

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAY TAKİBİNDE
ENDOCAN'IN PROGNOSTİK DEĞERİ**

YAZAR

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL
Ocak, 2016

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAY TAKİBİNDE
ENDOCAN'IN PROGNOSTİK DEĞERİ**

TEZ DANIŞMANI

YAZAR

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL
Ocak, 2016

Yazar Bildirimi

“İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAY TAKİBİNDE ENDOCAN’IN PROGNOSTİK DEĞERİ” isimli uzmanlık tezinde

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Ocak, 2016

İmza:

Bilgilendirme

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.



Teşekkür

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocam tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, eğitimime sağladığı katkılardan dolayı Nöroloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi

bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım uzmanlarıma, bana her zaman destek olan, abla bildiğim kıdemlilerim

birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta olmak üzere asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, yaşamım boyunca her zaman her konuda yanımda olan aileme

Sonsuz teşekkürlerimle,

Özet

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAY TAKİBİNDE ENDOCAN'IN PROGNOSTİK DEĞERİ

Amaç:

Endocan (endotelyal spesifik molekül-ESM 1), endotel hücreleri tarafından üretilen dermatan sülfat ailesine mensup bir proteoglikandır. Yapılan çalışmalar endocan düzeyinin kanser, sepsis, obezite ve enflamatuvar hastalıklarda arttığını göstermiştir. Ancak enflamasyonla ilişkili olduğu bilinen akut iskemik inme olgularında endocan düzeyini araştıran çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda serum endocan düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda akut iskemik inme tanısı alan ve yaş ortalaması $63,85 \pm 11,47$ yıl olan 60 hasta ile yaş ortalaması $61,55 \pm 12,37$ yıl olan 40 sağlıklı kontrol grubu değerlendirildi. Endocan düzeyleri hasta grubundan ilk 24 saat, 1.hafta ve 3.ay içinde alınan kan örneklerinde bakıldı. Eş zamanlı olarak bakılan National Institute of Health Stroke skalası(NIHSS) ve Modifiye Rankin Skalası(mRS) ile hastaların prognozları değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışma grubunun 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). Kontrol ve çalışma gruplarının 24.Saat, 7.Gün ve 3.Ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Yedinci gün endocan değerleri ile total kolesterol, LDL kolesterol ve Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r = 0,329$ $p = 0,021$; $r = 0,317$ $p = 0,032$; $r = 0,443$ $p = 0,005$). İlk 24.saat, 7. gün ve 3. ay endocan değerleri ile 24.saat, 7.gün ve 3.ay

NIHSS ve Modifiye Rankin Skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Sonuç:

Yapılan çalışmalarda hiperkolesteroleminin endotel disfonksiyonuna eşlik ettiği saptanmıştır. Okside LDL, NO sentazın aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonun en önemli nedenini oluşturur. Bizim çalışmamızda da endotel disfonksiyonun göstergesi olan endocan ile total kolesterol ve LDL değerleri arasında ilişki saptanmıştır. Fibrinojen inflamasyon ve koagülasyon aşamalarında etkili olan bir akut faz reaktanıdır. Serum endocan ve fibrinojen arasındaki pozitif korelasyon iskemik inmenin inflamatuvar bir hastalık olması ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda iskemik inmeli hastalar ile endocan değerleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Yapılan çalışmalarda endocan seviyesinin antihipertansif tedavi alan hastalarda azaldığı izlenmiştir. Antihipertansif tedavi alan hastaların dışlanmamış olması, hasta sayımızın az olması ve takip süresinin kısa olması çalışmamızın eksik yönleri olup hasta sayısı daha fazla olan ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler : İnme; Endocan; Prognoz

Abstract

THE RELATIONSHIP WITH THE STROKE PROGNOSIS OF ENDOCAN LEVELS IN ISCHEMIC STROKE

OBJECTIVE:

Endocan (Endothelial-specific molecule 1) is a dermatan sulfate proteoglycan, which is expressed in endothelial cells. Increasing experimental evidence has reported that endocan is overexpressed in cancer, sepsis, obesity, or inflammatory conditions. However, clinical studies have not been seen trying to show the relationship between plasma endocan levels and acute ischemic stroke. This study has investigated the relationship between prognosis and serum endocan levels of acute ischemic stroke patients.

METHODS:

In our study, the average age of 63.85 ± 11.47 years, 60 patients were evaluated with the diagnosis of acute ischemic stroke. In the control group, mean age 61.55 ± 12.37 including 40 cases created. Blood samples were taken within 1-7th day and 3rd months of the patient group to evaluate the serum endocan levels. Prognosis was evaluated with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) score.

RESULTS:

There is no statistically significant correlation was observed between serum endocan levels of patients at the 1-7th day and 3rd month of hospitalization ($p > 0,05$). In the evaluation of patients at the 1-7th day and 3rd month of hospitalization, there is no statistically significant correlation was observed between serum endocan levels and NIHSS, mRS scores ($p > 0,05$). There is statistically significant correlation was observed

between 7th day serum endocan levels of patients and total cholesterol, LDL cholesterol and fibrinogen ($r=0,329$ $p=0,021$; $r=0,317$ $p=0,032$; $r=0,443$ $p=0,005$). In addition, there is no statistically significant correlation was observed between serum endocan levels and NIHSS and Modified Rankin Scales of 1-7th day and 3rd month.

CONCLUSION:

Clinical studies showed that, endothelial dysfunction associated with hypercholesterolemia. Oxidized LDL, is the most important cause of endothelial dysfunction by the way of impairing the NO synthase activity. In our study, there is a relationship was found between the endothelial dysfunction indicators of endocan, total cholesterol and LDL cholesterol. Fibrinogen is an acute phase reactant which is effective in inflammation and coagulation stage. The positive correlation between serum endocan levels and fibrinogen may be associated with ischemic stroke which is an inflammatory disease. In our study, there is no significant correlation was observed between endocan levels and ischemic stroke patients. Clinical studies have been done in earlier showed, endocan levels decreased in patients receiving antihypertensive therapy. The short follow-up time, not exclusion of patients receiving antihypertensive therapy and small number of patient group are inadequate parts of our study. We believe that the need for more large-scale controlled studies with greater number of patients.

Keywords: Stroke; Endocan; Prognosis

Şekil Listesi

ŞEKİL 1 Çalışma grubu mRS ve NIHSS ortalamaları değerlendirmeleri

ŞEKİL 2 Endocan düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi



Tablo Listesi

Tablo 1 Hasta ve kontrol grubunun yaş ve risk faktörleri açısından karşılaştırması

Tablo 2 Kontrol ve çalışma grubunun kan parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 3 Çalışma ve kontrol grubunun endocan ortalamalarının karşılaştırması

Tablo 4 Çalışma grubunun 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan kan düzeylerinin karşılaştırması

Tablo 5 Endocan düzeylerinin cinsiyet ile karşılaştırılması

Tablo 6 Endocan düzeyi ile 24.saat, 1.hafta, 3.ay NIHSS ve mRS skorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 7 Endocan düzeyleri ile kolesterol sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 8 Endocan düzeyleri ile fibrinojen, vitamin B12 ve sedimentasyon sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 9 Endocan düzeyleri ile HBA1c, açlık kan şekeri ve insulin sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 10 Endocan düzeylerinin Bamford sınıflamasına göre karşılaştırılması

Tablo 11 Endocan düzeylerinin TOAST sınıflamasına göre karşılaştırılması

Tablo 12 Hipertansiyon varlığı ile endocan ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 13 DM varlığı ile endocan ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 14 Endocan değerlerinin kestirim noktasının değerlendirilmesi

KISALTMALAR.....	xii
GİRİS VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İNSİDANS.....	3
PREVALANS.....	3
ANATOMİ VE DOLAŞIM.....	4
FİZYOPATOLOJİ.....	5
RİSK FAKTÖRLERİ	8
KLİNİK SINIFLAMA.....	26
KOMPLİKASYONLAR.....	30
PROGNOZ.....	31
ENDOCAN ve İNME.....	33
YÖNTEM.....	35
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ.....	52
EKLER.....	53
KAYNAKLAR.....	55

Kısaltmalar

AF	Atriyal fibrilasyon
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiografi
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HBA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KB	Kan Basıncı
LACI	Lakuner infarktlar
LDL	Low Density Lipoprotein
LR	Pozitif Olabilirlik Oranı
MR	Manyetik Rezonans
mRS	modifiye Rankin Skalası
NIHSS	NIH İnme Skalası
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
PACI	Parsiyel anterior sirkulasyon infarktlar
POCI	Posterior sirkulasyon infarktları
ROC	Receiver Operating Characteric
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVH	Serebrovasküler Hastalıklar
TACI	Total anterior sirkulasyon infarktlar
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
USG	Doppler Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Very-low Density Lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Sadece gelişmiş ülkelerde değil, tüm dünyada serebrovasküler hastalıklar (SVH) kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıklıkta gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her 5 saniyede bir inme meydana geldiğini tahmin etmektedir.

Günümüzde ortalama yaşam süresinin artması nedeniyle inmeye bağlı morbidite ve mortalite oranı da artmaktadır. İnmeli hastaların %20'si erken dönemde olmak üzere %30'u bir yıl içinde hayatını kaybetmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde yardıma ihtiyaç duyarak yaşamlarını sürdürebilmektedir. Bu nedenle inme, toplumda ikinci en sık ölüm nedeni olmasının yanında, erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir. Özellikle akut dönemde yüksek oranda ölüme yol açması ve iyileşenlerin ise uzun süreli yardım ve bakıma ihtiyaç duyması hem sosyoekonomik hem de toplumsal sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle SVH hem patofizyolojik özellikleri hem de risk faktörleri açısından iyi tanınması gereken bir hastalıktır.

İskemik inmelerin en önemli nedenlerinden biri aterotrombotik olaylardır. Ateroskleroz; büyük ve orta çaplı arterleri tutan, endotelial disfonksiyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile giden, komplike bir süreçtir. Dolaşımda bulunan monositler damar duvarına göç ederek endotel hasarına yol açabilecek çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünün salınımını tetikler. Böylece inflamasyon kaskadı endotel hasarı sonucunda aktif hale gelir.

Böbrek ve akciğer endotel hücrelerinden üretilen bir proteoglikan olan Endocan, potansiyel bir endotel hücre belirteci olarak kabul edilir. Endotelial disfonksiyon, ateroskleroz gelişiminde başlangıç aşamasında rol oynar. Artan deneysel kanıtlar endocan ekspresyonunun kanser, sepsis, obezite veya inflamatuvar durumlarda arttığını ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda rol oynadığını öne sürmüştür.

Ateroskleroz ve endotel hasarına bağlı bir hastalık olan iskemik inme ile endocan ilişkisini araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda;

kliniğimizde 2015 yılı Ocak – Haziran aylarında inme nedeniyle yatırarak takip ettiğimiz hastalarımızda, yatışının ilk 24 saatinde, 1.haftasında ve 3. ayındaki serum endocan düzeylerini ölçerek, endocanın iskemik inme tanı ve prognozuna katkısını araştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Serebrovasküler hastalık (SVH), travma dışı nedenle ortaya çıkan ve beynin bir veya birden çok damarını etkileyen hastalıkları içerir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın inme tanımı; "serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğu na bağlı hızlı gelişen, 24 saatten daha uzun süren veya ölümlle sonuçlanan, vasküler nedenler dışında görünür bir neden bulunamayan klinik sendrom" şeklindedir (2). Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, subdural hematoma, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır (1).

İNSİDANS:

Belirli bir zaman periyodunda bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularını ifade eden insidans tanımı, yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilir (3). Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arası 1,7-3,6 /1000 kişi, 65- 74 yaş arası 4,9-8,9 /1000 kişi, 75 yaş üstü ise 13,5-17,9 /1000 kişi saptanmıştır ve erkeklerde bu oran kadınlara göre 2-3 kat daha fazla olarak bildirilmiştir (4,5,6). 45 yaş öncesi inme tüm olguların %3-5'ini oluşturduğu için, bu yaş grubunun inme insidansını tahmin etmek zordur. 15 - 45 yaş arası inme insidansı Nencini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1/10000 olarak bildirilmiştir (7). Tüm dünyada 2005 yılında ortalama 16 milyon yeni inme vakası, 62 milyon geçirilmiş inme hastası olduğu ve inmeye bağlı ölümlerin tüm ölümlerin %9.2'si olduğu hesaplanmıştır. 2030 yılında ise yeni inme olgularının sayısının 23 milyon, inmeye bağlı ölüm sayısının ise 7.8 milyon olması beklenmektedir(8,9).

PREVALANS:

Prevalans belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen oranı ifade eder. İnme prevelansı; inme insidansına, yaşa, coğrafi değişikliklere ve ölüm oranına bağlı olarak değişmekle birlikte batı ülkelerinde 8/1000,

Japonya'da 20/1000'dir (5,7,10,11). Bogousslavsky ve arkadaşlarının olguları incelendiğinde iskemik inmelerin tüm inmelerin %89'unu oluşturduğu bunların da %42'sinin aterosklerotik nedeni olduğu gözlenmiştir (12). Ülkemizde yapılmış çok fazla çalışma bulunmamakla beraber 1998 yılında Ege Üniversitesi tarafından yapılan çalışmada tüm inmelerin %77'sinin iskemik olduğu, bununda %37'sinin ateroskleroza bağlı inmelerden oluştuğu bildirilmiştir. İskemik inmelerde ortalama yaş 63 ± 12 bulunmuştur (13). Her ülkede farklı istatistiksel veri olmakla birlikte 40-70 yaş arası erkeklerde serebrovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm oranı 40- 250/100000 iken kadınlarda bu oran 20-160/100000'dir. Japonya ve Doğu Avrupa ülkelerinde bu oran 100/100000'den fazlayken İsviçre, Kanada, ABD 'de 100/100000 'in altındadır. Yaş ve erkek cinsiyet inme nedeniyle ölüm riskini arttıran en önemli faktörlerdir (4,14).

