. Çalışmamızda DM, hasta grubunun %24'lük bir kısmını, kontrol grubunun %25'lik bir kısmını oluşturmaktadır. Espinola-Klein ve ark.¹² 2002 yılında yaptıkları çalışmada ilerleyici olan (%20,7) ve ilerleyici olmayan aterosklerozda (%19,9) DM'un tek başına ateroskleroz progresyonunda etkili olmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde Markus ve Mendall⁶¹ ile Grau ve ark.⁵⁷ yaptıkları çalışmada DM açısından iskemik inme hastaları ile kontrol grubu arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. DM, muhtemelen diğer risk faktörlerinin varlığı ile birlikte aterosklerozu ve dolayısıyla iskemik inme riskini arttırıyor olabilir.

Sigara içmenin yaş, cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak iskemik inme için risk faktörü olduğu belirtilmektedir.¹⁵ Sigara içmenin kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agregasyonunu arttırdığı ve hematokrit düzeyini yükselttiği ve aynı zamanda artmış

fibrinojen konsantrasyonu ile kan viskozitesini arttırdığı bilinmektedir.¹ Sigara içmenin iskemik inme için risk faktörü olduğunu destekleyen birçok çalışma vardır.^{29,33,39,61} Buna karşın, Sawayama ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada iskemik inme hastalarının %50'sinde ve kontrol grubunun %46'sında sigara kullanımı olduğunu saptamışlardır.²² Benzer şekilde Grau ve ark.⁵⁷ ve Park ve ark.¹⁰ da yaptıkları çalışmada iskemik inmeli hastalar ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından bir fark saptamamışlardır. Ayrıca Ridker ve ark.³² yaptıkları çalışmada, sigara kullanan veya daha önce sigara kullanım öyküsü olup sigarayı bırakmış olan myokard enfarktüsü veya iskemik inmeli hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda sigara kullanımı, hastaların %32'sinde ve kontrol grubunun da %32'sinde saptandı. Sigara kullanımının inme üzerine etkisi ile ilgili sonuçlarımız, Sawayama ve ark., Grau ve ark., Park ve ark. ve Ridker ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu bulundu.

Yapılan çalışmalarda iskemik inme alt tiplerinin birbirine yakın oranlarda olduğu görülmektedir.^{1,29,39} Bizim çalışmamızda aterotrombotik inme %35, kardiyoembolik inme %32, küçük damar hastalığı %15 ve tanımlanamayan iskemik inme alt tipi %18 olarak saptandı. Tarnacka ve ark.²⁹ yaptıkları çalışmada aterotrombotik inmenin % 31, küçük damar hastalığının % 21, kardiyoembolik inmenin % 20 ve tanımlanamayan iskemik inmenin % 27 oranında olduğunu saptamışlardır. Diğer bir çalışmada ise Heuschmann ve ark.³⁹ 145 iskemik inmeli hasta ve 260 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada hastaların %10'unda aterotrombotik inme, %27'sinde kardiyoembolik inme, %33'ünde küçük damar hastalığı, %29'unda tanımlanamayan inme ve %1'inde ise başka nedenli inme olduğunu saptamışlardır. Johnsen ve ark.³³ da 2005 yılındaki çalışmalarında 254 iskemik inme hastasının %10,2'sinde aterotrombotik inme, %8,7'sinde kardiyoembolik inme, %44'ünde küçük damar hastalığı, %0,8'inde başka nedenli inme ve %36,2'sinde ise tanımlanamayan inme olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz iskemik inme alt tiplerinin oranı, Tarnacka ve ark.'nın elde ettiği oranlarla uyumlu bulundu.

Yapılan çalışmalarda iskemik inmenin en yaygın nedeninin ateroskleroz olduğu bulunmuştur. Ama, %30 oranında neden bilinmemektedir.⁷ Aterosklerozda potansiyel rolü olan enfeksiyon ajanlarının başlıca doğrudan vasküler yapıyı etkiledikleri ve sistemik enflamasyon değişiklikleri ile aterosklerozu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir.^{6,11,13}

Son zamanlarda *C. pneumoniae*, *H. pylori* ve CMV gibi enfeksiyon ajanları aterosklerotik plaklarda izole edilmiştir.^{6,26,29-38}

Gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* enfeksiyon ajanı prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu bu bölgelerde yaşamın ilk yıllarında alınır ve 50 yaş

üstünde ortalama %80 oranındadır. Gelişmiş ülkelerde ise bu oran %50 olarak bildirilmektedir.^{25,60} Göral ve ark.⁶⁰ tarafından Diyarbakır il merkezinde 2006 yılında 267 kişi taranmış ve *H. pylori* antikor prevalansını, 0-5 yaş arası %22,6, 6-10 yaş arası %28,6, 11-15 yaş arası %40,8, 16-20 yaş arası %50 ve 21-50 yaş arasında %60'ın üstünde saptamışlardır.

