T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

AKUT İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA IL-18 VE ADROPİN DÜZEYLERİ

Dr.Alper EREN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN

ERZURUM-2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 28.12.2016 tarih ve 1600315628 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Alper EREN'in; "Akut İskemik İnmeli Hastalarda IL-18 ve Adropin Düzeyleri"**
konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **30 ARALIK 2016** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

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

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
30.12.2016

Yrd.Doç.Dr.Gökhan ÖZDEMİR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
30.12.2016

Yrd.Doç.Dr.Abdullah YILGÖR
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
30.12.2016

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 12.04.2016 tarih ve 1600089665 sayılı yazısı ile **''Akut İskemik İnmeli Hastalarda IL-18 ve Adropin Düzeyleri''** konulu tezin Araştırma Görevlisi Dr. Alper EREN tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 28.04.2016 tarih ve 4 sayılı oturumun 29 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca 13.04.2016 tarih ve 3 sayılı oturumun 38 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR LİSTESİ ii
ŞEKİLLER LİSTESİ iii
KISALTMALAR iv
TEŞEKKÜR vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1 Serebrovasküler Hastalıklar 4
2.1.1 Tanım 4
2.1.2 Epidemiyoloji: 4
2.1.3 Beyin Kan Dolaşımının Anatomisi 6
2.1.4 İskemik İnme Patofizyolojisi 8
2.1.5 İnme Sınıflandırması 12
2.1.6 İnme Risk Faktörleri 16
2.1.7 İskemik İnmede Tanı 20
2.1.8 İskemik İnmede Tedavi 22
2.2 İskemik İnme Sonrası İnflamatuar Mekanizmalar 24
2.3 İnterlökin-18 (IL-18) 26
2.4 Adropin 28
3. OLGULAR, GEREÇLER VE YÖNTEMLER 33
4. BULGULAR 37
4.1 Araştırma Populasyonunun Demografik Verileri 37
4.2 Araştırma Popülasyonunun Klinik Verileri 37
4.3 NIHSS Sınıflamasına Göre Demografik ve Klinik Veriler 40
4.4 IL-18 ve Adropin Düzeylerine Ait Veriler 41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 46
6. KAYNAKLAR 53

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Kardiyak Emboli Nedenleri 14
Tablo 2.2 İskemik İnmeye Neden Olan Diğer Nedenler 15
Tablo 3.1 NIH Stroke Skalası 35
Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Kişilerin Yaş ve Cinsiyet Özellikleri 37
Tablo 4.2. Kontrol Grubunda Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi 38
Tablo 4.3. Risk Faktörlerinin İnme Alt Gruplarındaki Dağılımı 40
Tablo 4.4. NIHSS Gruplarında Yaş Ortalamaları 41
Tablo 4.5. İnme Alt Tiplerinin NIHSS ile İlişkisi 41
Tablo 4.6. Deney ve Kontrol Grubunda Adropin ve IL-18 Düzeylerinin Karşılaştırılması……42
Tablo 4.7. Adropin ve IL-18 Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi 42
Tablo 4.8. İskemik İnme Risk Faktörleri ile Adropin ve IL-18 Düzeyleri Arasındaki İlişki…….43
Tablo 4.9. NIHSS ile Adropin ve IL-18 Düzeyleri Arasındaki İlişki 44
Tablo 4.10. Exitus Olan Hastalarda Adropin Ve IL-18 Düzeyleri 45
Tablo 4.11. İnme Alt Grupları (TOAST) ile Adropin ve IL-18 Düzeyleri Arasındaki İlişki..... 45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi 37
Şekil 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması 38
Şekil 4.3. Bamford Sınıflamasına Göre Hasta Dağılımı 39
Şekil 4.4. TOAST Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımı 39
Şekil 4.5. Hastaların NIH İnme Skalasına Göre Dağılımı 40

KISALTMALAR

ACA	:	A.cerebri anterior
AChA	:	Anterior Koroidal Arter
AF	:	Atrial Fibrilasyon
AFR	:	Akut Faz Reaksiyonu
AICA	:	A.cerebellaris anterior inferior
ASA	:	Asetil Salisilik Asit
BAA	:	Büyük Arter Aterosklerozu
BDH	:	Beyin Damar Hastalığı
BMI, VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	:	Kalsiyum
CCA	:	A.carotis communis
CRP	:	C-reaktif Protein
DALY	:	Disability Adjusted Life Years
DM	:	Diyabetes Mellitus
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
ECA	:	A.carotis externa
ELISA	:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
Enho	:	Energy Homeostasis Associated Gene
eNOS	:	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
ERK 1/2	:	Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyen Kinaz 1/2
GİA	:	Geçici İskemik Atak
HT	:	Hipertansiyon
ICA	:	A.carotis interna
ICAM-1	:	İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
IF-γ	:	İnterferon Gama
IL	:	İnterlökin
K	:	Potasyum
KAE	:	Kardiyo Aortik Emboli

KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KBB	:	Kan Beyin Bariyeri
KDO	:	Küçük Damar Oklüzyonu
KKY	:	Konjestif Kalp Yetmezliği
LACI	:	Laküner İnfarkt
MCA	:	A.cerebri media
MMP	:	Matriks Metallo Proteinaz
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS, SSS	:	Merkezi Sinir Sistemi
Na	:	Sodyum
NIHSS	:	The National Institute of Healt Stroke Scale
NK	:	Natural Killer
NMDA	:	N-Metil-D-Aspartat
NO	:	Nitrik Oksit
PACI	:	Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı
PCA	:	A.cerebri posterior
PCoA	:	Posterior Komünikan Arter
PDGF	:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDH	:	Pirüvat Dehidrogenaz
PDHK	:	Pirüvat Dehidrogenaz Kompleks
PDK	:	Pirüvat Dehidrogenaz Kinaz
PICA	:	A.cerebellaris posterior inferior
PI3K/Akt	:	Fosfatidil İnozitol-3 Kinaz/Serin Treonin Kinaz
POCI	:	Posterior Sirkülasyon İnfarktı
Rho/ROCK	:	Rho Associated Protein Kinase
ROB	:	Reaktif Oksijen Bileşikleri
SAA	:	Serum Amiloid A
SAK	:	Subaraknoid Kanama
SVH	:	Serebro Vasküler Hastalık
TACI	:	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı

TOAST	:	Trial of Org 10172 in Acute StrokeTreatment
TNF	:	Tümör Nekrotizan Faktör
VA	:	Vertebral Arter
VCAM-1	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGFR	:	VaskülerEndotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

TEŞEKKÜR

Eğitim ve öğretim hayatımın en zorlu ve bir o kadar da keyifli bir dönemi olan Nöroloji uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam, Nöroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN'e hoşgörüsü, iş ahlakı ve her türlü desteğinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışkanlığı ve enerjisiyle kliniğimize dinamizm kazandıran Yrd.Doç.Dr. Gökhan Özdemir'e;

Tezimin fikir ve laboratuar aşamasında her türlü desteği sunan ve değerli zamanını benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a;

Zor zamanları birlikte geçirdiğimiz, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve her biri hayatımda ayrı bir renk olan sevgili asistan arkadaşlarım Yıldız, Reyhan, Yasemin, Nazım, Esin, Hasan, Sümeyra, Hatice, Gökhan ve Korhan'a;

Şu anda güzel ülkemin farklı köşelerinde hizmet etmekte olan değerli çalışma arkadaşlarım Tülay, Recep, Fatma, Nursen, Nuray, Tuba ve Filiz'e;

Tezimin istatistik ve yorumlama aşamalarında desteklerini esirgemeyen sevgili Doç. Dr. Nadiye Özer ve Doç. Dr. Cantürk Çapık'a;

Tez kanlarının toplanması aşamasında bütün iş yoğunluklarına rağmen bana yardımcı olan klinik hemşireleri ve personeline;

Tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına;

Tez yazım sürecimin farklı aşamalarında maddi ve manevi olarak bana katkı ve desteklerini sunan değerli arkadaşlarım Alper ve Davut'a;

Tezimin vücut bulmasında büyük emeği olan sevgili Mustafa'ya;

Hem kişisel gelişim sürecim hem de meslek hayatımın şekillenmesinde çok önemli bir yere sahip olan babam ve anneme;

Çok sıkıntılı süreçleri birlikte atlattığımız ve en zor zamanlarda motivasyon ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşime, ailesine ve tabi ki hep zamanlarından çaldığım hayatımın anlamı ve varlık nedenlerim olan meleklerim Deniz ve Göksu'ya sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Akut İskemik İnmeli Hastalarda IL-18 ve Adropin Düzeyleri

Amaç: İnmeli hastalarda disfonksiyonel vasküler olaylara yol açan önde gelen faktörlerden bir tanesi olan ateroskleroz; endotelyal disfonksiyon ve vasküler inflamasyonun önemli bir rol oynadığı çok faktörlü ve kompleks bir süreçtir. Biz bu çalışmada endotel disfonksiyonu ve inflamatuar süreçlerle ilişkisi gösterilmiş olan IL-18 ve adropininin akut iskemik inme hastalarındaki serum düzeylerini, epidemiyolojik, klinik, radyolojik bulgular ve inme şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Olgular, Gereçler ve Yöntemler: Çalışmamıza akut iskemik inme tanısı konulan 61 hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 30 sağlıklı birey alındı. Kontrol grubu risk faktörü taşıma durumlarına göre 2 alt gruba ayrıldı. Hasta grubunda etiyolojik ve klinik olarak inme alt grupları ve NIH(The National Institutes of Health) inme skalası kullanılarak inmenin şiddeti belirlendi. Hasta grubundan ilk 24 saatte, kontrol grubundan herhangi bir zamanda venöz kan örnekleri alınarak serumları ayrıldı ve -80^{o}C'de saklandı. Serum IL-18 ve adropin düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Hasta ve kontrol grubu serum IL-18 ve adropin düzeyleri ve iskemik inme ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda adropin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu(p=0,041). Akut iskemik inme tanısı alanlarda ortalama adropin düzeyi 398,01 ng/L (min:90,7, max:1608,6), kontrol grubunda ise ortalama adropin düzeyi 509,42 ng/L (min:98,7, max:8379,5) idi. Akut iskemik inme hastalarında ortalama IL-18 düzeyi 24,87 ng/L(min:4,0, max:70,2), kontrol grubunda ise ortalama 21,11 ng/L(min:4,1, max:77,3) idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı(p=0,112). IL-18 ve adropin düzeylerinin inme risk faktörleri, inme alt grupları ve inme şiddeti ile bir ilişkisi saptanmadı.

Sonuç: Bizim çalışmamızda serum adropin düzeyleri akut iskemik inmeli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Düşük adropin seviyelerinin ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabileceğini ve bir ateroskleroz göstergesi olarak görülebileceğini öngören çalışmalar dikkate alındığında; bizim çalışmamız adropinin iskemik inme risk tahmini ölçeklerinde kullanılabileceğini ve

endotelyal fonksiyonların noninvaziv değerlendirilmesi için yeni ve etkili bir belirleyici olabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında ilk 24 saat içerisinde bakılan ortalama serum IL-18 düzeyi ile kontrol grubu IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç IL-18'in iskemiye bağlı enflamasyonda geç dönem bir sitokin olarak rol alabileceğini düşündürtmüştür. Klinik çalışmalardaki IL-18 düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar nedeniyle IL-18 düzeylerine akut iskemik inmenin hem erken hem de geç dönemlerinde bakılmasına ve daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, adropin, IL-18, inflamasyon, endotel disfonksiyonu

ABSTRACT

IL-18 and Adropin Levels in Acute Ischemic Stroke Patients

Aim: One of the important factors causing dysfunctional vascular incidents in stroke patients, atherosclerosis is a multifactor and complex process in which endothelial dysfunction and vascular inflammation play a significant role. The study aimed to examine endothelial dysfunction, IL-18 whose relation with inflammatory processes was demonstrated and serum levels of adropin in acute ischemic stroke patients, epidemiologic, clinic, radiologic findings and its relation with stroke severity.

Cases, Materials and Methods: The study included 61 patients diagnosed with acute ischemic stroke and 30 healty individuals with similar age and gender distribution as control group. The control group was divided into two subgroups according to the situation of carrying risk factor. Stroke sub-groups were etiologically and clinically classified in the patient group; and severity of stroke was determined using NIH stroke scale (The National Institutes of Health). Within the first 24 hours, venous blood samples were taken from the patient group; and in any time from the control group. The serums were separated and kept at 80^{o}C. IL-18 and levels of adropin were studied with ELISA method. IL-18 and levels of adropine and its relation were statistically assessed.

Findings: In the patient group, adropin levels were established to be meaningfully lower than control group (p=0,041). In the patients diagnosed with acute ischemic stroke, the average adropin level was 398,01 ng/L (min:90,7, max:1608,6); in the control group that level was 509,42 ng/L (min:98,7, max:8379,5). In the acute ischemic stroke patients IL-18 level was 24,87 ng/L(min:4,0, max:70,2); in the control group the average was 21,11 ng/L(min:4,1, max:77,3). Any statistically significant difference was not found (p=0,112). It was established that IL-18 and adropin levels had no association with stroke risk factors, stroke subgroups and stroke severity.

Conclusion: In the study serum adropin levels were ascertained to be significantly lower in acute ischemic stroke patients than in the control group. Considering the studies which predict that lower adropin levels might be related

with atherosclerosis development and be considered as an indicator of atherosclerosis, the study demonstrated that adropin could be used in ischemic stroke risk estimation scales and would be a novel and effective determinant in noninvasively assessment of endothelial functions. In the study, any significant difference was not established between average serum IL-18 levels of acute ischemic stroke patients and IL-18 levels of the control group, which were examined within the first 24 hours. It might be concluded from the result that IL-18 might play a role as a late stokin in ischemic-dependent inflammation. Owing to differing results of IL-18 levels in clinic studies, IL-18 levels should be examined in both early and late periods of acute ischemic stroke; and new studies on larger patient groups are needed.

Key words: Ischemic stroke, adropin, IL-18, inflammation, endothelial dysfunction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre, inme; vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur(1). Altmış yaş üstü populasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir, sakatlık ve işgücü kaybının birinci nedenidir(2). Serebrovasküler hastalıklar gerek yaygın ölüm nedeni olarak, gerekse DALY(Disability Adjusted Life Years) hesaplamalarında ortaya çıkan sağlıklı yıl kaybı ve bağlantılı olarak işgücü kaybı ile ve indirekt maliyetler de göz önüne alındığında, ülkelerin ekonomilerinde ve sağlık bütçelerinde önemli kayba yol açan hastalık grubunu oluşturur(3).

İnme heterojen bir hastalık grubudur. Günümüzde onlarca vasküler, kardiyak, hematolojik ve sistemik inme nedeni tespit edilmiştir. Lokal arter patolojisi, embolizm veya hemodinamik nedenlerle serebral kan akımının azalması sonucu gelişen ve patolojik olarak enfarkt ile karekterize olan inmeler iskemik inme olarak adlandırılır. Genel olarak, serebral infarkt hastalarının %20'sinden kardiyak emboli, %50'sinden büyük damar hastalığı ve %25'inden ise küçük damar hastalığı sorumludur. Hastaların %25-39'unda kesin bir sebep belirlenememektedir (4).

Son yıllarda inme nedenli ölüm oranı düşmekle birlikte inme, halen major bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Akut iskemik inmede uygulanan tromboliz ve diğer tedavilerdeki ilerlemelere karşın inmede en etkili yaklaşım halen birincil korunmadır(5). Yaş, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen risk faktörlerine sahip hastalar en yüksek riske sahip olmakla birlikte, sigara, hipertansiyon(HT), atrial fibrilasyon(AF) gibi değiştirilebilir risk faktörlerinden korunma ve bu faktörlerin tedavisinden yarar görebilirler.

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku enfarktına yol açan bir dizi hücresel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. Serebral iskemi patofizyolojisinde, serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, eksitotoksisite, hücre içi kalsiyum artışı ve enflamasyon gibi mekanizmalar rol oynar(6).

Serebral iskemiden sonra, hasar yerinde inflamatuar hücrelerin(makrofajlar, nötrofiller, monositler) görülmesi, inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemik doku çevresinde sitokinler, kemokinler, lökositler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör gösterilmiştir(7). İnflamatuar mekanizmalar hem inme gelişme riski üzerinde hem de beyin iskemisinin patofizyolojisinde rol oynar. Son yıllarda iskemik inme ile ilgili çalışmalarda pek çok inflamasyon belirteci tanımlanmıştır. Bu belirteçlerden bazılarının inme riskini, bazılarının ise tanı ve prognozu belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir(8).

Ateroskleroz obezite, tip-2 DM, kalp krizi ya da stroklu hastalarda disfonksiyonel kardiyovasküler olaylara yol açan önde gelen faktörlerden bir tanesidir. Ateroskleroz gelişimi endotelyal disfonksiyon, vasküler inflamasyon, trombüs formasyonu, monositlerin infiltrasyonu ve makrofajlara diferansiasyonu ve lezyondaki makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesi gibi çok faktörlü ve kompleks bir süreçtir(9).

Yapılan son çalışmalarla birlikte metabolik ve metabolik olmayan homeostazisin sürdürülmesi için önemli bir peptid olan adropin birçok hastalık için yeni kan bazlı bir protein biyomarkır olarak onaylanmıştır(10). Lauren ve ark. yürüttüğü çalışmalar adropinin eNOS(endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz) biyoaktivitesini ve endotelyal fonksiyonları düzenleyebileceğini göstermiştir. Adropin eNOS aktivasyonuyla NO(Nitrik Oksit) salınımını artırmaktadır. Bu yüzden adropin endotelyumu doğrudan etkileyebilen eNOS'u up-regüle ederek endotelyum için koruyucu bir rol oynayabilir(11). Endotelyal fonksiyon aterotrombozisin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı için; adropinin olumlu metabolik profilinin yanı sıra endotelyal disfonksiyonla karekterize edilen hastalıkları sınırlandırmak için yeni bir hedef teşkil edebileceği öngörülmüştür(11). Adropin düzeylerinin endotelyal disfonksiyona sahip grupta daha düşük olduğu saptanmıştır. Bütün bu bulgular adropinin endotelyal fonksiyonların noninvaziv değerlendirilmesi için yeni ve etkili bir belirleyici olabileceğini göstermiştir(12).

Sitokinler, hücre-hücre iletişiminde rol alan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir ve inflamatuar cevapta önemli rol oynarlar. IL-18, IL-1 ailesinden, interferon gama indükleyici faktör olarak bilinen pro-inflamatuar bir sitokindir(13). IL-18 'inde diğer proinflamatuar sitokinler gibi akut iskemik inme patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir(14).