ANATOMİ VE DOLAŞIM:

Beyin, arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir.

A.carotis communis solda doğrudan arkus aorta'nın dalı olarak çıkar. Sağ a.carotis communis ise a.anonymanın bir dalıdır. A.carotis communis servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra a.carotis interna ve a.carotis eksterna olarak ayrılır. İnternal karotis arter beyin yüzeyine optik kiazmanın lateralinde çıkar ve iki terminal dalına ayrılır. Bunlar anterior serebral arter ve orta serebral arterlerdir . Orta serebral arter, internal karotid arterin en büyük dalıdır. Orta serebral arterin seyri boyunca verdiği perforan (lentikulostriat arterler) ve kortikal dalları vardır.

Vertebrobaziler sistemi oluşturan vertebral arterler a.subclavia'dan ayrılır. A.subclavia sağda brakiosefalik trunkustan solda ise direk arkus aortadan ayrılır. Vertebral arter dura içinde iken a.cerebellaris posterior inferior (PICA) dalını verir. Subaraknoid aralıkta bulbus ön yüzünde her iki vertebral arter birleşir baziller arteri oluşturur. Baziller arter beyinsapı boyunca beyin sapının ön orta bölümünü sulayan kısa perforan dallar ile beyin sapını çevreleyen kısa ve uzun sirkumferensiyal (a.cerebellaris anterior inferior ve a.cerebellaris superior) dallar verir. Baziler arter genellikle a.cerebri posterior arterleri (PCA) vererek sonlanır. Posterior serebral arterler popülasyonun %70 'inde basiller arterin uç dalları olarak oluşur ve posterior komünikan arterler aracılığı ile internal karotis artere

baglanır. %12-15 oranında biri basiller arter kaynaklı iken diğeri internal karotis arterden ayrılarak oluşur. Çok az bir oranda ise her iki posterior serebral arter aynı taraftaki internal karotis arterden ayrılarak oluşur.

Serebral dolaşımı sağlayan arterler arasında çok sayıda anastomoz vardır. Beynin kaidesinde sağ ve sol karotid sistemlerin hem birbirleriyle hem de vertebrobaziller sistemle anastomoz yapması sonucu oluşan ve gerektiğinde devreye giren kollateral dolaşımı Willis poligonudur. Bu poligonda anterior kommünikan arter (ACoA) her iki anterior serebral arteri bağlarken, posterior kommünikan arter (PCoA) ise internal karotid arteri PCA'ya bağlar. Bu poligonu oluşturan arterlerden çıkan küçük dallar beyin parankimi içine penetre olurlar. Bunlara, “perforan arterler” denir(15).

FİZYOPATOLOJİ:

İskemiye toleransı çok sınırlı olan beyin dokusunun kan akımı kesildiği zaman, iskemiye hassas bölgelerde 6-8 dakika içerisinde kalıcı hasar meydana gelir (14). Fizyolojik şartların korunduğu durumda beyin kan akımı sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan mekanizma otoregülasyon olarak adlandırılır. Otoregülasyon başlıca prekapiller damarlardaki direnç değişikliği ile sağlanır. Normalde kortikal kan akımı dakikada 60 ml/100 gr beyin dokusu civarındadır. Kan akımı dakikada 30 ml'ye kadar düşünce serebral otoregülasyon mekanizmalarının devreye girmesi sonucu herhangi bir nörolojik iskemik semptom oluşmaz. Ancak kan akımının 20-30 ml'ye düşmesi geçici iskemik ataklar, 20 ml'nin altına düşmesi ise iskemik natürde infarkt ile sonuçlanır. Beyinde damar oklüzyonu gelişince sınırlı bir bölgede kan akımı kritik seviyenin altına düşer ve doku nekrozu gelişir. Nekrozun görüldüğü bu bölge iskemik çekirdek(core) olarak adlandırılır. İskemik çekirdekten periferiye doğru gidildikçe kollateral dolaşımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görülmediği bir bölge mevcuttur. Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı beyin bölgesine kurtarılabılır doku (penumbra) adı verilir ve bu doku günümüzdeki tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturur. Penumbra enerji ihtiyacını en alt seviyede tutmaktadır. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar(16).

Beyin kan akımının durması, saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin kesilmesine ve birkaç dakika içinde enerji halinin ve kan homeostazının bozulmasına yol açar. Böylece yüksek enerji fosfatları tükenir ve membran iyon pompası iflas eder, potasyum(K) hücre dışına çıkar, sodyum(Na), kalsiyum klorür ve su hücre içine girerek membran depolarizasyonu oluşur. İskemik hücrede adenozin trifosfat (ATP) anaerobik olarak zayıf olan glukoz ve glikojen depolarından yeterli miktarda üretilemez. Karbonhidrat depolarının oranına göre, laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar. Hidrojen iyonları, demire bağlı olan serbest radikallerin oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi artırır. Bu arada iyon pompasının bozulması intrasellüler ve ekstrasellüler iyonlar arasındaki dengenin bozulmasına yol açmaktadır (anoksik depolarizasyon). Anoksik depolarizasyon sonucunda K hücre dışına, Na, Klor ve Kalsiyum iyonları hücre içine girer ve bunlara eksitator aminoasitlerin (glutamat, aspartat) toksik oranlarda salınması eşlik eder. İskemik nöronda kalsiyumun hücre içine girmesi zedelenmeyi artırır. Özellikle ATP'nin kalmaması, bol miktarda kalsiyumun hücre içine girmesine ve intrasellüler bölümlerden salınmasına neden olur. Kalsiyum fosfolipazı aktive ederek membrana bağlı gliserofosfolipidlerin serbest yağ asitlerine hidrolizine ve sonuçta da diğer membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca kalsiyum, proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonu ile serbest radikallerin çıkmasına neden olur(17).

Akut inmede kan-beyin bariyerinde yıkıma bağlı olarak SSS'ne özgü antijenler periferik dolaşıma geçerler. Bu antijenler normal koşullarda kan-beyin bariyeri sayesinde periferik immün sistem tarafından bilinmezler. Kan-beyin bariyeri yıkılınca periferik immün sistem tarafından bu antijenler yabancı olarak algılanıp inflamatuvar yanıt başlatılır. Serumdaki antijen miktarı infarkt büyüklüğü ile orantılıdır (18). Bu periferik immün hücreler ile astrosit, mikroglia ve endotel hücreleri immunolojik olarak reaktif hale gelirler ve TNF alfa, IFN beta, interlökin-1, interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, adhezyon molekülleri gibi maddeler üretirler. Proinflamatuvar sitokinler mikrovasküler endotel yüzeyindeki ve lökositlerdeki reseptör bölümlerini aktive ederler (19). Bu lökositler daha sonra adhezyon molekülleri aracılığıyla endotel yüzeyine bağlanırlar. Lökositlerin SSS parenkim içine geçici göçü mikroglia,

astrosit ve infiltrate olmuş lökositlerden ilave sitokin salınımına neden olur. Bu sitokinlerin salınımı diğer sitokinlerin salınmasına, lökositlerin aktivasyonuna, endotele ilave adhezyona, arter ve arteriollerdeki hasarın artmasına neden olur ve nöronal sitotoksik hasar oluşur (20). İskemik serebral infarktta olduğu gibi perfüzyon basıncı azaldığında ve reperfüzyonda da lökositler serebral kapillerlerden geçememekte ve endotele adhere olmaktadır (21). Endotele lökosit adhezyonunu lökosit göçü izler. Lökositlerin kapillerleri tıkanması ile oluşan mekanik obstrüksiyon sonucu dolaşım azalır ve etkilenen alandaki iskemiyi artırır. Bu nedenle endotel hücrelerinin serbest radikal hasarından en çok etkilenen bölge olduğu düşünülmektedir. Tüm bu olaylar zincirinin sonucunda irreversible hücre hasarı meydana gelir ve hücre ölümü gerçekleşir (22,23).

Hücre ölümü üç tipte gelişebilir. Bazı hücreler eksitotoksik sisme, osmotik parçalanma ve nekroz ile fokal iskeminin daha başlangıç aşamalarında ölürken, bir kısım hücre sadece apoptoz ile, diğer bir kısım hücre ise apoptoz ve nekroz kombinasyonu ile daha yavaş ölmektedir. Kaspaz adı verilen proteolitik enzimler apoptotik hücre ölümünün gerçekleşmesinde önemli rol oynarlar (23). Kaspaz inhibitörleri ile apoptotik hücre sayısı ve hücre ölümünün azaldığı tespit edilmistir (24). Akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra sitotoksik ödem gelişir ve geridönüslü olabilir. Vazojenik ödem ise inmeden 24-72 saat sonra başlar (12). Beyin dokusu bu sırada önce yumuşar, sonra likefaksiyone olur. Fagositik mikroglialar ile kavite gelişir. İnfarkt alanındaki tüm hücreler (nöronal ve glial), kan damarları (arterler, venler ve kapillerler) ve sinir lifleri (miyelinli ve miyelinsiz) nekroza uğramıştır (25). Global veya fokal iske mi sonrası parankimal dokunun hasarı, iske mi sırasındaki bölgesel serebral kan akımına ve iskeminin süresine bağlıdır. İske miye uğrayan doku belirli bir süre sonra reperfüze olduğunda dokular normal fonksiyonlarına geri dönebilir. Ancak hasarlı doku ile kan karşı karşıya geldiğinde yeni hasarlar veya infarkt gelişebilir. Kan akımının normalleşmesi sırasında olan hasarlanmaya “reperfüzyon hasarı” denir. Reperfüzyon, nöronal hasara yol açarak geç dönemde klinik kötüleşmeye neden olabilir (25,26,27).

RİSK FAKTÖRLERİ:

Akut iskemik inmede en etkili yaklaşım halen birincil korunmadır. Çok sayıda hasta ile yapılan, çok merkezli, randomize epidemiyolojik çalışmalar ışığında risk faktörleri kontrol edildiği takdirde inme insidansının azalacağı ortaya konulmuştur. Tedavi edildiklerinde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri “kesinleşmiş risk faktörleri” başlığı altında, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise “kesinleşmemiş risk faktörleri” adı altında sınıflandırılır. 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 .

I. DEĞİŞTİRİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ:

a. Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. 55 yaşından sonraki her on yılda bu risk 2 katına çıkmaktadır .

b. Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve 85 yaş üzerindeki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski arttırırken, ileri yaşta ise erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaşta ölümü neden olarak gösterilmektedir.

c. Irk: Hastalık üzerine ırk ve etnik kökenlerin etkisini ayrı ayrı düşünmek zor olabilir. Afrika ve Hispanik kökenli Amerikalılarda, Avrupa kökenli Amerikalılara göre inme insidansı ve ölüm oranı daha yüksek oranda bulunmaktadır. Toplum tabanlı ateroskleroz risk çalışmasında, zencilerde beyazlara göre inme insidansı daha yüksek oranda saptanmıştır. Zencilerde hipertansiyon, obezite ve diyabetin daha yaygın oranda bulunması da olası faktörler arasındadır. Bazı Asya gruplarında da inme insidans hızı yüksek oranlara ulaşmaktadır. Sonuç olarak siyah ve sarı ırkta, beyaz ırka göre inme insidansı daha fazladır.

d. Aile öyküsü/genetik: Hem paternal hem maternal inme öyküsü, kişide inme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar aile bireylerinin benzer kültürel/çevresel ve yaşam stili faktörlerini paylaşması, bazı genetik özellikleri taşımasından kaynaklanıyor olabilir. İkiz çalışmaları

inme riski için ailesel kalıtıma ilişkin güçlü veriler taşımaktadır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksek olup, bu fark 5 katına kadar ulaşmaktadır. Bazı vakalarda metilentetrahidrofolat redüktaz geninde bir ya da daha fazla mutasyon kanda homosistein düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Birçok koagülopati otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, protein C, protein S eksikliği ve diğer faktör eksiklikleri venöz tromboz riskini arttırmaktadır. Lupus antikoagulanı ve antikardiolipin antikorları yaklaşık %10 olguda ailesel olabilir. Çeşitli pıhtılaşma faktörleri (örn; faktör V, VII, X, XI, ve XIII) otozomal resesif olarak kalıtılır ve yenidoğan ve çocukluk döneminde intrakranial kanamalara yol açabilir. Arterial diseksiyon, Moyamoya sendromu ve fibromusküler displazi vakalarının %10-20 kadarı genetik ve ailesel özellik taşımaktadır. Genetik çalışmalar çeşitli haplotip tipleri ile inme arasında ilişkinin olabileceğini ortaya koymakla birlikte, henüz patojenik olabilecek bir mutasyon bulunmamıştır. Nadir genetik hastalıklarda da inme görülebilmektedir. Bunlar arasında CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Marfan sendromu, Fabry hastalığı, Nörofibromatözis Tip I ve II'de artmış inme riski bulunmaktadır.

e. Ailede inme ya da geçici iskemik atak öyküsü: Daha önce inme geçirmiş bir kişide tekrar inme geçirme riski, geçirmemiş kişiye göre daha fazladır. Geçici iskemik atak (GİA) inme habercisi olup, bir ya da daha fazla sayıda GİA geçiren kişi, aynı yaş ve cinsiyetteki bir kişiye göre yaklaşık 10 kat artmış inme riski taşır. GİA'ların tanınması ve tedavisi major inme riskini azaltır.

II. DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ

A. KESİNLEŞMİŞ FAKTÖRLER

İnmedeki risk faktörleri kardiyovasküler hastalıklardaki risk faktörleri ile örtüşmektedir. Bu ortak risk faktörlerinin kontrolü vasküler hastalıkların genel olarak azalmasını sağlayacaktır. Nonserebrovasküler aterosklerotik vasküler hastalığı (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı gibi) bulunan bireylerde artmış inme riski bulunmaktadır. Bu durumların tedavisinin, inme riskini de azaltacağı unutulmamalıdır.