Sawayama ve ark.²² 2005 yılında yaptıkları vaka kontrol çalışmasında, *H. pylori* prevalansını iskemik inme hastalarında %77 ve kontrol grubunda ise %45 oranında saptamışlardır. Bu çalışmada, *H. pylori* kronik enfeksiyonunun aterotrombotik inme ve küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme riskini arttırdığı; buna karşılık kardiyembolik iskemik inme riskini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca, Markus ve Mendall⁶¹ de küçük damar hastalığına bağlı iskemik inmede *H. pylori* IgG antikorlarında yükselme olduğunu saptamışlardır. Markus ve Mendall⁶¹ 1998 yılında 238 hasta ve 119 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak *H. pylori* seropozitifliğinin asemptomatik serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğunu ve *H. pylori* seropozitifliği ile serebrovasküler hastalık ilişkisini, aterotrombotik inme ve küçük damar hastalığı grubunda anlamlı bulurken; kardiyembolik ve bilinmeyen inme grubunda ilişki saptamamışlardır. Park ve ark.¹⁰ 2005 yılında 125 iskemik inmeli hastada yaptıkları bir çalışmada, *H. pylori* kronik enfeksiyonunun iskemik inme hastalarının %80'inde ve kontrol grubunun %60'ında seropozitif olduğunu saptamışlardır. Park ve ark., *H. pylori* seropozitifliği ile aterotrombotik inme arasında ilişki saptarken; küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme arasında bir ilişki saptamamışlardır. Diğer bir çalışmada da Gabrielli ve ark.⁴⁰ 2003 yılında 105 iskemik inmeli hasta ve 130 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada *H. pylori* prevalansını, hastaların %71'inde ve kontrol grubunun da %62'sinde seropozitif saptamışlardır.

H. pylori enfeksiyon ajanı genel enflamasyonu tetikleyebilir ve bundan dolayı ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.²² Kaplan ve ark.,²⁸ karotid arter aterom plaklarında *H. pylori* DNA'sını tespit etmişlerdir. Enfeksiyon lokal enflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Muhtemelen bakterinin aterom plağında bulunması, plağın bozulmasına katkıda bulunmakta ve lokal vasküler etkiyle akut inmeye neden olmaktadır.²² Yinede, *H. pylori* enfeksiyonu ile iskemik inme arasındaki ilişki hala belirsizdir.¹⁰ Biz de bu çalışmada *H. pylori* kronik enfeksiyonunu, hasta grubunun %89'unda ve kontrol grubunun da %97'sinde yüksek oranlarda saptadık. Bu oranlar, yaş gruplarında ve iskemik inme alt tiplerinde de benzer oranlarda yüksek bulundu. Yaş grubunda iskemik inme ve iskemik inme alt tiplerinde *H. pylori* seropozitifliğini incelediğimizde, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu sonuç, *H. Pylori* prevalansının toplumumuzda yüksek oranda bulunmasına bağlandı. *H. Pylori* toplumumuzda yaşla orantılı olarak artmaktadır.⁶⁰ Bu çalışmada aldığımız

yaş grubunda *H. pylori* seropozitifliği %95'lerin üzerinde saptanmaktadır. Bu nedenle çalışma ve kontrol grubunda benzer sonuçlar saptandı.