IL-18, aterosklerotik plak rüptüründe önemli rolü olduğuna inanılan T-lenfositlerdeki ve NK(Natürel Killer) hücrelerdeki interferon indüksiyonunu stimüle eden bir interferon indüksiyon faktörü olarak tanımlanmış(15) ve serumda görülen yüksek IL-18 seviyeleri ile ateroskleroz arasında bir bağlantı olabileceği fikri öne sürülmüştür(16). Yapılan deneysel çalışmalar IL-18'in aterosklerotik plak oluşumu ve instabilitesiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir(17). Ek olarak, IL-18 koroner arter hastalığı olan hastalar için kardiyovasküler ölüm prediktörü olmanın yanı sıra sağlıklı erkeklerde koroner olaylar için de bağımsız prediktördür(18). Dolaşımdaki IL-18 seviyesi ve kardiyovasküler hastalıkları olan ve olmayan hastaların prognostik sonuçları arasındaki bağlantı saptanmış olsa da akut iskemik inmeden sonraki IL-18 seviyesinin prognostik değeri nadiren rapor edilmiştir(18,19). 2007 yılında Yuen ve ark.'nın yaptığı çalışmada IL-18'in hipoksik iskemik beyin hasarı sonrasında geç dönem nöroinflamatuar yanıtta rol aldığı düşünülmüştür(15).

Bu bilgiler eşliğinde yaptığımız çalışmamızda; iskemik inme patofizyolojisinde önemli bir yer tutan ateroskleroz ve inflamatuar süreçlerde rol oynadığı düşünülen adropin ve IL-18'in inmenin ilk 24 saatindeki serum düzeylerini, iskemik inme alt tipleri ve inme şiddeti ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Serebrovasküler Hastalıklar

2.1.1 Tanım

Beyin damar hastalıkları(BDH) - serebrovasküler hastalıklar(SVH) terimi beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar. Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre, inme; vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Semptomlar tanım gereği 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonlanabilir(1).

İnme ve geçici iskemik atak(GİA)'nın tanımları, önceleri semptom ve bulguların süresine göre belirleniyordu. Klinik gözlem ve modern görüntüleme yöntemleriyle gerçekleştirilen güncel araştırmalar, beyin iskemisinin süresinin ve geri dönebilirliğinin değişken olduğunu göstermektedir. İskemik inmenin kapsamlı bir tanımı, iskemi sürecini doğru bir şekilde belirleyebilmek için klinik semptomlar ve infarkt kanıtları gerektirir(20). İskemik inme, fokal serebral, spinal veya retinal infarkt sonucu gelişen nörolojik disfonksiyon vakasıdır. Geçici iskemik atak, semptomları geçici olan(<24 saat) fokal arteriyel iskemi ve patoloji veya görüntülemede infarkt kanıtı olmayan durumlardır. Sessiz infarkt ise, görüntüleme veya nöropatolojik olarak MSS(Merkezi Sinir Sistemi) infarktı kanıtı olmasına rağmen, bu lezyona bağlı oluşan bir akut nörolojik disfonksiyon hikayesinin olmadığı durumlardır(20).

2.1.2 Epidemiyoloji:

Epidemiyolojik çalışmalar dünya nüfusunun artışı ve paylaşılan değerlerin akılcı kullanımı ve yönetimi için giderek daha da önem kazanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar ve planlamalarda kullanılan terminoloji de gereksinime göre değişiklik ve gelişme göstermiş, hastalık veya risk faktörlerinin sadece yaygınlık ya da ölüm hızları değil, çağımız insanı için artık kaçınılmaz olan işgücü ve sağlıklı

olarak geçirdiği yaşam yılları da dikkate alınmak üzere çeşitlenmiştir. Bu kavramlar temel olarak;

Prevalans, belirli bir zamanda, bir popülasyondaki olguların toplam sayısı; insidans, belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyondaki ortaya çıkan yeni olgu sayısıdır. DALY(Disability Adjusted Life Years), sağlıklı olarak geçirilen bir yılın kaybı; YLL(Years of Life Lost), erken mortaliteye bağlı kaybedilen yılları ifade eder(Yaşam beklentisi X ölüm sayısı). YLD(Years with Lived Disability) ise; sakatlık nedeniyle kaybedilen sağlıklı yıllar olarak kullanılır. DALY= YLL + YLD olarak hesaplanır. Epidemiyolojik veri olarak DALY, YLL, YLD de insidans ve prevalans kadar değerli veriler sağlar ve uzun yaşam beklentisi ile birlikte, kaliteli bir yaşam süresi için de beklentisi artmış olan günümüz topluluklarında artık dikkatle izlenen verilerdir(21,22).

Serebrovasküler hastalıkları kardiyovasküler hastalık grubu içinde, ülkemiz ve dünya perspektifinden değerlendirmek tabloyu daha açık görebilme açısından önemlidir. Kardiyovasküler hastalıkların (genel olarak kalp hastalığı, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve inme) prevalansının ABD'de 18 yaş üzerindeki kişilerde dağılımına bakıldığında beyazlarda kalp hastalığı %12, koroner kalp hastalığı %6,6, hipertansiyon %21, inme %2,3 olarak tespit edilmiştir(23). Kardiyovasküler hastalıklar birinci sırada ölüme neden olan hastalık grubudur ve bu yönüyle çok önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Serebrovasküler hastalıklar bu grup içinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Altmış yaş üstü populasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir, sakatlık ve işgücü kaybının birinci nedenidir(2).

Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş ve üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Kırkbeş yaş öncesi gelişen inmeler tüm inmelerin %3-5'ini oluştukları için inme insidansını tahmin etmek güçtür. Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır(24).

İnme prevalansı beyaz toplumlarda 500-600/100.000 olarak değişmektedir. Bu hızlar ülkelere göre önemli değişiklik göstermektedir(8). 1980'lerde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün "The WHO Monitoring Trendsand Determinants in Cardiovascular Disease(MONICA) stroke project" başlıklı araştırmasında strok insidansı ve ölüm hızlarındaki coğrafi farklılıkların en fazla gelişmekte olan ülkeler için geçerli olduğunu göstermiştir(25,26).

Türkiye'de serebrovasküler hastalıktan ölüm ülke genelinde erkeklerde % 15,5, kadınlarda ise 15,7 olarak bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar % 21,7 ile Türkiye'de ölüme neden olan hastalıklar arasında birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise % 15 ile ikinci sırada yer almaktadır(27). Türkiye'de DALY' yi oluşturan ilk 10 hastalığın dağılımına bakıldığında ise kardiyovasküler hastalıklar % 8 ile ikinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise % 5,9 ile üçüncü sıradadır(27).

İnme sub tipleri iskemik, intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji(SAK) olarak ayrıldığında dünya genelinde iskemik inmenin bütün inmelerin % 80'ini, intraserebral hemorajilerin %15 ve SAK'ın %5'ini oluşturduğu bildirilmiştir(25). Türkiye'de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD'ye göre farklılık göstermektedir. Hemorajik strok sıklığı dünya genelinde bildirilen değerlerden daha yüksek olarak ortaya çıkmaktadır. Türk Çok Merkezli Strok Çalışmasında bu oranlar % 29 hemoraji, % 71 iskemi olarak bildirilmiştir(28).

Serebrovasküler hastalıklar gerek yaygın ölüm nedeni olarak, gerekse DALY hesaplamalarında ortaya çıkan sağlıklı yıl kaybı ve bağlantılı olarak işgücü kaybı ile ve indirekt maliyetler de göz önüne alındığında, ülkelerin ekonomilerinde ve sağlık bütçelerinde önemli kayba yol açan hastalık grubunu oluşturur. ABD'de inme, koroner kalp hastalıklarından sonra en fazla sağlık maliyeti olan hastalık grubu olarak bildirilmiştir(3).

2.1.3 Beyin Kan Dolaşımının Anatomisi

Beyin arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını karotis interna dalları, infratentoryel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoryel yapılarından oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter

ve dalları sağlar. Supratentoryel bölgeyi besleyen a.carotis interna(ICA), a.carotis communis'in(CCA) dalıdır. A.carotis communis solda doğrudan arcus aorta'nın dalı olarak çıkar. Sağ a.carotis communis ise a.anonyma'nın bir dalıdır. A.carotis communis servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. A.carotis externa(ECA) ve dalları tiroid bezi, yüz, saçlı deri ve dura mater gibi yapıların kanlanmasını sağlarken a.carotis interna servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakranyal bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra orta kafa çukurundaki dura materi delerek kavernöz sinüsun içine girer. Arter daha sonra kavernöz sinüsu oluşturan diğer dura yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. Arter intrakavernöz bölge çıkışında oftalmik arteri daha sonra sırasıyla posterior komünikan arter(PCoA) ve anterior koroidal arteri(AChA) verir. Supraklinoid karotis interna frontobazal bölgede a.cerebri anterior(ACA) ve a.cerebri media(MCA) olarak iki uç dala ayrılır. MCA, üst dal(süperior division) ve alt dal(inferior division) olmak üzere iki uç dala ayrılarak sonlanır. A.cerebri anterior, karotis internadan ayrıldıktan sonra orta hatta yönelir ve hemisferlerin iç yüzünde medyal orbitofrontal, frontopolar, perikallosal ve kallosomarginal dallarını verir.

Vertebrobaziler sistem dolaşımını a.subclavia'nın dalı olan vertebral arterler(VA) sağlar. Sağ a.subclavia, CCA gibi brakiosefalik trunkustan, solda ise doğrudan arcus aorta'dan ayrılır. Vertebral arter foramen magnumun anterolateral bölümünde durayı delerek subaraknoid aralığa girer. Subaraknoid aralığa girdikten sonra öne yukarı yönelerek bulbus ön yüzünde karşı taraftan gelen vertebral arter ile birleşerek baziler arteri(BA) oluşturur. Vertebral arterin intradural segmentinden a.cerebellaris posterior inferior(PICA) çıkar. Baziler arter beyin sapı boyunca beyin sapının ön orta bölümünü sulayan kısa perforan dallar ile beyin sapını çevreleyen kısa ve uzun sirkumferensiyal dallar verir. Baziler arterden ayrılan uzun sirkumferensiyal arterler, a.cerebellaris anterior inferior(AICA) ve a.cerebellaris superior(SCA) adını alır. Baziler arter genellikle a.cerebri posterior'leri(PCA) vererek sonlanır.

Beyinin dolaşımını sağlayan arterler arasında çok sayıda anastomoz olanakları vardır. İntrakranyal bölgede her iki karotis sistemi ve vertebrobaziler sistem ile karotis sistemi arasında gerektiğinde devreye giren kollateral dolaşımı Willis poligonu sağlar. Yine kranyoservikal damarların ekstrakranyal ve intrakranyal parçaları arasında oluşan fizyolojik bağlantılar; karotis ve vertebral arterlerin tıkanması gibi durumlarda intrakranyal dolaşıma katkıda bulunan anastomozlardır(29).

2.1.4 İskemik İnme Patofizyolojisi

Kan akımının ani kesilmesi sonucu ortaya çıkan ve beyin hücrelerinin geri dönüşsüz olarak ölmesine neden olan, bir biri ile iç içe geçmiş toksik mekanizmaların, moleküler ve hücresel düzeyde detaylı olarak anlaşılması tanı ve tedavi yaklaşımlarını geliştirebilmek açısından önemlidir. Fokal hipoperfuzyon ile başlayan iskemik doku hasarının derecesi iskeminin şiddetine ve süresine bağlıdır. Serebral iskemi ile birçok patolojik süreç tetiklenir. Bu süreçler, hücresel düzeyde protein sentezinde bozulma, hücre içine sodyum ve su girişi sonucu depolarizasyon ve sitotoksik ödem, hücre içi kalsiyumun yükselmesi, mitokondriyal hasar ve enerji yetersizliği, DNA hasarı, katlanması bozulmuş proteinlerle endoplazmik retikulumun aşırı yüklenmesi, eksitotoksisite, oksidatif/nitratif stres, nekroz ve apopitoz yollarının aktivasyonu; doku düzeyinde ise kan-beyin bariyeri bozukluğu, mikrovasküler hasar, vazojenik ödem ile inflamatuar reaksiyon şeklinde özetlenebilir ve sonuçta nöronların, glia ve endotel hücrelerinin ölümüne neden olur(6).

Serebral iskemide kan akımının en fazla bozulduğu(bazal kan akımının yaklaşık %20'sinin altındaki değerler) beyin bölgesindeki hücreler hızla ve geri dönüşsüz olarak hasarlanır. Buraya iskeminin çekirdek(core) bölgesi denir(30). Çekirdekte bulunan hücreler iyon homeostazını ve yapısal bütünlüklerini kaybederek dakikalar içinde şişer. Çekirdek ile oligemik beyin dokusu arasında bulunan, henüz ölmemiş, yapısal bütünlüğünü sürdüren ama fonksiyonunu kaybetmiş bölgeye "iskemik penumbra" denir. Bu alanda kollateral damarlar ile sağlanan rezidüel kan akımı sayesinde enerji metabolizması kısmi olarak korunmuştur(31). Artık kan akımının miktarı ve devam ettirilebildiği süreyle ters

orantılı olarak, iskeminin tetiklediği patolojik süreçler buradaki dokunun da dakikalar veya saatler içinde kalıcı şekilde hasarlanmasına neden olur. Bölgesel serebral kan akımı %25'in altına düşerse enfarkt gelişme olasılığı %95'dir ama bu değer %50'nin üzerinde ise olasılık %5'den azdır(32). Tıkanmanın erken döneminde kan akımının tromboliz ile iyileştirilmesi veya iskemik patolojik süreçlerin baskılanması ile penumbra kurtulabilir. Bu dokunun kurtulması nörolojik olarak iyileşmeye neden olur ve akut iskemik inme tedavilerinin ana hedefi bu bölgedir(33).

Beyin dokusunun oksijen ve glukoz kullanımı yüksektir. Enerji üretimi neredeyse tamamen oksidatif fosforilasyona bağımlıdır. Fokal hipoperfüzyon, oksijen ve glukoz gibi esansiyel moleküllerin sağlanmasını azaltır ve bunun sonucunda hücrelerin enerji kaynağı olarak gerekli olan ATP yapımı bozulur. Enerji bağımlı iyon pompalarının çalışamaması hücre zarının iki tarafı arasındaki iyon gradiyentlerinin bozulmasına dolayısıyla nöron ve gliyaların depolarizasyonuna yol açar(34). Ayrıca oksijen azlığı anaerobik glikolizi tetikler, bu da dokuda laktat birikimine neden olur. Laktat seviyesinde artma enfarktın büyümesine ve klinik kötüleşmeye katkıda bulunur.

Glutamat gibi eksitatör aminoasitlerin yüksek konsantrasyonlarda nöronlara toksik olduğu ve nörodejenerasyona yol açtığı iyi bilinmektedir. Serebral iskemide glutamat ve aspartatın ekstraselüler seviyesinin arttığı bulunmuştur. İskeminin akut döneminde non-NMDA reseptörleri eksitatör aminoasitler ile aşırı aktive olur ve hücre içine fazla miktarda Na^{+}, Cl^{-} ve su girmesine neden olarak özellikle dendritlerde şişmeye katkıda bulunur. NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması ise bu reseptörlerin yoğun olduğu bölgelerde kalsiyumun artışına ve buralarda lokalize kalsiyuma bağımlı bazı enzimlerin aktivasyonuna neden olur(35).Bu enzimler arasında fosfolipaz A2, kalpain, siklooksijenaz ve nitrik oksit sentaz bulunur. Bunların aktivasyonu hücre iskeletinde hasara ve toksik serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin oluşumuna yol açar.

İskemi sonrasında nöronlarda hücre içi serbest Ca^{++} hızlı bir şekilde artar. Hücre içine kalsiyum girişinin NMDA reseptörünün iyon kanalı ve voltaj kapılı Ca^{++}

kanalları yoluyla olduğu düşünülmektedir çünkü her iki kanal iskemi ile tetiklenen depolarizasyon sonucu aktive olmaktadır. Ayrıca, enerji azlığı nedeniyle Na-K ATPaz çalışamaz ve hücre içinde Na^{+} birikir. Na^{+}/Ca^{++} değiştiricileri içeri dolan Na^{+}'u atmaya çalışırken Ca^{++}'u içeriye taşır. Ama Ca^{++}'un hücre içinde artışını sağlayan asıl faktör hücreiçi depolardan salıverilmesidir. Ca^{++} düzeyindeki bu artışlar lipaz, proteaz ve endonükleazlar gibi yıkıcı enzimleri aktif hale getirir, çeşitli yollarla serbest radikal oluşumunu da artırarak hücre ölümünü tetikleyebilir(35).

Süperoksit anyonu(O_2^{-}), hidrojen peroksit(H_2O_2) ve hidroksil radikali(OH^{-}) gibi reaktif oksijen bileşikleri(ROB) birçok farklı durumda oluşabilir. Normal şartlar altında metabolik fonksiyonun uygun şekilde devam edebilmesi ve antimikrobiyal aktivite için ROB oluşumu ile bunların etkisiz duruma getirilmesi arasında bir denge vardır. Ancak iskemi başlangıcında ve özellikle iskemi sonrası reperfüzyonda dokuya tekrar oksijen sağlanması nedeniyle antioksidanların temizleme kapasitesinden daha fazla miktarda ROB ortaya çıkar bu da hücre için oksidatif stres oluşturur(36). Artan ROB proteinler, lipidler, nükleik asitler ve karbonhidratlara direkt veya indirekt olarak zarar verir, KBB(Kan Beyin Bariyeri)'ni bozarak vazojenik ödeme neden olur, kan akımını bozar ve lökositlerin iskemik dokuya geçmesine yol açar(37).

Fizyolojik durumlarda oluşan nitrik oksit(NO) konsantrasyonu toksik değildir ancak iskemi sırasında hücre içinde artan kalsiyuma bağlı olarak NO sentezi aşırı artar ve toksik düzeylere ulaşır. NO, eş zamanlı oluşan süperoksit ile reaksiyona girerek daha güçlü bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit lipid peroksidasyonu, tirozin nitrasyonu, sülfidril oksidasyonu, nitrozilasyonu ve DNA hasarlanması gibi birçok mekanizma ile hücre hasarına neden olur(33).

İskemide mitokondrilerde kalsiyum birikimi ve oksidatif stres, mitokondrinin iç membranında yüksek geçirgenliğe sahip olan mitokondriyal permeabilite tranzisyon porunun (MPTP) açılmasına neden olur. Bu da ATP oluşumu için gerekli olan protonla güdüleyici etkiyi ve mitokondri membran potansiyelini yok eder ve aşırı oksijen radikali oluşumuna neden olur. Bunların sonucu olarak mitokondri şişerek çatlar ve hücre ölümü kaçınılmaz hale gelir(38).Bu arada serbest radikaller ve

enerji azalması ile meydan gelen membran değişiklikleri sonucunda lizozomlardan sitoplazmaya saçılan proteolitik enzimler bir yandan da nekrotik süreçleri tetikleyebilir.

Yukarıda bahsedilen toksik mekanizmalar iskemik hücrelerde nekroz ve/veya apopitoz ile ölüme neden olmaktadır. Bazı hücreler, özellikle iskeminin kor bölgesinde yer alanlar; eksitotoksik şişme, ozmotik parçalanma ve nekroz ile hızla ölürken bazıları apopitotik mekanizmalarla daha yavaş ölmekte, diğerleri ise apopitoz ve nekroz karışımı özellikler göstermektedir(39). Artık apopitotik ve nekrotik ölüm yollarının birbirinden bağımsız olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak yukarıda özetlenen içiçe toksik yollar birbirleriyle çeşitli kademelerde etkileşerek hücre ölümüne yol açar.