1. Hipertansiyon: Hipertansiyon hem iskemik, hem de hemorajik inme için major risk faktörü oluşturmaktadır . Kan basıncı ne kadar yüksekse, inme riski de o kadar artmaktadır. Özellikle sistolik kan basıncı yaşla birlikte yükselmektedir. Kan basıncının kontrol altına alınması, inme riskinden korunmanın yanında diğer hedef organların (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği) zarar görmesini de önlemektedir. Tüm antihipertansif tedavilerin inme insidansını %35-44 oranında azalttığı saptanmıştır. Son tedavi rehberlerinde kan basıncının <140/90 mmHg olmasını vurgulanmaktadır. Ancak DM gibi diğer risk faktörü de olan hastalarda daha aşağı çekilmesi gerektiği

de belirtilmektedir. Tiazid diüretikleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, β adrenerejik reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri gibi farklı katogrideki antihipertansif ajanlar hipertansif hastalarda inme dahil, kardiyovasküler riskleri azaltmaktadır . Yaşlılarda izole sistolik hipertansiyonu (sistolik kan basıncı >160 mmHg, diyastolik kan basıncı <90 mmHg) kontrol altına almak da önemlidir. Hipertansiyon tedavisinin inmenin birincil korunmasındaki yararı açıktır. Antihipertansif tedavilerle yapılan birçok çalışma sonunda farklı antihipertansifler kullanılmış olsa da, her birinde inme riskin azaltma sağladığı sonucuna varılmıştır.

2. 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 düzetme yapıldıktan sonra riski yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur. Sigara aynı zamanda diğer inme risk faktörlerinin de etkisini potansiyelize edebilir. Birçok çalışmada pasif sigara içiminin de inme için bir risk oluşturduğu ancak bunun aktif içicilere göre daha az olduğu saptanmıştır. Sigaranın daralmış damarda trombüs oluşumu üzerine akut, ateroskleroz yükünü arttırıcı olarak da kronik etkisi bulunmaktadır. Tek bir sigaranın bile kalp hızını, ortalama arter basıncını arttırıcı etkisi vardır. Aktif ve pasif sigara içiminin ateroskleroz gelişmesi ile ilişkisi bulunmaktadır. En etkili koruma yöntemi asla sigara içilmemesi ve pasif içiciliğin en aza indirilmesidir. Sigaranın kesilmesi ile inme riskinde hızlı bir azalma olmakla birlikte bu hiç sigara içmeyenlerin oranına ulaşmamaktadır.

3. Diyabetes Mellitus, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı: Tip II DM olan kişilerde ateroskleroza artmış bir duyarlılık söz konusudur. Olgu-kontrol ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar iskemik inmede DM'un

bağımsız bir etkisinin olduğunu ve rölatif risk artışının 1.8 ile 6 kat arasında değiştiğini ortaya koymaktadır. Bir çalışmada diyabeti olanlarda olmayanlara göre tromboembolik inme riskinin 2 kat arttığı bulunmuştur. Hipertansiyon ve hiperglisemi kombinasyonunun inmeyi de içine alan DM'ye bağlı komplikasyonları arttırdığına inanılmaktadır. Birçok çalışmada sıkı şeker ve kan basıncı kontrolünün daha liberal kontrole göre inme ve diğer kardiovasküler hastalıklara olan etkisi karşılaştırılmış, sıkı kan basıncı kontrolünün fatal ve nonfatal inmede %44 rölatif risk azalması yaptığı bulunmuştur. Diyabetik hastalarda sıkı hipertansiyon kontrolünün inme insidansını belirgin şekilde azaltmasına karşı, sıkı glisemik kontrolün 9 yıllık takipte inmede anlamlı azaltma yapmadığı saptanmıştır.

4- Kardiyovasküler hastalıklar: Bazı yayınlarda genç popülasyonda kriptojenik inmelerin %40'ını kardiyak kaynaklı embolilerin oluşturduğu bildirilmektedir. Semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar, serbrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur. Miyokard infarktüsü AF gelişmesi açısından risk oluşturmakta ve kardiyojenik emboli kaynağı olabilmektedir. Akut koroner sendrom nadir olarak inme ile ilişkilidir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile inme insidansı arasında ters bir ilişki mevcuttur.

5- Asemptomatik karotis stenozu: Bazı çalışmalarda %50-99 arasında asemptomatik karotis stenozu olan kişilerde yıllık inme risk $\approx$ %1 ile %3.4 arasında bulunmuştur. "The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial" çalışmasında semptomatik darlığın kontralateralindeki asemptomatik karotis arter stenozuna bağlı inme riski; %60-99 stenozda yılda %3.2 olarak bulunmuştur. Ancak pek çok çalışma HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statin) yaygın kullanıma girmesinden önce yapılmış olup, statinlerin plak stabilizasyonu yaptığı ve karotisteki arterosklerotik hastalığı azalttığı ortaya konulmuştur. Geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarda asemptomatik karotis arter darlığı bulunan hastaların karotis arter endarterektomisinden fayda gördüğünü ortaya koymuştur.

6- Atrial fibrilasyon (AF): Yalnızca AF olan hastalarda diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra inme riski 3-4 kat artmaktadır. Daha önce geçici iskemik atak ya da inme öyküsü bulunmayan hastalarda senede %2 ile %4 oranında iskemik inme oluşmaktadır. Yaş ve ilişkili vasküler hastalıklar birlikte ele alındığında AF hastalarında, inme riski 20 kat

artmaktadır . Yaş ilerledikçe AF prevalansı artmaktadır. AF için ortalama yaş 75 olarak kabul edilmektedir . AF'ye bağlı inme riski daha geniş ve buna bağlı olarak da yarattığı disabilite daha fazladır.

7- Orak hücreli anemi: Otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalık olup özellikle homozigot hastalarda inme riski yüksektir ve 20 yaş civarında inme prevalansı en az %11 oranındadır ancak hastaların pek çoğunda da beyin görüntülemesinde sessiz inme izlerine rastlanmaktadır. En yüksek inme riski çocukluk döneminde görülmektedir ki senelik %1 olarak belirtilmektedir, yüksek serebral kan akım hızı olan olanlarda ise %10'a kadar çıkmaktadır.

8- Dislipidemi: Erkek cinsiyetini içeren üç prospektif çalışmada yüksek total kolesterol seviyeleri ile (240 ile 270 mg/dl seviyelerinde) iskemik inme hızında artış gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, total kolesterolde her 1 mmol/L'lik (38.7 mg/dl) artış iskemik inme hızında %25'lik bir artışa yol açmıştır. Başka bir çalışmada ise bu artış %6 oranında bulunmuştur. 30 ile 54 yaşları arasında kadın hastaların katıldığı bir başka çalışmada total kolesterolde her 1 mmol/L'lik artışın, fatal iskemik inme riskinde %25'lik bir artışa neden olduğu saptanmıştır. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) iskemik inme korumasında etkisi onaylanmıştır. Başka bir çalışmada statinlerin GİA'ları %25 oranında azalttığı bulunmuştur.

9-Obezite ve vücut yağ dağılımı: Son dönemlerde abdominal obezite kavramı önem kazanmaktadır. Burada ya bel-kalça oranı ya da bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Erkeklerde bel çevresi >102 cm (40 inç), kadınlarda >88 cm (35 inç)'in üzerinde olma abdominal obezite olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı prospektif çalışmalarda artmış kilo ve abdominal yağ dokusu inme riskinde artmaya yol açmaktadır. Kilo vermenin inme riskini azaltmadaki etkisi klinik gözlemlerle kanıtlanmamış olmakla birlikte, kilo vermenin kan basıncını düşürdüğü ve indirekt olarak inme riski üzerine etkisinin olduğunu göstermektedir.

10- Diyet ve beslenme: Artmış meyva ve sebze, düşük yağ tüketimi, inme riskinde azaltma ile ilişkilendirilmiştir. Bazı prospektif çalışmalarda yüksek sodyum alımının inme riskini arttırdığı, yüksek potasyumun ise azalttığı görülmüştür.

11- Fiziksel inaktivite: Düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklık riskini azaltmada yararlı olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda erkeklerde fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi ve kadınlarda

fiziksel aktivitenin seviyesi ile inme insidansı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi, kan basıncını düşürmesi, kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır. Diğer biyolojik etkileri olarak plazma fibrinojen ve platelet aktivitesini azaltması, plazma doku plazminojen aktivatörlerinin ve HDL kolesterolünün artmasını içermektedir. Yapılacak egzersizin orta şiddette, tercihan haftanın her günü, ≥ 30 dk olacak şekilde olması önerilmektedir.

12- Post-menopozal hormon tedavisi: Laboratuvar ve gözlemsel çalışmalar post-menapozal hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada ve inmenin ciddiyetini azaltmada yararlı etkilerinin olduğunu göstermekte ise de, randomize çalışmalar bu tedavilerin zararlı olduğu sonucunu ortaya koymuştur. İkincil korumada östradiol ile hormon tedavisinin tekrarlayan inme ve ölüm riskini azaltmadığı, özellikle de ilk 6 ayda riskin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Önceden histerektomi olup da aktif östrojen tedavisi alan kadınlarda da inme riskinin arttığı saptanmıştır.

B. KESİNLEŞMEMİŞ FAKTÖRLER VEYA POTANSİYEL OLARAK DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ

1- Metabolik sendrom: Metabolik sendroma yol açan nedenlerin tümü iskemik inme için artmış risk taşıırken, metabolik sendromu olan kişilerde bunun spesifik bir risk faktörü olduğu açık değildir.

2- Alkol kullanımı: Alkol birçok medikal komplikasyona yol açabilir bunlar arasında inme de yer almaktadır. Çalışmalar göstermektedir ki alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında “J” şeklinde bir ilişki mevcuttur. Hafif ya da orta oranda alkol tüketiminin iskemik inmeden koruyucu yönü olurken, çok fazla tüketenlerde bu risk artmaktadır. Hafif ve orta düzeyde alkol tüketenlerde (bu oran kadınlar için ≤ 1 kadeh (12 g alkol), erkekler için ≤ 2 kadeh) alkolün HDL kolestrolü arttırıcı, platelet agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltıcı etkisi vardır. Buna karşın ağır alkol tüketimi hipertansiyona, hiperkoagülabiteye yol açar, serebral kan akımını azaltır. Günde 5 kadehten fazla alkol tüketenlerde inme riskinin %69 oranında arttığı saptanmıştır. Tüketilen alkol miktarının yanında alkolün cinsi de riskte etki etmektedir.

3- Hiperhomosisteinemi: Çok sayıda çalışma artmış homosistein düzeyi ile aterosklerotik hastalıklar arasında bir ilişkinin olduğunu

desteklemektedir. Metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki tek nükleotid polimorfizimi, enzimin aktivitesini azaltmakta bu da serum homosistein düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Homosistein seviyeleri yaşla birlikte artış göstermekte, genç yaşlarda ise erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda bulunmaktadır.

4- İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Kokain, amfetamin, eroin gibi ilaç bağımlılığının inme riskini (hem iskemik hem de hemorajik) arttırdığı bilinmektedir. Bu ilaçlar kan basıncında değişime yol açmakta, infektif endokardit riskini arttırarak buna bağlı embolilere neden olmakta, hematolojik anormallikleri de yol açarak, kan viskozitesine ve platelet agregasyonuna öncülük etmektedir.

5- Hiperkoagülabite: Edinsel ya da kalıtlı hiperkoagülabite durumlarının (protein C, protein S, FV Leiden mutasyonu, ATIII eksikliği, protrombin 20210 mutasyonu) sıklıkla venöz tromboza yol açtığı bilinmektedir. İskemik inme için gerçek risk değerleri kuşkuyla olmakla birlikte bir çalışmada PFO olan kişilerde hiperkoagülabite durumunda iskemik inmenin daha sık olduğu gösterilmiştir. Bir diğer hiperkoagülabite nedeni olan antifosfolipid antikor sendromunda iskemik inme riski yapılan çalışmalarda farklı sonuçları ortaya koymuştur.

6- Oral kontraseptif (OK) kullanımı: Oral kontraseptiflerin inme riskini arttırdığına dair çalışmalar bu konuda yapılmış ilk çalışmalar olup, 1. jenerasyon OK'leri içermektedir ki bunlardaki östrodiol oranı $\geq 50 \mu\text{g}$ 'in üstündedir. Ancak daha sonraki çalışmalarda daha düşük dozda österojen içeren preparatlar kullanılmış ve inme riskini arttırıcı bir faktör olmadığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda OK kullanımı olan 35 yaş üstü, sigara kullanan, hipertansiyon ve diyabeti bulunan, migren öyküsü olan, öncesinde tromboembolik olay geçirmiş kadınlarda yüksek inme riski saptanmıştır.

7-İnflamasyon: Serebral kan damarlarının endotel yüzeyindeki hasar intralüminal tromboz ve inme için bir risk faktörü olmaktadır. Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin seviyesi ile inme riski ilişkili bulunmuş ve yüksek CRP seviyelerinin inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Plaktaki inflamatuvar hücreler tarafından salınan matriks proteinleri (MMP9,MMP2, MMP3)'nin fibröz kılıfta rüptüre neden olması nedeni ile semptomatik plaklarda asemptomatik plaklara göre daha fazla oranda bulundukları kanıtlanmıştır. Semptomatik plakta artış gösteren bir diğer inflamatuvar sitokin proaterojenik özelliklerde olan IL-18'dir. CD40/CD40 ligand

sisteminin de nonkardiyoembolik inme grubunda kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

8- Enfeksiyon: Birçok bakteriyel patojen koroner ve karotis plakta gösterilmiştir. Clamidy pnömonia, CMV, H.pylori, H.influenza, M.Pnömonia, EBV, HSV tip I ve II aterosklerotik plak progresyonu ile şimdiye kadar ilişkisi gösterilmiş olan mikroorganizmalardır. Bu bulgulara rağmen antibiyotik tedavinin iskemik inme riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır.