C. pneumoniae spesifik antikorları, yetişkin popülasyonun yarısından fazlasında bulunmaktadır.^{7,9,41,45} Şanlıdağ ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmada *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği, aterosklerozlu kalp hastalarında %97,3 ve sağlıklı kontrol grubunda %73,3 olarak saptanmıştır.⁴⁷ Bizim çalışmamızda *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği, kontrol grubunda %48 ve iskemik inme hastalarında %65 gibi yüksek oranda saptandı (P=0,05). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni vaka ve kontrol sayısının azlığı olarak düşünüldü. İskemik inme alt tiplerinden aterosklerotik inmede %76, kardiyembolik inmede %57, küçük damar hastalığında %55 ve tanımlanamayan inmede %69 *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği saptandı. İskemik inme alt tiplerinde *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği, kontrol grubuna göre yüksek oranlarda bulunmasına rağmen sadece aterosklerotik inme alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P=0,035). Tarnacka ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmada, artmış *C. pneumoniae* spesifik antikorlarının, inme insidansının artışı ile bağlantılı olduğunu saptamışlardır.²⁹ Ayrıca, Fagerberg ve ark.'nın⁹ 1999 yılında hipertansif erkek hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmada, *C. pneumoniae* seropozitifliğinin vasküler inme için güçlü bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, enfeksiyonun aterosklerotik oluşuma katkıda bulunduğu ve damarsal enflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir.⁹ *C. pneumoniae*, prokuagülan proteinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna neden olarak aterosklerozun patogenezinde katkıda bulunur.⁵⁵ Aterosklerozla bağlantılı olduğu tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.^{51,54} Hayvan çalışmalarında *C. pneumoniae* enfeksiyonunun aterosklerozu belirgin şekilde hızlandırdığı ve antibiyotik tedavisinin *C. pneumoniae*'nin aterosklerotik etkilerini baskıladığı saptanmıştır.¹³

Son zamanlarda *C. pneumoniae* enfeksiyon ajanı aterosklerotik plaklarda da tespit edilmiştir.^{28,38} Kaplan ve ark.²⁸ 2002 yılında yaptıkları çalışmada, 52 aterosklerotik plakın 16'sında (%30), 52 makroskobik olarak sağlıklı çıkan aort duvar örneklerinin ise 1'inde (%1,92) *C. pneumoniae* DNA'sını saptamışlardır. Elkind ve ark.⁵⁰ ise, 2000 yılında yaptıkları çalışmada inme riski ile *C. pneumoniae* IgG antikor yüksekliği arasında ilişki olmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde Heuschmann ve ark.³⁹ da yaptıkları çalışmada, ilk iskemik inme ile *C. pneumoniae* enfeksiyonuna antikor yanıtı arasında ilişki saptamamışlar. Oysa bizim sonuçlarımız, *C. pneumoniae* kronik enfeksiyonunun iskemik inmede ve özellikle de aterosklerotik inme alt grubunda bağımsız risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Çalışmalarda yetişkinlerin %90'ında CMV'nin seropozitif olduğu belirtilmektedir.⁹ Önceki çalışmalar, ciddi enfeksiyon ajanlarının aterogenezle ilişkili olduğunu göstermiştir.^{38,64} Ayrıca Chiu³⁸ yapmış olduğu çalışmada, aterosklerotik plaklarda CMV DNA'sını tespit etmiştir. Espinola-Klein ve ark.¹² yaptıkları çalışmada, CMV kronik enfeksiyon ajanının ateroskleroz progresyonuyla ilişkili olmadığını saptamışlardır. Yaptığımız bu çalışmada CMV IgG antikorlarını hem iskemik inme (%99) ve iskemik inme alt tiplerinde, hem de kontrol grubunda (%97) oldukça yüksek oranlarda bulundu. Çalışmamızda anlamlı sonuç çıkmamasının nedeni olarak CMV enfeksiyonun toplumumuzda çok yaygın olmasına bağlandı.⁶⁹ Tarnacka ve ark.'nın²⁹ 2002 yılında yaptıkları çalışmada, CMV spesifik antikor serum seviyesinin iskemik inme insidansının artışı ile bağlantılı olduğunu saptamışlardır. Ridker ve ark.³² tarafından 12 yıllık takip periyodunda sağlıklı görünüşlü orta yaşlı Amerika'lı erkeklerde yapılan çalışmada, CMV'ye karşı gelişen IgG antikorları ile myokard enfarktüsü ve aterotrombotik inme gelişimi arasında pozitif ilişki olduğuna dair kanıt saptanmamıştır.