İskemik inmede ödem iki aşamada görülür: Başlangıçta hızla gelişen sitotoksik ödem, ardından 4-6 saatten sonra belirginleşen ve 24-72 saatte maksimuma erişen vazojenik ödem(40). Sitotoksik ödem kan akımı değerlerinin %30'ların altına düşmesi ile ortaya çıkan esas olarak Na-K ATPaz pompasının fonksiyon kaybı nedeni ile nöronların şişmesidir. Sitotoksik ödem kitle etkisi oluşturmaz ancak ağır fonksiyon kaybı görülebilir. Vazojenik ödemde ise beyinde su ve dolayısıyla doku hacminde net artış vardır. Eğer enfarkt hacmi büyük ise, vazojenik ödem transtentoriyal herniasyona neden olabilir(33).

İskemi ile mikrodamarlar hasarlanır; endotel geçirgenliği artar, bazal lamina ve hücreler arası matriks yıkılır, KBB'nin seçici geçirgenliği ve serebral oto-regülasyon bozulur. Serebral perfüzyon basıncı düşünce serebral kan akımını sağlayabilmek için arteriollerde vazodilatasyon olur ve vasküler rezistans azalır. İskemi/reperfüzyonda endojen plazminojen aktivatörleri ile plazminojenin aktive olması, MMP salınımı ve polimorfonükleer lökositlerden salınan granüler enzimler bazal laminanın yıkılmasına ve dolayısıyla KBB'nin bozulmasına neden olur(33).

Serebral iskemide doku hasarı iskeminin süresi ve dokuya gelen kan akımı ile ilişkilidir ama dokuya kan akımı ve oksijenin tekrar sağlanmasıyla da dokuda ek hasar oluşabilir ki buna "reperfüzyon hasarı" denir. Yapılan deneysel çalışmalarda beyinde kısa süreli iskemi sonrası reperfüzyon hasarı az iken iskemi süresi 2 saatin

ötesine uzadığında reperfüzyon hasarının ve dolayısıyla enfarkt hacminin arttığı gösterilmiştir(41). Eksitotoksisitenin reperfüzyon ile tekrar ortaya çıkması, aşırı serbest radikal oluşumu, lökotrien ve prostoglandin seviyelerinin artması ve endotel adezyon moleküllerinin ifadesinin artması ile lökositlerin damarlara yapışması, reperfüzyonla parankim ve damar hasarını oluşturan mekanizmalardandır.

Serebral iskemi sonrası bir diğer patofizyolojik mekanizma olan inflamasyon; hasarlı dokunun temizlenmesi, yeniden damarlanma ve yapılanma için gerekli olsa da, yapılan deneysel çalışmaların çoğunda beyin hasarını daha da artırdığı, mikrovasküler yatakta staza ve KBB zedelenmesine dolayısıyla da kötü prognoza neden olduğu öne sürülmüştür(42).

2.1.5 İnme Sınıflandırması

İnme heterojen bir hastalık grubudur. Günümüzde onlarca vasküler, kardiyak, hematolojik ve sistemik inme nedeni tepit edilmiştir. İnme tanısı alan her hastada, uygun sınıflandırma yapılarak nedenin saptanması uygun tedavi yaklaşımı ve prognoz tayini için önemlidir.

Lokal arter patolojisi, embolizm veya hemodinamik nedenlerle serebral kan akımının azalması sonucu gelişen ve patolojik olarak enfarkt ile karekterize olan inmeler iskemik inme olarak adlandırılır. İskemik inme için birçok sınıflandırma yöntemi önerilmiş olsada nedene yönelik olarak en yaygın kullanılan sistem TOAST sınıflamasıdır. TOAST sınıflaması, Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) için geliştirilen ve etiyolojiyi esas alan bir iskemik inme alt tip kategorizasyon sistemidir(43). TOAST sınıflaması 5 alt kategoriye sahiptir:

- Büyük arter aterosklerozu
- Kardiyoembolizm
- Küçük damar oklüzyonu
- Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme
- Sebebi bilinmeyen inme

Bu sınıflama ile ilk defa iskemik inmenin ana grupları belli kriterler dahilinde tariflenmiş ve patofizyoloji ile uyumlu hale getirilmiştir. Genel olarak, serebral

infarkt hastalarının %20'sinden kardiyak emboli, %50'sinden büyük damar hastalığı ve %25'inden ise küçük damar hastalığı sorumludur. Hastaların %25-39'unda kesin bir sebep belirlenememektedir(4).

Tanı, klinik özellikler ve beyin görüntülemesi(BT/MRG), kardiyak görüntüleme(ekokardiyografi, vs.), ekstrakraniyal arterlerin dupleks görüntülemesi, arteriyografi ve tromboza yatkınlık gibi durumların laboratuvar incelemeleri gibi testlerden elde edilen bilgilere dayanır(43).

Büyük Arter Aterosklerozu: Bu hastalarda; boyun veya beyin damarlarının, olasılıkla ateroskleroza bağlı ciddi(>%50) stenozu veya oklüzyonuna dair klinik veya görüntüleme bulguları vardır. Klinik bulgular arasında serebral kortikal işlev kaybı (afazi, motor bozukluk, vs.) veya beyin sapı veya serebellar disfonksiyon bulunur. İntermittan kladikasyon, aynı vasküler alanda GİA, karotis üfürümü veya zayıf nabız hikâyesi klinik tanıyı destekler. BT veya MRG'de 1,5 cm'in üzerindeki kortikal veya serebellar lezyonların ve beyin sapı veya subkortikal hemisferik infarktların varlığı, potansiyel olarak büyük arter aterosklerozuna bağlıdır. Uygun bir intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterin, dupleks görüntüleme veya arteriyografi ile kanıtlanmış %50'den fazla oranda stenozu gereklidir. Tanısal araştırmalar, potansiyel kardiyak emboli sebeplerini dışlamalıdır(43).

Kardiyak Emboli*:* Bu kategori, kalpte oluşan bir emboliye bağlı olduğu düşünülen arteriyel oklüzyon hastalarını içerir. Olası veya olanaklı bir kardiyak emboli tanısı için, en az bir tane kardiyak emboli kaynağı tespit edilmiş olmalıdır. Klinik ve görüntüleme bulguları, büyük arter aterosklerozunda görülenlere benzerdir. Sistemik emboli veya birden fazla vasküler alanda geçirilmiş GİA veya inme bulgusu, kardiyojenik inme tanısını destekler. Tromboz veya embolinin büyük arter aterosklerozuna bağlı potansiyel sebepleri dışlanmalıdır(43). Embolizme neden olan kardiyak patolojiler, yüksek riskli ve düşük riskli nedenler olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kardiyak Emboli Nedenleri

Yüksek Riskli Nedenler	**Düşük Riskli Nedenler**
Sol atrial trombüs, miksoma	Mitral annuler kalsifikasyon
Sol ventriküler trombüs	Patent foraman ovale
Atrial fibrilasyon ve flutter	Atriyal septal anevrizma
Hasta sinus sendromu	Konjestif kalp yetmezliği (EF<%30)
Myokard enfarktüsü(ME) (son 1 ay içerisinde)	Trombüs içermeyen sol ventriküler anevrizma
Romatizmal kapak hastalığı	Aortada kompleks aterom plağı
Kalp kapakları(biyoprostetik/mekanik)	
Kronik ME (EF<%28)	
Dilate kardiyomyopati	
Endokardit	

Yüksek riskli kardiyoembolik nedenler geniş enfarktlara neden olur ve inme nedenleri arasında en kötü prognoza sahip olan gruptur. Düşük riskli nedenler, diğer ana inme nedenlerinden biri olmadığı takdirde inme etiyolojisinden sorumlu tutulabilir.

Küçük Arter Oklüzyonu: Bu kategori, diğer sınıflandırmalarda laküner infarkt olarak tanımlanan hastaları içerir. Hastada klinik laküner sendromlardan birisi olmalıdır ve serebral kortikal disfonksiyon bulunmamalıdır. Özellikle bazal ganglia, beyin sapı ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu penetran arterlerde tıkanıklık sonucu gelişirler. Diabetes mellitus veya hipertansiyon hikayesi tanıyı destekler. Hastada ayrıca normal bir BT/MRG görüntülemesi veya çapı 1,5 cm'den küçük beyin sapı veya subkortikal hemisferik lezyon bulunmalıdır. Potansiyel bir kardiyak emboli kaynağı ve ekstrakraniyal büyük arterlerin değerlendirmesinde ipsilateral bir arterde %50'den fazla stenoz bulunmamalıdır(43).

Bilinen Bir Başka Sebepten Kaynaklanan Akut İnme: Bu kategori, non-aterosklerotik vaskülopati, hiperkoagülabilite veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme sebeplerini içerir(Tablo 2.2). Kan testleri ve arteriyografi gibi tanısal testler bu sebeplerden birini ortaya koymalıdır. Kardiyak emboli ve büyük arter aterosklerozu, diğer çalışmalar ile dışlanmalıdır.

Tablo 2.2 İskemik İnmeye Neden Olan Diğer Nedenler

İskemik İnmenin Diğer Nedenleri
Antifosfolipid antikor sendromu
Arteriyel disseksiyon
CADASIL
Dissemine intravasküler koagülasyon
Fabry hastalığı
Hiperviskozite sendromları
Hipoperfüzyon sendromları
Migren ile ilşkili inme
Menenjit ve damar duvarı enfeksiyonları
Mitekondriyal hastalıklar
Santral sinir sistemi vaskülitleri
Sinüs ven trombozu
Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
Diğer nedenler

Sebebi Bilinmeyen İnme: Bazı durumlarda, inmeye neden olan sebep güvenilir bir şekilde bulunamaz. Bu kategori, aynı zamanda birden fazla potansiyel sebebin bulunduğu ve hekimin tam olarak tanı koyamadığı durumları da içerir(43).

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlarsa da bu sınıflandırmada potansiyel etyolojiye yer verilmemiştir. Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmişlerdir.

Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı (TACI): Akut gelişen hemiparezi, kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının hepsinin bir arada bulunması durumudur. MCA'nın proksimal oklüzyonu veya İCA'nın oklüzyonu sonucunda gelişir.

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

Posterior Sirkülasyon infarktı (POCI): Vertebrobaziller sistemden beslenen oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna işaret eder. Hemianopsi, beyin sapı ve serebellar bulguların görülür.

Laküner İnfarkt (LACI): Derin küçük penetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan klinik tablodur. Laküner infarktlar bilinç bozukluğu, kortikal bulgu ve görme alanı defekti gibi bulgular olmaksızın sadece motor ve/veya duyusal belirtilerle giden vücut parçalarının(yüz, kol, bacak) en az ikisini tutacak kadar geniş veya asemptomatik seyreden sendromlara neden olabilir. Genellikle saf motor sendrom, saf duyusal sendrom, sensori-motor sendrom ve ataksik hemiparezi gibi klasik tablolarla kliniğe başvururlar. Laküner infarkt tanısı için, klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı; BT/MRI ile 15 mm'den küçük derin infarkt görülmesi ve diğer iskemik inme nedenlerinin dışlanmış olması gerekmektedir(44).

2.1.6 İnme Risk Faktörleri

Son yıllarda inme nedenli ölüm oranı düşmekle birlikte inme, halen major bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Akut iskemik inmede uygulanan tromboliz ve diğer tedavilerdeki ilerlemelere karşın inmede en etkili yaklaşım halen birincil korunmadır(5).

Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri "kesinleşmiş risk faktörleri" başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise "kesinleşmemiş risk faktörleri" olarak ele alınmaktadır(44). Diğer bir ayırım da bir bölüm risk faktörünün kalıtsal, bir bölümünün ise çevresel ve kişinin yaşam stili ile ilintili olmasına göre yapılmaktadır. Bu özellikler ele alındığında da inme risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak sınıflanmaktadır.

2.1.6.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörlerine sahip hastalar en yüksek riske sahip olmakla birlikte, değiştirilebilir risk faktörlerinden korunma ve bu faktörlerin tedavisinden yarar görebilirler.

Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. 55 yaşından sonraki her on yılda bu risk 2 katına çıkmaktadır(45). Gençlerde ise inme riski yaşlılara göre daha çok cinsiyet, sosyoekonomik yapı ve coğrafi özelliklerden etkilenmektedir.

Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve 85 yaş üzeri kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek

oranlardadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski attırırken, ileri yaşta ise erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaşta ölümü neden olarak gösterilmektedir(46). Kadınlarda inme nedenli mortalite ise daha yüksektir.

Irk: İnme insidansı, siyah ve sarı ırkta beyaz ırka göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir(47).

Aile Öyküsü: Hem paternal hem maternal inme öyküsü, kişide inme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur(48). Bunda benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve herediter özelliklerin rol oynadığı düşünülmektedir. İkiz çalışmaları inme riski için ailesel kalıtıma ilişkin güçlü veriler taşımaktadır(49).

2.1.6.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

İnmedeki risk faktörleri kardiyovasküler hastalıklardaki risk faktörleri ile örtüşmektedir. Bu ortak risk faktörlerinin kontrolü vasküler hastalıkların genel olarak azalmasını sağlayacaktır.

a) Kesinleşmiş Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon hem iskemik, hem de hemorajik inme için major bir risk faktörüdür. Kan basıncı ne kadar yüksekse, inme riski de o kadar artmaktadır(50). Kan basıncının kontrol altına alınması, inme riskinden korunmanın yanında diğer hedef organların (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği) zarar görmesini de önlemektedir(51). Tüm antihipertansif tedavilerin inme insidansını %35-44 oranında azalttığı saptanmıştır.

Sigara: Hemen hemen tüm inme risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra riski yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur(52). Sigara aynı zamanda diğer inme risk faktörlerinin de etkisini potansiyelize edebilir.

Diyabetes Mellitus(DM), Hiperinsülinemi ve Glukoz İntoleransı: Yapılan çalışmalar iskemik inmede DM'un bağımsız bir etkisinin olduğunu ve rölatif risk artışının 1.8 ile 6 kat arasında değiştiğini ortaya koymaktadır(53). Hipertansiyon ve hiperglisemi birlikteliğinin inmede dahil DM'ye bağlı komplikasyonları arttırdığı düşünülmektedir.

Kardiyovasküler Hastalıklar: Semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar ile serebrovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Dilate kardiyomiyopati, kalp kapak hastalıkları, intrakardiyak konjenital defektler riski artırmaktadır(54). Miyokard infarktüsü AF gelişme riskini artırır ve kardiyojenik emboli kaynağı olabilir. Akut koroner sendrom nadir olarak inme ile ilişkilidir(55).

Asemptomatik Karotis Stenozu: %50-99 arasında asemptomatik karotis stenozu olan kişilerde yıllık inme riski %1 ile %3.4 arasında bulunmuştur(56).

Atrial Fibrilasyon (AF): Yalnızca AF olan hastalarda diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra inme riski 3-4 kat artmaktadır. Yaş ve ilişkili vasküler hastalıklar birlikte ele alındığında AF hastalarında, inme riski 20 kat artmaktadır(57). Mitral stenoz ve beraberinde paroksismal ya da kalıcı AF varlığı embolik inmeler için en yüksek riske sahip olup bu hastalar antikoagüle edilmelidir(58).

Orak Hücreli Anemi: Orak hücreli anemi prevalansı düşük olmakla birlikte relatif riski 200-400'dür. Özellikle homozigot hastalarda inme riski yüksektir ve 20 yaş civarında inme prevalansı en az %11'dir. En yüksek inme riski çocukluk döneminde görülmektedir ki senelik %1 olarak belirtilmektedir(59).

Dislipidemi: Güncel çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda hem erkek hem de kadın cinsiyetinde dislipidemi ile iskemik inme riski arasında açık bir ilişki gözükmektedir. Statinlerin iskemik inme korumasında etkisi onaylanmıştır. Yapılan bir çalışmada statinlerin GİA'ları %25 oranında azalttığı bulunmuştur(60).

Obezite: Kilo durumunun geleneksel sınıflaması vücut kitle indeksine (BMI) göre tanımlansada son dönemlerde abdominal obezite kavramı önem kazanmaktadır. Burada ya bel-kalça oranı ya da bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Erkeklerde bel çevresinin>102 cm, kadınlarda >88 cm'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı prospektif çalışmalarda artmış kilo ve abdominal yağ dokusu inme riskinde artmaya yol açmaktadır(61).

Diyet ve Beslenme: Artmış meyva ve sebze, düşük yağ tüketimi, inme riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bazı prospektif çalışmalarda yüksek sodyum alımının inme riskini arttırdığı, yüksek potasyumun ise azalttığı görülmüştür(62, 63).

Fiziksel İnaktivite: Düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklık riskini azalttığı görülmüştür. Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi, kan basıncını düşürmesi ve kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır.

Postmenapozal Hormon Tedavisi: İkincil korumada östradiol ile hormon tedavisinin tekrarlayan inme ve ölüm riskini azaltmadığı, özellikle de ilk 6 ayda riskin daha yüksek olduğu belirlenmiştir(64).

b) Kesinleşmemiş ya da potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri

Metabolik Sendrom: Obezite ve sedanter yaşam stili, diyet ve diğer faktörlerle birleşince metabolik sendromu ortaya çıkarmaktadır. Obezite DM, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon için bir risk faktörüdür. Metabolik sendrom visseral adipozite, insülin rezistansı, inflamasyon ve diyabet ile karekterizedir(65). Metabolik sendromu oluşturan komponentlerin tümü iskemik inme riskini artırmasına rağmen metabolik sendromu olan kişilerde bunun spesifik bir risk faktörü olduğu açık değildir(66).

Alkol: Alkol inmede dâhil birçok medikal komplikasyona yol açabilir. Alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında "J" şeklinde bir ilişki mevcuttur. Hafif ya da orta düzeyde alkol tüketimi iskemik inmeden koruyucu iken, çok fazla tüketenlerde risk artmaktadır(67).

Hiperhomosisteinemi: Hiperhomosisteinemi venöz tromboz, aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar için yaygın, bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek hiperhomosisteinemi arterioskleroz ve serebral tromboemboli nedeni, orta hiperhomosisteinemi ise vasküler risk faktörü olarak bildirilmiştir(68).

İlaç Kullanımı Ve Bağımlılığı: Kokain, amfetamin, eroin gibi bağımlılık yapan ilaçların hem iskemik hem de hemorajik inme riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu ilaçlar kan basıncında değişime yol açmakta, infektif endokardit riskini arttırarak buna bağlı embolilere neden olmakta, hematolojik anormallikleri de yol açarak, kan viskositesine ve platelet agregasyonuna öncülük etmektedir(69).

Hiperkoagülabite: Edinsel ya da kalıtılmış hiperkoagülabite durumlarının (protein C, protein S eksikliği, FV Leiden mutasyonu, ATIII eksikliği, protrombin gen mutasyonu) sıklıkla venöz tromboza yol açtığı bilinmektedir(70).

Oral Kontraseptif Kullanımı: Düşük dozda östrojen içeren preparatlar ile yapılan çalışmalarda inme riskini arttırıcı bir faktör olmadığı bulunmuştur(71). Oral kontraseptif kullanan 35 yaş üzeri, sigara kullanan, hipertansiyon ve diyabetin bulunduğu, migren öyküsü olan, öncesinde tromboembolik olay geçirmiş kadınlarda yüksek inme riski sözkonusudur(72).

