

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**İSKEMİK VE HEMORAJİK SEREBROVASKÜLER
HASTALARDA İRİSİN, OREXİN, ADİPONEKTİN VE LEPTİN
DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF SÜREÇLER İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI.**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nalan Cavlak ADSIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER**

ELAZIĞ

2016

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yr. Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr.Mehtap GÜRGER

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık eğitimim süresince, gerekse tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER'e; Çok değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a ve diğer hocalarıma İhtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm acil tıp araştırma görevlisi arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri, acil tıp teknisyenleri ve diğer tüm acil servis personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren ve bu zorlu süreçte hiçbir zaman desteğini, yardımlarını ve sevgisini eksik etmeyen eşime ve hayatımızın anlamı olan çocuklarıma sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.



ÖZET

Serebrovasküler hastalık (SVH) tanısında ve prognoz tayininde görüntüleme yöntemlerinin yanısıra her geçen gün yenisi eklenen biyokimyasal belirteçlerinde klinik önemi artmaktadır. Çalışmamızda, serebrovasküler hastalarda irisin, adiponektin, leptin, orexin, total oksidan status (TOS) ve total antioksidan status (TAS) düzeylerinin oksidatif süreçler ve Glasgow Koma Skalası (GKS), The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Modifiye rankin ölçeği (MRÖ) arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 60 iskemik, 60 hemorajik SVH olan hastalar ve 60 inme öyküsü olmayan gönüllü kontrol grubundan oluşan 180 kişi dahil edildi.

Çalışmamızda, serum irisin (kontrol grubu: $4,11 \pm 0,86$ µg/ml, iskemik SVH: $3,62 \pm 1,06$ µg/ml ($P<0.05$), hemorajik SVH: $3,61 \pm 0,98$ µg/ml ($P<0.05$)), orexin (kontrol grubu: $353,62 \pm 70,94$ ng/L, iskemik SVH: $311,90 \pm 68,18$ ng/L, ($P<0.05$), hemorajik SVH'da: $304,23 \pm 62,13$ ng/L ($P<0.05$)) ve adiponektin (kontrol grubu: $22,84 \pm 4,89$ mg/L, iskemik SVH: $17,26 \pm 3,98$ mg/L ($P<0.05$), hemorajik SVH'da: $18,62 \pm 3,43$ mg/L ($P<0.05$)) düzeyleri SVH' lı grupla kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Serum leptin (Kontrol grubu: 16.03 ± 7.67 ng/ml, iskemik SVH: 23.34 ± 8.20 ng/ml ($P<0.05$) ve hemorajik SVH'da: 22.57 ± 9.84 ng/ml ($P<0.05$)), TAS (Kontrol grubu: $1,20 \pm 0,19$, iskemik SVH: $1,30 \pm 0,15$ ($P<0.05$), hemorajik SVH: $1,29 \pm 0,15$ ($P<0.05$)) ve TOS (kontrol grubu: $3,79 \pm 0,54$, iskemik SVH: $4,11 \pm 0,44$ ($P<0.05$), hemorajik SVH: $4,07 \pm 0,66$ ($P<0.05$)) düzeyleri SVH' lı grupla kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. İskemik ve hemorajik SVH grupları arasında serum irisin, orexin, adiponektin, leptin, TAS ve TOS düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). GKS, NIHSS ve MRÖ ile irisin, orexin, adiponektin, leptin, TAS ve TOS arasında bir korelasyon olmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak irisi, orexin, adiponektinin ölçülen serum değerlerinin iskemik ve hemorajik SVH' da kontrol grubuna göre düşük olması ve leptin, TOS ve TAS serum düzeylerinin iskemik ve hemorajik SVH' da kontrol grubuna göre yüksek olması, bu biyomarkerlerin SVH tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Serebrovasküler hastalık, irisin, orexin, adiponektin, leptin, TAS, TOS, oksidatif süreçler

ABSTRACT

INVESTIGATION OF IRISIN, OREXIN, ADIPONECTIN AND LEPTIN LEVELS WITH OXIDATIVE PROCESSES IN ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC SEREBROVASCULAR DISEASES

The clinical importance of imaging methods, as well as biochemical indicators in diagnosis and indication of prognosis of Cerebrovascular diseases (CVD) increase continuously.

In the present study, the aim of this study was the investigate the relationship of irisin, adiponectin, leptin and orexin levels to oxidative processes in cerebrovascular diseases and the relations between Glasgow coma scala (GCS), The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Modifiye rankin scala (MRS). In the present study, the aim of this study was to investigate the relationship of iris, adiponectin, leptin and orexin levels to oxidative processes in cerebrovascular diseases. 60 ischemic and 60 hemorrhagic CVD patients and a control group of 60 healthy volunteers, a total of 180 individuals were included in the study.

In our study, serum iris (control group: $4,11 \pm 0,86 \mu\text{g} / \text{ml}$, ischemic CVD: $3,62 \pm 1,06 \mu\text{g} / \text{ml}$ $p < 0,05$), hemorrhagic CVD: $3,61 \pm 0,98 \mu\text{g} / \text{ml}$ $P < 0,05$), orexin (Control group: $353,62 \pm 70,94 \text{ ng} / \text{L}$, ischemic CVD $311,90 \pm 68,18 \text{ ng} / \text{L}$ $(P < 0,05)$, hemorrhagic CVD: $304,23 \pm 62,13 \text{ ng} / \text{L}$ $(P < 0,05)$) and adiponectin (control grubu: $22,84 \pm 4,89 \text{ mg/L}$, ischemic CVD: $17,26 \pm 3,98 \text{ mg/L}$ $(P < 0,05)$, hemorrhagic CVD: $18,62 \pm 3,43 \text{ mg/L}$ $(P < 0,05)$) levels were significantly lower in the CVD group than in the control group. Serum leptin (control group: $16,03 \pm 7,67 \text{ ng} / \text{ml}$, ischemic SVH: $23,34 \pm 8,20 \text{ ng} / \text{ml}$ $(P < 0,05)$, Hemorrhagic SVH: $22,57 \pm 9,84 \text{ ng} / \text{ml}$ $(P < 0,05)$), TAS (Control group: $1,20 \pm 0,19 \mu\text{mol Trolox equivalent} / \text{L}$, Ischemic CVD: $1,30 \pm 0,15$ $(P < 0,05)$, hemorrhagic CVD: $29 \pm 0,15$ $(P < 0,05)$) and TOS (control group: $3,79 \pm 0,54 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent} / \text{L}$, ischemic CVD: $4,11 \pm 0,44$ $(P < 0,05)$ and hemorrhagic CVD: $07 \pm 0,66$ $(P < 0,05)$) levels were significantly higher in the CVD group than in the control group. Serum iris, orexin, adiponectin, leptin, TAS and TOS levels were not significantly different between the ischemic and hemorrhagic CVD groups ($p > 0,05$). There was no correlation between GCS, NIHSS and MRQ and iris, orexin, adiponectin, leptin, TAS and TOS.

In conclusion, the serum levels of iris, orexin, and adinopectin were lower in ischemic and hemorrhagic CVD compared to the control group, and the serum levels of leptin, TOS and TAS were higher in ischemic and hemorrhagic CVD than control group suggesting that these biomarkers could be used for CVD.

Keywords: Cerebrovascular disease, irisin, orexin, adiponectin, leptin, tas, tos oxidative processes



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Serebrovasküler Hastalıklar	3
1.1.1.1. Tanım	3
1.1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi	5
1.1.1.4. İnme Risk faktörleri	8
1.1.1.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	9
1.1.1.4.1.1. Yaş	9
1.1.1.4.1.2. Cins	9
1.1.1.4.1.3. Irk	9
1.1.1.4.1.4. Genetik faktörler	9
1.1.1.4.2. Değiştirilebilen risk faktörleri	10
1.1.1.4.2.1. Hipertansiyon	10
1.1.1.4.2.2. Sigara	10
1.1.1.4.2.3. Diyabetes mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı	10
1.1.1.4.2.4. Kardiyovasküler hastalıklar	11
1.1.1.4.2.5. Asemptomatik karotid stenozu	11
1.1.1.4.2.6. Atrial fibrilasyon	11
1.1.1.4.2.7. Orak hücreli anemi	12
1.1.1.4.2.8. Dislipidemi	12
1.1.1.4.2.9. Obezite ve vücut yağ dağılımı	12

1.1.1.4.2.10. Diyet ve beslenme	13
1.1.1.4.2.11. Fiziksel inaktivite	13
1.1.1.4.2.12. Postmenapozal hormon tedavisi	13
1.1.1.4.3. Kesinleşmemiş faktörler	13
1.1.1.4.3.1. Metabolik Sendrom	13
1.1.1.4.3.2. Alkol kullanımı	14
1.1.1.4.3.3. Hiperhomosistinemi	14
1.1.1.4.3.4. İlaç kullanımı ve bağımlılık	14
1.1.1.4.3.5. Hiperkoagülabilité	14
1.1.1.4.3.6. Oral kontraseptif kullanımı	14
1.1.1.4.3.7. İnflamasyon	15
1.1.1.4.3.8. İnfeksiyon	15
1.1.1.4.3.9. Migren	15
1.1.1.4.3.10. Yüksek lipoprotein a (Lpa)	15
1.1.1.4.3.11. Uykuda solunum bozuklukları	15
1.1.1.5. İnmede Etiyoloji Ve Sınıflandırma	15
1.1.1.6. İnmede Tanı Yöntemleri	19
1.1.1.7. İnme Tedavisi	22
1.2. İrisin	23
1.2.1. İrisinin Yapısı, İzolasyonu ve İsimlendirilmesi	23
1.2.3. İrisinin Santral Nöron Sistemdeki Potansiyel Roller	26
1.3. Oreksin	27
1.1.4. Adiponektin	30
1.1.4.1. Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki Mekanizması	31
1.1.5. Leptin	33
1.1.6. TAS (Total Antioksidant Status), TOS (Total Oksidant Status)	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
2.1. İstatistiksel Analiz	38
3. BULGULAR	40
4. TARTIŞMA	46
5. KAYNAKLAR	60
6. ÖZGEÇMİŞ	87