Bu çalışmada EBV IgG seropozitifliği, kontrol grubuna (%48) göre, iskemik inme (%57) ve iskemik inme alt tiplerinden küçük damar hastalığı (%64) ile kardiyembolik inme alt grubunda (%61) daha yüksek oranda bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkmaması, vaka-kontrol grubu azlığına bağlandı. Espinola-Klein ve ark.¹² 2002 yılında yaptıkları çalışmada, karotid ateroskleroz progresyonunun EBV ajanına karşı yükselmiş antikorlarla ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Artmış enfeksiyon sayısı (enfeksiyon yükü)'nin etkisi, Espinola-Klein ve ark.¹² tarafından yakın dönemde ortaya çıkarılmıştır. Espinola-Klein ve ark. karotid aterosklerozun ilerleyişi ile çoklu enfeksiyöz ajanın etkilediği hastalar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Bizim sonuçlarımız, kronik enfeksiyon ajanlarının tek başına iskemik inme riskini arttırmadığı, ancak iki veya daha fazla kronik enfeksiyon ajanının birlikteliğinde iskemik inme riskinin arttığını kanıtladı. Kronik enfeksiyon ajanı birlikteliği, iskemik inme alt tiplerinde kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. İskemik inme, alt gruplara ayrıldığı zaman her bir alt gruba düşen hasta sayısı düşük çıktığından dolayı iskemik inme alt tiplerinde anlamlı bir ilişki kurulamadığı düşünüldü.

Espinola-Klein ve ark.¹² 2002 yılında yaptıkları çalışmada, karotid aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde, birçok patojen ile meydana gelen kalıcı enfeksiyonlara bir patojenin eklenmesiyle riskin artabileceğini göstermişlerdir. Eğer enfeksiyonlar ajanları ateroskleroz ile ilişkili iseler, tek enfeksiyon ajanının yegane rolünün olması olası değildir. Birden çok enfeksiyon ajanının bireyde olmasına bağlı olarak ateroskleroz gelişiminde risk daha olası görülmektedir.¹² Çalışmamız, birden fazla kronik enfeksiyon ajanının birlikteliğinde

iskemik inme riskinin arttığını gösterdi. Ayrıca çalışmamız, *C. pneumoniae* kronik enfeksiyonunun iskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inmede bağımsız bir risk faktörü olduğunu kanıtladı.

6. SONUÇ

Bu çalışmaya, akut iskemik inme 72 hasta ve 60 kontrol grubu dahil edildi.

Hastalar, TOAST iskemik inme etyolojik sınıflandırmasına göre beş gruba ayrılarak incelendi. Hasta ve kontrol grubundan alınan serumlar cytomegalovirus IgG, *H. pylori* IgG, Epstein-Barr virus IgG ve *C. pneumoniae* IgG ilgili kitlerin çalışma prensiplerine göre otomatik okuyucuda okutuldu.

Analiz sonuçları, farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı χ^2 ve Fisher Kesin χ^2 anlamlılık testi ile ve kronik enfeksiyon ajanlarının akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri üzerinde ne kadar etkili olduğunu belirlemek amacıyla da Lojistik Regrasyon Analizi ile Odds (tahmini rölatif risk) oranları hesaplandı.

Bu çalışmada elde edilen bulgular:

- Hasta grubunun %68'inde ve kontrol grubunun %53'ünde hipertansiyon saptandı.
- Konjestif kalp yetmezliği, hasta grubunun %14'ünde saptandı. Kontrol grubunda konjestif kalp yetmezliği saptanmadı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002).
- İskemik inme alt tiplerinden aterotrombotik inme %35, kardioembolik inme %32, tanımlanamayan inme %18 ve küçük damar hastalığı %15 oranında saptandı. Başka nedenli inme alt tipinde hasta saptanmadı.
- Aterotrombotik inme alt tipindeki hastaların %76'sında, kontrol grubunun da %48'inde *C. pneumoniae* IgG seropozitif bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,035).
- Aterotrombotik inme alt tipindeki hastaların %76'sında ve kontrol grubunun da %48'inde *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitif bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,035).
- Hastaların %39'unda ve kontrol grubunun %17'sinde *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (0,009).

- Hasta grubunun %33'ünde, kontrol grubunun %17'sinde *H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitif bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,048).
- Kronik enfeksiyon ajanlarının tek başına iskemik inme riski üzerinde etkisi bulunmazken; iki kronik enfeksiyon ajanı (*C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG) birlikteliğinde iskemik inme riski 3,18 kat, üç kronik enfeksiyon ajanı (*C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG) birlikteliğinde iskemik inme riski 3,18 kat ve dört kronik enfeksiyon ajanı (*H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG) birlikteliğinde ise iskemik inme riski 2,5 kat artmaktaydı.

Sonuçta çalışmamız, iskemik inme gelişiminde enfeksiyon ajanlarının rol aldığını, iki veya daha fazla enfeksiyon ajanının birlikteliğinde iskemik inme gelişme riskinin arttığını ve *C. pneumoniae* kronik enfeksiyonunun tek başına aterotrombotik inme alt tipinde bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtladı.