İnflamasyon: İnme patofizyolojisinde inflamatuar süreçler önemli bir rol oynar. Bir akut faz reaktanı olan CRP(C-reaktif Protein)'nin seviyesi ile inme riski ilişkili bulunmuş ve yüksek CRP seviyelerinin inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (73). Plaktaki inflamatuar hücreler tarafından salınan matriks proteinlerinin fibröz kılıfta rüptüre neden olması nedeni ile semptomatik plaklarda asemptomatik plaklara göre daha fazla oranda bulundukları kanıtlanmıştır(74). Semptomatik plakta artış gösteren bir diğer inflamatuar sitokin proaterojenik özelliklerde olan IL-18'dir.

İnfeksiyon: Birçok patojen mikroorganizma koroner ve karotis plakta gösterilmiştir. *C.pnömonia, H.pylori, H.influenza, M.Pnömonia, CMV, EBV, HSV tip I ve II* atroskleotik plak progresyonu ile şimdiye kadar ilişkisi gösterilmiş olan mikroorganizmalardır. Bu bulgulara rağmen antibiyotik tedavinin iskemik inme riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır(54, 75).

Migren: Migren ile inme ilişkisi özellikle genç kadınlarda olup, auralı migren öyküsü olanlarda gösterilmiştir(76).

Yüksek Lipoprotein (a): DM ve yüksek Lipoprotein (a)'nın intrakranial büyük arter aterosklerozunda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya konulmuştur(77).

Uykuda Solunum Bozuklukları: Horlama uykuda solunum bozuklukların bir işaretçisi olabilir ve ikincil olarak inme riskini arttırabilir.

2.1.7 İskemik İnmede Tanı

İskemik inme tıbbi bir acildir. Hastanın acile başvurduğunda yapılan tanısal değerlendirmeden elde edilecek bulgular hem hastanın prognozunu belirlemede hem de doğru tedavilerin başlatılmasında önemlidir. Acil serviste yapılan ilk

değerlendirmede; hastanın nörolojik yakınmalarının inme nedeniyle ortaya çıkıp çıkmadığına karar vermek, inmeyi taklit edebilecek medikal ve diğer nörolojik hastalıkları dışlamak, beyin hasarının geliştiği bölgeyi lokalize etmek, hemorajik ve iskemik inme arasında ayırıcı tanı yapmak, inmeye yol açan nedene yönelik ilk bilgileri toplamak, inme seyrinde ortaya çıkabilecek akut nörolojik ve medikal komplikasyonları ortaya koymaktır.

Beyin disfonksiyonunu yansıtan yakınmalar içinde vücudun bir yarısında ortaya çıkan uyuşukluk ve güçsüzlük ile konuşma ve anlama bozukluğunun ön planda serebral hemisferlere ait bir bulgu olması, baş dönmesi, dengesizlik ve çift görmenin beyin sapı tutulumunu yansıtması, hızlı ve kaba lokalizasyonun yapılabilmesini sağlayan bilgilerdir.

Anamnez ve nörolojik muayeneden sonra hızlıca klinik ön tanıyı doğrulamak ve hemorajik inme ile iskemik inme arasında ayırıcı tanı yapmak gerekir. Bu ayırım tedavi yaklaşımlarının farklılığı nedeniyle çok önemlidir. Bu amaçla acil serviste bilgisayarlı tomografi (BT) ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinden hangisinin tercih edileceği konusunda halen fikir birliği yoktur(78). Beyin BT kanamayla iskemiyi ayırt etme konusunda duyarlı bir yöntem olup inmeye bağlı gelişebilecek nörolojik komplikasyonlara ait radyolojik değişikliklerin tanınmasını ve inme ile karışabilecek diğer hastalık süreçlerinin dışlanmasını da sağlar.

2.1.7.1 Beyin BT

İskemik inmenin başlangıcından sonra geçen süre uzadıkça beyin BT'de lezyonun görülmeolasılığı artar. Kontrastsız BT'de iskeminin erken bulguları(79):

1) Arterde hiperdens görünüm
2) Gri/ak madde ayrımının kaybolması
3) Parankimal hipodansitenin başlaması
4) Sulkal silinme
5) Kitle etkisi

Serebral gri madde ile ak madde arasındaki kontrastın azalması, yani gri madde ile ak madde arasındaki anatomik sınırlarının seçilemez hale gelmesi inmenin başlangıcından sonraki ilk 3 saatte saptanabilir. Bu değişiklik en kolay derin bazal

ganglia yapılarında ve korteks serebride izlenebilir. Arteryel infarktın görüntüsü belirli bir arter sulama alanında ortaya çıkmış hipodens bir lezyondur. Akut iskemik inmede hastaların yarıya yakınında inceleme normal olarak bulunur. Bu durumda klinik bulgular inme ile uyumluysa iskemik inme tanısı konulur. Bu tanı daha geç dönemde (24 ile 72 saat sonra) ya BT ya da diğer bir görüntüleme yöntemi ile kesinleştirilir. Beyin BT'de iskemi hemoraji ayrımı yapıldıktan sonra kitle etkisi, hidrosefali, hemorajik transformasyon gibi nörolojik komplikasyonlara ait bulgular da değerlendirilir. Bilgisayarlı tomografi erken dönem için yeterli bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, uygun sekanslar kullanılarak yapılan magnetik rezonans görüntüleme incelemesinde BT ile elde edilen bilgilere ilaveten ek bazı bilgilere de ulaşılabilir.

2.1.7.2 Beyin MRG

MRG incelemesi iskemik lezyonları görüntülemede beyin BT'den daha duyarlı bir yöntemdir. Özellikle arka çukur yapıları, beyin sapındaki iskemik lezyonlar ve laküner infarktlar bu inceleme ile daha kolaylıkla görüntülenebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI-diffusion weighted image) sekansı ile iskemik lezyonlar ilk dakikalardan itibaren güvenilir bir şekilde belirlenebilir. Özellikle küçük kortikal infarktlar ile derin ak maddedeki nonspesifik sinyal değişikleri nedeniyle diğer MR sekanslarında fark edilmeleri güç olan küçük derin infarktlar bu yöntemle akut dönemde çok daha kolay tanınabilmektedir. Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI-perfusion weighted image) ile beyinde kan akımının azaldığı bölgeler saptanabilir. Kalıcı infarktın belirteci olan difüzyon lezyonu ile perfüzyon defekti gösteren bölge arasındaki fark, penumbra bölgesinin varlığını gösterir(80).

2.1.8 İskemik İnmede Tedavi

İnme geçiren hasta inme ünitesinde yakın takip altında gözlenmeli ve multidisipliner hasta bakımı sağlanmalıdır. Aktif izlem sırasında kan basıncı, kan glukozu, oksijen saturasyonu, vücut ısısı, EKG, solunum hızı, kalp atım hızı, nabız basıncı ve bilinç düzeyi gözlenir. İzlem sırasında erken mobilizasyon ve rehabilitasyon gibi inme bakımındaki önemli konular da göz ardı edilmemelidir. İnme ünitesinde tedavi edilen hastaların prognozlarının daha iyi olduğu

bilinmektedir. İnme geçiren tüm hastalarda en az 24 saat süreyle kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır(81).

2.1.8.1 İntravenöz Trombolitik Tedavi

İskemik inme hastalarının tedavisinde intravenöz trombolizin yararı kanıtlanmıştır. Alteplaz(rtPA) inme tedavisinde 1990'lı yıllardan beri kullanılmaktadır. Akut iskemik inme tedavisindeki birinci hedef perfüzyonun tekrar sağlanması; böylece nörolojik bozulmanın, uzun süreli işgörmezliğin ve inmeye bağlı mortalitenin azaltılmasıdır(82).

2.1.8.2 İntraarteriyel Trombolitik Tedavi

İntraarteriyel tromboliz, rekanalizasyon oranlarını güvenle artırmak amacıyla düşük dozda trombolitiğin trombüs içine veya yakınına lokal infüzyonu şeklinde uygulanır. Henüz intraarteriyel tedavi ile intravenöz rtPA uygulamasını karşılaştıran yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle sistemik kanama riski gibi nedenlerle intravenöz rtPA uygulanamayan hastalarda tercih edilmektedir(82).

2.1.8.3 Mekanik Pıhtı Tedavisi

Mekanik trombektomi, farmakolojik tromboliz ile birlikte veya tek başına uygulanabilir. Mekanik pıhtı tedavisi; trombüsün parçalanması, çıkartılması ve trombolitik penetrasyonunun artırılması şekillerinde uygulanabilir(82).

2.1.8.4 Antiagregan Tedavi

Akut inme tedavisindeki ikinci hedef, serebrovasküler olayların erken dönemli rekürrensinin engellenmesidir ve antiagregan ilaçlar bu amaçla kullanılır(82). En çok araştırılan antiagregan ilaç asetil salisilik asittir(ASA). İki büyük çalışmanın birleştirilmiş sonuçları inmeden sonraki 48 saat içerisinde başlanan ASA tedavisinin ölüm ve işgörmezlikte anlamlı bir azalma sağladığını; kanamada hafif bir artış oluştuğunu göstermiştir(81).

2.1.8.5 Antikoagülan Tedavi

Antikoagülanlar günümüzde atriyal fibrilasyonu olan ve inme geçiren hastalarda da dâhil olmak üzere erken rekürren kardiyoembolik inmenin tekrarlamasını engellemek amacıyla kullanılmaktadır(81).

2.2 İskemik İnme Sonrası İnflamatuar Mekanizmalar

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku enfarktına yol açan bir dizi hücresel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. Serebral iskemi patofizyolojisinde, serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, eksitotoksisite, hücre içi kalsiyum artışı ve enflamasyon gibi mekanizmalar rol oynar. Bu mekanizmalar birbirleriyle ilişki içerisinde hep birlikte hücre ölüm mekanizmalarını tetiklerler(6) .

Serebral iskemiden sonra, hasar yerinde inflamatuar hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, monositler) görülmesi, inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemik doku çevresinde sitokinler, kemokinler, lökositler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör gösterilmiştir(7). İnflamatuar mekanizmalar hem inme gelişme riski üzerinde hem de beyin iskemisinin patofizyolojisinde rol oynar. Son yıllarda iskemik inme ile ilgili çalışmalarda pek çok inflamasyon belirteci tanımlanmıştır. Bu belirteçlerden bazılarının inme riskini, bazılarının ise tanı ve prognozu belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir(8).

İnflamatuar uyarıyı izleyen ilk saatlerde akut faz reaksiyonu(AFR) olarak adlandırılan çok sayıda sistemik ve metabolik değişiklik ortaya çıkar. AFR'nin birçok bileşeni inflamatuar uyarının stresine karşı erken savunma veya uyum mekanizmalarını temsil eder. AFR'nin ana bileşeni hepatositler yoluyla plazma proteinlerinin sentezinde ortaya çıkan değişikliklerdir. Doku zedelenmesinden sonra bu akut faz reaktanlarının plazma konsantrasyonları ve kinetiklerinde çeşitli değişiklikler gözlenir. Seruloplazmin ve kompleman bileşenlerinin konsantrasyonları %50'den fazla artarken; α1-asit glikoprotein, haptoglobulin ve fibrinojen konsantrasyonları katlanarak artmaktadır. İnsanlarda iki temel akut faz proteini olan C-reaktif protein(CRP) ve serum amiloid A(SAA) sıklıkla yüzlerce kat artarak sağlıklı durumlarda olması gerekenin üstüne çıkar. Buna karşın albumin, transferrin gibi negatif akut faz proteinleri düşüş gösterebilir(83).

CRP tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. İnflamatuar yanıtta ilk ve en dramatik artış gösteren akut faz reaktanlarından biridir(84). CRP'nin en önemli fonksiyonu klasik kompleman yolunu harekete geçirmesidir. Böylece CRP

doğal ve sonradan gelişen immünite arasında köprü kurarak erken ve etkili inflamatuar yanıtı sağlayabilir(83). CRP konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez hızıdır ve buda direkt olarak CRP üretimini tetikleyen patolojik sürecin yoğunluğunu yansıtır. Üretimi arttıran uyarı ortadan kalktığı zaman dolaşımdaki CRP konsantrasyonu hızla düşer. Buda hızlı gözlem ve karar gerektiren serebrovasküler hastalıkların tedavi ve prognostik yaklaşımlarında fayda sağlayabilir(84).

Sitokinler, çok çeşitli hematopoetik ve hematopoetik olmayan hücre tipleri tarafından üretilen, doğal ve kazanılmış immünitede önemli rolleri bulunan çözünebilir proteinlerdir. Birçok immün, inflamatuar ve enfeksiyoz hastalık durumunda görev alırlar. Sitokinler immün sistem hücrelerinin büyüme gelişme ve aktivasyonunun düzenlenmesinde ve inflamatuar yanıtın oluşumunda rol alırlar. Sitokinler benzer fonksiyonlara sahip olmakla birlikte bir sitokin birçok farklı hücre üzerinde etki gösterebilir ve bu nedenle immün yanıtlarının düzenlenmesinde ve birçok hastalığın patogenezinde etkileri vardır(85). Farklı hastalıklarda değişik şekilde sitokin cevaplarının saptanması nedeni ile sitokinlerin tanısal değeri olabileceği ileri sürülmektedir(83).

Beyin iskemisi ve sonrasındaki reperfüzyon, inflamatuar yanıtı uyarır. Erken inflamatuar yanıt iskemik hasarı artırıcı role sahipken, geç yanıtın yenilenme ve iyileşme sürecinde yararlı olduğu düşünülmektedir(7). İlk olarak iskemik dokuya lökosit infiltrasyonu gerçekleşir. Aktive olan bu lökositler ve iskemiye yanıt olarak aktive olan nöronlar, astrositler, mikroglia ve endotel hücreleri sitokin salgılarlar. IL-1β ve TNF-α inflamatuar yanıtı başlatan sitokinlerdir. Bu yanıtı IL-6 ve IL-8 aracılığıyla gerçekleşen ikincil yanıt izler(15, 19). Bu da; endotel hücresi ve lökositlerdeki adhezyon moleküllerini selektin, ICAM-1 (intrasellüler adezyon molekülü-1), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) ve integrinleri aktive ederler. İskemi sonrası nöronal hasarda IL-1β'nin rolü TNF-α'ya göre daha iyi belirlenmiştir. IL-1β aktivitesinin arttırılması ya da antagonist sistemlerin baskılanması iskemi şiddetini arttırmıştır. Lökositlerin endotel hücrelerine adhezyonu ve mikrovasküler tıkanmalar, ikincil iskemik olayları meydana getirir. Bunun yanısıra integrin ve makrofajlar kan beyin bariyerini geçerek nöronlar üzerine direk toksik etki

gösterirler(7). Makrofajlardan salınan ürünler arasında lizozim, nötral proteazlar, asit hidrolaz, arjinaz, kompleman parçaları, enzim inhibitörleri, bağlanma proteinleri, nükleozidler ve sitokinler (TNF-α, IL-1, -6, - 8, -10, -12, -15, -18) yer alır(86).

IL-1, özellikle de IL-1β santral sinir sisteminde mikroglial hücreler, astrositler, nöronlar ve endotelyal hücreler tarafından sentezlenir. Nöronal hasar olduğu zaman üretimi artar. Beyinde üretilen IL-1'in iskemi sonrası akut nörodejenerasyonda ve eksitotoksik hasarda aracılık ettiği gösterilmiştir(84).

TNF-α aktivitesi serebrovasküler hastalıklarda yüksek olarak gösterilmiştir. Beyin omurilik sıvısı PDGF(trombosit aktive edici faktör) seviyeleri ile TNF-α seviyeleri paralel bir artış göstermektedir(84).

İskemik inmenin akut fazında IL-6'nın periferik kanda hızla yükseldiği tespit edilmiştir. İnme hastalarında IL-6 enfarkt hacmi ile korele bulunmuştur(84).

İnterlökin-18, IL-1 ailesinin proinflamatuar bir üyesidir. Proinflamatuar sitokinlerin, CC/CXC kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin sentezini ve gen ekspresyonunu uyarır ve monosit, nötrofil, makrofaj, T hücre ve NK hücrelerini aktive eder(19). Bu nedenle IL-18, diğer proinflamatuar sitokinler gibi akut iskemik inme patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak inflamasyon hasarlı dokunun temizlenmesi, yeniden damarlanma ve yapılanma için gerekli olsa da, erken dönemde beyin hasarını arttırmakta, mikrovasküler yatakta staza ve kan beyin bariyerinde bozulmaya neden olmaktadır.

2.3 İnterlökin-18 (IL-18)

Sitokinler, hücre-hücre iletişiminde rol alan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Hedef hücrelerde kendilerine ait spesifik ligandlarına bağlanarak etkilerini gösterirler. Bağlanma ile başlayan sinyal iletimi ve ikinci haberci iletimi gen aktivasyonu, mitotik bölünme, büyüme ve farklılaşma, migrasyon veya apopitoza neden olur. Sitokinler inflamatuar cevapta önemli rol oynarlar.

IL-18, IL-1 ailesinden, interferon gama indükleyici faktör olarak bilinen pro-inflamatuar bir sitokindir(13). IL-18 fonksiyonel özellikleri IL-12'ye yapısal özellikleri

IL-1'e benzer ancak etkisini ikisindende bağımsız göstermektedir. IL-18, 24 kD ağırlığında prekürsör olarak üretilir ve aktif formu olan 18 kD monomere dönüşmesi için bir sistein proteaz enzimi olan IL-1 converting enzim(caspase-1) ile aktivasyonu gerekmektedir(87).

IL-18, makrofaj, T-lenfosit ve NK hücrelerinden IF-γ üretimini uyarır. IL-18 proinflamatuar aktivitesini IL-1β, IL-6, IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 ve TNF-α üretimini indükleyerek sağlar. Aynı zamanda matriks metallaproteinaz-1, -9, -13 ve ICAM-1 sentezini artırır. IL-10 sentezini ise baskılar. IL-18 makrofajlar, periferik kan mononükleer hücreleri ya da merkezi sinir sisteminin immun savunmasının ilk hattı olan mikroglialar tarafından sentezlenmektedir(88). Beyin hücreleri ile ilgili olarak IL-18 astrositler, nöronlar ve ependimal hücrelerde de sentezlenebilirler(89). IL-18 'inde diğer proinflamatuar sitokinler gibi akut iskemik inme patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir(14).

IL-18, aterosklerotik plak rüptüründe önemli rolü olduğuna inanılan T-lenfositlerdeki ve NK hücrelerdeki interferon indüksiyonunu stimüle eden bir interferon indüksiyon faktörü olarak tanımlanır(15). Elde edilen verilere göre IL-18 hem kazanılmış hem de doğuştan gelen bağışıklıkta rol alan bir pleiotropik proinflamatuar sitokindir ve inflamatuar kaskadlarda kritik rol oynar(90). Dahası serumda görülen yüksek IL-18 seviyeleri karotid intima-media kalınlaşması ile ilişkilendirilmiş ve IL-18 ve ateroskleroz arasında bir bağlantı olabileceği fikri öne sürülmüştür(16). Ayrıca, deneysel çalışmalar IL-18'in aterosklerotik plak oluşumu ve instabilitesiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir(17). Ek olarak, IL-18 koroner arter hastalığı olan hastalar için kardiyovasküler ölüm prediktörü olmanın yanı sıra sağlıklı erkeklerde koroner olaylar için de bağımsız prediktördür(18). Dolaşımdaki IL-18 seviyesi ve kardiyovasküler hastalıkları olan ve olmayan hastaların prognostik sonuçları arasındaki bağlantı saptanmış olsa da akut iskemik inmeden sonraki IL-18 seviyesinin prognostik değeri nadiren rapor edilmiştir(18, 19).