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Nonvalvüler AF’ da risk stratifikasyonu ve tedavi tavsiyeleri	12
Tablo 2.	Glasgow Koma Skoru	20
Tablo 3.	Modifiye Rankin Ölçeği	20
Tablo 4.	NIHSS	21
Tablo 5.	Gruplara ait demografik özellikler	40
Tablo 6.	Gruplara göre ek hastalık dağılımı	41
Tablo 7.	Semptomların gruplara göre yüzde dağılımı	41
Tablo 8.	Kontrol grubu, iskemik ve hemorajik svh’ lı hastalarının irisin, orexin adiponektin, leptin, TAS ve TOS serum ve p değerleri.	41
Tablo 9.	Kontrol grubu ile gruplar arası ROC Analizi	43
Tablo 10.	Kontrol grubu ile iskemik SVH arası ROC Analizi	43
Tablo 11.	Hemorajik SVH ile kontrol grubu arası ROC Analizi	44
Tablo 12.	GKS, NIHHS ve MRÖ ile Markerlar arasında korelasyon testi	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri	6
Şekil 2.	Beyinin alt yüzünün arterleri ve Willis halkası	7
Şekil 3.	Serebral venöz yapılar	7
Şekil 4.	Serebral damarda yırtılma sonucu kanın, beyinin her yanını sarması	16
Şekil 5.	Küçük arterler yırtılması ve yırtılmasıyla beraber kan beyin dokusuna yayılması	17
Şekil 6.	İskemik inme; beyin arter damarlarının tıkanması	18
Şekil 7.	Oksijensiz ve besinsiz kalması	18
Şekil 8.	FNDC5 protein yapısının şematik gösterimi (üstte) ve proteolitik parçalanma ile irisinin oluşumu (altta).	23
Şekil 9.	Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri	25
Şekil 10.	Preprooreksinin (PPO) proteolitik yıkımı	27
Şekil 11.	Oreksin reseptörlerinin Merkezi Sinir Sistemindeki dağılımı	28
Şekil 12.	Adiponektinin yapısı ve izoformları.	31
Şekil 13.	Adiponektin ve etki mekanizması	32
Şekil 14.	Kontrol grubu ile gruplar arası ROC grafiği	42
Şekil 15.	Kontrol grubu ile İskemik SVH arası ROC grafiği	43
Şekil 16.	Hemorajik SVH ile Kontrol grubu arası ROC grafiği	44

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devleti
ACC	: The Association of Corporate Counsel
AF	: Atrial Fibrilasyon
AgRP	: Agouti-Related Peptide
AHA	: American Heart Association
AMP	: Adenozin Monofosfat
AMPK	: Adenozin monofosfat kinaz
AN	: Arkuat nükleus
ASA	: Anterior Serebral Arter
AVM	: Arterio Venöz Malformasyon
BAT	: Kahverengi yağ dokusu
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
CART	: Cocaine-Amphetamine Regulated Transcript
DM	: Diabetes Mellitus
DMA	: Düşük moleküler ağırlıklı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektro Kardio Grafi
ELİSA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FNDC5	: Fibronectin III Domain Containing Protein 5
FÜTF	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
GİA	: Geçici İskemik Atak
GKS	: Glaskow Koma Skoru
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
INR	: International Normalised Ratio
İSK	: İntraserebral Kanama
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LP	: Lumbal Ponksiyon
Lpa	: Yüksek Lipoprotein a
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSR	: Makrofaj çöpçü reseptörü

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NF-kB	: Nükleer transkripsiyonel faktör kappa B
NINDS	: National Institute of Neurologic Disorders and Stroke
NTS	: Nükleus Traktus Solitaryus
OMA	: Orta moleküler ağırlıklı
OX1	: Oreksin1
OX2	: Oreksin 2
PGC1 alfa	: PPAR gama co-aktivatör 1 alfa
POMC	: Pro-opiomelanokortin
PPARα	: Peroksizom proliferatör- aktive reseptör
PVN	: Paraventriküler nükleus
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SAK	: Subaraknoid kanama
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TAS	: Total Antioksidant Status
TOS	: Total Oksidant Status
UCP1	: Uncoupling protein 1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WAT	: Beyaz yağ dokusu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YMA	: Yüksek moleküler ağırlıklı
α-MSH	: α -melanosit stimulan hormon

1. GİRİŞ

Akut inme halen tüm dünyada ve ülkemizde ilk sıralarda yer alan ölüm nedenlerinden biridir. Hastalığın ölümcül seyretmesi ve sağ kalanlara uzun süreli bakım gerekmesi ekonomik açıdan da ülkeye büyük yük getirmektedir. Akut inme geçiren hastalarda erken dönemde görülen komplikasyonların kısa zamanda belirlenmesi ve erken tedavi önem taşımaktadır. Ayrıca hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilecek önceden mevcut risk faktörlerini belirlemek de bu hastalara yaklaşım ve uygulanabilecek koruyucu önlemler açısından önem taşımaktadır.

Vücutta pek çok farklı odaktan salgılanmakta olan peptidler fizyolojik mekanizmalar içerisinde anahtar rollere sahiptirler. Doğal olarak hastalıkların patofizyolojisinde de önemli bir yer tutmaktadırlar. Santral sinir sisteminin vasküler ve oksidatif hadiselerinde bir miyokin olan İrisinin, birer adipokin olan Leptin ve Adiponektinin, ayrıca santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir nöropeptid olan Oreksi'nin düzeylerinin ve süreç dahilindeki etkilerinin, serebrovasküler hastalıklardaki yeri önem arz etmektedir. Bu mediyatörlerin hemorajik ve iskemik süreçlere ve süreç dahilinde enerji dengesinin düzenlenmesine nasıl dahil oldukları aydınlatılması gereken bir husustur. İlgili mediyatörlerin SSS'nin iskemik ve hemorajik hadiselerindeki yerinin tesbitinin, gelecekte geliştirilebilecek yeni tedavi protokollerine de etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

İrisin aynı zamanda Fibronectin III Domain Containing Protein 5 (FNDC5) olarak da bilinir, 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş, peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör γ (PPAR γ) ko-aktivatör 1α (PGC- 1α)'nın aktivasyonuna tepki olarak salgılanan bir myokindir. İrisin ısı (termogenez) oluşturmak için kalori yakarken “beyaz yağ dokusu (WAT)’nun kahverengi yağ dokusu (BAT)’na” dönüşümünü kolaylaştırdığı bildirilmektedir.

Yeni keşfedilen bir myokin olan irisinin, serebrovasküler hastalıklarda düzeyini ölçerek bu hastalığa patofizyolojik süreç üzerine olan etkisini araştırmak, varsa iskemik ve hemorajik inme ile olan ilişkisini saptamak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Oreksinlerin uyku/uyanıklık döngüsü, analjezi, otonom sinir sistemi uyarılması, besin ve sıvı alımı, enerji metabolizması ve bazı hormonların düzenlenmesinde etkilidirler. Oreksinler prepro-oreksin adı verilen öncül bir prekürsör peptidten köken

alan hipotalamik peptidlerdir. Bir nörotransmitter ve/veya nöromodulator olarak oreksinler, besin alımının düzenlenmesi, enerji homeostazisi, uyku-uyanıklık döngüsü, nosisepsiyon, hafıza ve ödüllendirmenin kontrolü, reproduktif kontrol, adrenal fonksiyonlar, susama ve sıvı dengesi, solunumun kontrolü merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemlerin düzenlenmesinde önemli role sahiptirler.

Son zamanlarda yapılan klinik ve hayvan deneylerinde, bazı nörodejeneratif hastaların omurilik sıvısında oreksin düzeyi azaldığı ve oreksinin ve merkezi sinir sistemi bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, orexin düzeyinin iskemik ve hemorajik inme olaylarının patogeneğinde rolünü araştırmayı amaçladık. Adiponektin, adipoz doku tarafından üretilen kollajen benzeri bir plazma proteindir. Adiponektin, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı erken dönem aterosklerozda koruyucu olup, insülin duyarlı dokular üzerinden glikoz ve lipid metabolizmasını düzenler. Adiponektin plazmadan glikozun, serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar.

Serebrovasküler hastalıklarda aterosklerozun bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve Adiponektin anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkisinin olması nedeniyle, serebrovasküler hastalarda Adiponektin düzeyinin ölçülerek bu hastalığa olan etkisini araştırmak, varsa iskemik ve/veya hemorajik inme ile olan ilişkisini araştırmayı planladık.

Leptin 167 amino asit içeren, 16 kDa molekül ağırlığında yağ hücresi ve birçok dokudan salgılandığı saptanan, plazmada belirli bir kan düzeyi oluşturan, kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan endojen polipeptid bir hormondur. Kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alımını azaltıp, enerji harcamasını arttırarak etkisini gösterir. Leptin, yapısal olarak sitokinlere olan benzerlikleri nedeniyle, sitokin sınıfında da yer alabilmektedir. Leptin eksikliği veya leptine direnç durumları; insanlarda obezite, diyabet, infertilite ve inme ile sonuçlanmaktadır.

Serebrovasküler hastalıklarda aterosklerozun bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve leptinin proaterojenik etkisinin olması nedeniyle, serebrovasküler hastalarda leptin düzeyinin ölçülerek bu hastalığa olan etkisini araştırmak, varsa iskemik ve/veya hemorajik inme ile olan ilişkisini saptamak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini total antioksidan status (TAS), oksidanların toplam etkisini ise total oksidan status (TOS) yansıtır. Vücudun antioksidan/oksidan durumu antioksidan enzimlerin aktivitesi ve antioksidan/oksidan moleküllerinin konsantrasyonu ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilebilmekle beraber, genel antioksidan/oksidan durumu TAS ve TOS ölçümü ile daha kolay değerlendirilebilmektedir.