Toplumumuzda *H. pylori* ve CMV kronik enfeksiyonu çok yüksek oranda bulunmaktadır. Bundan dolayı tek başına bu enfeksiyon ajanlarının akut iskemik inme ve iskemik inme alt tiplerinde herhangi bir ilişkisini saptamadık. EBV kronik enfeksiyonunu, akut iskemik inme ve iskemik inme alt tiplerinden kardiyembolik inme ve küçük damar hastalığında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulmamız, bu enfeksiyon ajanının iskemik inmede olası rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Önceki araştırmalar, kardiyovasküler olaylar ve karotid aterosklerozu ile artmış enfeksiyon ajanı sayısı arasındaki ilişkiyi gösterirken; biz ise, iskemik inme riski ile artmış enfeksiyon ajanı sayısı arasındaki ilişkiyi gösterdik. Birden fazla enfeksiyon ajanı birlikteliği iskemik inme riskini arttırmaktadır. Artmış enfeksiyon ajanı sayısı muhtemelen inflamatuvar süreci arttırarak aterosklerozun gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunmakta ve dolayısıyla iskemik inme riskini arttırmaktadır.

Belki, genç hastalardan oluşan daha geniş hasta grubunda enfeksiyon ajanlarının araştırılması, bizim gibi yaşla birlikte artan yüksek seropozitiflik oranları olan toplumlarda daha aydınlatıcı sonuçlar verebilir.

7. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışma kronik enfeksiyon ajanlarından *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus ve Epstein-Barr virus'unun iskemik inme ve iskemik inme alt tiplerinde bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı ve enfeksiyon ajanı sayısı arttıkça iskemik inme riskinin de artıp artmadığı bir vaka-kontrol çalışmasıyla araştırılmıştır.

Yöntem: 40 yaş üstü akut iskemik inmeli 72 hasta ve daha önce hiç iskemik inme yada geçici iskemik atak öyküsü olmayan, 40 yaş üstü rastgele 60 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Hastalar, TOAST (The Trial of Org 10172 for Acute Stroke Treatment) iskemik inme etyolojik sınıflandırmasına göre beş gruba ayrılarak incelendi. Hasta ve kontrol grubundan alınan serumlar cytomegalovirus İmmünglobülin-G (IgG), *Helicobacter pylori* IgG, Epstein-Barr virus IgG ve *Chlamydia pneumoniae* IgG ilgili kitlerin çalışma prensiplerine göre otomatik okuyucuda okutuldu.

Bulgular: Aterotrombotik inme alt grubundaki hastaların %76'sında, kontrol grubunun ise %48'inde *Chlamydia pneumoniae* IgG seropozitif bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,035). Ayrıca kronik enfeksiyon ajanlarının akut iskemik inme üzerindeki etkisi incelendiğinde, iki (*Chlamydia pneumoniae* IgG ve Epstein-Barr virus IgG) kronik enfeksiyon ajanı birlikteliğinde iskemik inme riski 3,18 kat artarken; dört (*Chlamydia pneumoniae* IgG, *Helicobacter pylori* IgG, Epstein-Barr virus IgG ve cytomegalovirus IgG) kronik enfeksiyon ajanı birlikteliğinde ise bu risk 2,5 kat artmaktaydı.

Sonuçlar: Kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonu, aterotrombotik inme alt tipinde tek başına bağımsız risk faktörüdür ve kronik enfeksiyonların sayısı arttıkça iskemik inme riski de artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme alt tipleri, inme risk faktörleri, ateroskleroz, kronik enfeksiyonlar, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus

8. SUMMARY

‘ARE CHRONIC INFECTIONS A PROBABLE RISK FACTORS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE?’

Purpose: In this case-control study, we investigated whether the chronic infectious agents; *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus, are an independent risk factors in ischemic stroke and in subtypes of the ischemic stroke, and also whether the risk of ischemic stroke increases with the increased number of the infectious agents.

Materials and Methods: Seventy-two patients over 40 years old with acute ischemic stroke and as a control group 60 people over 40 years old who selected randomly and neither had an ischemic stroke nor transient ischemic stroke were studied. Patients were investigated by divided in five subtypes according to the TOAST (The trial of Org. 10172 for Acute Stroke Treatment) stroke subtype classification. Cytomegalovirus immunoglobuline-G (IgG), *Helicobacter pylori* IgG, Epstein-Barr virus IgG and *Chlamydia pneumoniae* IgG were measured in the serum of both the patient and the control groups with the automatic reader according to the working principles of the concerning kits.