9- Migren: Migren ile inme ilişkisi özellikle genç kadınlarda olup, auralı migren öyküsü olanlarda gösterilmiştir. Populasyon tabanlı bir çalışmada migren hastaları ile normal populasyon karşılaştırılmış ve migrenlilerde 7 kat daha fazla oranda, beyinde özellikle arka dolaşımda lokalize sessiz infartklar saptanmıştır. Bunun atak sıklığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Auralı migren ile inme arasındaki ilişkide patofizyolojik mekanizma olarak, özellikle arka sistem dolaşımında kan akımının, kan volumünün azalması, trombosit aktivasyon ve agregasyonunun artışı gösterilmektedir. Son yıllarda migrenli kadınlarda patent foramen ovale sıklığının fazla olduğu ve bunun da paradoks emboliye yol açtığı görüşü de belirtilmektedir.

10-Yüksek Lipoprotein(a) Lp(a): Yüksek Lp(a) seviyelerinin iskemik inme riskini de arttırabileceği düşünülmüşse de bulgular bu düşünce ile tamamen uyumlu gelmemiştir. Diğer protrombotik faktörlerle birlikte, yüksek Lp(a) seviyelerinin çocuklardaki iskemik inmede nadiren neden olduğu saptanmıştır. Transkranyal doppler incelemeleri ile yüksek Lp(a) değerlerine sahip olanların ileri derecede intrakranial darlıklarının olduğu görülmüştür. Çoklu logistik regresyon analizlerinde DM ve yüksek Lp(a)'nin intrakranial büyük arter aterosklerozunda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya konulmuştur.

11- Uykuda solunum bozuklukları: Epidemiyolojik çalışmalar horlamanın hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, obezite ve yaşlı bağımsız olarak iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Horlama uykuda solunum bozuklukların bir işaretçisi olabilir ve ikincil olarak inme riskini arttırabilir(28).

KLİNİK SINIFLAMA:

İnme heterojen bir hastalıktır; günümüzde yaklaşık 100'den fazla damarsal, kardiyak, hematolojik ve sistemik patoloji inme nedeni olarak

ortaya konulmuştur. İnme tanısı alan her hastada, uygun sınıflandırma yapılarak bu nedenlerden en muhtemel olanının saptanması, prognoz tayini ve uygun tedavi seçimi için büyük bir önem taşımaktadır. Ek olarak, doğru bir sınıflandırma yapılması klinik, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun hasta topluluklarının seçilmesi ve dolayısıyla inme patofizyolojisinin aydınlatılması bakımından da kritik bir rol oynamaktadır. İnme, iskemik ve hemorajik kökenli olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir. Tüm inmelerin yaklaşık %80-85'i iskemik, %15-20'si de hemorajiktir(29). Çalışmamız iskemik inme orjinli olduğundan bu bölümde iskemik inme sınıflaması ele alınacaktır.

Günümüzde sık kullanılan sınıflama yöntemleri Bamford ve TOAST sınıflamasıdır. 1991 yılında Bamford ve arkadaşlarının tanımladığı OSCP klinik sınıflaması ile henüz BT ve MRG normalken bile olgular klinik olarak değerlendirilebilmektedir. Bu klinik sınıflama akut dönemde maksimum defisit bulguları göz önüne alınarak, görüntüleme özelliklerinden bağımsız olarak yapılır (17). 1993 yılında yayınlanan TOAST “ Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırma klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiğinden günümüzde sıkça kullanılmaktadır (30).

Bamford Sınıflandırması:

Bamford Klinik Klasifikasyonu'na göre; inmeli olgular total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI), laküner infarkt (LACI) olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır. Ancak bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ekstrakraniyal damar Doppler ultrasonografi, anjiyografi, transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi (TTE, TEE) gibi inceleme yöntemlerinin tümü tamamlandığı halde oranı %20-%40 arasında etyolojisi saptanamayan olgu bulunmaktadır (17).

TACI: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalkuli, vizospasyal bozukluk gibi), homonim hemianopsi ve motor-duyusal defisit bulgularının bir arada olduğu tablodur. Bu genişlikte bir infarktın a. serebri media'nın proksimal oklüzyonu veya a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişmesi beklenir. Bilinç bozukluğu gibi nedenlerle bir bulgu (sıklıkla hemianopsi) yeterince test edilemezse bu bulgunun varolduğu kabul edilir.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontraletral motor/duyusal defisit varlığını içerir. Arteria serebri media dallarından birinin veya nadiren a. serebri anterior'un tıkanmasına bağlı gelişmesi beklenir.

POCI: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziller tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grupta yer alır. Vertebrobaziler sistemi oluşturan arterlerin proksimal veya distal oklüzyonuna işaret eder.

LACI: Pür motor inme, pür duyusal inme, ataksik hemiparezi ve dizatri-beceriksiz el sendromunun yer aldığı laküner sendrom grubudur. Laküner infarkt tanısı, klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı; BT/MRI ile 15 mm'den küçük, derin infarkt görülmesi veya incelemelerin negatif kalması ve diğer iskemik inme nedenlerinin (büyük damar ateroskleroza, kardiyak emboli kaynağı) dışlanması ile konur. Laküner sendrom tanısı konulabilmesi için motor ve/veya duyusal bulgular vücut parçalarının (yüz, kol, bacak) en az ikisini tutacak kadar geniş olmalıdır (30).

Yukarıda tanımlanan klinik sendromlar arasında prognoz yönünden farklılıklar vardır. TACI grubunda immobilizasyona bağlı gelişen komplikasyonlardan ölümler nörolojik sekellere bağlı gelişen ölümlerden iki kat daha fazla bulunmuştur. PACI grubundaki hastalarda diğer gruplara göre erken rekürens eğilimi gözlenmiştir. POCI grubundakilerde ise nüksün meydana gelme riski olaydan sonraki 1 yıl içinde daha yüksek olmasına rağmen olumlu fonksiyonel sonuç açısından en iyi şansa sahiptir. LACI grubunda, infarkt büyüklüğü sınırlı olmasına rağmen infarktın lokalizasyonu nedeniyle ağır motor defisitli hastalar bulunabilir. İnme tedavisinin planlanmasında bu bulgular önemlidir ve alt gruplara spesifik olarak farklı tedaviler önerilmektedir (17,31).

TOAST Sınıflandırması:

TOAST sınıflaması 5 kategoriye ayrılır:

- 1- Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
- 2- Kardiyoemboli
- 3- Küçük damar oklüzyonu (lakün)
- 4- Diğer belirlenen etyolojiler

5- Sebebi belirlenemeyenler

1.Geniş arter ateroskleroza : Tüm iskemik inmelerin %50 'sinin yer aldığı bu grup; sıklıkla ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlar ve bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve bunu takip eden tromboza bağlı olarak gelişir. Burada proksimal arterde %70-80 ve üzerinde darlık mevcuttur. Bu hastaların özgeçmişinde sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittant kladikasyo öyküsü bulunur. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle distal embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. İnmenin geniş arter ateresklerozuna bağlı olduğunu söyleyebilmek için kranial BT ve kranial MR 'da bir arter alanına uyan infarkt çapının 1,5 cm'den büyük olması, dopler ultasonografi ve anjiyografide semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilmesi gerekmektedir.

2.Kardiyoembolizm : Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan bu grup ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği kalp kaynaklı embolilerin neden olduğu inmelerdir. Sıklıkla epileptik nöbetler ile başlayan inmeye bazen ilerleyen saatlerde hızlı düzelen nörolojik defisit eşlik edebilir. Kranial BT veya MR da geniş arter ateresklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir.

3.Küçük Damar Oklüzyonu (Lakün) : Genellikle yaşlı, hipertansiyon veya diyabeti olanlarda ortaya çıkan bu grup tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Laküner infarkt tanısı için, bu gruba özgü klinik sendromların varlığı (pür motor, pür sensoryal, sensori motor inme ve ataksik hemiparazi) ile birlikte, kranial BT veya MR'da saptanan infarkt çapının 1,5 cm den küçük olması gerekmektedir. Emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50 den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalığı bulunması dışlama kriteridir.

4.Diğer Belirlenen Nedenlere Bağlı İskemik İnme : Tüm iskemik inmelerin %5 inden azında görülürler. Anjiyografi, leptomeningeal biopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur.

Bu grupta santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL (cerebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) ve serebral amiloid anjiyopati, konjenital damar hastalıkları, mitokondrial hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır.

5.Nedeni Belirlenemeyen İskemik İnme : Bu grupta yapılan tetkiklere rağmen sebebi bulunamayan ve yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir (32).

KOMPLİKASYONLAR:

İnme geçiren hastalarda, akut ve kronik dönemde birçok komplikasyon gelişebilir. İnme sonrası komplikasyon gelişimi, farklı çalışmalarda % 40-96 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Komplikasyonlar hem inme mortalitesini artırır, hem de rehabilitasyonun gecikmesine ve hastaların daha çok özürlü ve bağımlı kalmalarına neden olurlar. İnme sonrası gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi ve erken dönemde tedaviye başlanması inme mortalitesinde ve dizabilite oranlarında azalma sağlamaktadır (33).

Sistemik Komplikasyonlar:

1. Kardiyovasküler komplikasyonlar
2. Pulmoner komplikasyonlar
3. Metabolik komplikasyonlar
4. Yüksek ateş
5. Enfeksiyonlar
6. Gastrointestinal kanama
7. Venöz tromboembolizm
8. Bası yaraları
9. Düşmeler
10. Malnütrisyon
11. Ağrı
12. İdrar inkontinansı
13. Fekal inkontinans
14. Bulantı – kusma

Nörolojik Komplikasyonlar:

1. Beyin ödemi ve transtentoryal herniasyon
2. Tekrarlayan inme
3. Hemorajik transformasyon
4. Epileptik nöbet
5. Hidrosefali
6. Uygunsuz ADH salınımı
7. Konfüzyon
8. Depresyon
9. Anksiyete bozukluğu

Literatüre bakıldığında inme ünitesi ile genel yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda gelişen komplikasyonların farklılık gösterdiği bildirilmektedir. İnme ünitelerinde yatan hastalarda daha çok aspirasyon, ağrı ve depresyon gibi komplikasyonlar gelişirken, genel yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda solunum sistemi enfeksiyonları gibi yaşamsal tehlike oluşturan komplikasyonlar gelişmiştir (33,34).

PROGNOZ:

Son yıllarda inme sağaltımında birçok yeni ajan denenmeye başlanmış ve bunların kullanılması sonucunda elde edilen veriler meta-analizlerle değerlendirilmiştir. Hastalarda prognozu belirlemek amacıyla inmenin ağırlığının derecesinin belirlenmesi ve nörolojik durumun nasıl değiştiğinin saptanması önemlidir. İnme kliniği ile gelen hastaların nörolojik tablolarını değerlendirmek için başlıca İskandinav İnme Skalası, Kanada Nörolojik İnme Skalası, Avrupa İnme Skalası ve NIHSS (The National Institute of Health Stroke Scale) gibi ölçekler kullanılır (35).

Hastaların klinik bulgularının geçerli bir ölçekle izlenmesi araştırmalarda veya prospektif çalışmalarda ortak bir temel oluşturmaktadır. NIH inme skalası “ National Institute of Neurological Disorders and Stroke” tarafından özellikle son yıllardaki tromboliz çalışmalarında kullanılmak için geliştirilmiştir ve nörolojik defisitleri izlemek için uygulanan, birçok ölçek arasında en güvenilir ve en geçerli skala olarak bilinmektedir (36). Bu ölçekte hasta farklı yönlerden (bilinç, dil, dizatri, göz hareketleri, görme alanı, ihmal, fasiyal parezi, proksimal kol ve bacak kuvveti, ekstremitate ataksisi ve duyu muayenesi)

değerlendirilir. Her biri 0-2 veya 0-4 şeklinde puanlanır. Toplam puan 0-42 arasındadır. 0-6 puan hafif, 7-15 orta, 16 ve üstü şiddetli düzeyde lezyon olarak kabul edilir. Değerlendirme ortalama 6,6±3 dk sürer, pratik uygulanabilen bir ölçektir (37).

İnmelerin yol açtığı dizabilite düzeyinin belirlenmesi, rehabilitasyon programının seçimini sağlar ve prognoz hakkında bilgi verir. Klinik inme çalışmaları veya kayıtlarında nörolojik işlevsel bozukluklar için nörolojik skorlamalar yapılır. Hastaların işlevsel durumları, özürlülük (dizabilite) veya sakatlık dereceleri Rankin Skalası ve Barthel İndeksi ile belirlenir. Rankin Skalası altı kategoriyi içerir ve bu kategoriler ortaya çıkan özürlülüğün, günlük aktiviteyi ne derecede etkilediğini ve ne düzeyde yardım gerektirdiğini gösterir (38). 3, 4, ve 5 skorları günlük ihtiyaçlarında başkalarına olan bağımlılığı gösterirken, 1 ve 2 skorları hastanın hayatını başkalarına bağımlı olmadan sürdürebildiğini göstermektedir. Bu sayede hastalar prognoz açısından iyi ve kötü olarak ayrılabilir (39).

İnme hastalarında gelişen koma olgularında beyin hasarının şiddetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçek üç skorun (göz açma, motor cevap, sözel cevap) toplamını göz önüne alan Glasgow Koma Skalası'dır. Jennett ve Bond 1975'te, kafa travmalı hastaların değerlendirilmesi için bu ölçeği geliştirmişlerdir. Günümüzde diğer nedenlere bağlı beyin hasarının saptanmasında geniş bir biçimde uygulanmaktadır. Emirleri yerine getiren, yönelimi tam olan ve spontan göz açması olan hasta maksimum değer olan 15 skorunu elde eder. GKS ölçeğinin diğer ucunda ise ağırlı uyarana motor veya sözel cevabı olmayan, gözünü açmayan hastalar yer almaktadırlar ki, bu hastalarda GKS 3 olarak hesaplanmaktadır. GKS'ye göre ağır koma, emirleri yerine getirmeyen, konuşmayan ve gözlerini açmayan, yani GKS 8 veya altında olan hastalar olarak tanımlanmaktadır (40).