2007 yılında Yuen ve ark.'nın yaptığı çalışmada akut iskemik inme başlangıcından sonraki 48'inci saatte alınan kan örneklerinde IL-18 düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve bu sonuçlar değerlendirildiğinde IL-

18’in hipoksik iskemik beyin hasarı sonrasında geç dönem nöroinflamatuar yanıtta rol aldığı düşünülmüştür (15).

2.4 Adropin

Adropin ilk olarak 2008 de Kumar ve ark. tarafından farede bulundu ve aduro(ateşe vermek) ve pinquis(katı ya da sıvı yağlar) olmak üzere iki Latince kelime ile isimlendirildi(91). Adropin metabolik ve metabolik olmayan homeostazisin sürdürülmesi için önemli bir peptiddir. Glukoz ve yağ asidi metabolizmasını düzenler ve fiziksel aktivite ve motor koordinasyonun yanı sıra endotelyal hücre işlevi ve endotelyal nitrikoksit sentaz(eNOS) biyoaktivitesi ile ilişkilidir(92). Düşük plazma adropin seviyelerinin obezite ilişkili insülin direnci, aterogenez, diyabet, yaşlanma, çocukluk çağı obstrüktif uyku apnesi ve diğer birçok metabolik rahatsızlıkla ilişkili olduğu rapor edilmiştir(11). Yapılan son çalışmalarla birlikte adropin birçok hastalık için yeni kan bazlı bir protein biyomarkır olarak onaylanmıştır(10).

Adropin 9. kromozomda bulunan Energy Homeostasis Associated Gene (Enho) ile kodlanan ve 76 aminoasitten oluşan 4,9 kDa peptiddir(91). Adropininin bazı sinyal yolaklarına adaptör molekül olarak etki edip, bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyen, nükleer lokalizasyonlu, sinyal aracılığı ile sekrete edilen bir protein olduğu söylenebilir. SSS (nöronlar, nöroglial hücreler, piamater, vasküler bölge, purkinje hücreleri ve granüler tabaka), kalp, böbrek, akciğer, pankreas ve umblikal ven gibi çeşitli organlar adropini sentezler(11).

Adropin vücut sistemi üzerinde çeşitli etkiler yaratır. Adropin metabolik homeostaziste örneğin glukoz homeostazisi, yağlı karaciğer ve obesiteden kaynaklanan dislipidemiyi iyileştirir. Ayrıca değişen metabolizmadan kaynaklanan diyetin indüklediği obeziteyi geciktirir(91). Enho geninin kodladığı Adropin beynin metabolik regülasyonla ilgili birçok bölgesinde gösterilmiştir(91). SSS’ de adropin ekspresyonunun nöropeptid olarak bir role sahip olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca adropinin periferal dokularda otokrin/parakrin etkilere sahip olması olasıdır. Adropin sadece anjiogenezi düzenlemez aynı zamanda hindlimb(arka bacak) iskemisi modelinde kapiller yoğunluğu ve kan akışını artırır(11).

Kumar ve ark tarafından adropin keşfedildiğinde hepatik Enho ekspresyonunun açlıktan etkilendiği ortaya konmuştur. Yüksek yağ içerikli diyetlerin kısa dönemde tüketilmesi esnasında yüksek ekspresyon düzeyleri gözlenmiştir. Ancak yüksek yağlı diyete kronik olarak maruz kalmak azalan adropin ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu da karaciğer Enho ekspresyonunun obesitededе regülasyonunu göstermektedir(11). Adropin düzeylerinde ki yaşam boyu kalori kısıtlamasından kaynaklanan artış yaşla ilişkili karaciğer yağlanmasına karşı ekstra koruma sağlayabilir. Birlikte ele alındığında bu kanıt adropinin diyetlerdeki yağ ile ilişkili olduğunu göstermektedir(93).

İnsanlarda serum adropin düzeylerinin kadın ve erkek arasında farklılık göstermediği ortaya konmuştur ve ayrıca adropin düzeyleri ve yaş arasında hiçbir korelasyon yoktur(94).

Adropin için gün geçtikçe yeni fonksiyonlar tanımlanmaktadır. Glukoz ve lipid homeostazisi ve insülin duyarlılığı düzenleyicisi olarak adropinin fonksiyonu ilk olarak 2008'de Kumar ve ark. tarafından daha sonra 2014' te Aydın tarafından tanımlanmıştır. Lovren ve ark. 2010'da adropinin entotelyal koruyucu potansiyellerini göstermişlerdir(92). Adropin vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR2) ve onun akış yönündeki sinyal yollarını-fosfatidil inozitol-3 kinaz/serin, treonin kinaz(PI3K/Akt) ve sinyal düzenleyen kinazlar 1/2 (ERK 1/2)- aktive eder. Böylece adropin eNOS'un ekspresyonunu modüle eder(11). Ayrıca adropin endotelyal hücrelerin proliferasyonunu, migrasyonunu ve kapiller benzeri yapıların oluşma potansiyelini artırır(11). Son zamanlarda adropinin endotelyal permeabiliteyi azalttığı saptanmıştır(11).

Adropin mitokondriyel fonksiyonu arttırır ve glukoz oksidasyonunda hız kısıtlayıcı bir enzim olan pirüvat dehidrogenaz(PDH)'ı aktive eder. Ayrıca adropin yağ asit metabolizmasındaki 2 temel enzimi -karnitin palmitoil transferaz-1B(CPT-1B) ve Cluster of Differentiation 36(CD36)- baskılayarak yağ asidi oksidasyonunda rol oynar(95).

Adropin aterogenez ve kardiyovasküler hastalıkların potansiyel bir koruyucu düzenleyicisi olarak hareket edebilir(96). Serum adropin düzeyi ateroskleroz ve

kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel risk faktörü olan homosistein serum düzeyi ve koroner ateroskleroz şiddeti ile ters ilişkilidir(97). Serum adropin düzeyi kardiyak sendrom X ve stabil koroner arter hastalığı olanlarda düşer(98). Akut myokard enfarktüsünün başlangıcında adropin düzeyi genellikle kontrollerden daha düşüktür(99). Ancak myokardiyal enfarktın ardında 1-24 saat aralığında artış gösterir(100). Plazma adropin düzeyinin kalp yetmezliğinin şiddeti ile pozitif, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif bir ilişkisi vardır(101). Düşük plazma adropin düzeyi endotelyal disfonksiyon ile ilişkili psödoeksfoliasyon(102), koroner yavaş akım fenomeni(103), koroner arter bypass greft sonrası safen ven greft oklüzyonu(104) ve de pediatrik obstrüktif uyku apnesini öngörmemizi sağlar(105). Gu ve arkadaşları (2015) plazma adropin düzeyini hipertansiyonun bağımsız bir göstergesi olarak tanımlarken diğer çalışmalar bu ilişkiyi gösterememiştir(106).

Ateroskleroz obesite, tip-2 DM, kalp krizi ya da stroklu hastalarda disfonksiyonel kardiyovasküler olaylara yol açan önde gelen faktörlerden bir tanesidir. Ateroskleroz gelişimi endotelyal disfonksiyon, vasküler inflamasyon, trombüs formasyonu, monositlerin infiltrasyonu ve makrofajlara diferansiasyonu ve lezyondaki makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesi gibi çok faktörlü ve kompleks bir süreçtir(9). Lauren ve ark. yürüttüğü çalışmalar adropinin eNOS biyoaktivitesini ve endotelyal fonksiyonları düzenleyebileceğini göstermiştir. Adropin eNOS aktivasyonuyla NO salınımını artırmaktadır. Bu yüzden adropin endotelyumu doğrudan etkileyebilen eNOS'u up-regüle ederek endotelyum için koruyucu bir rol oynayabilir(11). Endotelyal fonksiyon aterotrombozisin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı için adropinin olumlu metabolik profilinin yanı sıra endotelyal disfonksiyonla karekterize edilen hastalıkları sınırlandırmak için yeni bir hedef teşkil edebileceği öngörülmüştür(11). Adropin düzeylerinin endotelyal disfonksiyona sahip grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (12). Bütün bu bulgular adropinin endotelyal fonksiyonların noninvaziv değerlendirilmesi için yeni ve etkili bir belirleyici olabileceğini göstermiştir.

Serebral iskemik hasarlar oksidatif stres, metabolik bozukluk ve hücre düzeyinde kalsiyum homeostazis bozukluğunun tetiklediği apopitozis ya da

nekrozdan sonra nöral kayba neden olurlar. Altıntaş ve arkadaşları infarkt büyüklüğünün serebral iskemi canlı modellerindeki kan adropin düzeyi ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu buldular(107). Akt'ın adropin ile aktivasyonu nöronal ve hücresel ölümü engelleyebilir(108) ve iskemi sonrası koşulların nöroprotektif etkisine katkı sağlayabilir(109). PI3K/Akt yolu mTOR(mammalian target of rapamycin)'u indükler ve de glikojen sentaz kinaz 3β(GSK3β) ve transkripsiyon faktörünün forkhead ailesi gibi apopitotik proteinlerini zayıflatır. Dolayısıyla Akt'ın inaktivasyonu iskemik strokta nöronal apopitozise neden olabilir(110).

VEGFR2-bir tirozin kinaz reseptörü- özellikle endotelyal hücrelerden salgılanır ve endotelyal fonksiyon ve anjiogenezi düzenler. Adropin bu reseptörü güçlü bir şekilde up regüle eder, PI3K/Akt ve ERK1/2 yollarını aktive eder ve böylelikle eNOS'u artırır ve de NO biyoyararlanımını düzenler(90). Hipoksik hasarlar hipoksi ile indüklenen faktör-1a(HIF-1a) ve akış yönündeki sinyal yolu olarak VEGF gen ekspresyonunu artırır(111). VEGF nörogenez ile ilişkilidir ve nöroproteksiyon işlevine sahiptir. İskemik koşullar altında HIF-1α'nın oluşması eritropoietin(EPO), p21 ve VEGF gibi potansiyel olarak nörojenik faktörleri indükler(112). İskemik strokun hayvan modellerinde VEGF nöroproteksiyon(daha iyi nörolojik sonuçlar ve daha küçük enfarkt hacmi), nörogenez(nöronal prekürsörlerde hem erken hem de gecikmiş fazlarda) ve anjiogenez(endotelyal hücre çoğalması, göçü, devamlılık ve vasküler geçirgenlik)'de fonksiyonlar göstermiştir(113). VEGF gelişen aksonlar ve hücre gövdeleri üzerinde hareket ederek aksonal aşırı büyümeyi indükler ve calpain bağımlı ve caspase-3 bağımlı mekanizmaların arabuluculuk ettiği hücre ölümü yollarını baskılar(114). Son çalışmalar Rho/ROCK sinyal yolu inhibisyonunun HIF-1 aktivitesini artırdığını ve EPO, VEGF ve p21'i upregüle ettiğini ve sonuç olarakta nörogenezi artırdığını göstermiştir(115). Adropin VEGF seviyesini etkilemeden Rho/ROCK yolunu inhibe edebileceği için nörogenezi güçlendirmeye yeni bir aday olabilir(116).

CD36 B sınıfı scavenger reseptör ailesi üyesidir. Serbest radikallerin üretilmesi, enflamatuar yanıtların indüksiyonu ve endotelyal disfonksiyon gibi çeşitli hücre yanıtlarına sahip değişik ligandlarla aktive olur(117). CD36'nın antianjiogenik

bir özelliği vardır ve VEGFR2 fosforilasyonunu downregüle eder(118) ve ox LDL (ateroskleroz gelişiminde önemli bir faktör) ligandlarıyla endotelyal hücre katılaşmasına ve ateroskleroza yol açar(119). Adropin serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların temel nedenlerinden biri olarak bilinen CD36'nın gen ekspresyonu ve hücre yüzeyi CD36 protein düzeylerini downregüle eder(120).

Adropin, glukoz oksidasyonunda hız kısıtlayıcı bir enzim olan pirüvat dehidrogenaz kompleks(PDHK) 'in asetilasyonunu azaltarak glukoz oksidasyonunu upregüle eder ve bir PDHK inhibitörü olan pirüvat dehidrogenaz kinaz-4(PDK-4)'ü downregüle eder. PDHK serebral aerobik enerji metabolizmasında önemli bir rol oynayan asetil-KoA'yı üretmek için pirüvat'ın oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eden bir mitokondriyal matriks enzim kompleksidir(121). Bozulan serebral enerji metabolizması ve PDHK aktivitesi beyin hasarında ve Alzheimer hastalığı gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda görülür(122). PDHK aktivitesi beyin iskemisinden sonra azalır(121). PDHK'in inaktivasyonu postiskemik metabolik depresyon, uzun süreli intrasellüler laktik asidoz ve sekonder doku enerji kaybının olası nedeni olabilir. Bunlar da nöronal hasara ve nörolojik bozukluğa neden olurlar(121). Ayrıca asetil-KoA ya da dikloroasetat(DKA)'a dönüştürülen asetil-L-karnitin uygulayarak enzim aktivitesini kompanse etmek nörolojik sonucu iyileştirir(123). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda adropinin uygulanması doğrudan PDHK aktivitesini ve pirüvat oksidasyonunu güçlendiren KoA/asetil-KoA oranını artırır(124).

3. OLGULAR, GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 2016 yılı Mayıs-Ekim ayları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğine, yakınmaları başladıktan sonraki 24 saat içerisinde başvuran ve akut iskemik inme tanısı konulan 61 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılımda 30 sağlıklı birey üzerinde yapıldı. Çalışmamız için Tıp Fakültesi dekanlığından etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan her iki gruptan da onam formları alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- İlk 24 saat içerisinde akut iskemik inme tanısı konulan 18 yaş üzeri gönüllü hastalar.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- İlk 24 saatten sonra başvuran iskemik inmeli hastalar
- İnme nedeni intraserebral kanama ve subaraknoid kanama olan hastalar
- Geçirilmiş inme öyküsü olan hastalar
- Beyin tümörü ya da sistemik malignitesi olan hastalar
- Son 3 ay içerisinde ciddi enfeksiyon geçirenler
- Otoimmün, romatizmal ya da hematolojik hastalığı olanlar
- İmmünsupressif hastalığı olanlar ve son 6 ayda antienflamatuar ilaçlarla tedavi alanlar
- Ciddi renal ya da hepatik yetmezliği olanlar
- Son 1 yıl içerisinde myokard enfarktüsü geçiren hastalar
- Periferik arter hastalığı ya da derin ven trombozu olanlar
- Son 1 yıl içerisinde major travma ya da cerrahi öyküsü olanlar
- Psikiyatrik bozukluklar, malnutrisyon ve intoksikasyon hikâyesi olanlar

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, öz ve soy geçmiş gibi epidemiyolojik bilgileri sorgulandı. Her hastadan vasküler risk faktörlerine(HT, DM, AF, KAH, KKY, hiperlipidemi, sigara) yönelik ayrıntılı öykü alındı. Bütün hastaların sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. MRG için kontrendikasyonu bulunmayan tüm hastaların ilk 24 saat içerisinde inme protokolüne uygun olarak difüzyon MRG'leri yapıldı. Çalışma grubunda yer alan hastalarda rutin hematolojik ve biyokimyasal

testler, tam idrar tetkiki, akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, karotis-vertebral arter dopler ultrasonografi, kranial MRG ve MR anjiografi yapıldı.

Hasta grubunda inme subtipleri Bamford (TACI, PACI, POCI, LACI) ve TOAST (büyük arter aterosklerozu, kardiyo aortik emboli, küçük damar oklüzyonu, nedeni bilinmeyen ve diğer) sınıflandırmaları ile belirlendi. Kontrol grubu 2 ve daha fazla risk faktörüne sahip olanlar (yaş dâhil) ve ikiden az risk faktörüne sahip olanlar(sadece yaş) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

İnmenin şiddetini belirlemek için kulanılan NIH strok skalası(The National Institute of Healt Stroke Scale)'sında; bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıt, emirlere yanıtlılık, ekstraoküler hareketler, görme alanı, fasiyal paralizi, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremite ataksisi, duyu, ihmal, dizartri ve afazinin derecesi puanlandırıldı(Tablo3.1). NIHSS düzeyleri 3 gruba ayrıldı. NIH inme skoru 0-6 arasında olanlar hafif, 7-15 arası olanlar orta, 16 ve üzeri olanlar ise ağır olarak gruplandırıldı.

Hastalardan semptomların başlangıcından sonraki 24 saat içerisinde antekübital ven yoluyla 10 ml'lik jelli biyokimya tüplerine yaklaşık 5 ml kan alındı. Yaklaşık 30 dk oda ısısında bekletildi ve 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serum ayrıldı. Serum örnekleri 1,5 ml'lik 2 ayrı grup ependorf tüpüne konularak analiz edileceği güne kadar -80^{o}C'de saklandı. Serum örneklerindeki IL-18 düzeyleri EASTBIOPHARM marka Human Interleukin 18(IL-18) ELISA Kit (Cat. No: CK-E10092, China) ELISA kiti ile kantitatif olarak ölçüldü. Serum adropin düzeyleri EASTBIOPHARM marka Human Adropin(AD) ELISA Kit (Cat. No: CK-E90267, China) ELISA kiti kullanılarak kantitatif olarak ölçüldü. Serum IL-18 ve adropin konsantrasyonları ng/L olarak verildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri, klinik bilgileri, laboratuar ve görüntüleme sonuçları her hasta için ayrı düzenlenen formlara kaydedildi.