Results: *Chlamydia pneumoniae* IgG was found seropositive in 76% of the patients in atherothrombotic stroke subtype, and 48% of the control group and it was statistically significant ($p=0,035$). In the analysis of the results of chronic infectious agents effect on the acute ischemic stroke showed that the ischemic stroke risk increased 3,18 times more with the collusion of two chronic infectious agents (*Chlamydia pneumoniae* IgG and Epstein-Barr virus IgG), and 2.5 times more with the collusion of four chronic infectious agents (*Chlamydia pneumoniae* IgG, *Helicobacter pylori* IgG, Epstein-Barr virus IgG and Cytomegalovirus IgG).

Conclusion: Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection is itself an independent risk factor in atherothrombotic stroke subtype and as the number of the chronic infection increases, the risk of the ischemic stroke increases as well.

Key words: Subtypes of ischemic stroke, stroke risk factors, atherosclerosis, chronic infections, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus

9. KAYNAKLAR

1. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2005;39-69.
2. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Editör Öge AE. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2004;20(1):193-197.
3. Mitsios N, Gaffney J, Kumar P, Krupinski J, Kumar S, Slevin M. Pathophysiology of acute ischemic stroke: an analysis of common signalling mechanisms and identification of new molecular targets. *Pathobiology*. 2006;73(4):159-175.
4. Eschenfelder ChC, Zeller JA, Stिंगele R. Stroke: Causes and classification. *Hamostaseologie*. 2006 Nov;26(4):298-308.
5. Diaz J, Sempere AP. Cerebral ischemia: new risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(1):43-50.
6. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:2518-2532.
7. Voorend M, Faber CG, Ven AJ.A.M, Kessels F, Bruggeman CA, Lodder J. *Chlamydia pneumoniae* is a likely risk factor for ischemic stroke in young patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2004;13(2):85-91.
8. Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *American Society of Hematology Educ. Program*. 2005:436-441.
9. Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, Agewall S, Wikstrand J. *Chlamydia pneumoniae* but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle-aged to elderly men with treated hypertension. *Stroke*. 1999 Feb;30(2):299-305.
10. Park MH et all. *Helicobacter pylori* infection ana the CD14 C(-260)T gene polymorphism in ischemic stroke. *Thromb Res*. 2006;118(6):671-677.
11. Kiechl S et all. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from a large population study. *Circulation* 2001;103:1064-1070.
12. Espinola-Klein C et all. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2002;33:2581-2586.
13. Mercanoğlu F. Aterosklerozda infeksiyonun rolü. *ANKEM Derg* 2004;8(Ek 2):36-40

14. Johnson RT , Griffin JW , McArthur JC , Saver JL. Current Therapy in Neurologic Disease. Sixth edition. 2002;200-206
15. Sacco RL et all. T. American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology.Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Circulation. 2006. Mar 14;113(10):409-449
16. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles Of Neurology. Sekizinci baskı. Çeviri editörü: Emre M. 2006;34:660-741
17. Eskiuyurt N, Yalman A, Vural M, Kızıltaş H, Bölükbaş N, Çeşme F. İnmeli olguların özellikleri ve fonksiyonel durum sonuçları. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;68:71-77
18. Lawrence ES et all. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. Stroke. 2001 Jun;32(6):1279-84.
19. Bahar SZ. Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi. Öge AE. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2004;20(2):199-204
20. Sacco RL. Pathogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland LP. Merritt's Neurology. Eleventh Edition. 2005;36:275-346
21. Adams HP Jr et all. 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.
22. Sawayama Y et all. Association between chronic *Helicobacter pylori* infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT). Atherosclerosis. 2005;178:303-309.
23. Vilela P, Goulao A. Ischemic stroke: carotid and vertebral artery disease. Eur Radiol. 2005;15:427-433.
24. Sacco RL. Newer risk factors for stroke. Neurology. 2001;57(5 Suppl 2):31-34
25. Majka J et all. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. Med Sci Monit. 2002;8(10):675-684.
26. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999 Jan14;340(2):115-126.
27. Geisler T, Bhatt DL. The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment. Med Sci Monit, 2004;10(12):308-316