İskemik inmenin seyir ve prognozu ile ilgili literatürlerde; iskemik inmenin Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüme yol açan nedenler arasında ikinci sırada olduğu ve ilk 30 gün içindeki ölüm oranlarının %15-33 arasında değiştiği bildirilmektedir. Otuz gün içindeki ölümlerin en sık görüldüğü dönemler bimodal dağılım gösterir; iskemik inmelerde 3-6 gün arasındaki ölümlerin nedeni genellikle transtentoryal herniasyondur. Serebral inmelerde ölümün ikinci sık görüldüğü dönem ikinci ve üçüncü haftadır, bu dönemde sepsis, emboli ve pnömoni gibi yatağa bağımlı olmanın neden olduğu komplikasyonlara bağlı ölüm olur (41).

Genellikle çalışmalarda erken dönem prognoz için verilen süre ilk 30 gündür. Daha uzun süreli prognoz içinde 6 ay, 1 yıl, 2 yıl ve 5 yıllık dönemler çalışılır. İskemik inmelerde fatalite oranı, 30. günde %10, 6. ayda % 20, birinci yılın sonunda % 25 civarındadır (42). Yaş dışında iskemik inme sonrası prognozu belirleyen ana faktörler, enfarktın boyutu ve lokalizasyonudur (17). Batıdaki epidemiyolojik çalışmalarda son 25 yılda inmeye bağlı mortalitede %7'lik düşüş saptanmıştır. Bu düşüş özellikle ilk otuz gün içindeki ölüm oranında belirgindir (41,43). Ülkeler arasında ölüm oranlarının büyük farklılıklar gösterdiğini DSÖ'nün "Monitoring of Cardiovascular Disease (MONICA)" projesi göstermiştir. İnmeyi takiben ilk 28 gün içersindeki ölüm oranları Kuzey Avrupa ülkelerinde %15, Doğu Avrupa ülkelerinde % 50 civarındadır (44). Özellikle İsveç'te ölüm oranı akut dönemde en düşük düzeydedir. Ancak hangi ülkede akut inmeye en iyi yaklaşımın olduğunu söylemek oldukça zordur (45)

Erken dönemde bilinç bozukluğu, üriner inkontinans, bacak güçsüzlüğünün olması ve ileri yaş mortaliteyi arttırmaktadır. Bilinci açık olan olguların ilk 30 gün içinde %96' sının yaşadığı, buna karşılık komatöz olan olguların ancak %30'dan azının yaşadığı bildirilmiştir (46). Uzun dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler ise hastaneden çıktıktan sonraki aktivite düzeyi, ileri yaş, cinsiyet, kalp hastalığı ve hipertansiyonun varlığıdır (42).

Hastaneden çıktıktan sonra beş yıllık izlemlerde, fonksiyonel açıdan bağımsız olan olguların oranı %70 olarak bildirilmiştir. Beş yıllık izlemler sonucunda karotis alanı iskemisi olan olguların %40'ı, vertebrobasiler iskemisi olan olguların ise %50'sinin yaşamlarını bağımsız olarak sürdürebildikleri görülmüştür (42).

ENDOCAN VE İNME:

Endocan (endotelial spesifik molekül-ESM 1) endotel hücreleri tarafından üretilen dermatan sülfat ailesine mensup bir proteoglikandır (47). Potansiyel bir endotel hücre belirteci olarak kabul edilen endocan, enflamatuvar hastalıklar, tümör progresyonu, adhezyonu, migrasyonu ve anjiogeneze gibi endotel bağımlı olaylarda rol oynar(48). Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde ilk basamak olarak kabul edilir(49). Endocanın aterosklerotik lezyon oluşumundaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada; vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu

ve migrasyonunu uyaran endotelden salınan yeni bir proteoglikan olduğu ve ateroskleroz sırasında neointima oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür(47). Endocan endotel disfonksiyonunda kullanılan bir belirteç olarak kansere ek olarak kardiyovasküler hastalıklar gibi patolojik hastalıklarda da rol alır(50,51). Ancak literatürde endotel hasarı, ateroskleroz ve inflamasyon zemininde gelişen bir hastalık olan inme ile endocan ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.



YÖNTEM

Ocak-Haziran 2015 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde çalışmaya alınmayı kabul eden, akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısı ile yatan, dışlama kriterleri ile değerlendirildikten sonra 24 saat içinde kan örneği alınabilen, tetkikleri tamamlanabilen 60 hasta ve kontrol grubu olarak yaş grubu uyumlu olan, inme için risk faktörü olmayan, 40 sağlıklı birey prospektif olarak değerlendirmeye alındı.

Dışlama kriterleri ilk 72 saatten sonra müracaat etmek, inme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama geçirmek, beyin tümörü veya sistemik maligniteye sahip olmak, yakın dönemde veya eşzamanlı kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçirmek, semptomatik periferik arter hastalığına sahip olmak, eş zamanlı sepsis tanısı almak, renal disfonksiyonu olmak, 40 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük olmaktır.

Çalışma grubunda yer alan tüm hastalara; kranial görüntüleme (ilk başvuruda ve takip sürecinde), hemogram, diğer kan tetkikleri (elektrolitler, açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1C, insülin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, üre, kreatinin, AST, ALT, TSH, fibrinojen), tam idrar tetkiki, elektrokardiografi (EKG), akciğer grafisi, ekokardiografi, karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi tetkikleri yapıldı. Serum AST ve ALT düzeyleri, açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve serum üre, kreatin düzeyi, düz rutin kan örneğinde otoanalizör ile spektrofotometrik yöntemle, HBA1C EDTA içeren kan örneğinde HPLC (yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) yöntemi ile, insulin ve TSH düzeyi düz rutin kan örneğinde ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) yöntemi ile, serum kreatinin düzeyi düz rutin kan örneğinde enzimatik yöntemle, fibrinojen düzeyi sitratlı tüpte kinetik yöntem ile çalışıldı.

Hastalardan inmeyi takiben ilk 24 saat içinde hasta yatar pozisyonunda iken antekubital venden EDTA içeren 7 ml kan örneği alındı. Hemoliz ve hemokonsantrasyonu önlemek için kan alan kişi tarafından turnike hemen açıldı. Örnekler 2000 devirde 10 dk santrifüj edildi ve elde edilen serum -80 'C de muhafaza edildi. Serum endocan düzeyleri Aviscera marka ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile kit prospektüsünde belirtildiği gibi ölçüldü. İntra-assay ve inter-assay kesinlik çalışmasında %CV değerleri sırasıyla

6-8 ve 10-12' idi. Çalışmanın sensitivitesi 98 pg/ml ve standartların üst limiti 25 ng/ml' idi. Ölçümler ELISA plaka okuyucusu (Multiscan Go Thermo Fisher Scientific Inc.) ve plaka yıkayıcı (Thermo Fisher Scientific Inc.) kullanılarak yapıldı. Absorbans ölçümleri 450 nm'de yapıldı.. X eksenine konsantrasyon, Y eksenine absorbans değerleri konularak dört parametrelili logaritmik bir standart eğri çizildi. Sonuçlarda endocan konsantrasyonu ng/ml olarak bildirildi.

Tüm hastaların klinik bulguları, hastaneye yatışları esnasında çekilen BT veya MRG sonuçlarına göre iskemik inme subtipleri OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project) çalışmasında olduğu gibi 4 grupta (TACI, PACI, POCI, LACI) sınıflandırıldı (17). Hastalar anamnez, özgeçmiş, muayene bulguları ve yapılan tetkikler (ekokardiyografi, karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi gibi) doğrultusunda TOAST (Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasına göre 4 etyolojik alt gruba (Geniş arter aterosklerozu, Kardiyoembolizm, Küçük damar oklüzyonu, Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme, Nedeni belirlenemeyen iskemik inme) ayrılmıştır (30).

Hastanede yatışın ilk 24 saatinde, inmenin 1.haftasında ve 3. ayında hastaların klinik ve fonksiyonel durumlarını belirlemek amacıyla NIHSS skoru (EK.1) ve mRS skoru (EK.2) kullanıldı. NIHSS'de; bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıt, emirlere yanıtlanlık, ekstraoküler hareketler, görme alanı, fasiyal paralizi, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremitate ataksisi, duyu, afazi, dizatri ve ihmali derecesi puanlandırıldı (37). mRS ile de hastaların fonksiyonel durumu ve ortaya çıkan özürüllüğün, günlük aktiviteyi ne derecede etkilediği değerlendirildi (38).

Kontrol grubu daha önce inme geçirmemiş, beyin tümörü veya sistemik malignitesi olmayan, yakın dönemde kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçirmeyen, eş zamanlı sepsis tanısı almayan yaş grubu ile uyumlu 40 bireyden oluşturuldu. Sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldıktan sonra olgularda bakılan tüm laboratuvar analizleri ve serum endocan düzeyleri değerlendirildi.

Olgularda risk faktörü olarak kabul edilen etmenler aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi;

- Diabetes Mellitus: DM öyküsü olan ve oral antidiabetik tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde açlık plazma glukoz ≥ 126 mg/dL veya 2.saat tokluk glukozu ≥ 200 mg/dL olan hastalar (52).

- Hipertansiyon: HT öyküsü olan ve antihipertansif tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde tekrarlayan ölçümlerde arteriyel kan basıncı 140/90mmHg ve üzerinde bulunan olgular hipertansif olarak kabul edildi (53).
- Hiperlipidemi: HL öyküsü olan ve antihiperlipidemik tedavi alan olgular ve/veya izlenen süre içinde en az iki incelemede total kolesterol değeri 220mg/dl ve total trigliserid değeri 150 mg/dl'nin üzerinde veya LDL 140 mg/dl'nin üzerinde saptanan olgular hiperlipidemik olarak kabul edildi (53).
- Sigara kullanımı: Halen sigara içenler miktarı önemli olmaksızın kriter olarak alındı (54).
- Kalp hastalığı: Öykü, fizik muayene, EKG, transtorasik ekokardiografi incelemesi sonuçlarına göre belirlendi. Yakın dönemde veya eş zamanlı kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
- Geçirilmiş iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü: Öykü, fizik muayene, kranial görüntüleme bulguları incelemesi sonuçlarına göre belirlendi (Geçici iskemik atak için ayrıntılı öykü ile birlikte eşlik eden risk faktörleri birlikte değerlendirildi).

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde tekrarlayan varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Endocan markerinin ayırıcı tanıdaki yerini belirlemek için Duyarlılık, özgüllük, Pozitif kestirim değeri, Negatif kestirim değeri ve LR (+) hesaplandı, ve endocan cut-off değerini hesaplamak için, ROC eğrisi ve ROC eğrisi altında kalan alan hesaplandı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95' lik güven aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

Akut iskemik inme prognozuna endocan 'ın etkisinin araştırıldığı çalışmamızda; akut iskemik inme tanısı ile servisimizde yatırılarak takip edilen 60 hasta ile, benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gösteren 40 sağlıklı kontrol grubunun serum endocan düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması $63,85 \pm 11,47$ olup 34'ü erkek, 26'sı kadındı. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması $61,55 \pm 12,37$ olup 18'i erkek, 22'si kadındı. Kontrol ve çalışma gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Risk faktörlerinin varlığı açısından yapılan karşılaştırmada çalışma grubunda Geçirilmiş SVO ve DM varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,004$, $p = 0,001$) (tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve risk faktörleri açısından karşılaştırması

		Kontrol Grubu n:40		Çalışma Grubu n:60		p
Yaş		61,55	$\pm 12,37$	63,85	$\pm 11,47$	0,343
Cinsiyet	Kadın	22	55,00%	26	43,33%	0,253
	Erkek	18	45,00%	34	56,67%	
Hiperlipidemi	Yok	23	57,50%	37	61,67%	0,677
	Var	17	42,50%	23	38,33%	
Geç SVO	Yok	40	100,00%	49	81,67%	0,004
	Var	0	0,00%	11	18,33%	
DM	Yok	36	90,00%	35	58,30%	0,001
	Var	4	10,00%	25	41,7%	

Çalışma ve kontrol gruplarına ait kan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda MPV, glukoz ve T3 ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,018$, $p = 0,001$, $p = 0,008$). Ayrıca çalışma grubunda B12 ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,008$). Bakılan diğer kan değerlerinde kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

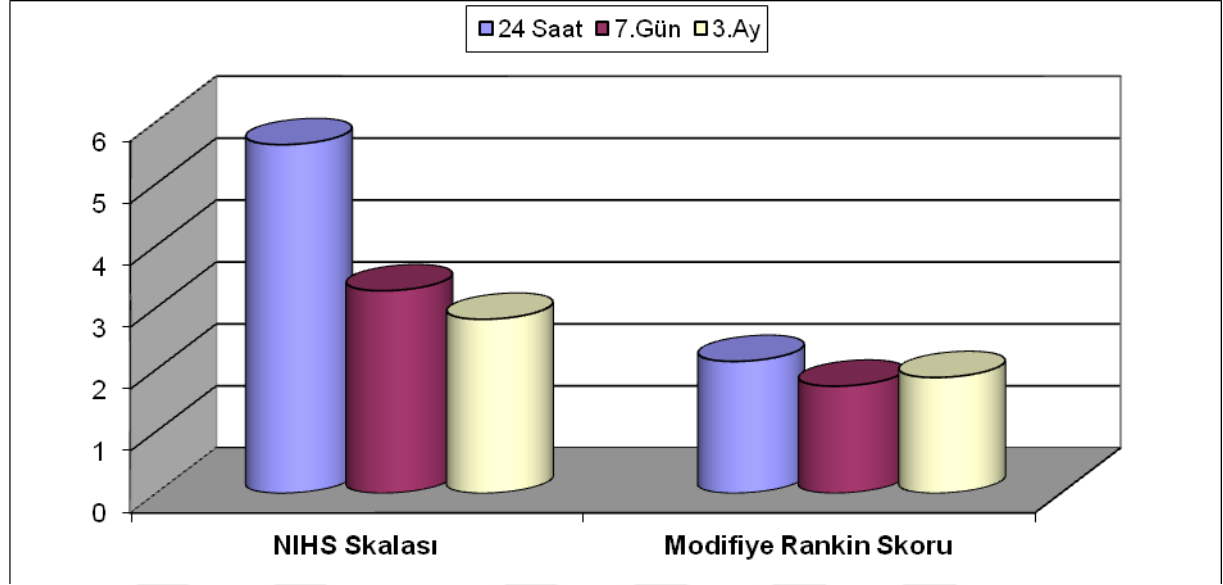
Tablo 2: Kontrol ve çalışma grubunun kan parametrelerinin karşılaştırması