Çalışmamızda ayrıca biyokimyasal parametreler ile GKS, NIHSS ve MRÖ gibi prognostik skorlar arasındaki ilişkiyi araştırıldı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Serebrovasküler Hastalıklar

1.1.1.1. Tanım

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

Serebrovasküler hastalık (SVH) terimi; beyninin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemik veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyini besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (2). Dünya Sağlık Örgütü inmeyi (WHO): ‘‘Hızlı gelişen ve 24 saat veya daha uzun süren ya da ölümle sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı bulgular’’ olarak tanımlamaktadır (3). National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS), inmeyi beyne giden kan akımının herhangi bir yolla engellenmesine bağlı olarak gelişen beyin fonksiyonlarındaki ani bozukluk olarak tanımlar (4).

1.1.1.2. Epidemiyoloji

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

Ülkemizde Ege inme veri tabanında iskemik inme, tüm inmelerin %77' sini oluşturmaktadır. Bunun da %37' sini ateroskleroza bağlı inmeler oluşturmaktadır. Ege inme taban verisine göre iskemik inmelerde 40 yaş altı ve 75 yaş üstü hariç tüm yaş gruplarında erkeklerde daha belirgin inme sıklığı görülmektedir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik inmeler tüm inmelerin %80-90 nını oluşturmaktadır (6).

Tüm inmeler içerisinde beyin infarktı %75-85, intraserebral kanama (İSK) %7-15 ve subaraknoid kanama (SAK) ise % 2-8 oranında görülür. Dünya genelinde inme, tüm sağlık harcamalarının %2-4'ünü, gelişmiş ülkelerde ise %4'ünden fazlasını tüketmektedir (7). İnme aynı zamanda erişkinlerde epilepsinin en yaygın ve demansın ikinci en sık sebebi iken depresyonun da yaygın bir nedenidir (8).

Öldürücülüğünün yanı sıra oluşturduğu sakatlıklar; kişi, aile ve toplum üzerinde psikososyal problemlere yol açmasının yanı sıra, ekonomik yönden de yük teşkil etmektedir. SVH'ların önlenmesi ve tedavisi, bu yönleriyle çok önemli bir halk sağlığı sorunudur (9). Mortalite ve morbidite açısından ciddi bir toplum sağlığı problemi olan inmelerde hastalara uygun bakımın sağlanmaya başlamasında hastane öncesi acil tıp sistemi ve acil servislere önemli görevler yüklemektedir. Reperfüzyon tedavisinin önem kazanmasıyla acil tıp sistemi içerisinde çalışanların görev ve sorumlulukları giderek artmaktadır (10).

Yaş standardizasyonunun yapıldığı çalışmalarda 55 yaş ve üzerindeki insanlarda toplam inme insidansının %0.42-0.65 arasında olduğu bulunmuştur (Bunun %67-81'si iskemik inme, %7-20'si primer İSK, %1-7'si SAK, %2-15'i sınıflanamamış tip). Yine yaş standardizasyonun yapıldığı çalışmalarda 65 yaş üzeri kişilerdeki inme prevalansı %4.61-7.33 arasında bulunmuştur (11). Erkek ve kadın popülasyonda bu değerler farklılık göstermektedir. Erkeklerde kadınlara göre inme insidansı %33, prevalansı ise %41 daha yüksek olarak bulunmuştur (12).

Erkeklerde ortalama inme yaşı 68.6 iken kadınlarda ortalama inme yaşı 72,9 olarak bulunmuştur. Bu, kadınların ilk inme ataklarını erkeklerden ortalama 4.3 yıl sonra geçirdiklerini göstermektedir. İlk bir ay içindeki inme sonrası fatalite hızı tüm inme tipleri için %23'dür (İntraserebral hemoraji için %42, SAK için %32, iskemik inme için %16) (10). Erkeklerde fatalite oranı %19.7, kadınlarda fatalite oranı %24.7 olarak tespit edilmiştir. Böylece fatalitenin kadınlarda 1.25 kat daha fazla olduğu söylenebilir (12). Serebrovasküler hastalıklardan ölüm ülke genelinde erkeklerde

%15,5, kadınlarda ise 15,7 olarak bulunmuştur. Türkiye’ de SVH ların kentsel ve kırsal alanda dağılımına bakıldığında kentsel alanda yaşayan 15-59 yaş grubunda erkeklerde %10,7, kadınlarda %7,3 oranında ölüm nedeni olduğu görülmektedir. 60 yaş üzerinde bu oran erkeklerde % 20,8, kadınlar da ise % 20,2’ye yükselmektedir. Kırsal alanlarda SVH lar erkeklerde %14,5, kadınlarda %16,2 ölüm nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklar %21,7 ile Türkiye’de ölüm nedeni olan ilk 10 hastalık arasında birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise %15 ile ikinci sırada yer almaktadır. Hemorajik inme sıklığı dünya genelinde bildirilen değerlerden daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (13).

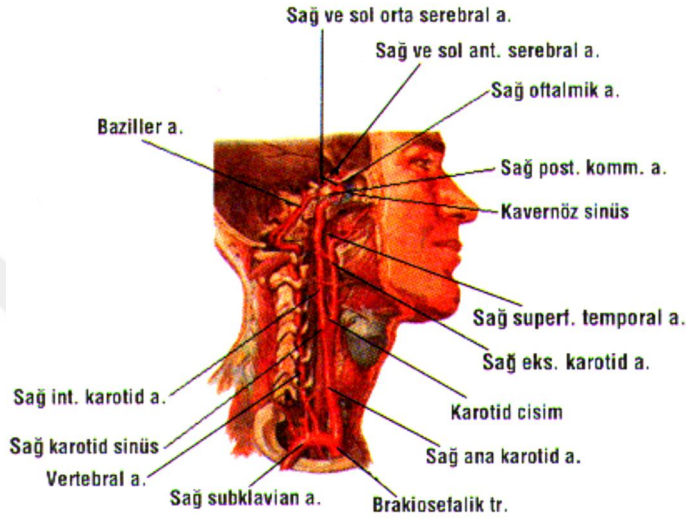
Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte; Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya’da bu oranlar daha yüksektir. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İsviçre’de oranlar 100/100.000’ in altında olup, düşüktür. İskemik olaylarda diurnal ve mevsimsel değişiklikler gözlenir, sabah saatlerinde ve kış aylarında iskemik inmenin arttığı gözlenmiştir (12).

1.1.1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi

Beyin iki serebral hemisferden ve derindeki büyük yapıları (bazal ganglion ve talamusu, kortekse çıkan ve korteksten inen beyaz madde yolları ve sıvı ile dolu ventriküler sistemi) saran serebral korteksten oluşur. Serebral korteks frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loplara ayrılır. Serebrumun orta beyin, pons ve medullayı içeren derin yapıları beyin köküne bağlanır. Serebral hemisferler kanını internal karotis arterden alır. Sağ arteria karotis komminis brakioyosefalik gövdeden köken alır ve sol arteria karotis komminis arkus aortadan köken alır. Her iki arteria karotis komminis boyunda mandibula açısının hemen altında ikiye ayrılır ve beyine giden arteria karotis interna ile yüze giden arteria karotis eksterna oluşturur (Şekil 1). İnternal karotis arter petroz kemik ve kavernoöz sinüsü geçerek oftalmik arteri oluşturup dallara ayrılarak göze doğru yol alır. Anterior korodial arter dalı orta serebral ve anterior serebral arterlere ayrıldığı yerden hemen önce internal karotis arterden köken alır. Anterior veya koroidal arter mediyal temporal loba kan sağlar. Orta serebral arter frontal, pariyetal ve temporal loplara içeren serebral hemisferlerin lateral yüzeyinin dolaşımını sağlar. Orta serebral arterin horizontal bölümünden gelen küçük dallar lentikülostriat arterler bazal ganglionun derindeki yapılarını ve internal kapsülüne kan sağlar; bu yapı korteks ve alttaki yapılar arasındaki beyaz maddeden oluşan ana bağlantı yoludur. Anterior

serebral arter frontal, pariyetal ve temporal loplari içeren serebral hemisferlerin mediyal yüzeyine kan sağlar (14).

Beyin kökünün kanını iki vertebral arter sağlar (Şekil 1); bu arterler her iki tarafta da subklavyen arterlerden köken alır ve birleşerek baziller arteri oluştururlar. Posterior inferior proksimal intrakranyal vertebral arterden köken alarak inferior serebellum ve lateral medullanın kan dolaşımını sağlar (14).



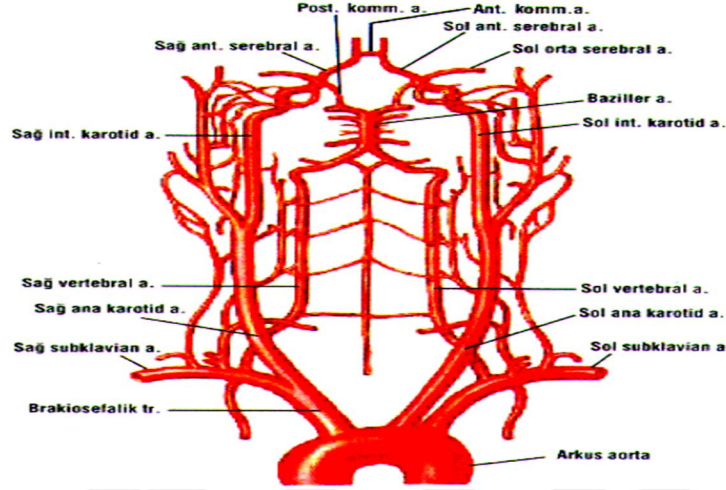
Şekil 1. Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri

Anterior serebellar arter ve superior serebellar arter baziller arterden köken alır ve baziller arterden çıkan küçük arterlerle beyin kökü ve serebellumun geri kalan bölümüne kan sağlar. Baziller arterin uç dalları posterior serebral arterleri oluşturur ve bu arterler talamus ile birlikte pariyetal ve temporal loplari posterior bölümlerine ve oksipital loba kan sağlar. Majör bir damar tıkanıp zaman kollateral anastomozlardan oluşan yoğun bir ağ beyinin primer kan desteğinden yoksun alanlarını besler (14).