28. Kaplan M ve ark. Karotis arter aterom plaklarında *Chlamydia pneumoniae* ve *Helicobacter pylori* DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanması. Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Derg. 2002;10:160-167
29. Tarnacka B, Gromadzka G, Czlonkowska A. Increased circulating immune complexes in acute stroke:the triggering role of *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus. Stroke. 2002 Apr; 33(4):936-940.
30. Espinola-Klein C et all. Are morphological or functional changes in the carotid artery Wall Associated With *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection? Stroke. 2000;31;2127-2133.
31. Madre JG et all. Association between seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* and acute ischaemic stroke. Eur J Neurol. 2002 May;9(3):303-306.
32. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. Circulation. 1998 Dec 22-29;98(25):2796-2799.
33. Johnsen SP, Overvad K, Ostergaard L, Tjønneland A, Husted SE, Sorensen HT. *Chlamydia pneumoniae* seropositivity and risk of ischemic stroke: a nested case-control study.Eur J Epidemiol. 2005;20(1):59-65.
34. Cremonini F, Gabrielli M, Gasbarrini G, Pola P, Gasbarrini A. The relationship between chronic *H. pylori* infection, CağA seropositivity and stroke: meta analysis. Atherosclerosis. 2004;173:253-259.
35. Gorelick PB, MD, MPH, FACP. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: Unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. Stroke. 2002;33:862-875.
36. Faxon DP et all. American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. Circulation. 2004 Jun 1;109(21):2617-2625.
37. Valtonen VV. Role infections in atherosclerosis. Am Heart J. 1999;138:431-433
38. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J 1999;138:534-536.
39. Heuschmann PU et all. Association between infection with *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* a risk of ischemic stroke subtypes: Results from a population-based case-control study. Stroke. 2001 Oct;32(10):2253-2258.
40. Gabrielli M et all. CagA-positive cytotoxic *H. pylori* strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke. European Heart Journal. 2004;25:64-68.

41. Emsley HC, Tyrrell PJ. Inflammation and infection in clinical stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2002;22:1399-1419.
42. Colpan ME, Attar A, Karahan C, Seckin S, Sargon MF, Egemen N. *Chlamydia pneumoniae* infection related atherosclerotic clinical variables on stenosis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2004;11(4):389-394.
43. Virok D et all. *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic middle cerebral artery . *Stroke*. 2001;32:1973-1978.
44. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. *Chlamydia Pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*. 1997;96:2144-2148.
45. Wimmer MLJ, Strupp RS, Saikku P, Haberl RL. Association of Chlamydial infection with cerebrovascular disease. *Stroke*. 1996;27:2207-2210.
46. Cook PJ, Honeybourne D, Lip GYH, Beevers G, Wise R, Davies P. *Chlamydia pneumoniae* antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia. *Stroke*. 1998;29:404-410.
47. Şanlıdağ T, Özküyük N, Akçalı S, Ütük O, Özbakkaloğlu B, Şeküri C. Aterosklerotik Kalp Hastalığı Olan Kişilerde *Chlamydia pneumoniae* Seroprevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* (2004) 34:175-177.
48. Ngeh J, Goodbourn C. *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in elderly patients with stroke (C-PEPS, M-PEPS, L-PEPS): a case-control study on the infectious burden of atypical respiratory pathogens in elderly patients with acute cerebrovascular disease. *Stroke*. 2005 Feb;36(2):259-265.
49. Glader CA et all. *Chlamydia pneumoniae* antibodies ana high lipoprotein(a) levels do not predict ischemic cerebral infarctions. Results from a nested case-control study in Northern Sweden. *Stroke*. 1999 Oct;30(10):2013-2018.
50. Elkind MS, Lin IF, Grayston JT, Sacco RL. *Chlamydia pneumoniae* and the risk of first ischemic stroke : The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2000 Jul;31(7):1521-1525.
51. Fong IW et all. Can an antibiotic (macrolide) prevent *Chlamydia pneumoniae* induced atherosclerosis in a rabbit model? *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1999;6(6):891-894.
52. Ludewig B, Krebs P, Scandella E. Immunopathogenesis of atherosclerosis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004;76:300–306.
53. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis : Emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999;100:20-28.