	Kontrol Grubu n:40	Çalışma Grubu n:60	p
Lökosit	7,24±1,57	8,77±5,19	0,074
Eritrosit	4,75±0,52	4,59±0,59	0,173
Hemoglobin	14,23±4,52	13,32±1,73	0,162
MCV	84,4±9,63	86,94±5,71	0,103
Platelit	243,85±72,95	244±66,61	0,991
MPV	9,26±1,3	9,9±1,29	0,018
Glukoz	99,71±16,81	124,87±43,7	0,001
Üre	33,21±9,41	36,03±11,63	0,220
Kreatinin	0,83±0,15	0,86±0,22	0,539
Ürik Asit	5,53±1,62	5,39±1,6	0,824
Kolesterol	210,28±40,67	197,8±51,73	0,240
Trigliserid	155,83±85,86	150,4±65,17	0,731
HDL	46,92±13,71	43,72±11,35	0,22
LDL	129,78±36,8	126,35±44,03	0,710
AST	19,57±4,55	18,27±6,69	0,309
ALT	19,29±7,85	16,48±7,56	0,089
GGT	20,95±7,67	24,97±20,98	0,385
Fe	72,43±30,64	71,2±30,31	0,874
UİBC	262,38±78,73	238,83±61,1	0,163
TİBC	334,81±72,82	307,18±52,99	0,067
TSH	1,43±0,89	1,38±1,09	0,846
T3	2,49±0,92	2,79±0,3	0,034
T4	0,96±0,18	0,95±0,13	0,774
B12 Vitamini	411,55±340,83	254,52±128,47	0,008
HbA1c	5,87±0,64	6,61±1,77	0,116
İnsulin	8,11±5,02	13,94±12,36	0,103

Çalışma grubunun 24.saat, 7.gün ve 3.ay' da prognozu belirlemek için yapılan NIHSS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,0001). 24.saat NIHSS ortalamaları 7.gün ve 3.ay NIHSS ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001)(şekil 1).

Fonksiyonel değerlendirme amacıyla çalışma grubunun 24.saat, 7.gün ve 3.ayda bakılan Modifiye Rankin Skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,049). 24.saat Modifiye Rankin Skoru ortalamaları 7.gün Modifiye Rankin Skoru ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,001)(şekil 1).

Şekil 1: Çalışma grubu mRS ve NIHSS ortalamaları değerlendirmeleri



Kontrol ve çalışma gruplarının 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubunun endocan ortalamalarının karşılaştırması

Endocan	Kontrol Grubu n:40	Çalışma Grubu n:60	p
24.Saat		1,48±0,6	0,092
7.Gün		1,47±0,43	0,093
3.Ay	1,9±1,73	1,57±0,64	0,361

Çalışma grubunun 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4).

Tablo 4: Çalışma grubunun 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan kan düzeylerinin karşılaştırması

	Endocan
24 Saat	1,48±0,6
7.Gün	1,47±0,43
3.Ay	1,57±0,64
p	0,261

Kadın ve Erkek hastaların 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 5).

Tablo 5: Endocan düzeylerinin cinsiyet ile karşılaştırılması

Endocan	Kadın n:26	Erkek n:34	p
24 Saat	1,44±0,61	1,52±0,59	0,605
7.Gün	1,54±0,51	1,42±0,37	0,342
3.Ay	1,61±0,6	1,54±0,68	0,788

24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan değerleri ile 24.saat, 7.gün ve 3.ay NIHSS ve Modifiye Rankin Skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$)(tablo 6).

Tablo 6: Endocan düzeyi ile 24.saat, 1.hafta, 3.ay NIHSS ve mRS skorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Endocan		24 Saat	7.Gün	3.Ay
NIHSS	R	-0,039	-0,013	0,036
24.Saat	p	0,769	0,931	0,864
NIHSS	R	0,047	-0,034	0,227
7.Gün	p	0,727	0,815	0,276
NIHSS	R	-0,107	0,074	0,116
3.Ay	p	0,479	0,653	0,582
Modifiye Rankin Skoru 24.Saat	R	0,002	0,029	0,171
	p	0,990	0,844	0,413
Modifiye Rankin Skoru 7.Gün	R	0,066	0,004	0,367
	p	0,625	0,979	0,072
Modifiye Rankin Skoru 3.Ay	R	-0,133	-0,02	0,092
	p	0,358	0,902	0,662

7.gün endocan değerleri ile total kolesterol ve LDL değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,329$ $p=0,021$; $r=0,317$ $p=0,032$) (Tablo 7).

Tablo 7: Endocan düzeyleri ile kolesterol sonuçlarının değerlendirilmesi

Endocan		24 Saat	7.Gün	3.Ay
	R	0,16	0,329	0,108
T.Kolesterol	p	0,231	0,021	0,608
	R	0,12	0,056	0,301
Trigliserid	p	0,381	0,711	0,143
	R	0,138	0,169	0,079
HDL	p	0,3	0,247	0,709
	R	0,127	0,317	0,161
LDL	p	0,355	0,032	0,442

7.gün endocan değerleri ile B12 ve Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,288$ $p=0,045$; $r=0,443$ $p=0,005$).

3.ay endocan değerleri ile Sedimentasyon değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,467$ $p=0,018$) (Tablo 8).

Tablo 8: Endocan düzeyleri ile fibrinojen, vitamin B12 ve sedimentasyon sonuçlarının değerlendirilmesi

Endocan		24 Saat	7.Gün	3.Ay
B12	R	-0,032	0,288	-0,035
	p	0,809	0,045	0,869
Fibrinojen	R	0,067	0,443	0,235
	p	0,664	0,005	0,348
Sedimentasyon	R	-0,007	0,035	0,467
	p	0,958	0,811	0,018

Endocan 24. saat, 7. gün ve 3. ay değerleri ile HbA1c ve açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$). 24. saat ve 7. gün endocan değerleri ile İnsulin değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmezken 3.ay endocan değerleri ile İnsulin değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,425$ $p=0,048$) (tablo 9).

Tablo 9: Endocan düzeyleri ile HbA1c, açlık kan şekeri ve insulin sonuçlarının değerlendirilmesi

Endocan		24 Saat	7.Gün	3.Ay
AKŞ	R	-0,01	-0,125	0,19
	p	0,942	0,392	0,363
HbA1c	R	-0,085	-0,139	0,067
	p	0,525	0,341	0,749
İnsulin	R	-0,186	0,003	-0,425
	p	0,206	0,987	0,048

Bamford Sınıflaması gruplarının 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 10).

Tablo 10: Endocan düzeylerinin Bamford sınıflamasına göre karşılaştırılması

Endocan	Büyük Damar n:11	Kardiyo Emboli n:15	Küçük Damar n:32	p
24 Saat	1,42±0,49	1,43±0,49	1,53±0,68	0,835
7.Gün	1,34±0,25	1,63±0,38	1,44±0,48	0,277
3.Ay	1,76±0,85	1,57±0,6	1,52±0,63	0,805

TOAST Sınıflaması gruplarının 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 11).

Tablo 11: Endocan düzeylerinin TOAST sınıflamasına göre karşılaştırılması

Endocan	TACİ n:7	PACİ n:21	LACİ n:14	POCİ n:16	p
24 Saat	1,4±0,51	1,48±0,62	1,57±0,74	1,44±0,49	0,917
7.Gün	1,46±0,19	1,38±0,3	1,52±0,59	1,55±0,48	0,712
3.Ay	1,69±0,81	1,62±0,75	1,44±0,55	1,6±0,69	0,939

Bilinen hipertansiyonu olan ve olmayan grupta 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 12).

Tablo 12: Hipertansiyon varlığı ile endocan ilişkisinin değerlendirilmesi

Hipertansiyon	N	Endocan	
24 Saat			
Yok	21	1,5±0,62	
Var	37	1,47±0,59	0,895
7.Gün			
Yok	18	1,44±0,39	
Var	31	1,48±0,45	0,755
3.Ay			
Yok	7	1,37±0,6	
Var	18	1,64±0,65	0,342

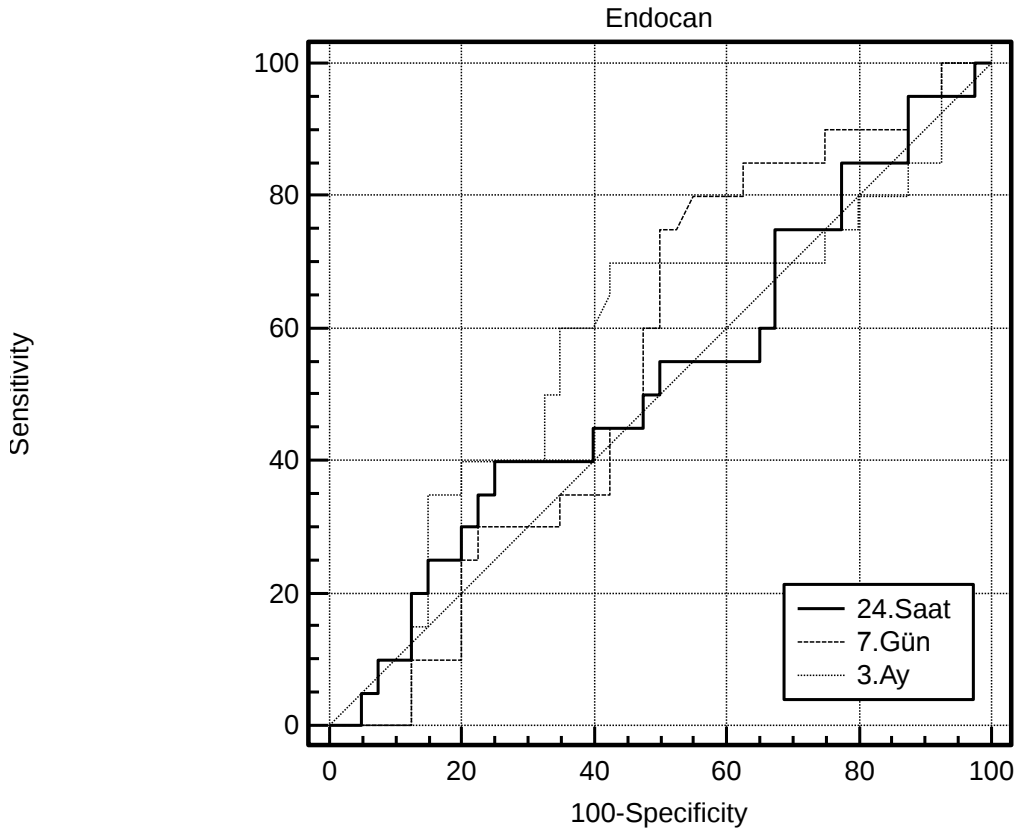
Bilinen DM' si olan ve olmayan grupta 24.saat, 7.gün ve 3.ay endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 13).

Tablo 13: DM varlığı ile endocan ilişkisinin değerlendirilmesi

DM		N	Endocan	
	Yok	34	1,55±0,71	
24 Saat	Var	24	1,39±0,38	0,337
	Yok	33	1,53±0,47	
7.Gün	Var	16	1,34±0,29	0,143
	Yok	13	1,47±0,57	
3.Ay	Var	12	1,67±0,72	0,443

SVO ayırıcı tanısında endocan değişkeninin yerini belirlemek için ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanmıştır. 24.saat endocan değerlerinin ROC eğrisi altında kalan alan 0,524 (0,391-0,654), 7.gün Endocan değerlerinin ROC eğrisi altında kalan alan 0,554 (0,420-0,683), 3.ay endocan değerlerinin ROC eğrisi altında kalan alan 0,572 (0,438-0,699) bulunmuştur (Şekil 2).

Şekil 2:Endocan düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi



24.saat endocan değışkeni için $\leq 1,42$ kestirim noktası için duyarlılık 62,07, özgüllük 57,50, pozitif kestirim değeri 67,9, negatif kestirim değeri 51,1, Likelihood Ratio (LR) (+) değeri 1,46 bulunmuştur.

7.gün endocan değışkeni için $\leq 1,57$ kestirim noktası için duyarlılık 73,47, özgüllük 50, pozitif kestirim değeri 64,3, negatif kestirim değeri 60,6, Likelihood Ratio (LR) (+) değeri 1,47 bulunmuştur.

3.ay endocan değışkeni için $\leq 1,39$ kestirim noktası için duyarlılık 60, özgüllük 57,50, pozitif kestirim değeri 46,9, negatif kestirim değeri 69,7, Likelihood Ratio (LR) (+) değeri 1,41 bulunmuştur (tablo 14).

Tablo 14: Endocan değeri lerinin kestirim noktasının değeri len dirilmesi

Endocan	Kestirim Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	LR (+)
24 Saat	$\leq 1,42$	62,07	57,50	67,9	51,1	1,46
7.Gün	$\leq 1,57$	73,47	50,00	64,3	60,6	1,47
3.Ay	$\leq 1,39$	60,00	57,50	46,9	69,7	1,41

TARTIŞMA

İskemik inmelerin en önemli nedenlerinden biri aterotrombotik olaylardır. Ateroskleroz; büyük ve orta çaplı arterleri tutan, endotelial disfonksiyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile giden, komplike bir süreçtir. Dolaşımda bulunan monositler damar duvarına göç ederek endotel hasarına yol açabilecek çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünün salınımını tetikler. Böylece inflamasyon kaskadı endotel hasarı sonucunda aktif hale gelir(55-58). Menon ve ark.(47) yaptıkları çalışmada aterosklerotik plaklarda endocanın yüksek ekspresyonunu göstermişlerdir.