Ana kollateral kanal beyinin tabanındaki Willis halkasından oluşur (Şekil 2). İki karotis arter anterior komminis arterler boyunca birbirleri ile bağlantılar oluşturur. Posterior serebral arterle birlikte iki karotis arter posterior komminis arterin de katılımıyla serebral ve vertebrobaziller dolaşım arasında kollateral bir yol oluşturur. İnternal karotis arter tıkanıp zaman eksternal karotis arter ve İnternal karotis arter arasında kollateral kanallar da oluşabilir (14).

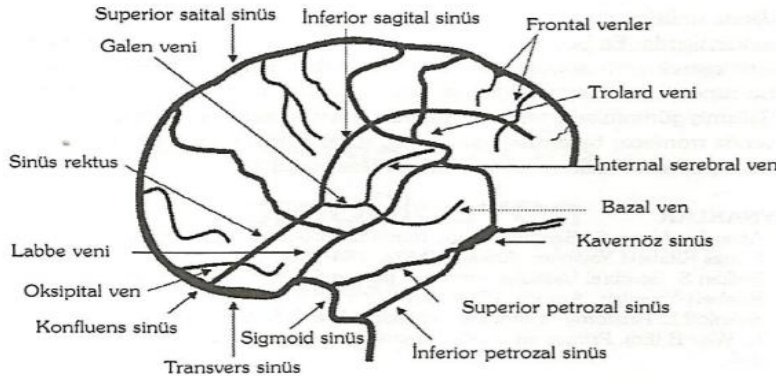
Eksternal karotis arterin supraorbital dalından gelen kan İnternal karotis arteri doldurmak için oftalmik arter boyunca geriye doğru akabilir ve eksternal karotis arterin meningeal dalları serebral arterlerin distal dalları ile anastomozlar yapabilir. Beyin

dolaşımında hemisferlerin orta bölümündeki orta ve anterior serebral arter alanlarının birleşim yerinde serebral arterlerin distal dallarının ortak akım alanlarında ve posterior pariyetal lopta orta ve posterior serebral arterlerin birleşim alanında boşalma havzaları oluşur. Perfüzyon başmandaki ani düşüşlerde bu alanlar iskemiye daha açık alanlardır (14).



Şekil 2. Beynin alt yüzünün arterleri ve Willis halkası

Serebral venöz sistem; dural sinüsler, süperfisiyel kortikal venler ve derin venlerden oluşur. Derin serebral venler: medüller venler, subependimal venler, bazal venler ve galen venini içerir. Subependimal venler ise; talamostriat, septal ve internal serebral venlerden oluşur. Süperfisiyel kortikal venlerin çoğu isimlendirilmemiştir. Tanınan üç tanesi şunlardır; süperfisiyel orta serebral ven, Trolard veni, Labbe veni. Dural sinüsler: süperior sagital sinüs, inferior sagital sinüs, straight sinüs, transvers ve oksipital sinüs, tentoriyal sinüs, sigmoid ve kavernöz sinüstür. Venöz yapılar Şekil 3’de gösterilmiştir (15).



Şekil 3. Serebral venöz yapılar

1.1.1.4. İnme Risk faktörleri

Son yıllarda inme nedenli ölüm oranları düşmekle birlikte inme, halen majör bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut iskemik inmelerde uygulanan tromboliz ve diğer tedavilerin ilerlemesine karşın, inmede en önemli yaklaşım birincil korumadır.

Tedavi edilebildiği takdirde inme insidansının azalabileceği belirlenen risk faktörleri “kesinleşmiş risk faktörleri” başlığı altında toplanırken, daha az nedensellik içeren risk faktörleri “kesinleşmemiş risk faktörleri” olarak ele alınmaktadır. Ayrıca kişinin kalıtsal, çevresel ve yaşam stili ile ilgili faktörler göz önünde tutularak değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri de sınıflamada yerini almıştır (13).

- 1- Değiştirilemeyen risk faktörleri
 - a. Yaş
 - b. Cinsiyet
 - c. Irk
 - d. Aile öyküsü/genetik
- 2- Değiştirilebilir risk faktörleri
 - a. Kesinleşmiş faktörler
 1. Hipertansiyon
 2. Sigara
 3. Diyabetes mellitus, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı
 4. Kardiyovasküler hastalıklar
 5. Asemptomatik karotid stenozu
 6. Atrial fibrilasyon (AF)
 7. Orak hücreli anemi
 8. Dislipidemi
 9. Obezite
 10. Diyet ve beslenme alışkanlığı
 11. Fiziksel inaktivite
 12. Post menapozal hormon tedavisi
 - b. Kesinleşmemiş faktörler
 1. Metabolik sendrom
 2. Alkol kullanımı

3. Hiperhomosisteinemi
4. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
5. Hiperkoagülabilité
6. Oral kontraseptif kullanımı
7. İnflamasyon
8. Enfeksiyon
9. Migren
10. Yüksek Lipoprotein a (Lpa), yüksek Lipoprotein (PLA2)
11. Uykuda solunum bozuklukları (13).

1.1.1.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1.1.1.4.1.1. Yaş

İnme yaşlılık hastalığı olarak bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda pediatrik inme insidansının giderek arttığı tespit edilmiştir (16). İskemik inme ve intraserebral hemoraji riski 55 yaşından sonra takip eden her dekatta iki kat arttığı görülmektedir (17).

1.1.1.4.1.2. Cinsiyet

İnme kadınlara kıyasla erkeklerde daha sık görülmesine rağmen kadınlarda inme daha ciddi seyretmektedir (16).

Genç kadınlarda oral kontraseptif kullanımının artması ve gebelik inme insidansının artmasına neden olmaktadır (18).

1.1.1.4.1.3. Irk

Zencilerde, Hispanik/Latin Amerikanlılarda tüm inme tiplerinin insidansı ve mortalite oranları beyazlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak tespit edilmiştir (19).

1.1.1.4.1.4. Genetik faktörler

Pozitif aile hikayesi olanlarda inme oranı %30'lara kadar yükselmektedir. İnmede monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre odds oranı 1.65 kat daha yüksektir. Aile hikayesi olanlarda inme riskinin artışı birçok faktörle ilişkili olabilir:

- 1-İnme risk faktörlerinin genetik olarak aktarılması
- 2-Bu risk faktörlerine duyarlılığın genetik olarak aktarılması
- 3-Kültürel, çevresel ortamın ve hayat tarzı gibi faktörlerin paylaşılması

4-Genetik ve çevresel faktörlerin paylaşılması (20).

1.1.1.4.2. Değiştirilebilen risk faktörleri

1.1.1.4.2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon hem iskemik hem de hemorajik inme için önemli risk faktörü oluşturmaktadır. Kan basıncında ne kadar yükselme varsa inme riski de o kadar artmaktadır. Tedavi alan hipertansif hastalarda inme insidansının %35-44 oranında azaldığı görülmüştür (13).

JNC 8 hipertansiyon tedavi kılavuzuna göre hedef kan basıncı değerleri şöyledir:

1. Yaş ≥ 60 olanlarda tedavi başlama kan basıncı değeri $\geq 150/90$ mm Hg, hedef kan basıncı $<150/<90$ mm Hg.
2. Yaş <60 olanlarda tedavi başlama diyastolik kan basıncı değeri ≥ 90 mm Hg, hedef kan basıncı <90 mm Hg.
3. Yaş <60 olanlarda tedavi başlama sistolik kan basıncı ≥ 140 mm Hg, hedef kan basıncı <140 mm Hg
4. Kronik böbrek hastalığı ve yaş ≥ 18 olanlarda tedavi başlama sınırı $\geq 140/90$ mm Hg, hedef kan basıncı $<140/90$ mm Hg.
5. Diyabet ve yaş ≥ 18 olanlarda tedavi başlama sınırı $\geq 140/90$ mm Hg, hedef kan basıncı $<140/90$ mm Hg (21).

1.1.1.4.2.2. Sigara

Tüm inme risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur. Diğer risk faktörleri düzeldikten sonra bile sigara içenlerde iskemik inme riski 2 kat artmış bulunmaktadır. Sigara ayrıca diğer inme risk faktörlerini de potansiyalize etmektedir. Sigaranın daralmış damarlarda trombüs oluşumu üzerine akut, ateroskleroz yükünü artırıcı olarak da kronik etkisi bulunmaktadır. Sigaranın kesilmesiyle birlikte inme riskinde de hızlı bir azalma olmaktadır. Ancak bu azalma hiç sigara içmeyenlerin oranına ulaşamamaktadır (13).

1.1.1.4.2.3. Diyabetes mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı

Tip 2 DM olan kişilerde ateroskleroza artmış bir duyarlılık vardır. Ayrıca hipertansiyon, obezite ve anormal lipid düzeyi gibi aterojenik risk faktörlerinde de artış sağlayarak ateroskleroz riskini artırır. Hipertansiyon ve hiperglisemi

kombinasyonunun inmeyi de içine alan DM' ye bağlı komplikasyonları attırdığına inanılmaktadır. Antihipertansiflerle sıkı tansiyon takibi DM' li hastalarda inme riskini azaltır. Ancak sıkı kan şekeri kontrolünün mikrovasküler komplkasyonları önlediği bilinmesine rağmen, inme riskini azalttığına dair yeterli bilgi mevcut değildir (13).

1.1.1.4.2.4. Kardiyovasküler hastalıklar

Semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar, serebrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içindedir. Kardiyak ritm bozukluğu olan atriyal fibrilasyon, kardiyojenik emboli için kaynak olabilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile inme insidansı arasında ters orantı vardır. EF' deki % 5'lik düşüş inme riskini %18 oranında artırmaktadır (13).

1.1.1.4.2.5. Asemptomatik karotid stenozu

Asemptomatik karotid stenozunda % 50' nin üzerindeki darlıklarda ipsilateral inme geçirme riski yıllık % 2-3,3 oranındadır. Geniş çaplı çalışmalar bu hastalarda karotid arter endarterektomisinin faydalı olacağını ortaya koymuştur. Cerrahi dışında uygulanan bir yöntemde karotid anjioplasti ve stent uygulamasıdır (13).