54. Fong IW, Chiu B, Vuira E, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;p.48-52.
55. Fugate S, Roos KL. Stroke associated with infections including immunizations. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke*. 2001 Vol.1 No.3:240-248
56. Logan RPH, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001;323:920-922.
57. Grau AJ, Buggle F, Lichy C, Brandt T, Becher H, Rudi J. *Helicobacter pylori* infection as an independent risk factor for cerebral ischemia of atherothrombotic origin. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001;186:1-5.
58. Preusch MR et all. Association between cerebral ischemia and Cytotoxin-associated Gene-A bearing strains of *Helicobacter pylori*. *Stroke*. 2004;35:1800-1804.
59. Shem KL, Englander JSG. Symptomatic *Helicobacter pylori* infection in a Neurorehabilitation Population. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:1297-1300.
60. Göral V, Özdal B, Kaplan A, Şit D, Danış R. Diyarbakır ilinde *Helicobacter pylori* antikor prevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2006;5(1):47-50
61. Markus SH, Mendall AM. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:104 - 107.
62. Pietroiusti A et all. Cytotoxin-Associated Gene-A positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. *Circulation*. 2002;106:580-584.
63. Moayyedi P, Carter AM, Brauholtz D, Catto AJ. *Helicobacter pylori* infection in subjects with acute ischaemic stroke. *Dig Liver Dis*. 2003 Jan;35(1):16-19.
64. Zhou YF et all. Cytomegalovirus infection of rats increases the neointimal response to vascular injury without consistent evidence of direct infection of the vascular wall. *Circulation*. 1999;100:1569-1575.
65. Gautschi O, Berger C, Gubler J, Laube I. Acute respiratory failure and cerebral hemorrhage due to primary Epstein-Barr virus infection. *Respiration* 2003;70:419-422.
66. Kimura H et all. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. 2001;98(2):280-286.
67. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practica of Infectious Diseases. Sixth Edition. 2005;Chapter 135:1801-1820.
68. Fidan I, Yüksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virus antikorlarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of İnfection)*. 2005;19(4): 453-456.

69. Ataman S et all. Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey. Mikrobiyol Bul. 2007 Oct;41(4):545-555

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

1. **Şekil-1** Aterosklerozda endotel disfonksiyonu (sayfa:11)
2. **Şekil-2** Aterosklerozda yağlı çizgilenme oluşumu (sayfa:12)
3. **Şekil-3** Aterosklerozda komplike lezyon oluşumu (sayfa:13)
4. **Şekil-4** Aterosklerozda kararsız fibröz plak oluşumu (sayfa:14)
5. **Tablo-1** Hasta-kontrol grubunun karakteristik özellikleri (sayfa:23)
6. **Tablo-2** *H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması (sayfa:25)
7. **Tablo-3** CMV IgG, EBV IgG seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması (sayfa: 27)
8. **Tablo-4** *H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG birlikte; *H. pylori* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması (sayfa: 29)
9. **Tablo-5** *H. pylori* IgG ve EBV IgG birlikte; *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması (sayfa:31)
10. **Tablo-6** *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG birlikte; CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması (sayfa: 33)
11. **Tablo-7** *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması (sayfa: 35)
12. **Tablo-8** *H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG birlikte seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması (sayfa: 37)
13. **Tablo-9** *H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG kronik enfeksiyon ajanı seropozitifliğinin akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleriyle ilişkisinde Odds Oranları (sayfa: 38)

14. Tablo-10 Kronik enfeksiyon ajanı seropozitifliğinin ikili gruplar halinde (*H. pylori* IgG ve *C. pneumoniae* IgG, *H. pylori* IgG ve CMV IgG, *H. pylori* IgG ve EBV IgG, *C. pneumoniae* IgG ve CMV IgG, *C. pneumoniae* IgG ve EBV IgG, CMV IgG ve EBV IgG) akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleriyle ilişkisinde Odds Oranları (sayfa: 39)

15. Tablo-11 Kronik enfeksiyon ajanı seropozitifliğinin birlikte (*H. pylori* IgG, *C. pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG) akut iskemik inme ve iskemik inme alt tipleriyle ilişkisinde Odds Oranları (sayfa: 40)

11. ÖZGEÇMİŞ

Muzaffer GÜNEŞ, 11.09.1975 tarihinde Adıyaman'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Adıyaman'da tamamladı. 1994 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde başladığı tıp eğitimini 2001 yılında tamamladı.

2002- 2003 tarihleri arasında Adıyaman Besni Akpınar Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak görev yaptı. 08.08.2003 tarihinde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı.

12. EKLER

Çalışma projesi ve Etik Kurul Onay Formu Örneği