Endocan böbrek ve akciğer endotel hücrelerinden üretilen ve serumda ölçülen dermatan sülfat ailesine mensup bir proteoglikandır(47). Deneysel kanıtlar endotel spesifik inflamatuvar hastalıklardaki endotel disfonksiyonu gelişiminde endocanın anahtar rol oynadığını göstermiştir(59). Bizde çalışmamızda ateroskleroz ve endotel hasarına bağlı bir hastalık olan iskemik inme ile endocan ilişkisini araştırmayı hedefledik.

İnflamasyon ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynar. İnflamatuvar hücreler, proteinler ve vasküler hücre yanıtları aterosklerozun başlangıç, aterosklerozun progresyonu, plak instabilitesi ve rüptürü gibi farklı basamaklarında temel rol oynar(60). Ateroskleroze neden olan vasküler inflamasyonun ilk basamağı adezyon kaskatıdır. Adezyon kaskadı, endotel hücresinin aktivasyonu, lökositlerin tutunma (tethering) ve yuvarlanması (rolling), lökositlerin aktivasyonu, endotel hücresine adezyonu ve sıkıca tutunması ile transmigasyonu aşamalarından oluşur. Lökositlerin endotele alımı ve birikimi Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) and Intracellular Cell Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) gibi adezyon molekülleri tarafından düzenlenir(61). Endocan ICAM-1/LFA-1 kompleksini etkiler ve inflamasyon alanındaki lökosit ekstravazasyonunu regüle eder(48). İn vitro çalışmalarda interlekin 1 beta ve tümör nekrozis faktör alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin, endocan messenger RNA regülasyonunu ve endotelden sürekli endocan salınımını indüklediği gösterilmiştir(62). Epidemiyolojik çalışmalar iskemik serebrovasküler olay için risk faktörü olan hipertansiyon ve farklı inflamatuvar markerlar arasındaki ilişkiyi göstermiştir(63). Yılmaz ve ark. (64) kronik böbrek yetmezliği olanlarda plazma endocan

konsantrasyonunun inflamasyon markerları olan hassas CRP (high-sensitive CRP) ve Pentraxin 3 ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve endocan düzeylerinin tüm mortalite nedenleri ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu gösterdiler. Ayrıca Lee ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada endocan salınımını nötralize eden antikorlar verilmesi ile sağkalım oranı artmıştır. Balta ve ark. (66) inflamatuvar bir hastalık olan Behçet Hastalığı'nda endocan düzeylerinin hassas CRP ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadılar. Tok ve ark. (67) karaciğer hastalıklarında endocan seviyesinin azaldığını gösterdiler. Önceki çalışmaların aksine kronik hepatitin inflamasyon aşamaları ile serum endocan düzeyi arasında negatif korelasyon saptadılar. Bizim çalışmamızda ise geniş kapsamlı CRP (wide-range CRP) değerleri ile endocan düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Literatüre bakıldığında endocan ile hassas CRP değerlerinin çalışıldığı görülmüştür. Ancak Shenhar-Tsarfaty ve ark.'nın(68) yaptıkları çalışmada; akut iskemik inme hastalarında, geniş kapsamlı CRP'nin hassas CRP'ye kıyasla akılcı bir alternatif olduğu ve daha düşük maliyeti nedeniyle tercih edilebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da geniş kapsamlı CRP çalışılmıştır. Aparci ve ark. (69) yaptıkları çalışmada endocan seviyesinin sigara, alkol, hiperkolesterolemi ve hipotiroidi gibi vasküler risk faktörlerinden etkilendiğini belirtmiştir. Bizim dışlama kriterlerimiz bu faktörleri içermediği için geniş kapsamlı CRP değerleri ile endocan düzeyi arasında ilişki saptanmamış olabilir.

Fibrinojenin akut faz reaktanı özelliği de olan hemostatik bir parametre olduğu bilinmektedir (70). Weksler ve ark.'nın(71) yaptığı çalışmada fibrinojen artışının karotis arter duvar kalınlaşması ile, faktör VII ve plazma fibrinojen düzeyi yüksekliğinin ise erken koroner arter hastalığıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda fibrinojen düzeyi yüksek olan hastalarda inme riskinin düşük olanlara kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır(72-74). Turaj ve ark.'nın(75) yaptığı çalışmada TOAST sınıflamasına göre geniş arter ateroskleroza olan hastaların fibrinojen değerleri yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 7.Gün Endocan değerleri ile Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,443$ $p=0,005$). Endocan ile fibrinojen değerleri arasında korelasyon saptanmış olup bir diğer akut faz reaktanı olan CRP ile saptanmamış olmasının hassas

CRP(high-sensitive CRP) yerine geniş kapsamlı CRP(wide-range CRP) kullanılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Endotelyal disfonksiyon ateroskleroz gelişiminde başlangıç lezyonunda rol oynar(76). Endocan vasküler endotelden salınan bir moleküldür(59) ve potansiyel bir endotel hücre belirteci olarak kabul edilir(48). Artan deneysel kanıtlar endocan ekspresyonunun kanser, sepsis, obezite veya inflamatuvar durumlarda arttığını ve farklı hastalıklardaki hastalığın sonucu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Endocan organ spesifik inflamasyon ve endotel bağımlı patolojik bozukluklara vasküler katkıda rol oynar(59). Balta ve ark.(50,51,66) endocanın endotel disfonksiyonu belirteci olabileceği gibi kansere ek olarak kardiyovasküler hastalıklara kadar uzanan endotel bağımlı patolojik bozukluklarda rol oynadığını öne sürmüştür.

Diyabetes Mellitus endotelyal hasarın bağımsız bir risk faktörüdür ve kötü glisemik kontrol, neden olduğu endotelyal disfonksiyon, artmış inflamatuvar aktivite ve albuminüri yoluyla ölüm riskini arttırabilir(77). Köse ve ark. 'nın(78) yaptığı çalışmada diyabetik akut koroner sendromlu hastalarda endocan seviyesinin nondiyabetik olanlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve diyabetik akut koroner sendromlu hastalarda damar hasarının daha şiddetli olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda diyabetik olan ve olmayan grupta endocan değerleri ile korelasyon saptanmamıştır. Arman ve ark.(79) HbA1c ve endocan seviyeleri arasında bağımsız bir ilişki eğilimi saptamışlardır. Çalışmamızda endocan seviyesi ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmezken($p>0,05$), 3.ay endocan değerleri ile insulin değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($p=0,048$). Yapılan çalışmalarda akut iskemik stroke gelişen hastalarda insülinle hiperglisemi kontrolünün iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(77). Endotel hasarını gösteren, aterosklerozla ilişkili endocan seviyesinin insülin seviyesiyle negatif korelasyonu bize endocanın kronik dönemde inme hastalığının bir belirteci olabileceğini düşündürmüştür.

Hipertansiyon iskemik inme için major risk faktörüdür(28). Endotelyal disfonksiyon ve inflamasyon hipertansiyon ile ilişkilidir(63,80). Endotelyal disfonksiyon hipertansiyonun çekirdeğini oluşturur(81,82,83). Endotel hasarı ve disfonksiyonunun oksidatif strese bağlı olduğu düşünülür(63). İnflamasyon hipertansiyon patofizyolojisinde ve

komplikasyonlarında önemli bir rol oynar(80). Epidemiyolojik çalışmalar hipertansiyon ve farklı inflamatuvar markerlar arasındaki ilişkiyi göstermiştir(63). Balta ve ark.(51) yeni tanı alan hipertansiyon hastalarında kontrol grubuyla kıyaslandığında endocan düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğunu saptamışlar. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiotensin reseptör blokeri, beta bloker gibi antihipertansif ilaçlar endocan düzeyini etkiler(51,63,80,84). Bizim çalışmamızda öncesinde bilinen hipertansiyonu olan ve olmayan grupta endocan değerleri ile ilişki saptanmamıştır. Biz bu duruma tansiyonu olan gruptaki hastaların kullandığı ilaçların neden olabileceğini düşündük.

Akut faz reaktanları iskemik inmeyi de içeren çeşitli hastalıklarda akut ve kronik inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynamaktadır (85,86). Balta ve ark.'nın(66) 33 Behçet hastasında yaptığı çalışmada bir akut faz reaktanı olan sedimentasyon ile serum endocan düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 3. ay Endocan değerleri ile Sedimentasyon değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Bu da endocanın kronik dönemde inme hastalığının bir belirteci olabileceği sorusunu akla getirmektedir.

Hiperkolesterolemi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. Endotelyal disfonksiyon, ateroskleroz gelişiminde başlangıç lezyonu olarak kabul edilir. Menon ve ark.(47) yaptıkları çalışmada aterosklerotik plaklarda endocanın yüksek ekspresyonunu göstermişlerdir. LDL bu olayın en büyük belirleyicisidir. . LDL parçacıkları endotel hücrelerince alınarak sürekli bir oksidasyona maruz kalırlar. Okside LDL NO sentazın aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonunun en önemli nedenini oluşturur. Ayrıca okside LDL serotoninin endotel bağımlı vazodilatasyonunu selektif olarak inhibe eder, trombosit agregasyonuna ve trombin oluşumuna neden olur(87). Bizim çalışmamızda ateroskleroz ve endotel hasarı ilişkisini destekler biçimde 7.Gün Endocan değerleri ile total kolesterol ve LDL değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmekle beraber ($r=0,329$ $p=0,021$; $r=0,317$ $p=0,032$), 24.Saat, 7. Gün ve 3. Ay Endocan değerleri ile 24.Saat, 7.Gün ve 3.Ay NIHSS ve Modifiye Rankin Skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$).

İnmede tedavi stratejilerinin seçimi, erken ve geç dönem prognoz hakkında fikir edinilmesi açısından iskemik inmelerin klinik alt gruplarına

ayrılması önemlidir. Bu nedenle etyolojik değerlendirme için TOAST, klinik değerlendirme için ise Bamford sınıflaması kullanılmaktadır (30). Literatürde iskemik svo hastalarında endocan seviyesi ile ilgili çalışmaya rastlanılmadığından bu sınıflamalarla endocan düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma da bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise TOAST ve Bamford sınıflaması grupları ile 24.Saat, 7.Gün ve 3.Ay Endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bu durum inme etyolojisi ve klinik değerlendirmenin endocan değerinden bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Başka sonuçlarla karşılaştırabilmek için daha fazla sayıda çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Literatürde serum endocan düzeyi ile inme arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak iskemik SVO gibi endotel hasarı ve inflamasyon zemininde gelişen hastalıklarla ilişkisi son dönemde popüler olan bu molekülün, inme hastalığı ve prognozuyla ilişkisini araştırmayı hedefledik. İskemik SVO ayırıcı tanısında Endocan için ROC analizi yapıldığında tanısal bir değeri olmadığını ortaya koymuştur. Kontrol ve çalışma gruplarının 24.Saat, 7.Gün ve 3.Ay Endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Endocan seviyesini etkileyen bazı hastalıklar ve faktörler literatürde mevcuttur. Aparci ve ark.(69) yaptıkları çalışmada endocan seviyesinin sigara, alkol, hiperkolesterolemi ve hipotiroidi gibi vasküler risk faktörlerinden etkilendiğini belirtmiştir. Ayrıca anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiotensin reseptör blokleri, beta bloker ve statin gibi ilaçlarda endocan düzeyini etkiler(51,63,80,84). Bizim çalışmamızda kontrol ve çalışma gruplarının endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemesinin sebebi olarak, kontrol grubunun endocan ortalamalarının yüksek olmasının neden olduğu düşünülmüştür. Kontrol grubu dışlama kriterlerinde literatür eşliğinde antihipertansif ve statin kullanan ve inme için risk faktörlerine sahip olan hastalar dışlanmıştır. Ancak dışlama kriterlerine dahil edilmeyen ve kullanılan diğer medikasyonların da endocan değerlerini etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Endocan seviyesini etkileyen literatürde belirtilmiş hastalıklar ve ilaçlar dışında bugün itibarıyla kanıtlanmamış faktörler de olabilir. Endocan seviyesini etkileyen başka ilaç ve hastalıkların da araştırılmasına ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Aparci ve ark.(69) yaptıkları çalışmada endocan seviyesinin sigara, alkol, hiperkolesterolemi ve hipotiroidi gibi vasküler risk faktörlerinden etkilendiğini belirtmiştir. Ayrıca anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiotensin reseptör blokleri, beta bloker ve statin gibi ilaçlarda endocan düzeyini etkiler(51,63,80,84). Yılmaz ve ark.(64) plazma endocan düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda vasküler risk faktörleri, glomerüler filtrasyon hızı ve antihipertansif ve antihiperlipidemik ilaç kullanımı dışlama kriteri olarak alınmamıştır. Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda endocan düzeylerinin düşük saptanmasının nedeni hasta grubunun uzun süreli ilaç kullanımı olabilir. Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayan hasta grupları arasında endocan seviyesi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu da bize göstermektedir ki endocan seviyesini etkileyen antihipertansifler dışında çok daha etkili ilaçlar olabilir.

Çalışmamızda hasta gruplarının 24. saat, 7. gün ve 3. ay endocan seviyeleri follow-up olarak karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık göstermediğinden, endocanın hastalığın akut ve kronik dönemlerini gösteren bir belirteç olmadığı düşünülmüştür.