1.1.1.4.2.6. Atrial fibrilasyon

Yalnızca AF olan hastalarda diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra inme riski 3-4 kat artmaktadır (22). Daha önce geçici iskemik atak ya da inme öyküsü bulunmayan hastalarda senede %2 ile %4 oranında iskemik inme oluşmaktadır (23). Yaş ve ilişkili vasküler hastalıklar birlikte ele alındığında AF hastalarında, inme riski 20 kat artmaktadır (24). Yaş ilerledikçe AF prevalansı artmaktadır. AF için ortalama yaş 75 olarak kabul edilmektedir (22). AF'ye bağlı inmelerde inme alanı daha geniş ve buna bağlı olarak da yarattığı disabilite daha fazladır (25). Uygun dozda verilen warfarin ile risk yaklaşık %60, aspirin ile %20 oranında azalmaktadır (26).

2001 ACC/AHA/ECS komisyonlarının çıkardığı rehber gereğince ki burada CHADS2 skorlamasından söz edilmektedir, (C: konjestif kalp yetmezliği, H: Hipertansiyon, A: yaş (yaş>75), D: Diyabetes Mellitus, S: daha önce geçirilmiş inme ve GİA) CHADS 2, nonvalvüler AF olan hastalarda bağımsız inme tahmininde kullanılmak için geliştirilmiştir (Tablo 2) (27).

Tablo 1. Nonvalvüler AF’ da risk stratifikasyonu ve tedavi tavsiyeleri

CHARDS2	RİSK FAKTÖRLERİ	İNME HIZI(yıllık)	TEDAVİ
0	Düşük	%1	Aspirin(75-325mg/gün)
1	Düşük-Orta	%1,5	Warfarin(INR 2-3 arasında) veya Aspirin (75-375mg/gün)
3	Orta	%2,5	Warfarin(INR 2-3 arası +)
3	Yüksek	%5	Warfarin(INR 2-3 arası ++)
>= 4	Çok yüksek	>%7	Warfarin(INR 2-3 arası ++)

+Hastanın tercihi, kanama riski ve iyi INR (international normalized ratio) monitörizasyonu, ++ Eğer hasta 75 yaşının üzerinde ise, bazı uzmanlar tarafından INR değerinin 1,6-2,5 arasında olması önerilmektedir.

1.1.1.4.2.7. Orak hücreli anemi

Otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalık olup anormal gen ürünü değişmiş bir hemoglobin β zinciridir. Orak hücre anemisi olanların %24’ünün 45 yaşına kadar bir inme atağı geçirdiği saptanmıştır. En yüksek risk çocukluk döneminde görülmektedir ve senelik %1 olarak belirtilmektedir. Yüksek serebral kan akımı olanlarda ise %10’a kadar çıkmaktadır. İnme riski olan orak hücreli anemili çocukların transkraniyal doppler tetkiki ile taranması önerilmektedir (13).

1.1.1.4.2.8. Dislipidemi

Değişik yaş gruplarındaki erkek ve kadınlarda yapılan pek çok çalışmalarda total kolesteroldeki artışın inme riskini artırdığı gözlenmiştir. Yüksek trigliserid seviyelerinin de metabolik sendromun bir parçası olarak inme riskini yükselttiği gözlenmiştir. Beta-hidroksi-beta-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) iskemik inme korumasında etkisi onaylanmıştır (13).

1.1.1.4.2.9. Obezite ve vücut yağ dağılımı

Kilo durumunu geleneksel sınıflaması vücut kitle indeksine ($VKİ = \text{vücut ağırlığı (kilo)} / \text{boy(m)}^2$) göre tanımlanmaktadır. $VKİ$ ’ si 25 - 29.9 kg/m^2 ’ nin üzerinde olanlar şişman, $VKİ > 30\text{kg/m}^2$ olanlar ise obez olarak adlandırılır. Son dönemlerde abdominal obezite kavramı önem kazanmıştır. Erkeklerde bel çevresinin >102 cm, kadınlarda 88 cm’in üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir. Kilo vermenin

inme riskini azalttığına dair net bilgiler olmamasına rağmen kan basıncının düşmesi nedeniyle indirekt yolla etkisinin olduğu düşünülmektedir (13).

1.1.1.4.2.10. Diyet ve beslenme

Artmış meyve ve sebze alımı ve düşük yağ tüketimi de inme riskini azalır. Sodyum alımı riski artırırken, potasyum alımı ile risk azalır (13).

1.1.1.4.2.11. Fiziksel inaktivite

Düzenli fiziksel aktivitenin, kan basıncını düşürülmesi, kan lipid profilinin düzeltilmesi ve plazma fibrinojen ve platelet aktivasyonunun azaltılması gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan durumları düzelterek, dolaylı yoldan inme riskini azalttığı düşünülmektedir (13).

1.1.1.4.2.12. Postmenapozal hormon tedavisi

Hormon tedavisi ile inme arasındaki ilişkinin incelendiği pek çok çalışma yapılmış ve sonuçta sadece iskemik inme ile ilişkili olabileceği görülmüştür. Önceden histerektomi olup da aktif östrojen tedavisi alan hastalarda inme riskinin arttığı saptanmıştır. Ancak son dönemlerde transdermal yada düşük doz oral östrojen preparatları ile yapılan çalışmalarda riskin yükselmediği belirlenmiştir. Progesteronun risk değerlendirmesinde etkisinin olmadığı gözükmemektedir. Erken yaşlarda hormon tedavisine başlayanlarda riskin ne olacağına dair elde yeterli veri mevcut değildir. Ancak az sayıda genç postmenapozal kadınlarda yapılan takiplerde inme açısından çok küçük bir risk artışı olduğu gözlenmektedir (13).

1.1.1.4.3. Kesinleşmemiş faktörler

1.1.1.4.3.1. Metabolik Sendrom

The National Cholesterol Education Program metabolik sendromu aşağıdakilerden 3 veya daha fazlasının var olması olarak tanımlar:

- 1- Abdominal obezite: bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm nin üzerinde olması;
- 2- Trigliserid seviyesinin ≥ 150 mg/dl nin üzerinde olması;
- 3- HDL kolesterolünün erkekler için < 40 mg/dl, kadınlar için < 50 mg/dl olması
- 4- Kan basıncının $\geq 130/85$ mmHg;
- 5- Açlık glukoz ≥ 110 mg/dl olmasıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) epidemiyolojik çalışmalar doğrultusunda tanımlamayı modifiye ederek hiperinsülinemi de eklemiştir. Metabolik sendroma yol açan nedenlerin tümü iskemik inme için artmış risk taşıırken metabolik sendromu olan kişilerde bunun spesifik bir risk faktörü olduğu açık değildir. Her bir bileşene ayrı müdahale edilmesi gerekirken, yaşam stili değişikliği ve farmakoterapi de önerilmektedir (13).

1.1.1.4.3.2. Alkol kullanımı

Alkol birçok medikal komplikasyona yol açabilir. Bunların arasında inme de yer almaktadır. Çalışmalar göstermektedir ki, alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında ‘J’ şeklinde bir ilişki mevcuttur. Hafif yada orta oranda alkol alımı iskemik inmeden koruyucu olurken, çok fazla tüketimde bu risk artmaktadır (13).

1.1.1.4.3.3. Hiperhomosistinemi

Yapılan pek çok çalışma artmış homosistein seviyesiyle aterosklerotik hastalıklar arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler riskten ziyade inme riski üzerine etkisinin daha fazla olduğu bilinmektedir (13).

1.1.1.4.3.4. İlaç kullanımı ve bağımlılık

Kokain, amfetamin, eroin gibi ilaç bağımlılarının hem hemorajik, hem de iskemik inme riski artar. Bu ilaçlar kan basıncında değişime yol açmaktadır. İnfektif endokardit riski artarak embolilere neden olur. Kan viskozitesini ve platelet agregasyonunu etkiler (13).

1.1.1.4.3.5. Hiperkoagülabilité

Edinsel yada kalıtılmış hiperkoagülabilité durumlarının sıklıkla venöz tromboza yol açtığı bilinmektedir. Bunlar iskemik inme riskiyle ilişkili farklı sonuçlar mevcuttur (13).

1.1.1.4.3.6. Oral kontraseptif kullanımı

Otuzbeş yaş ve üstü kadınlarda, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabet bulunması, migren öyküsünün olması ve önceden tromboembolik olay geçirmiş olanlarda yüksek inme riski vardır. Düşük doz oral kontraseptif kullanımı ile inme riskinde mutlak yükselme düşük olarak saptanmıştır. Son dönemde kullanıma giren

düşük doz östrojen içeren transdermal preparatların, inme riskini arttırmadığı birçok çalışmada söz edilmektedir (13).

1.1.1.4.3.7. İnflamasyon

Serebral kan damarlarının endotel yüzeyindeki hasar intraluminal tromboz ve inme için bir risk faktörü olmaktadır (13).

1.1.1.4.3.8. İnfeksiyon

Akut ve kronik infektif hastalıklar inme için bir risk faktörü oluşturmakta ve özellikle iskemiden önceki 3 günlük sürede ortaya çıkan infeksiyonlar en yüksek riski teşkil etmektedir. Akut solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonlarının iskemik inme riskini bağımsız olarak attırdıkları bildirilmektedir. Bir çok bakteriyel patojen koroner ve karotid plakta göstermiştir. Ancak antibiyotik tedavisinin iskemik inme riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır (13).

1.1.1.4.3.9. Migren

Migren ile inme ilişkisi özellikle genç kadınlarda olup, auralı migren öyküsü olanlarda gösterilmiştir. Özellikle arka sistem dolaşımında kan akımının, kan volüm'ünün azalması, oligeminin gelişmesi, trombosit aktivasyon ve agregasyonun artışı gösterilmektedir (13).

1.1.1.4.3.10. Yüksek lipoprotein a (Lpa)

Bir lipid-protein kompleksi olup, proatherojenik ve protrombotik özellikler taşıdığından, koroner kalp hastalığı için risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda yüksek Lp(a) seviyesinin artmış inme riskiyle bağımsız bir ilişkisinin olduğu ortaya konulmuştur (13).