Tablo 3.1 NIH Stroke Skalası

Bilinç düzeyi	Uyanık	0
	Uykuya meyilli	1
	Güçlü uyarı gerekiyor	2
	Refleks veya otonomik yanıt veriyor	3
Sorulara bilinçli yanıt	Doğru yanıt veriyor	0
	Tek tük doğru yanıt	1
	Yanlış yanıt veriyor veya konuşamıyor	2
Emirlere karşı yanıtlılık	Doğru itaat ediyor	0
	Ara sıra doğru itaat ediyor	1
	Yanlış yanıtlar veriyor	2
Ekstraoküler hareketler	Normal	0
	Parsiyel bakış paralizisi	1
	Gözler deviye, total bakış paralizisi	2
Görme alanı	Görme alanı kaybı yok	0
	Parsiyel hemianopi	1
	Tam hemianopi	2
Fasial parezi	Normal	0
	Minimal	1
	Parsiyel	2
	Tam	3
Kol, motor	Kolu 900'de 10 sn tutuyor	0
	Kolu 900'den az tutuyor	1
	Kolu 900'de tutamıyor	2
	Kol düşüyor, yerçekimini yenemiyor	3
Ayak, motor	Ayak 300'de 5 sn tutabiliyor	0
	Ayak 300'de 5 sn'den az tutuyor	1
	Ayak 300'de tutulamıyor	2
	Ayak yerçekimini yenemiyor	3
Ekstremite ataksisi	Yok	0
	Bir ekstremitede var	1
	İki ekstremitede var	2
Duysal	Duyu kaybı yok	0
	Orta derecede duyu kaybı var	1
	Ciddi veya tam duyu kaybı var	2
İhmal	Yok	0
	Görsel, işitsel, dokunsal söndüreme fenomeni	1
	Belirgin dikkat bozukluğu	2
Dizartri	Normal	0
	Orta derecede, ancak anlamada zorluk	1
	Ciddi, anlaşılmaz artikülasyon	2
Dil	Normal	0
	Konuşmada orta derecede bozukluk, parafazi	1
	Ciddi Broca veya Wernicke afazisi	2
	Mutizm veya global afazik	3

Kullanılan Cihaz ve Aletler

- ELISA yıkayıcısı (BIO RAD/PW 40)
- ELISA okuyucusu(BIO-TEK/PowerWave XS)
- -80^{o}C'lik derin dondurucu(ARCTIKO/ULT FREEZER)
- Santrifüj cihazı(NÜVE/NF-400)
- Vortex(VELP scientifica/ZX3)
- Otomatik pipetler(Axygen)
- SST li advance plastik kan alma tüpü(BD vacutainer)
- Ependorf tüpleri
- Enjektör

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences(SPSS) for Windows 17 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışmadaki tüm sürekli verilerin normal dağılmadığı tepit edildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki kategorili risk grupları ile ilişkili faktörlerin tespitinde Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Üç kategorili risk grupları ile ilişkili faktörlerin tespitinde Kruskall Wallis H testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

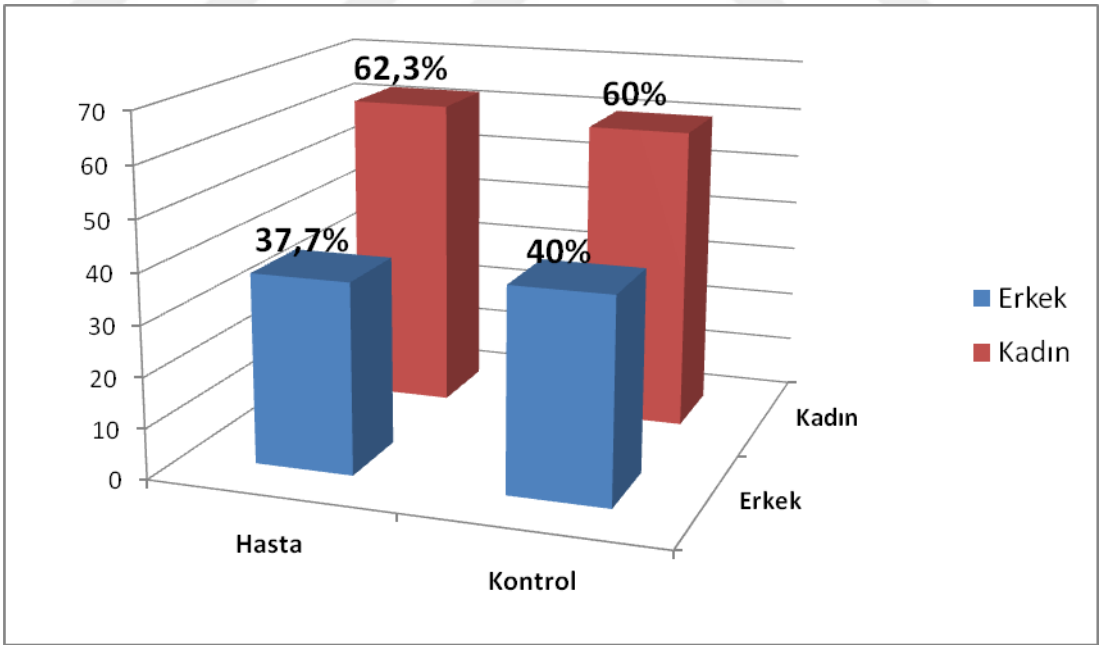
4. BULGULAR

4.1 Araştırma Populasyonunun Demografik Verileri

Çalışmaya 61 hasta ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 91 kişi alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 71,4±11,6 (min:37, max:93), kontrol grubunun yaş ortalaması 70,0±11,8 (min:50, max:97) idi(Tablo 4.1). Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(p>0,05). Hasta grubu 23 erkek (% 37,7), 38 kadın (% 62,3), kontrol grubu 12 erkek (% 40), 18 kadından (% 60) oluşuyordu(Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Kişilerin Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

	Hasta (n=61)		**Kontrol (n=30)**		**Toplam (n=91)**		**Önemlilik**
Yaş: Mean (min-max)	71,4(37-93)		70,0(50-97)		70,9(37-97)		U=780,000 p=0,254
Cinsiyet	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	x^2=0,045 p=0,832
Kadın	38	62,3	18	60,0	56	61,6	
Erkek	23	37,7	12	40,0	35	38,4	

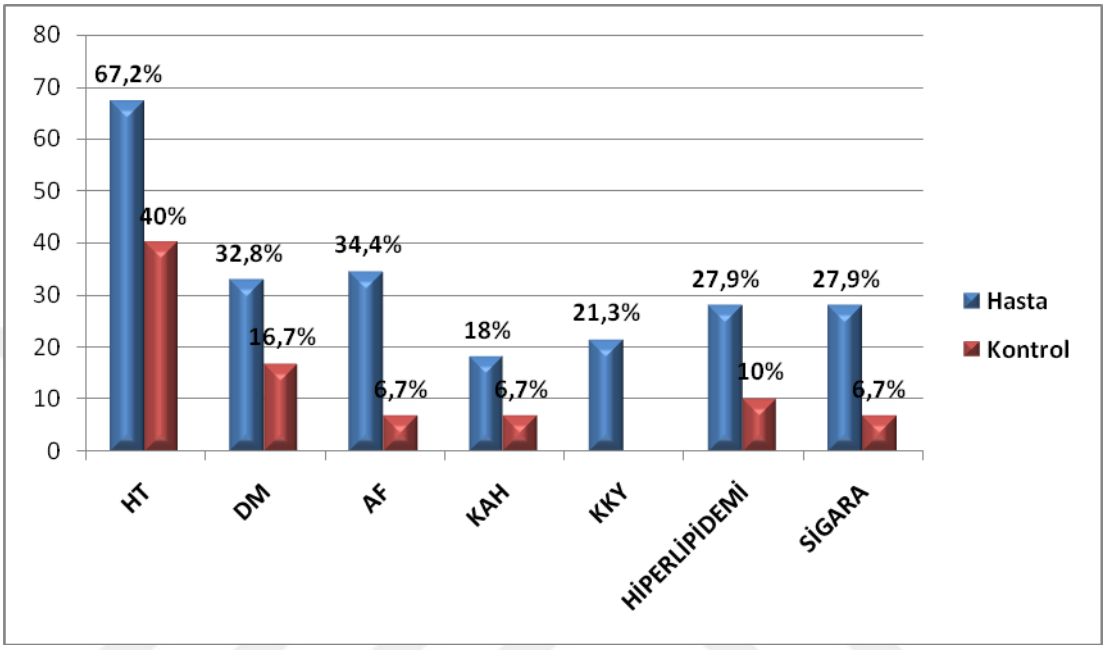


Şekil 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

4.2 Araştırma Popülasyonunun Klinik Verileri

Hasta ve kontrol grubu risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda 41 kişide HT (%67,2), 20 kişide DM (%32,8), 21 kişide AF (%34,4), 11 kişide

KAH (%18,0), 13 kişide KKY (%21,3), 17 kişide hiperlipidemi (%27,9) ve 17 kişide sigara kullanımı(%27,9) bulunuyordu. Kontrol grubunda ise 12 kişide HT (%40,0), 5 kişide DM (%16,7), 2 kişide AF (%6,7), 2 kişide KAH (%6,7), 3 kişide hiperlipidemi (%10,0) ve 2 kişide sigara kullanımı (%6,7) bulunuyordu (Şekil 4.2).



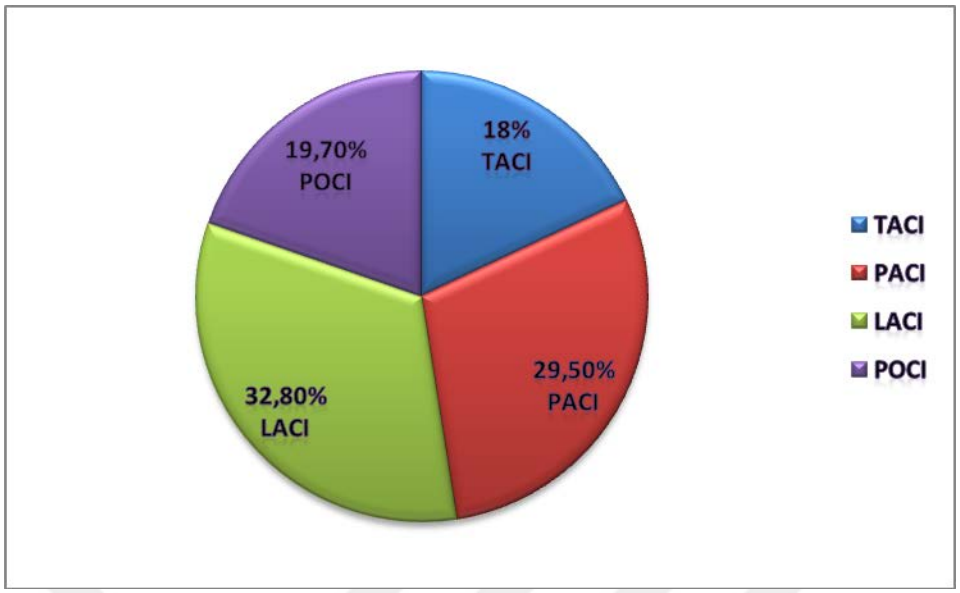
Şekil 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması

Kontrol grubu risk faktörleri açısından iki alt gruba ayrıldı. % 56,7(17)'si iki veya daha fazla risk faktörüne sahipti. % 43,3(13)'ü ikiden az(sadece yaş) risk faktörü taşıyordu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol Grubunun Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

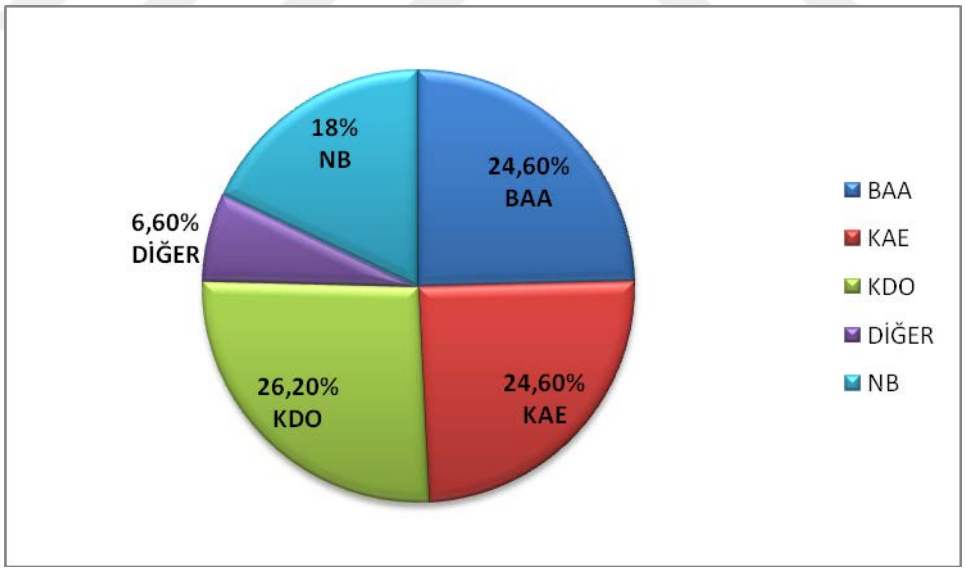
	Sayı	**%**
Risk≥2	17	43,3
Risk<	13	56,7
Toplam	30	100

İnme klinik alt tiplerini belirlemek amacıyla yapılan Bamford sınıflamasına göre hasta grubunun % 18(11)'i total anterior sirkülasyon infarktı(TACI), % 29,5 (18)'i parsiyel anterior sirkülasyon infarktı(PACI), % 32,8 (20)'i laküner infarkt (LACI) ve %19,7 (12)'si posterior sirkülasyon infarktı idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Bamford Sınıflamasına Göre Hasta Dağılımı

İnme etiyolojik alt tiplerini belirlemek amacıyla yapılan TOAST sınıflamasına göre hastaların % 24,6(15)'sı büyük arter aterosklerozu(BAA), % 24,6(15)'sı kardiyo-aortik emboli(KAE), % 26,2(16)'si küçük damar oklüzyonu(KDO), % 6,6(4)'sı diğer nedenler, % 18(11)'i nedeni bilinmeyen inmeler grubundaydı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. TOAST Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımı

Risk faktörlerinin inme alt tiplerinde (TOAST) dağılımına bakıldığında HT % 87,5 oranla küçük damar oklüzyonu (KDO) olan grupta en yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,038). AF % 66,7'lik oranla beklendiği üzere kardiyoaortik emboli grubunda en yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,012). DM, KDO

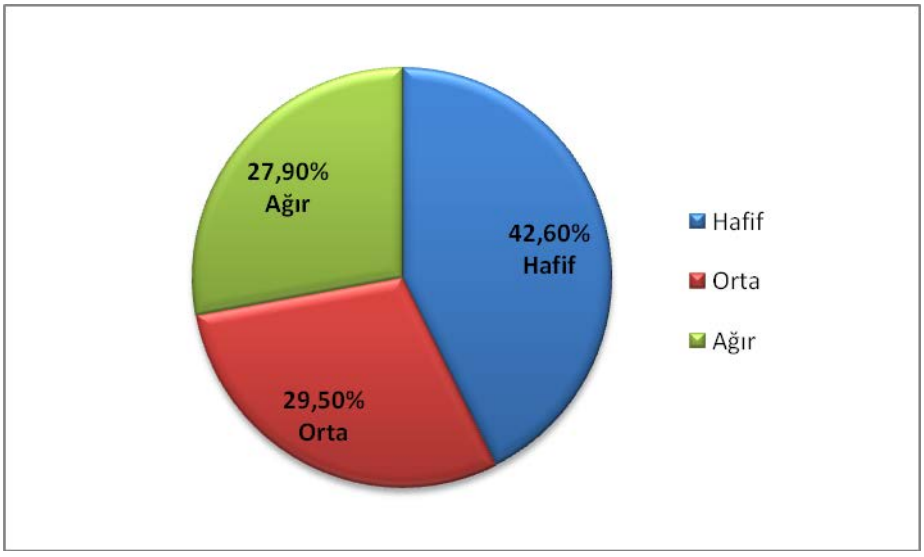
olan grupta en yüksek (%50) idi ancak korelasyon gözlenmedi(p=0,113). Diğer risk faktörleri ile inme alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Risk Faktörlerinin İnme Alt Gruplarındaki Dağılımı

	BAA	KAE	KDO	Diğer	NB	p
n	15	15	16	4	11	
HT (%)	66,7	46,7	87,5	25	81,8	0,038
DM (%)	33,3	13,3	50	0	45,5	0,113
AF (%)	40	66,7	12,5	0	27,3	0,012
KAH (%)	13,3	26,7	12,5	0	27,3	0,587
KKY (%)	33,3	26,7	18,8	0	9,1	0,452
Hiperlipidemi (%)	40	20	31,3	25	18,2	0,703
Sigara(%)	40	33,3	31,3	25	0	0,224

4.3 NIHSS Sınıflamasına Göre Demografik ve Klinik Veriler

Hastaların nörolojik skorlama ölçütlerine göre dağılımları incelendiğinde NIH inme skalası (0-33) ortalama değeri 11,1 (min:0, max:32), ortanca 9 idi. Hastalar NIH inme skalasına göre değerlendirilip skorlarına göre 3 gruba ayrıldı. NIH inme skoru 0-6 arasında olanlar hafif, 7-15 arasında olanlar orta, 16 ve üzeri olanlar ise ağır olarak gruplandırıldı. Hasta grubumuzdan 26 kişi (%42,6) hafif, 18 kişi (%29,5) orta, 17 kişi (%27,9) ağır grupta idi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastaların NIH İnme Skalasına Göre Dağılımı

NIH inme skorlarının yaş ve cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında NIH skorları yaş arttıkça artmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p=0,277). NIH inme skorları hafif(0-6) olan grubun yaş ortalaması 69,8, orta(7-15) grubun 70,3, ağır(16 ve üzeri) olan grubun 75,3 idi (Tablo 4.4). NIHSS ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tablo 4.4. NIHSS Gruplarında Yaş Ortalamaları

	Hafif(0-6)	**Orta(7-15)**	**Ağır(≥16)**
Yaş ortalaması	69,8±12,5	70,3±12,5	75,3±8,6

Etiyolojiye göre inme alt tipleri(TOAST) nörolojik skorları(NIHSS) açısından karşılaştırıldığında BAA olan hastaların çoğunluğu(%66,7) ağır NIH skorlarına(16 ve üzeri) sahipti. Diğer inme alt tiplerinde hastaların çoğunluğu hafif(0-6) grupta yer alıyordu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İnme Alt Tiplerinin NIHSS İle İlişkisi

	Hafif(0-6) %	**Orta(7-15) %**	**Ağır(≥16) %**
BAA	6,7	26,7	66,7
KAE	46,7	40	13,3
KDO	56,3	25	18,8
DİĞER	75	25	0
NB	54,5	27,3	18,2

4.4 IL-18 ve Adropin Düzeylerine Ait Veriler

Akut iskemik inme tanısı alanlarda ortalama serum adropin düzeyi 398,01 ng/L (min:90,7, max:1608,6), kontrol grubunda ise ortalama serum adropin düzeyi 509,42 ng/L (min:98,7, max:8379,5) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0,041). Akut iskemik inme hastalarında ortalama serum IL-18 düzeyi 24,87 ng/L(min:4,0, max:70,2), kontrol grubunda ise ortalama 21,11 ng/L(min:4,1, max:77,3) idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı(p=0,112) (Tablo 4.6).

Hasta grubunda yaş ile serum adropin ve IL-18 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı(sırasıyla p=0,557, p=0,649). Kontrol grubunda da yaş ile serum adropin ve IL-18 arasında korelasyon gözlenmedi(sırasıyla p=0,666, p=0,408).