SONUÇ

Endocan; endotele spesifik inflamatuvar hastalıklardaki endotel disfonksiyonu gelişiminde anahtar rol oynayan bir moleküldür. Biz akut ve kronik inmede prognozu belirlemede önemli bir rolü bulunmamakla birlikte, endocan seviyesini etkileyen bilinmeyen hastalıklar ve ilaçlar olabileceğini düşündük. İnmede dışlama kriterleri genişletilmiş, hasta sayısı daha fazla olan ve daha uzun takip süreli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



EKLER

EK 1: NIHHS Skalası

1A-BİLİNÇ DÜZEYİ:

0 = Uyanık, 1 = Uykuya eğilimli fakat minör uyaran ile uyandırılabilir, 2 = Stupor, tekrarlayıcı ya da ağırlı uyaran ile uyandırılabilir, 3 = Koma

1B-BİLİNÇ DÜZEYİ SORULAR: Hastaya hangi ayda olduğumuz ve yaşı sorulur

0 = Her ikisi de doğru, 1 = Biri doğru, 2 = Her ikisi de yanlış ya da yanıt veremiyor

1C-BİLİNÇ DÜZEYİ - EMİRLER: Hastadan gözlerini ve elini açıp kapaması istenir

0 = Her ikisine de uyuyor, 1 = Bir emre uyuyor, 2 = Her ikisi de yanlış ya da yanıt veremiyor

2-BAKIŞ:

0 = Normal, 1 = Kısmi bakış parezisi, zorlu deviasyon yok , 2 = Zorlu deviasyon/ total bakış paralizisi

3-GÖRME ALANI:

0 = Görme kaybı yok, 1 = Parsiyel hemianopia, 2 = Komplet hemianopia, 3 = Bilateral hemianopi

4-FASİAL PAREZİ:

0= Yok, 1= Hafif paralizisi, NLS silik, asimetrik gülümseme, 2 = Alt yüzde parsiyel paralizisi (tam veya tama yakın), 3 = Yüzün üst ve altında tek tam paralizisi veya çift taraflı veya koma

5- MOTOR KOL: Kollar 10 saniye boyunca otururken 90 derece, yatarken 45 derecede kaldırarak tutulur

0 = Dönme yok, 1 = Tutuyor ama tam değil, 2 = Yerçekimine direnemiyor, 3 = Minimal hareket var, 4 = Hiç bir hareket yok

6- MOTOR BACAK: Hasta bacağını yatarken 30 derecede 5 saniye kaldırır

0 = Dönme yok, 1 = Tutuyor ama tam değil, 2 = Yerçekimine direnemiyor, 3 = Minimal hareket var, 4 = Hiçbir hareket yok

7-EKSTREMİTE ATAKSİSİ:

0 = Yok, 1 = Bir ekstremitede var, 2 = İki ekstremitede var

8-DUYUSAL: İğne ile test et; sadece hemisensoriel kayıp skorlanır, çok belirgin defisit varsa skorla

0= Normal, 1= Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu 2= Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik

9-DİL:

0= Normal, 1= Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var), 2= Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok), 3= Sozel ifade ve anlama yok veya komada

10-DİZARTRİ:

0= Yok, 1= Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor, 2= Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm

11-NEGLECT:

0= Yok, değerlendirilemedi (gorme kaybı varsa duysal sondürme olmamalı), 1= Tek modalitede sondürme, 2= Birden fazla modalitede ihmal

EK 2: Modifiye Rankin Skalası (mRS)

- 1) Belirli bir sakatlık yok (Günlük yaşamın tüm olağan işlerini yapabiliyor)
- 2) İlimli sakatlık (Bazı aktiviteleri yapamamak fakat yardımsız kendi işlerini yürütebilmek)
- 3) Orta derecede sakatlık (Bazı yardımlara ihtiyaç duymak yardımsız yürüyebilmek)
- 4) Orta derecede ağır sakatlık (Yürüyemez, gereksinimleri beceremez)
- 5) Ağır sakatlık (Yatağa bağımlı)
- 6) Ölüm

KAYNAKLAR

- 1) Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, İnme Epidemiyolojisi ve Risk faktörleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. 1993;p. 9–10.
- 2) World Health Organization. A clinical and research classification. In: Cerebrovascular disorders. Geneva; WHO Offset Publications 1978; no:43.
- 3) Floel A, Warnecke T, Duning T, Lating Y, Uhlenbrock J, Schneider A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in stroke patients with concomitant vascular disease—a randomized controlled trial. PloSone. 2011;6(5):e19767.
- 4) Malmgren R, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. Lancet 1987; 2:1196-1201.
- 5) Taraka H, Date HM et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japanese provincial city preliminary report on risk factors for cerebral infarction. Stroke 1985;16:773-780.
- 6) Bonitta R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992; 339:342-344
- 7) Nencini P, et al. Incidence of Stroke in young adults in florence, Italy Stroke 1988; 19:977 – 981.
- 8) Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. The Lancet Neurology. 2007;6(2):182–187.
- 9) Organization WH, et al. Revised global burden of disease (GBD) 2002 estimates. Estimates by WHO Region and Sub-region Disability adjusted life years (DALY). 2005.
- 10) Shinkowa A, Veda K, Hasua Y. seasonal varitaion in stroke incidence in Hisayama, Japan Stroke 1988; 21:1262 – 1267.
- 11) Ashok P, Radhakrishnan K, et al. Incidance and pattern of cerebrovascular disease in benghazi, Libya J Neurology, Neurosurgery psychiatry 1986;49: 519 - 523.

- 12) Bogousslavsky J, Melle VG, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988 Sep;19(9):1083-92.
- 13) Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M. The Stroke Registry. A Hospital Based Study in The Aegian Region. İzmir , Turkey. Analysis of 2000 Patients. *Cerebrovascular Dis.* 1998; 8 : 278 – 288.
- 14)Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör).Serebrovasküler Hastalıklar. 2. baskı. İstanbul: Günes Kitabevi; 2005: p.57-72.
- 15) Bahar SZ, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;p. 45–53.
- 16) Kırış T. Sinir Sistemi Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2004;p. 183.
- 17) Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet.* 1991;337(8756):1521–1526.
- 18) Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke.* 1996;27(9):1553–1557.
- 19) Gilroy J. Basic neurology. McGraw-Hill Professional Publishing; 2000.
- 20)Szaflarski J, Burtrum D, Silverstein FS. Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats. *Stroke.* 1995;26(6):1093–1100.
- 21) Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory Mediators and Stroke; New Opportunities for Novel Therapeutics. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 1999;19(8):819–834.
- 22) Adams RD, Victor M, Ropper AH, Daroff RB. Principles of neurology. Cognitive and Behavioral Neurology. 1997;10(3):220.

- 23) Özdemir Y, Bolay H, Dalkara T. Akut İskemik İnmenin Patofizyolojisi Ed. Kumral E Akut iskemik inme PP. 2001;p. 56–68.
- 24) Chen J, Nakayama T, Jin K et al. Induction of caspase-3-like protease may mediate delayed neuronal death in the hippocampus after transient cerebral ischemia. Jneuroscience 1998; 18: 4914-4928.
- 25) Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar. 2. baskı.İstanbul: Günes Kitabevi; 2005: p.39-56.
- 26) Ropper AH, Brown HR. Cerebrovascular Diseases. In: Foltin F, Nogueira I, Edmonson GK et al (Eds). Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. USA: Mc Graw Hill Co; 2005: p.821-924.
- 27) Gilroy J (çeviri: Tok MY). Serebrovasküler Hastalıklar. Karabudak R (Ed).Temel Nöroloji. 3.baskı. Ankara: Günes Kitabevi; p.225-277.
- 28) Midi I. İnme risk faktörleri. Klinik Gelişim 10.1 (2010): 1-14.
- 29)Arsava EM, İnmede sınıflandırması. Emre M (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar. 1. baskı. İstanbul: Günes Kitabevi; 2013: p.692-695.
- 30) Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D, et al. The TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke. 1993;24(1):35–41.
- 31) Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slattery J, Sandercock P. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. Stroke. 1993;24(12):1801–1804.
- 32) Balkan S. Serebro Vasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi yayınları 2005.
- 33) Barnett HJ. Medical complications of stroke. Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management Third Edition. Churchill Livingstone. 1998;p. 1121–2.
- 34) Kalra L, Yu G, Wilson K, Roots P. Medical complications during stroke rehabilitation. Stroke. 1995;26(6):990–994.

- 35) Orgogozo JM, Dartigues JF. Methodology of clinical trials in acute cerebral ischemia. *Cerebrovascular Disease* 1991;1: 100-111.
- 36) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 335: 1581-1587.
- 37) Friedman HS, Koroshetz W, Qureshi N, et al. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334:1405.
- 38) Wade DT. Measurement in Neurological Rehabilitation. Handicap and Quality of Life. Oxford University. 1992; 89- 96.
- 39) Wilson JL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke use of a structured interview to assign grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33(9):2243–2246.
- 40) Bradley WG. Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management. vol. 1. Taylor & Francis; 2004.
- 41) Davis SM, Rosen DM, Donnan GA. Acute stroke management around the world. *Acute Stroke Treatment*, Martin Dunitz, London. 1997;p. 1–14.
- 42) Dennis MS, Burn J, Sandercock P, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993;24(6):796–800.
- 43) Aboderin I, Venables G. for the Pan European consensus meeting on stroke management: Stroke management in Europe. *J Intern Med*. 1996;240(4):173–180.
- 44) Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Rastenyte D, Sarti C, Wilhelmsen L, et al. Stroke trends in the WHO MONICA project. *Stroke*. 1997;28(3):500–506.
- 45) Asplund K, Wester P. Stroke management around the world Sweeden. *Cerebrovascular Diseases*. 1994;4(6):432–434.

- 46) Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke*. 1995;26(3):392–398.
- 47) Menon P, Kocher ON, Aird WC. Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), a novel secreted proteoglycan stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Circulation*. 2011;124(21):A15455.
- 48) Bechard D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/ CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule- 1. *J Immunol*. 2001;167(6):3099-3106.
- 49) Balta S, Demirkol S, Celik T, et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil–lymphocyte ratio. *Angiology*. 2013; 64(8):627-632.
- 50) Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol*. 2013;169(5): 1066-1070.
- 51) Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan—a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology*. 2014;65(9):773-777.
- 52) Andreoli TE, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Barnett P, Braunstein GD. Diabetes Mellitus. Ed: Andreoli TE. *Cecil Essentials of Medicine*. 2001;p. 583–98.
- 53) Andreoli TE, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Awtry EH, Loscalzo J. Hypertension and vascular diseases. Ed: Andreoli TE. *Cecil Essentials of Medicine*. 2001;p. 145–63.
- 54) Love BB, Biller J, Jones MP, Adams HP, Bruno A. Cigarette smoking: a risk factor for cerebral infarction in young adults. *Archives of neurology*. 1990;47(6):693–698.
- 55) Wolfe CDA. The impact of stroke. *Br Med Bull*, 2000; 56: 275-286.

- 56) Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*, 1999; 54: 541-553.
- 57) Hankey GJ. Stroke: How large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999; 56: 748-754.
- 58) Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109: 15-19.
- 59) Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, et al. (2000) Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res* 37:417–425.
- 60) Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol*. 2009;53(3):317-333.
- 61) Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 678–689.
- 62) Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. (1996) ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 271:20458–20464.
- 63) Karaman M, Balta S, Ay SA, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2013; 35(7):516-522.
- 64) Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(6):1213-1220.
- 65) Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *J Cell Physiol*. 2014; 229(5):620-630.

- 66) Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):291-296.
- 67) Tok D, Ekiz F, Basar O, Coban S, Ozturk G. Serum endocan levels in patients with chronic liver disease. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(7):1802-1807.
- 68) Shenhar-Tsarfaty S, Ben Assayag E, Bova I et al . Wide-range C-reactive protein efficacy in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 29–32.
- 69) Aparci M, Isilak Z, Uz O, Yalcin M, Kucuk U. Endocan and Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2015;66(5):488-489.
- 70) Lindgren A, Lindoff C, Noorving B et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 1996; 1066 – 71.
- 71) Weksler B.B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology* 1995; 8: 38 – 44.
- 72) Eidelman RS, Hennekens CH. Fibrinogen: a predictor of stroke and marker of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2003; 24(6): 499–500. PMID: 12643881
- 73) Siegerink B, Rosendaal FR, Algra A. Genetic variation in fibrinogen; its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(3): 385–390. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03266.x PMID: 19143925
- 74) Chuang SY, Bai CH, Chen WH, Lien LM, Pan WH. Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a Taiwanese population: CVDFACTS study. *Stroke*. 2009; 40(5): 1578–1584. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540492 PMID: 19286580
- 75) Turaj W, Słowik A, Pułyk R, Adamski M, Szczudlik A. Comparison of plasma concentrations of fibrinogen in patients with ischemic stroke due to large vessel disease and small vessel disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2006; 40(4): 297–301. PMID: 16967351

- 76) Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(1):19-30.
- 77) Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002;51(4):1157-1165.
- 78) Kose M, Emet S, Akpinar TS, et al. Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study. *Angiology*. 2014; doi: 10.1177/0003319714548870.
- 79) Arman Y, Akpinar TS, et al. Effect of glycemic regulation on endocan levels in patients with diabetes: a preliminary study. *Angiology*. 2015;pii:0003319715585664. Epub ahead of print.
- 80) Unlu M, Karaman M, Ay SA, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vascular microinflammation in newly diagnosed hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(6):418-423.
- 81) Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Serrano AM, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Escalante-Acosta BA: Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type- 2 diabetic patients. *Clin Exp Hypertens* 2010;32:308-310.
- 82) Drenjančević-Perić I, Jelaković B, Lombard JH, Kunert MP, Kibel A, Gros M: High-salt diet and hypertension: focus on the Renin-Angiotensin system. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:1-11.
- 83) Drenjancevic-Peric I, Frisbee JC, Lombard JH: Skeletal muscle arteriolar reactivity in SS BN13 consomic rats and Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2003;41:1012-1015.
- 84) Ozturk C, Balta S, Balta I, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid-intima media thickness in patients with behcet disease without cardiovascular involvement. *Angiology*. 2015;66(3): 291-296.

85) Tamam Y, Iltumur K, Apak I. Assessment of acute phase proteins in acute ischemic stroke. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 91-8.

86) Palasik W, Fiszler U, Lechowicz W, Czartoryska B, Krzesiewicz M, Lugowska A. Assessment of relations between clinical outcome of ischemic stroke and activity of inflammatory processes in the acute phase based on examination of selected parameters. *Eur Neurol* 2005; 53: 188-93.

87) Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. (uzmanlık tezi). İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.