1.1.1.4.3.11. Uykuda solunum bozuklukları

Epidemiyolojik çalışmalar horlamanın hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, obezite ve yaştan bağımsız olarak iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Uyku sırasında ortaya çıkan apneik süreçler hipertansiyonu artırır, nokturnal oksijen saturasyonunu düşürür, kardiyak aritmiler olabilir. Bu durum iskemik inme için risk faktörüdür (13).

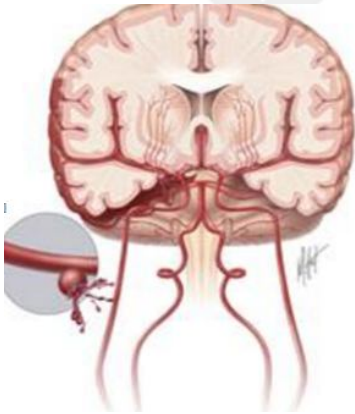
1.1.1.5. İnmede Etiyoloji Ve Sınıflandırma

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler “iskemik” ve “hemorajik” olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise, ileri nöroradyolojik, kardiyolojik,

hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır. Buna göre inme alt gruplarının görülme sıklığı; %1-7subaraknoid kanama, %7-20 intraserebral hemoraji ve %67-80 serebral iskemi şeklindedir (28, 29).

Subaraknoid kanama: Subaraknoid kanama araknoid zar ile pial zar arasında kalan bölgeye kanamanın neden olduğu bir sendrom olup, spontan veya travmaya sekonder gelişebilir. Spontan subaraknoid kanama ventriküler sisteme açılan ve daha sonra subaraknoid bölgeye geçiş gösteren intraserebral kanamadan da kaynaklanabilir (şekil 4). Ayrıca anevrizma rüptürüne bağlı olarak gelişen malformasyon nedeniyle olan kanama, primer subaraknoid kanamanın en sık karşılaşılan nedenleridir. Primer subaraknoid kanama akut serebrovasküler olayların %9'unu oluşturur. En sık görüldüğü yaşlar 55 ve 65 yaşlar arasındadır (30, 31).

Klinik bulgular; ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç bozukluğu olup, fokal nörolojik defisit genellikle bulunmaz (29).

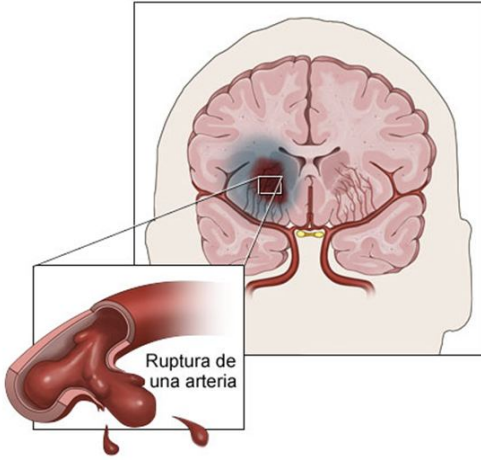


Şekil 4. Serebral damarda yırtılma sonucu kanın, beyinin her yanını sarması (31).

İntraserebral hemoraji: İntraserebral hemorajide kanamanın kaynağı beyin parankiminde olup, sıklıkla küçük penetran arterlerin kanaması ile bazal ganglion, talamus, pons gibi beyin derin bölgelerinde hematomlar meydana gelir. Primer intraserebral kanamalar genellikle kronik hipertansiyonlu hastalarda görülür (32).

Diğer nadir nedenler ise arteriyovenöz malformasyonlar, amiloid anjiyopati, kanama diyatezleri, tümör kanamaları, travma, antikoagülasyon, Moyamoya hastalığı ve semptomimetik ilaç kullanımıdır (29). Hastaların çoğunda, akut başlangıçlı baş ağrısı ve hızla gelişen stupor takiben, koma gelişir. Belirti ve bulgular kitle lezyonu gibi davranan hematoma lokalizasyonuna bağlıdır. Hayatta kalan hastaların birkaç günlük

bir dönemde yavaşça bilinçleri açılabilir. Temporal ve frontal hematomu olan hastalar, ani gelişen nöbeti takiben kontralateral hemiparezi ile prezente olabilirler (şekil 5) (33).



Şekil 5. Küçük arterler yırtılması ve yırtılmasıyla beraber kan beyin dokusuna yayılması (33).

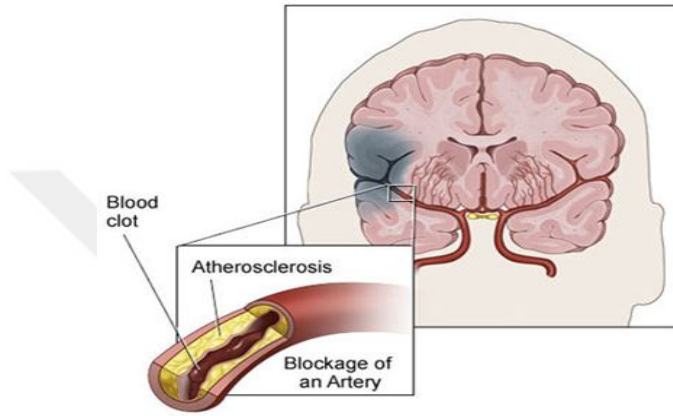
Serebral infarkt: Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflama, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından da çok önemlidir. Buna karşılık, klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı inme alt gruplarında benzerlik göstermesi nedeniyle, etyolojik sınıflandırma oldukça güçtür. Bamford ve ark. (34) Klinik bulguları ön planda tutarak 1991 yılında yaptıkları sınıflandırmada serebral infarktları dört alt gruba ayırmışlardır: 1. Total anterior sirkülasyon infarktları 2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları 3. Laküner infarktlar 4. Posterior sirkülasyon infarktları Bu sınıflandırmada etyolojiye yer verilmemiş olması, bu sınıflandırmanın günümüzdeki kullanımını sınırlandırmıştır (29).

Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 1993 yılındaki çalışmasında yayınlanan kullanılan sınıflandırma, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiğinden günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (35).

TOAST çalışmasında kullanılan sınıflamaya göre beş gruba ayrılırlar:

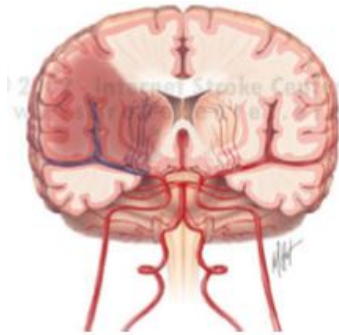
- 1- Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
- 2- Kardiyoembolizm
- 3- Küçük damar oklüzyonu (lakün)
- 4- Diğer belirlenen etyolojiler
- 5- Nedeni belirlenemeyenler

Geniş arter ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter ateroskleroza bağlıdır. Bu iskemi alt grubu özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plakların stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlarla ilişkili olarak gelişir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar (şekil 6) (29).



Şekil 6. İskemik inme; beyin arter damarlarının tıkanması (29).

Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin % 15-20' sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Başlıca klinik bulgu; ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Sıklıkla başlangıçta epileptik nöbetler inme ile birliktelik gösterir. Bazı vakalarda ise ilerleyen saatlerde nörolojik defisit hızla düzelmeler gözlenir (şekil 7) (36).



Şekil 7. Oksijensiz ve besinsiz kalması (36).

Küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar): Erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanan laküner infarktlar, 58-72 yaş aralığında en sık görülürler (37). Laküner infarktlar; beynin derin bölgelerine veya beyin sapına lokalize olan penetran

arterlerin oklüzyonuna bağılı olarak gelişen 15 milimetreden küçük iskemik lezyonlardır (38). Fransa’da yapılan topluma dayalı bir çalışmada laküner infarkt oranı kadınlarda 30 yaşından önce yüz binde 2.8 olup, 85 yaşında yüz binde 186 oranlarındadır. Erkeklerde ise bu oran 40 yaşından önce yüz binde 12.3 olup 85 yaşında yüz binde 398 olarak tespit edilmiştir (39). Başlıca bazal ganglionlar, lentiküler nükleus ve özellikle putamen, talamus, internal kapsül, pons ve sentrum semiovalede oluşan laküner infarktlar daha az sıklıkta serebellum, serebral giruslar ve spinal kordda görülebilir (40).

Diğer belirlenen etiyolojiler: Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma, diseksiyon ve kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelere %5’inden az yer tutarlar (29).

Sebebi belirlenemeyenler: Bu grupta, ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyolojisi bulunamayan serebral infarktlar ve yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etiyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilirler (29).

1.1.1.6. İnmede Tanı Yöntemleri

İnme hastalarının çoğu stabil durumda olmalarına rağmen havayolu, solunum ve sirkülasyon takibi önemlidir. Sadece nörolojik değerlendirmede Glaskow Koma Skalası (GKS), The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ve Modifiye Rankin skorlaması (MRÖ) yol göstericidir (41).

İnme şüphesi olan her hastanın GKS skoru değerlendirilmelidir. Glasgow Koma Skoru, tekrarlanabilir ve güvenilir bir standart nörolojik değerlendirme aracıdır (42). Bilinç düzeyi tayininde GKS tüm dünyada yaygın olarak kullanılan skorlama sistemidir. Bu ölçek beyin işlevlerinin ve koma şiddetinin belirlenmesinde 1974’den beri kullanılan puanlama sistemidir (Tablo 2) (43).

Modifiye Rankin ölçeği: İnme geçiren hastalarda engellilik veya günlük aktivitelerde bağımlılık derecesini ölçen bir testtir. 0 ila 6 arasında artan bir ölçektir. Tablo 3’de bu ölçek görülmektedir (44).