Tablo 4.6. Deney ve Kontrol Grubunda Serum Adropin ve IL-18 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Adropin(ng/L)	IL-18(ng/L)
Deney	n	61	61
	Ortalama	398,01	24,87
	Ortanca	234,30	21,90
	Standart sapma	403,51	14,26
	Minimum	90,70	4,00
	Maximum	1608,60	70,20
Kontrol	n	30	30
	Ortalama	509,42	21,11
	Ortanca	218,15	17,25
	Standart sapma	1492,89	14,93
	Minimum	98,70	4,10
	Maximum	8379,50	77,30

Cinsiyet ile serum adropin ve IL-18 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Serum Adropin ve IL-18 Düzeylerinin Cinsiyet ile İlişkisi

		Cinsiyet	n	Ortalama	Std. Sapma
Deney	**adropin**	Erkek	23	363,09	270,96
		Kadın	38	419,14	468,15
	IL-18	Erkek	23	28,94	18,30
		Kadın	38	22,40	10,69
Kontrol	**adropin**	Erkek	12	218,50	73,36
		Kadın	18	703,37	1923,25
	IL-18	Erkek	12	21,95	12,20
		Kadın	18	20,54	16,82

HT, DM, AF, KAH, KKY ve hiperlipidemi gibi iskemik inme risk faktörleri ile serum adropin ve IL-18 düzeyleri arasında hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İskemik İnme Risk Faktörleri ile Serum Adropin ve IL-18 Düzeyleri Arasındaki ilişki

Grup		HT	n	Ortalama	p
Deney	adropin	Yok	20	338,6	
		Var	41	426,9	0,424
	IL18	Yok	20	21,7	
		Var	41	26,3	0,303
Kontrol	adropin	Yok	18	222,5	
		Var	12	939,7	0,525
	IL18	Yok	18	17,7	
		Var	12	26,1	0,122
Grup		**DM**	**n**	**Ortalama**	**p**
Deney	adropin	Yok	41	405,0	0,656
		Var	20	383,6	
	IL18	Yok	41	23,8	0,325
		Var	20	26,9	
Kontrol	adropin	Yok	25	576,4	0,106
		Var	5	174,1	
	IL18	Yok	25	21,9	0,802
		Var	5	16,7	
Grup		**AF**	**n**	**Ortalama**	**p**
Deney	adropin	Yok	40	375,2	0,903
		Var	21	441,3	
	IL18	Yok	40	26,2	0,246
		Var	21	22,1	
Kontrol	adropin	Yok	28	523,8	0,114
		Var	2	307,0	
	IL18	Yok	28	20,4	0,244
		Var	2	30,3	
Grup		**KAH**	**n**	**Ortalama**	**p**
Deney	adropin	Yok	50	381,9	0,464
		Var	11	470,8	
	IL18	Yok	50	24,6	0,807
		Var	11	25,9	
Kontrol	adropin	Yok	28	508,2	0,067
		Var	2	525,7	
	IL18	Yok	28	21,6	0,454
		Var	2	13,9	

Tablo 4.8. İskemik İnme Risk Faktörleri ile Serum Adropin ve IL-18 Düzeyleri Arasındaki ilişki, devamı

Grup		KKY	n	Ortalama	p
Deney	adropin	Yok	48	372,1	0,888
		Var	13	493,4	
	IL18	Yok	48	25,6	0,526
		Var	13	21,9	
Kontrol	adropin	Yok	30	509,4	
		Var	0[a]		
	IL18	Yok	30	21,1	
		Var	0[a]		
Grup		**Hiperlipidemi**	**n**	**Ortalama**	**p**
Deney	adropin	Yok	44	390,7	0,641
		Var	17	416,7	
	IL18	Yok	44	23,5	0,204
		Var	17	28,2	
Kontrol	adropin	Yok	27	521,7	0,511
		Var	3	398,3	
	IL18	Yok	27	22,2	0,078
		Var	3	11,0	

İnmenin nörolojik ağırlığını gösteren NIHSS ile ortalama adropin ve IL-18 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. NIHSS ile Serum Adropin ve IL-18 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		n	Ortalama	Std. sapma	Önemlilik*
Adropin	Hafif	26	451,7	453,3	x^2_{KW}=1,242 p=0,537
	Orta	18	324,6	242,0	
	Ağır	17	393,5	465,2	
IL18	Hafif	26	28,0	15,7	Kw=1,648 P=0,439
	Orta	18	24,0	15,3	
	Ağır	17	20,8	9,5	

*Kruskall Wallis testi kullanıldı

Çalışmamıza alınan 61 hastadan 10 tanesi çalışma süresi içerisinde kaybedildi. Exitus olan grup ile sağ olan grubun serum adropin ve IL-18 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo.4.10).

Tablo 4.10. Exitus Olan Hastalarda Serum Adropin ve IL-18 Düzeyleri

Grup		Exitus	n	Ortalama	p
Deney	**Adropin**	Ex	10	502,1	0,915
		Sağlam	51	377,6	
	IL-18	Ex	10	23,6	0,922
		Sağlam	51	25,1	

Adropin düzeyi ortalama değerleri sırasıyla KAE grubunda 536,3 ng/L ile en yüksek, KDO olan grupta 454,9 ng/L, BAA olan grupta 342,1 ng/L, diğer nedenlere bağlı inme grubunda 299,1 ng/L ve nedeni bilinmeyen grupta 238,6 ng/L idi. Ancak istatistiksel olarak inme alt grupları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.11).

Serum IL-18 düzeyleri ile de inme alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. İnme Alt Grupları (TOAST) İle Serum Adropin Ve IL-18 Düzeyleri Arasındaki İlişki

	TOAST	n	Ortalama	Std. sapma	p
Adropin	**BAA**	15	342,1	364,7	P=0,946
	Diğer	4	299,1	183,2	
	KAE	15	536,3	558,0	
	KDO	16	454,9	424,2	
	NB	11	238,6	64,1	
	Total	61	398,0	403,5	
IL-18	**BAA**	15	24,6	7,4	P=0,172
	Diğer	4	25,3	15,1	
	KAE	15	18,9	12,4	
	KDO	16	30,8	17,5	
	NB	11	24,3	16,7	
	Total	61	24,8	14,2	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Serebrovasküler hastalıklar terimi beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar. İskemik inme, fokal serebral, spinal veya retinal infarkt sonucu gelişen nörolojik disfonksiyon vakasıdır. Altmış yaş üstü populasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir, sakatlık ve işgücü kaybının birinci nedenidir(2). Türkiye'de DALY' yi oluşturan ilk 10 hastalığın dağılımına bakıldığında ise kardiyovasküler hastalıklar % 8 ile ikinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise % 5,9 ile üçüncü sıradadır(27). Son yıllarda inme nedenli ölüm oranı düşmekle birlikte inme, halen major bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.

Kan akımının ani kesilmesi sonucu ortaya çıkan ve beyin hücrelerinin geri dönüşsüz olarak ölmesine neden olan, bir biri ile iç içe geçmiş toksik mekanizmaların, moleküler ve hücresel düzeyde detaylı olarak anlaşılması tanı ve tedavi yaklaşımlarını geliştirebilmek açısından önemlidir.

Ateroskleroz stroklu hastalarda disfonksiyonel vasküler olaylara yol açan önde gelen faktörlerden bir tanesidir. Ateroskleroz endotelyal disfonksiyon ve vasküler inflamasyonun önemli bir rol oynadığı çok faktörlü ve kompleks bir süreçtir(9).

Hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir rol oynayan endotel, çevresel uyarılara yanıt olarak vazokonstrüktör ve vazodilatör nitelikte maddeler sentezleyip, salgılayabilen dinamik bir organdır. Salgılanan Prostaglandin I2 (PGI2) veya prostasiklin trombosit aktivasyonunu, sekresyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder(134, 135). Endotelyal disfonksiyon geniş kapsamlı bir terimdir ve NO üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı Endotelin-1(ET-1), anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder(135).

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın bozulmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi olaylar aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak oluşumuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, çatlamasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur(136). Aterosklerotik süreçte endotelden çok çeşitli kemotaktik faktörler, trombotik faktörler, adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır(137). Gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre göçü ve çoğalması meydana gelmektedir(138).

Adropin metabolik ve metabolik olmayan homeostazisin sürdürülmesi için önemli bir peptiddir. Glukoz ve yağasidi metabolizmasını düzenler ve fiziksel aktivite ve motor koordinasyonun yanı sıra endotelyal hücre işlevi ve endotelyal nitrikoksit sentaz(eNOS) biyoaktivitesi ile ilişkilidir(92). Düşük plazma adropin seviyelerinin obezite ilişkili insülin direnci, aterogenez, diyabet, yaşlanma, çocukluk çağı obstrüktif uyku apnesi ve diğer birçok metabolik rahatsızlıkla ilişkili olduğu rapor edilmiştir(11).

Lovren ve ark. 2010'da adropinin entotelyal koruyucu potansiyellerini göstermişlerdir(92). Adropin vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR2) ve onun akış yönündeki sinyal yollarını-fosfatidil inozitol-3 kinaz/serin, treonin kinaz(PI3K/Akt) ve sinyal düzenleyen kinazlar 1/2 (ERK 1/2)- aktive eder. Böylece adropin eNOS'un ekspresyonunu modüle eder(11). NO anjiogenezi, reperatif vaskülogenezi güçlendirir ve antiaterosklerotik, antienflamatuar ve antitrombotik bir faktör olarak hareket eder. Bu yüzden adropin endotelyumu doğrudan etkileyebilen eNOS'u up-regüle ederek endotelyum için koruyucu bir rol oynayabilir(11). Endotelyal fonksiyon aterotrombozisin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı için adropinin olumlu metabolik profilinin yanı sıra endotelyal disfonksiyonla karekterize edilen hastalıkları sınırlandırmak için yeni bir

hedef teşkil edebileceği öngörülmüştür(11). Adropin düzeylerinin endotelyal disfonksiyona sahip grupta daha düşük olduğu saptanmıştır(12).

Zhang ve ark.'nın serum adropin düzeyinin KAH ile korelasyonunu incelemek için 356 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum adropin düzeyinin KAH grubunda kontrol grubundakinden önemli ölçüde düşük olduğunu saptadılar. Multivariyete regresyon analizi adropinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur(125). Yu ve ark. 114 stabil anjina pektoris hastasını ve 75 kontrol grubu hastayla birlikte 138 AMI hastasının çalışmaya aldılar. Bütün hastalardaki adropin düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Veriler serum adropin düzeylerinin AMI'lü hastalarda azaldığını göstermiştir ve adropin düzeyleri ve KAH'lı hastalardaki AMI nın varlığı arasında negatif korelasyon vardı(126). Benzer çalışmalar birlikte ele alındığında adropinin KAH'lı hastalarda AMI başlangıcını öngörmek için yeni bir biyomarkır olabileceğini göstermiştir.

Çelik ve ark. adropin düzeyleri ve kardiyak sendrom X (CSX)'li hastalar arasındaki ilişkiyi incelemiş ve CSX'li hastaların daha düşük adropin düzeylerine sahip olduklarını bulmuşlardır. Adropin eNOS aktivasyonuyla NO salınımını artırmaktadır. Bu yüzden adropin endotelyumu doğrudan etkileyebilen eNOS'u düzenleyerek (up-regüle) endotelyum için koruyucu bir rol oynayabilir(127).

Gu ve ark. primer HT tanısı konan toplam 123 katılımcıyı incelemişlerdir. Sonuçlar adropinin kan basıncı ve endotelin-1 düzeyleri ile negatif korelasyona sahip olduğunu göstermiştir. Adropin bağımsız bir HT predüktörüdür ve endotelyal fonksiyonları koruyarak kan basıncını etkileyebilmektedir(128).

Wu ve ark. diyabetik ve non diyabetik hastalarda adropin düzeyleri ve koroner aterosklerozun anjiografik ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelediler. Serum adropin düzeyleri tip 2 DM'li hastalarda nondiyabetik hastalarınkinden önemli ölçüde düşüktü. Adropin düzeyleri koroner aterosklerozun anjiografik ağırlığı ile aksi yönde ve bağımsız olarak ilişkiliydi. Bu da serum adropininin koroner aterosklerozun yeni bir belirteci olabileceğini göstermektedir(129).

Gozal ve ark. adropin konsantrasyonunun endotelyal disfonksiyon gösteren obstrüktif uyku apnesine sahip çocuklarda azaldığını gözlemlemişlerdir(105). Ayrıca

Topuz ve ark. toplam 92 tane tip-2 DM'lu hastayı incelemişlerdir. Adropin düzeylerinin endotelyal disfonksiyona sahip grupta daha düşük olduğu saptanmıştır. Bütün bu bulgular adropinin endotelyal fonksiyonların noninvaziv değerlendirilmesi için yeni ve etkili bir belirleyici olabileciğini göstermiştir(12).

Bizim çalışmamızda akut iskemik inme tanısı alan hastalarda ortalama adropin düzeyi 398,01 ng/L (min:90,7, max:1608,6), kontrol grubunda ise ortalama adropin düzeyi 509,42 ng/L (min:98,7, max:8379,5) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,041).

Hasta ve kontrol grubunda yaş ile adropin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla, p=0,557, p=0,666). Cinsiyet ile adropin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Adropin düzeyi ortalama değerleri sırasıyla KAE grubunda 536,3 ng/L ile en yüksek, KDO olan grupta 454,9 ng/L, BAA olan grupta 342,1 ng/L, diğer nedenlere bağlı inme grubunda 299,1 ng/L ve nedeni bilinmeyen grupta 238,6 ng/L idi ancak istatistiksel olarak inme alt grupları arasında anlamlı fark yoktu (p<0,05).

HT, DM, AF, KAH, KKY ve hiperlipidemi gibi iskemik inme risk faktörleri ile adropin düzeyleri arasında hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p<0,05).

İnmenin nörolojik ağırlığını gösteren NIHSS ile ortalama adropin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (p<0,5). Exitus olan grup ile sağ olan grubun adropin ve IL-18 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p<0,05).

Endotel disfonksiyonu iskemik inme patogenezinde önemli bir rolü olan aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Lovren ve ark. 2010'da adropinin entotelyal koruyucu potansiyellerini göstermişlerdir (92). Daha önce yapılan çalışmalarda adropin düzeylerinin endotelyal disfonksiyona sahip grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (12). Benzer risk faktörlerine ve patogeneze sahip kardiyovasküler hastalıklarda yapılan çalışmalarda adropin düzeyleri düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda serum adropin düzeyleri akut iskemik inmeli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Düşük adropin seviyelerinin ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabileceğini ve bir ateroskleroz

göstergesi olarak görülebileceğini öngören çalışmalar dikkate alındığında adropinin iskemik inme risk tahmini ölçeklerinde kullanılabileceğini ve endotelyal fonksiyonların noninvaziv değerlendirilmesi için yeni ve etkili bir belirleyici olabileceğini göstermiştir.

Farklı organlarda adropinin etkileriyle ilgili çalışmalar henüz erken aşamadadır. Ancak artan kanıtlar bu peptid'in VEGFR2-PI3K/Akt, VEGFR2-ERK1/2 yolları ve Rho/ROCK yolunun inhibisyonu ile eNOS ekspresyonunu upregüle ederek endotelyal hücre fonksiyonunda çok önemli etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Serebrovasküler hastalık tanısı ya da risk sınıflaması için ümit vadeden bir beliteç ve/veya serebrovasküler hastalıklarda potansiyel tedavi edici bir aday olarak adropinden yararlanılabilir. Metabolik düzenleme üzerindeki belgelenmiş etkilerine parelel olarak adropin vasküler hastalıkları engellemek için yeni bir hedefmiş gibi gözüksede adropin ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin altında yatan özel mekanizmayı açıklayacak daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır.

Serebral iskemiden sonra, hasar yerinde inflamatuar hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, monositler) görülmesi, inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemik doku çevresinde sitokinler, kemokinler, lökositler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör gösterilmiştir(7). İnflamatuar mekanizmalar hem inme gelişme riski üzerinde hem de beyin iskemisinin patofizyolojisinde rol oynar. Son yıllarda iskemik inme ile ilgili çalışmalarda pek çok inflamasyon belirteci tanımlanmıştır. Bu belirteçlerden bazılarının inme riskini, bazılarının ise tanı ve prognozu belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir(8).

IL-18 hızlanmış aterosklerozis ve plak kırılganlığına neden olan sitokin kaskadını yönetir. IL-18 aynı zamanda endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ifadesini artırır ve MMP sekresyonunu artırarak plak stabilitesinin bozulmasına neden olur(139, 140). IL-18 'inde diğer proinflamatuar sitokinler gibi akut iskemik inme patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir(14). Akut serebral iskemi mikroglia aktivasyonunu lokal olarak indükler. Bu da hücrelerin sitokin üretmesine yol açar(130). Conti ve ark. (89) kültür astrositlerinde IL-18 expresyonunu

göstermiştir. Nöron ve epandimal hücrelerin MSS enflamasyonunda beynin potansiyel IL-18 kaynakları olduğu ortaya konmuştur(131). Jander ve ark. strokun başlangıcından sonraki 24 saat içinde, hastaların IL-18 serum düzeylerinde ki mevcut artış ile ilişkili olarak; ratlarda fokal beyin iskemisinden sonra 3-6 gün arasında nekrotik lezyonu infiltre eden fagositik mikroglia/makrofajlar da IL-18 expresyonunu ortaya koymuşlardır. Bu da son aşamadaki enflamatuar yanıtın sitokinle ilişkili olduğunu göstermektedir(132).

Deneysel çalışmalar IL-18'in aterosklerotik plak oluşumu ve instabilitesiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir(17). Yüksek IL-18 seviyeleri karotid intima-media kalınlaşması ile ilişkilendirilmiş ve IL-18 ve ateroskleroz arasında bir bağlantı olabileceği fikri öne sürülmüştür(16). Ek olarak, IL-18 koroner arter hastalığı olan hastalar için kardiyovasküler ölüm prediktörü olmanın yanı sıra sağlıklı erkeklerde koroner olaylar için de bağımsız prediktördür(18).

Akut iskemik inme ile IL-18 ilişkisi ilk olarak 2003 yılında Zaremba ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada gösterilmiştir. 23 hasta ve 15 kontrol vakanın alındığı bu çalışmada inme başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde alınan serum örneklerinde IL-18 düzeyleri çalışılmıştır. Hasta grubunda IL-18 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(19). Bu konuda yapılan ikinci çalışma, Yuen ve ark. yaptığı 2007 yılında yayınlanan çalışmadır. Bu çalışma aynı zamanda bu konuyu değerlendiren ilk kohort çalışması olup bu konuyla ilgili literatürdeki en geniş vaka ve kontrol grubunu içermektedir. Çalışmaya 217 hasta, 20 sağlıklı ve 40 risk altında olan kontrol vakalar dahil edilmiştir. Akut iskemik inme başlangıcından sonraki 48. saatte alınan venöz kan örneklerinde çalışılan IL-18 düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(16). Fakat bu çalışmaların aksine hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda intraserebral IL-18 düzeylerinde erken dönemde (ilk 24 saatte) artış olmadığı gösterilmiştir(132, 133). Bu sonuçlar göz önüne alındığında IL-18'in hipoksik iskemik beyin hasarı sonrasında geç dönem nöroenflamatuvar yanıtta rol aldığı düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında ilk 24 saat içerisinde bakılan ortalama serum IL-18 düzeyi 24,87 ng/L (min:4,0, max:70,2), kontrol

grubunda ise ortalama 21,11 ng/L (min:4,1, max:77,3) idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,112). Bu sonuç IL-18'in iskemiye bağlı enflamasyonda geç dönem bir sitokin olarak rol alabileceğini düşündürtmüştür. İskemik inme patogenezinde inflamasyonun rolü gösterildikten sonra inflamatuar belirteçlerle ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-18). IL-18 ile ilgili hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda IL-18'in iskemik serebral inflamatuar yanıtın geç safhasında rol aldığını gösteren bulgular elde edilmiştir. Ancak yapılan klinik çalışmalarda akut iskemik inme hastalarında IL-18 düzeyinin hem erken hemde geç dönemde arttığı gösterilmiştir. 2012 yılında Gürkaş ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada(141) bizim çalışmamızla benzer şekilde ilk 24 saatteki iskemik inme hastalarıyla kontrol grubu serum IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Klinik çalışmalarda ki bu farklı sonuçlar nedeniyle IL-18 düzeylerine akut iskemik inmenin hem erken hem de geç dönemlerinde bakılmasına ve daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. WHO MONICA Project Investigators. The world health organization monica project (monitoring trend sand determinants in cardiovascular disease). J Clin Epidemiol 1988; 41, 105-114.

2. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. Lancet 2005; 365 (9478): 2160–1.

3. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics– 2009 Update [İnternet]. American heart association;[Erişim Tarihi: Haziran 2009]. Web Sayfası: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/123783441267009HeartandStrokeUpdate.pdf.

4. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. Funct Neurol 2012; 27(1): 35-40.

5. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2004 Update [İnternet]. American Heart Association;[Erişim Tarihi: Haziran 2003]. Web Sayfası: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1200026.

6. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mecha-nisms, challenges and opportunities in stroke. Nat Rev Neurosci 2003; 4(5): 399-415.

7. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Patogenez. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul: 2004:p19 -35.

8. Basic Kes V, Simundic AM, Nikolac N, et al. Pro- inflammatory and anti-inflammatory cytokines in acute ischemic stroke and their relation to early neurological deficit and stroke outcome. Clin Biochem. 2008; 41(16-17): 1330-4.

9. X.H. Yu, K. Qian, N. Jiang, et al. ABCG5/ABCG8 in cholesterol excretion and atherosclerosis. Clin. Chim. Acta 2014; 428: 82–88.

10. Lian WL, Gu XS, Qin YW, et al. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. Intern. Med. 2011; 50(15): 1523-1527.

11. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. Circulation 2010; 122 (11 Suppl. 1): p185-192.

12. Topuz M, Celik A, Aslantas T, ve ark. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. J. Investig. Med. 2013; 61 (8): 1161–1164.

13. Dinarello CA. Novel targets for interleukin 18 binding protein. Ann Rheum Dis. 2001; 60[Suppl 3]:18–24.

14. Gürkaş E, Orhan G, Ak F. Akut iskemik inmeli hastalarda IL-18 düzeylerinin erken ve geç dönem klinik bulgular ve enfarkt hacmi ile ilişkisi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2012; 18(1);10-15.

15. Yuen CM, Chiu CA, Chang LT, et al. Level and value of interleukin-18 after acute ischemic stroke. Circ J. 2007; 71(11): 1691-6.

16. Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, et al. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thinness. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1458 – 1462.

17. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. Circulation 2001; 104: 1598 –1603.

18. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. Interleukin-18 and risk of coronary heart disease in European men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). Circulation 2003; 108: 2453– 2459.

19. Zaremba J, Losy J. IL-18 in acute ischaemic stroke patients. Neurol Sci. 2003; 24: 117-124.

20. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke forthe 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013; 44(7): 2064-89.

21. Univar N, Mollahaliloglu S, Yardım N. Türkiye hastalık yükü çalışması 2004. 1.Basım. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayını; 2007. p42-51.

22. Fox A. Glossary Of Epidemiological Terms [internet]. The Internet Journal of Pediatrics and neonatology; [Erişim Tarihi: Haziran 2009]. Web Sayfası: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_pediatrics_and_neonatology/volume_3_number_1_46/article/glossary_of_epidemiological_terms.html.

23. Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey. Vital Health Stat 2006; 232: 1–153.

24. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics- 2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommitee. Circulation 2009;113: 85-151.

25. WHO. Neurological disorders; a public health approach. In Neurological disorders A Public Health Challenge; 2006. p151-163.

26. Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, et al. Stroke trends in the WHO MONICA project. Stroke 1997; 28: 500–506.

27. Unuvar N, Mollahaliloglu S, Yardım N, ve ark. Türkiye hastalık yükü çalışması 2004. RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Matbaacılık; 2007. p24-51.

28. Ozdemir G, Ozkan S, Uzuner N, ve ark. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. Türk BDH Derg. 2000; 6: 31-35.

29. Öge AE, Baykan B. Nöroloji. İçinde: Bahar SZ, Bilgiç B, editör. Beyin kan dolaşımının anatomi ve fizyolojisi. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p239-244.

30. Obrenovitch TP. The ischaemic penumbra: twenty years on. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1995; 7(4): 297-323.

31. Markus R, Reutens DC, Kazui S, et al. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. Brain 2004; 127(Pt 6): 1427-36.

32. Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, et al. Penumbral probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. Brain 2001;124(Pt 1): 20- 9.

33. Yemisci M, Gursoy Ozdemir Y, Dalkara T. Akut iskemik inmenin patofizyolojisi. Türkiye klinikleri nöroloji, akut inme özel sayısı 2009; 2(3): 1-9.

34. Martin RL, Lloyd HG, Cowan AI. The early events of oxygen and glucose deprivation: setting the scene for neuronal death. Trends Neurosci 1994; 17(6): 251-7.

35. Cho i DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. Trends Neurosciences 1988; 11 (10): 465-469.

36. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. Biochem J. 1984; 222(1): 1-15.

37. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signal- ing and damage in the ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab 2001; 21(1): 2-14.

38. Siesjö BK, Elmer E, Janelidze S, et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure. Acta Neurochir Suppl. 1999; 73: 7-13.

39. Unal CI, Kilinc M, Can A, ve ark. Apoptotic and necrotic death mechanisms are concomitantly activated in the same cell after cerebral ischemia. Stroke 2004; 35(9): 2189-94.

40. Rosenberg GA. Ischemic brain edema. Prog Cardiovasc Dis 1999; 42(3): 209-16.

41. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1997; 17(10): 1048-56.

42. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflam- matory response in stroke. J Neuroimmunol 2007; 184(1 -2): 53-68.

43. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 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(1): 35-41.

44. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. İçinde: Balkan S. Editör. Serebrovasküler Hastalıklar 3. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri 2009. p 51-62.

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

46. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med. 1996; 335: 768-774.

47. He J, Klag MJ, Wu Z, Whelton PK. Stroke in the people's republic of China: I. geographic variations in incidence and risk factors. Stroke 1995; 26: 2222-2227.

48. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, et al. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. Stroke 1993; 24: 1366-1371.

49. Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. Stroke 1992; 23: 221-223.

50. Wolf PA. Cerebrovascular risk. In: Izzo JLJ, Black HR editors. Hypertension primer: The Essentials of High Blood Pressure. Baltimore Md/Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. p239.

51 Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. Jama 2002; 287: 1003-1010.

52. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hyper- tension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. Jama 2002; 288: 1882-1888.

53. Kamerow DB, DiGuiseppi C, Atkins D, Woolf SH. U.S. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services. Baltimore Md/Lippincott Williams & Wilkins; 1996. p272.

54. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the american heart association/american stroke association stroke council: cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease Interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council; clinical cardiology council; Nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37: 1583-1633.

55. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation. 1994; 89: 1545-1556.

56. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, et al. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic cervical bruit study group. Neurology 1997; 48: 896-903.

57. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-988.

58. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol. 1998; 32(5): 1486-1588.

59. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. Ann Neurol. 1997; 42: 699-704.

60. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Atherosclerosis risk in communities study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the

atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Stroke 2003; 34: 623-631.

61. Novak K. NIH increase efforts to tackle obesity. Nat Med. 1998; 4: 752-753.

62. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. Stroke 2004; 35: 1543-1547.

63. Ascherio A, Rımın EB, Heınan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. Circulation 1998; 98: 1198-1204.

64. Viscoli CM, Brass LM, Keman WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med. 2001; 345: 1243-1249.

65. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Am J Hypertens 2003; 16: 41- 45.

66. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Jama 2002; 287: 356 -359.

67. Djousse L, Ellison RC, Beiser A, et al. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: the Framingham Study. Stroke 2002; 33: 907-912.

68. Gezici T, Kökes U, Hız F, Bilge S. Akut iskemik ve akut hemorajik inmede risk faktörü olarak homosistein. İnönü üniversitesi tıp fakültesi dergisi 2008; 15: 181-5.

69. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. Eur J Neurol. 2000; 7: 595-606.

70. Hankey GJ, Eikelboom JW, Van Bockxmeer FM, et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. Stroke 2001; 32: 1793-1799.

71. Chan WS, Ray J, Wai EK, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. Arch Intern Med. 2004; 164: 741-747.

72. Bousser MG, Conard J, Kittner S, et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The international headache society task force on combined oral contraceptives & hormone replacement therapy. Cephalalgia 2000; 20: 155-156.

73. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular

events. N Engl J Med. 2002; 347:1557-1565.

74. DeGraba TJ, Siren AL, Penix L, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. Stroke 1998; 29: 1405-1410.

75. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. Stroke 1996; 27: 2204-2206.

76. Bushnell CD. Migraine and risk of ischemic stroke: an evidence-based medicine review. J Clin Outcomes Manage 2001; 8: 33-39.

77. Arenillas JF, Molina CA, Chacon P, et al. High lipoprotein(a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. Neurology. 2004; 63: 27-32.

78. Lövblad KO, Baird AE. Computed tomography in acute ischemic stroke. Neuroradiology 2010; 52: 175-187.

79. Gaskill-Shipley MF. Rutin CT evaluation of acute stroke. Neuroimag Clin N Am 1999; 9 (3): 411-422.

80. Krespi Y, Zarko Bahar S. İskemik beyin damar hastalıklarında tanı ve tedavi yaklaşımları. İçinde: Öge AE, Baykan B. Editör. 2. Baskı Nöroloji; 2011. p239-244.

81. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for health care professionals from the american heart association/american stroke Association. Stroke 2013; 44(3): 870-947.

82. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): e601S–e636S.

83. Dincel AS, Sepici V. İnflamasyonun labaratuvar değerlendirilmesi. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.p 720-725.

84. Öztürk Ş. İnmede Biyolojik Ve Elektrofizyolojik Tanı Özellikleri. İçinde: Balkan S, Editör. Serebrovasküler Hastalıklar. Antalya: Güneş Kitapevi; 2005, p263-288.

85. Canataroglu A, Guvenc B. İmmün sistem hastalıkları. Çev. Edt Sağlıker Y. Harrıson İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskı. Adana: Nobel tıp kitabevleri; 2004. p1805-1830.

86. Camcı C. Granülositler Ve Monositlerin Hastalıkları. İçinde: Sağlıker Y. Harrıson editör. İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskı. Adana: Nobel tıp kitabevleri; 2004. p366-374.

87. Hedtjarn M, Leverin AL, Eriksson K, et al. Interleukin-18 involvement in hypoxic-ischemic brain injury. J Neurosci 2002; 22: 5910– 5919.

88. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. Cytokine Growth Factor Rev. 2001; 12: 53–72.

89. Conti B, Park LC, Calingasan NY, et al. Cultures of astrocytes and microglia express interleukin 18. Brain Res Mol Brain Res. 1999; 67: 46–52.

90. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. J Leukoc Biol 2003; 73: 213–224.

91. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab. 2008; 8(6): 468–481.

92. Shahjouei S, Ansari S, Pourmotabbed T, Zand R. Potential roles of adropin in central nervous system: review of current literature. Front. Mol. Biosci. 2016; 3: 25.

93. Kuhla A, Hahn S, Butschkau A, et al. Lifelong caloric restriction reprograms hepatic fat metabolism in mice. J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014; 69(8): 915–922.

94. Sayin O, Tokgoz Y, Arslan N, Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2014; 27(5–6): 479–484.

95. Gao S, Mcmillan RP, Zhu Q, et al. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obesemice with insulin resistance. Mol. Metab. 2015; 4: 1–15.

96. Wu L, Fang J, Chen L, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non- diabetic patients. Clin. Chem. Lab. Med. 2014; 52: 751–758.

97. Zhao LP, You T, Chan SP, et al. Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis. Exp Ther Med. 2016; 11(3): 1065–1070.

98. Celik A, Balin M, Kobat MA, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. Cardiovasc Ther. 2013; 31: 174–178.

99. Yu H, Zhao P, Wu M, et al. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. Regul. Pept. 2014; 190: 46–49.

100. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. Peptides 2014; 58: 91–97.

101. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. Intern. Med. 2011; 50: 1523–1527.

102. Ogurel T, Ogurel R, Topuz M, et al. Plasma adropin level in patients with pseudoexfoliation. Int. Ophthalmol 2016; 36(5): 737-42.

103. Demircelik B, Kurtul A. The relationship between adropin levels and the slow coronary flow phenomenon. Ind. J. Clin. Biochem. 2015; 30: 412–417.

104. Demircelik B. Adropin: a new marker for predicting late saphenous vein graft disease after coronary artery by pass. Grafting 2014; 37: 338–344.

105. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, et al. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. J.Pediatr. 2013; 163: 1122–1126.

106. Altincik A, Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2015; 28: 1095–1100.

107. Altintas O, Kumas M, Altintas M. Neuroprotective effectof ischemic preconditioning via modulating the expression of adropin and oxidative markers against transient cerebral ischemia in diabetic rats. Peptides 2016; 79: 31–38.

108. Chong ZZ, Li F, Maiese K. Activating Aktand the brain's resources to drive cellular survival and prevent inflammatory injury. Histol. Histopathol. 2005; 20: 299–315.

109. Gao X, Zhang H, Takahashi T, et al. The akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke; the protection is associated with the MAP Kand PKC pathways. J. Neurochem. 2008; 105: 943–955.

110. Noshita N, Lewén A, Sugawara T, Chan PH. Evidence of phosphorylation of akt and neuronal survival after transient focal cerebral ischemia in mice. J.Cereb.

Blood Flow Metab. 2001; 21: 1442–1450.

111. Mu D, Jiang X, Sheldon RA, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor1a and induction of vascular endothelial growth factor in a rat neonatal stroke model. Neurobiol. Dis. 2003; 14: 524–534.

112. Jin K, Zhu Y, Sun Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis invitro and invivo. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002; 99: 11946–11950.

113. Jin K, Mao XO, Batteur SP, et al. Caspase-3 and the regulation of hypoxic neuronal death by vascular endothelial growth factor. Neuroscience 2001; 108: 351–358.

114. Sondell M, Sundler F, Kanje M. Vascular endothelial growth factor is a neurotrophic factor which stimulate saxonal out growth through theflk-1receptor. Eur. J. Neurosci. 2000; 12: 4243–4254.

115. Pacary E, Tixier E, Coulet F, et al. Crosstalk between HIF-1 and ROCK pathways in neuronal differentiation of mesenchymal stemcells, neurospheres and in PC12 neurite outgrowth. Mol. Cell. Neurosci. 2007; 35: 409–423.

116. Yang C, DeMars KM, Hawkins KE, Candelario-Jalil E. Adropin reduces paracellular permeability of rat brain endothelial cells exposed to ischemia-like conditions. Peptides 2016; 81: 29–37.

117. Cho S. The class B scavenger receptor CD36 mediates free radical production and tissue injury in cerebral ischemia. J. Neurosci. 2005; 25: 2504–2512.

118. Primo L, Ferrandi C, Roca C, et al. Identification of CD36 molecular features required for its invitro angiostatic activity. FASEB J. 2005; 19: 1713–1715.

119. Shentu TP, Titushkin I, Singh DK, et al. OxLDL-induced decrease in lipid order of membrane domains is inversely correlated with endothelial stiffness and network formation. Am J Physiol Cell Physiol. 2010; 299: C218–C29.

120. Gao X, Zhang H, Takahashi T, et al. The Akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke; the protection is associated with the MAP Kand PKC pathways. J. Neurochem. 2008; 105: 943–955.

121. Cardell M, Koide T, Wieloch T. Pyruvate dehydrogenase activity in the rat cerebral cortex following cerebral ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1989; 9: 350–357.

122. Martin E, Rosenthal RE, Fiskum G. Pyruvate dehydrogenase complex: Metabolic link to ischemic brain injury and target of oxidative stress. J.

Neurosci. Res. 2005; 79: 240–247.

123. Rosenthal RE, Williams R, Bogaert YE, et al. Prevention of postischemic canine neurological injury through potentiation of brain energy metabolism by acetyl-L-carnitine. Stroke 1992; 23: 1312–1318.

124. Gao S, Mcmillan RP, Zhu Q, et al. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. Mol. Metab. 2015; 4: 1–15.

125. Zhang C, Zhao L, Xu W, et al. Correlation of serum adropin level with coronary artery disease. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 94 2014; 94(16): 1255–1257.

126. Yu HY, Zhao P, Wu MC, et al. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. Regul. Pept. 2014; 190–191: 46–49.

127. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. Circulation 2010; 122(11 Suppl): S185–92.

128. Aydin HI, Eser A, Kaygusuz I, et al. Adipokine, adropin and endothelin-1 levels in intrauterine growth restricted neonates and their mothers. J. Perinat. Med. 2016; 44(6): 669-76.

129. Wu L, Fang J, Chen L, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. Clin. Chem. Lab. Med. 2014; 52(5): 751–758.

130. Becker KJ. Targeting the central nervous system inflammatory response in ischemic stroke. Curr Opin Neurol 2001; 14: 349–353.

131. Sugama S, Cho BP, Baker H, et al. Neurons of the superior nucleus of the medial habenula and ependymal cells express IL-18 in rat CNS. Brain Res 2002; 958: 1–9.

132. Jander S, Schroeter M, Stoll G. Interleukin-18 expression after focal ischemia of the rat brain: association with the late-stage inflammatory response. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22: 62–70.

133. Wheeler RD, Boutin H, Touzani O, et al. No Role for Interleukin-18 in Acute Murine Stroke-Induced Brain Injury. J Cereb Blood Flow Metab 2003; 23(5): 531-5.

134. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annu Rev Med. 1996; 47: 315-331.

135. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. Am J Hypertens 2001; 14: 258-263.

136. Esper RJ, Nordoby RA, Vilarino JO, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol 2006; 5: 4.

137. Dursunoglu N, Dursunoglu D. Obstrüktif uyku apnesi sendromu, endotel disfonksiyonu. Tüberküloz ve toraks dergisi 2005; 53: 299-306.

138. Gibbons H. Endotelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. Am J Cardiol 1997; 79: 3-8.

139. Xu D, Chan WL, Leung BP, et al. Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper (Th) type 1 but not Th2 cells. J Exp Med. 1998; 188(8): 1485–1492.

140. Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, et al. Interleukin-18 (IFNγ-inducing factor) induces IL-8 and IL-1β via TNFα production from non CD14+ human blood mononuclear cells. J Clin Invest. 1998; 101: 711–721.

141. Gurkaş E, Orhan G, Ak F. Akut iskemik inmeli hastalarda interlökin-18 düzeylerinin erken ve geç dönem klinik bulgular ve enfarkt hacmi ile ilişkisi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2012; 18(1): 10-15.