Tablo 2. Glasgow Koma Skoru

Göz Açma (E)		Motor Yanıt (M)		Sözel Yanıt (V)	
Yok	1	Yanıt Yok	1	Yok	1
Ağrılı uyaranla	2	Global Ekstensör Yanıt	2	Anlamsız Sesler Çıkarma	2
Sözel uyaranla	3	Global Fleksör Yanıt	3	Uygunsuz Yanıt	3
Spontan	4	Uyarandan Kaçınma	4	Konfüzyon	4
		Uyaranı Lokalize Etme	5	Normal	5
		Spontan İstemli	6		

Tablo 3. Modifiye Rankin Ölçeği

Modifiye Rankin Ölçeği	Engellilik seviyesi
0	Semptom yok
1	Belirgin engel yok
2	Hafif engellilik
3	Orta düzeyde engellilik
4	Orta düzeyde şiddetli engellilik
5	Şiddetli engellilik
6	Ölüm

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), inme semptom ve bulgularını ve inme şiddetini belirlenmesinde 1974'den beri kullanılan puanlama sistemidir (43). Klinik bulguları kantitize etmek için genellikle Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün tanımlamış olduğu inme skalası kullanılmaktadır (The National Institutes of Health Stroke Scale: NIHSS) (Tablo 4) (45).

İskemik inme geliştiği düşünülen hastalarda tam kan sayımı yapılmalı, eritrosit sedimentasyon hızı ölçülmeli, parsiyel tromboplastin zamanı, plazma glukoz seviyesi, kan üre nitrojeni ve serum kreatinini değerlendirilmeli, lipid analizi, idrar analizi, göğüs filmi ve elektrokardiyografiyi içeren temel bir tarama yapılmalıdır (13). Kanamanın ilk birkaç saatinde bilgisayarlı beyin tomografisi intraserebral hemoraji için en duyarlı tetkiktir. Manyetik rezonans görüntüleme, kanamadan birkaç saat sonra intraserebral hematoma ve yaşını gösterir. Manyetik rezonans görüntüleme bulgularındaki değişiklikler hemoglobin yıkımının evrelerine bağlıdır (46-48). Ayrıca BT, kemik artefakt etkisi nedeniyle posterior fossadaki küçük iskemik inmeleri gösterme konusunda yetersizdir. Kortikal yüzdeki küçük enfarktlarda gözden kaçabilir (49).

Tablo 4. NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Bilinç Düzeyi

- 0 = Uyanık, tepkiler canlı
- 1 = Uykulu, minör stimülasyonla uyandırılabilir, yanıt ya da tepki verebilir
- 2 = Yalnızca refleks motor veya otonom etkilere tepki verir veya tamamen tepkisizdir

Bilinç Düzeyi Sorgusu: Hastaya hangi ayda olduğumuz ve yaşı sorulur

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

Bilinç Düzeyi Komutları: Hastadan gözleri ve eli kapaması istenir

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

En İyi Dil: Standart resimleri adlandırır

- 0 = Normal
- 1 = Hafif ile orta derece arasında adlandırma hataları, kelime bulma hataları veya parafazi. Sözlü veya ifadelerle anlatımda bozukluk
- 2 = Sessiz veya global afazik

En İyi Görme: Eş zamanlı parmak hareketi ile her iki alanda görmeyi test edin

- 0 = Normal
- 1 = Asimetri
- 2 = Tam hemianopi
- 3 = Kortikal körlük

En İyi Sabit Bakış: Ekstraoküler göz hareketleri

- 0 = Normal
- 1 = Parsiyel bakış paralizisi
- 2 = Zorlu deviasyon, total bakış paralizisi

Dizartri:

- 0 = Normal
- 1 = Kelimelerin hafif ile orta derece arasında karıştırılması, anlaşılabilir
- 2 = Ciddi anlaşılmaz artikülasyon

En İyi Motor Kol: Hasta kolunu dışa doğru 90 derece gerginlikte tutar

- 0 = Kolu 90 derecede 10 saniye tutuyor
- 1 = Kolu 90 derecede 10 saniyeden az tutuyor
- 2 = Kolu 90 derecede tutamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor
- 3 = Kol düşüyor, yer çekimini yenemiyor
- 4 = Hiç bir hareket yok, tam pleji

En İyi Motor Bacak: Hasta bacağına 30 derecede 5 saniye kaldırır

- 0 = Bacak 30 derece pozisyonunda 5 saniye tutulur
- 1 = Bacak 30 derece pozisyonunda 5 saniyenin altında tutuluyor
- 2 = Bacak 30 derece pozisyonunda tutulamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor
- 3 = Bacak yer çekimini yenemiyor
- 4 = Hiç bir hareket yok

Ekstremitte Ataksisi: Parmak-burun ve topuk-incik kemiği testi

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

Fasiyal Paralizi

- 0 = Normal
- 1 = Minimal
- 2 = Parsiyel
- 3 = Tam

Duyusal

- 0 = Duyu kaybı yok
- 1 = Orta derecede duyu kaybı var
- 2 = Ciddi veya tam duyu kaybı var

İhmal

- 0 = Yok
- 1 = Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni
- 2 = Şiddetli ile total duyu kaybı arasında, dokunulduğunun farkında değil

Akut inmede kraniyel Bilgisayarlı tomografide (BT) tipik erken bulgular:

- 1-Arterde hiperdens görünüm,
- 2-Gri/beyaz cevher ayrımının kaybolması,
- 3-Sulkal silinme,
- 4-Kitle etkisidir (49).

Kontrastlı BT'ler subakut infarktlara özgüllük gösterir. Venöz yapıların gösterilmesine izin verir. Beyin BT anjiyografi ile servikal ve intrakraniyal arterler, intrakraniyal venler ve aortik ark görülebilir (49).

Maynetik rezonans görüntüleme (MR), tüm beyin alanlarında infarktın boyutunu ve konumunu belirlemede kullanılan en güvenilir yöntemdir. İntrakraniyal kanamalarda BT'ye kıyasla düşük teşhis gücüne sahiptir. MR çekiminde, T2 ağırlıklı ve FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) serilerinde iskemik enfarkt inme başlangıcından en erken 3-6 saat sonra hiperintens olarak görülür. T2 ve FLAIR sekanslarının erken enfarkt için duyarlılığı BT ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Ancak MR diffüzyon görüntüleme ile bu duyarlılık ve spesifite yükselmektedir. MR anjiyografi ise, büyük intrakraniyal damarlar ve ekstrakraniyal internal karotid arterler için yüksek olarak sensitiftir (49).

Konvansiyonel X-ray serebral anjiyografi; serebral arterlerin aterosklerotik darlıklarının teşhis ve derecelendirmesinde altın standarttır. Diğer patolojilerin de teşhisinde kullanılabilir (anevrizmalar, vazospazm, intraluminal trombi, fibromusküler displazi, vaskülit ve kollateral damarlarda kan akışının tesbiti gibi) (49).

1.1.1.7. İnme Tedavisi

Akut iskemik inme tedavisi acildir. İskemik inmenin tedavisinde amaçlanan hedefler, hasarlanan beyin dokusu miktarını en alt düzeye indirmek, ilk iskemiye veya tekrarlayan iskemik olaylara ikincil meydana gelebilecek ek beyin dokusu hasarını engellemek ve hastanın fonksiyonel iyileşmesini kolaylaştırabilecek önlemleri almaktır. Bu hedeflerin yerine getirilebilmesinin en önemli gereklerinden biri de akut dönemde hasta için en uygun tedavi seçeneklerinin oluşturulması ve bu dönemde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmektir. Antiagregan, antikoagulan, trombolitik, antiödem ve sitoprotektif tedaviler bu yaklaşımların ana başlıklarını oluşturmaktadır (50, 51).

İntraserebral hemorajinin tedavisinin ana amacı kan basıncını kontrol etmek, solunum sistemini desteklemek, intrakraniyal basıncı düzeltmek ve gerekirse cerrahi

girişim yolu ile kanı boşaltmak esasına dayanmaktadır. Antiödem tedavinin yanı sıra, kan basıncı ortalama değerinin 90-130 mmHg arasında tutulması önerilmektedir. Arteriyel kan basıncı değerinin %25'ten daha fazla düşürülmemesi önemlidir (52, 53).

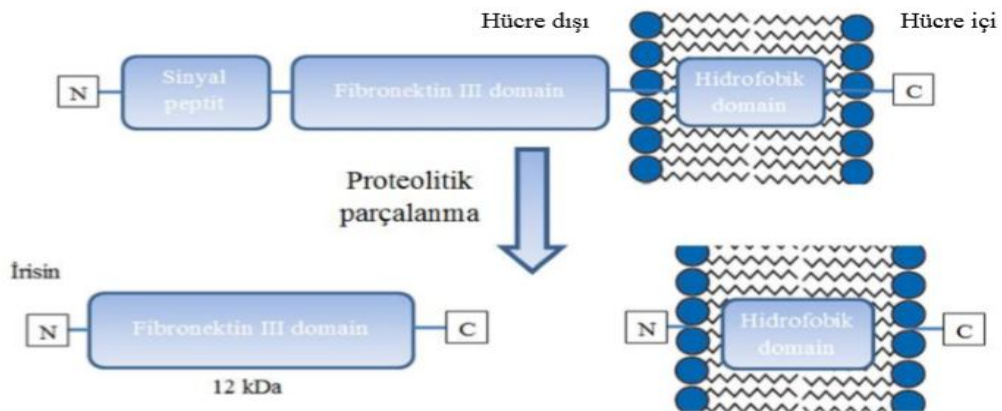
Hava yolu, solunum ve dolaşım takibi yapılmalıdır. Hipoglisemi ve hipertermi varlığı araştırılmalıdır. Konvülzyon varsa durdurulur. Kan basıncı kontrolü ve EKG ile ritm kontrolü yapılır. Genel vital bulgular stabilize edilirken spesifik tedavilerinde eş zamanlı olarak planlaması yapılır (54).

1.2. İrisin

İrisin, beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşmesini sağlayarak enerji kullanımını teşvik eden termojenik bir proteindir. İrisin egzersiz esnasında iskelet kasında ki fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5) moleküllerinin parçalanmasıyla dolaşıma katılmaktadır (55, 56).

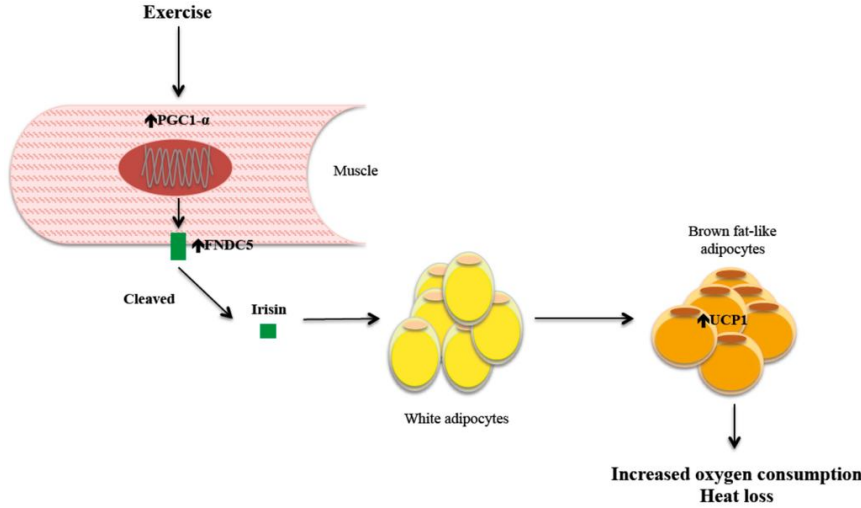
1.2.1. İrisinin Yapısı, İzolasyonu ve İsimlendirilmesi

2012 yılında kas dokusundan izole edilen irisin 112 aminoasitten oluşan (12 kDa) bir proteindir (55). Araştırmacılar irisin molekülünün glikoprotein yapısında olduğunu bildirmiştir (56). İrisin, iskelet kasında ki FNDC5'in (aynı zamanda FRCP2 ve PeP olarak bilinir) bir proteaz tarafından koparılmasıyla oluşan bir parçalanma ürünüdür (Şekil 8). Yapılan araştırmalar ile irisinin varlığı subkutan adipoz doku, kalp kası, beyin omurilik sıvısı, insan anne sütü, tükürük ve serebellumdaki purkinje hücrelerinde gösterilmiştir (56-58).



Şekil 8. FNDC5 protein yapısının şematik gösterimi (üstte) ve proteolitik parçalanma ile irisin oluşumu (altta).

Fibronectin III Domain Containing Protein 5 (FNDC5) artışına egzersiz tarafından uyarılan ve enerji harcanmasına neden olan peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) ve PPAR γ koaktivatör 1 alfa (PGC1- α) aracılık eder. PGC1- α biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının programlanmasında arabulucudur ve birçok hücre tipinde mitokondriyal biyogenez ile oksidatif metabolizmayı kontrol eder (59-61). Örneğin yağ doku kültür ortamına eklenen 20 nM FNDC5 yaklaşık 7 kat UCP1 arttırmıştır (55). Artan UCP1 adenosin trifosfat (ATP) sentezini engeller ve ısı oluşumuna yol açarak enerji harcanmasına neden olur (62). Bütün bu sonuçlar kahverengi adipoz dokuda termogenez aktivasyonunu FNDC5'in düzenlediğini göstermektedir. Başta kahverengi yağ dokusunda olmak üzere çok sayıdaki hücre grubunda mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı düzenleyen uncoupling protein 1 (UCP1), PPAR gama co-aktivatörü olan PGC1 alfa uyarısı ile salınmaktadır. Kas dokusu ile yağ dokusu arasında iletişim PGC1 uyarısı ile kana salınan FNDC5 (irisin) sayesinde olmakta ve özellikle yağ dokudaki UCP1 düzeylerinin artması ile mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizma düzenlenmektedir (Şekil 7). UCP1 artışı beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücresi gibi davranmasına neden olmaktadır UCP1 adenosin trifosfat (ATP) sentezini engeller ve ısı oluşumuna yol açarak enerji harcanmasına neden olur (62). Bütün bu sonuçlar kahverengi adipoz dokuda termogenez aktivasyonunu FNDC5'in düzenlediğini göstermektedir. Kahverengi yağ dokusu termogenez için enerji sağlayan dokudur. Bu nedenle kahverengi yağ dokusunda mitokondriyal yağ asit beta oksidasyon enzim seviyeleri çok yüksektir (63). Vücutta kahverengi yağ doku miktarının artışı kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca beyaz yağ hücrelerinin proinflatuvar özellikteki adipokin salınımının da azalmasını ve bu yol ile obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını sağlamaktadır (64).



Şekil 9. Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri

1.2.2. Dolaşımdaki İrisin Düzeyi ve Egzersizle İlişkisi

Bostrom ve ark. (55), irisinin keşfini duyurdukları çalışmalarında, farklı irisin fragmentlerinin insan ve fare plazmasında mevcut olduğunu ve iskelet kasındaki FNDC5 ifadesindeki değişimlerin bu yapıların seviyelerinde etkili olduğunu belirtmiştir. Çalışmada egzersiz sonrası iskelet kasındaki FNDC5 ekspresyon düzeyindeki artışa paralel olarak bir süre sonra dolaşımdaki irisin düzeyinin de artış gösterdiğini bildirilmektedir. Örneğin Kraemer ve arkadaşları egzersiz sonrası ilk birkaç saat içerisinde dolaşımdaki irisin düzeyinin geçici olarak yükseldiğini belirtmiştir (65). Başka bir çalışmada ise akut egzersiz ile dolaşımdaki irisin düzeyinin yaklaşık %20 oranında arttığı gösterilmiştir (66). Araştırmacılar FNDC5 ve irisin ekspresyon düzeylerini göz önüne aldıkları bu çalışmalarda kronik egzersize kıyasla akut egzersizin dolaşımdaki irisin seviyesini önemli düzeyde etkilediğini rapor etmektedir. Buna karşın yapılan diğer birkaç çalışma dolaşımdaki irisin düzeyinin ne kronik nede akut egzersiz sonrası değişmediğini vurgulamaktadır (67, 68). Hecksteden ve ark, hem güce dayalı hem de normal kronik egzersiz sonrası dolaşımdaki irisin düzeyinin anlamlı şekilde etkilenmediğini bildirmiştir (69). Diğer bir çalışmada ise kronik egzersiz sonrası PGC1-α ve FNDC5 ifadelerindeki artışa rağmen dolaşımdaki irisin düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (70).

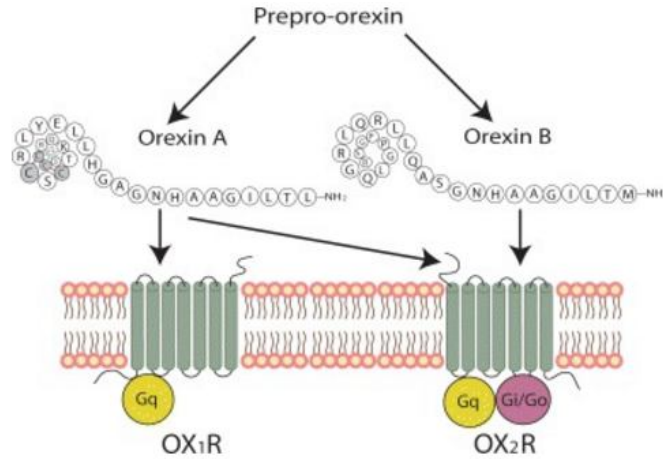
1.2.3. İrisinin Santral Nöron Sistemdeki Potansiyel Roller

Fibronectin III domain containing protein 5 (FNDC5) ve irisinin iskelet kası ile adipoz doku arasındaki sinyal iletiminin yanında, merkezi sinir sisteminde bir takım rollere sahip olabileceği düşünülmektedir. Aslında PGC1- α 'nın FNDC5 üzerine olan etkisi yapılan çalışmalar ile aydınlatılmış olursa da, örneğin beyin gibi önemli dokularda bu moleküllerin öncelikli fizyolojik fonksiyonları açık değildir (71-72). Bu kapsamda yapılan son immünohistokimyasal çalışmalar, sıçan ve fare beyinciğindeki Purkinje hücrelerinin irisin eksprese ettiğini ortaya koymuştur. Ayrıca aynı araştırmacılar beyincikte üretilen irisinin medulla ve omurilikte birçok aracı sinaps ile adiposit metabolizmasını düzenleyici bir faktör olabileceğini teyit edilmesi gereken bir hipotez olarak ortaya atmışlardır (56). İrisinin parkinson ve diğer bazı nörodejeneratif hastalıklar üzerinde egzersizin olumlu etkilerine de aracılık edebileceği düşünülmektedir (73).

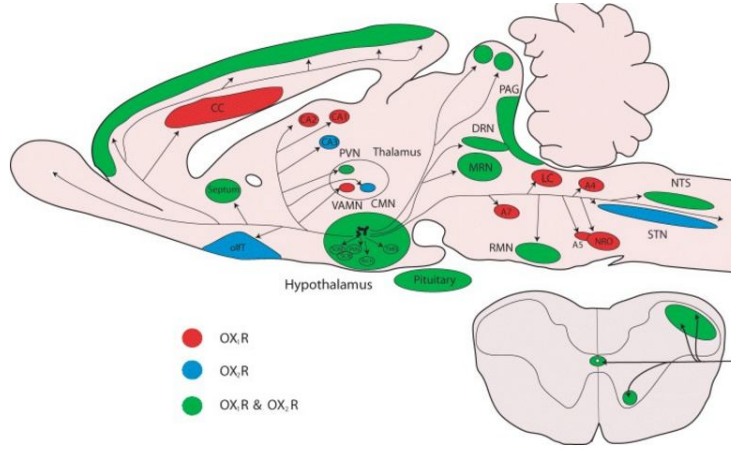
Egzersizin etkisi ile beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusuna farklılaşarak metabolik aktivitesini arttırdığı ve bu durumun enerji balansını harcama yönünde değiştirerek kilo kontrolünde ve glukoz metabolizmasında iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (74). Mitokondri iç zarı üzerinde bulunan ve mitokondriyal anyon taşıyıcı proteinlerin bir bölümünü oluşturan UCP'ler, başta ATP sentezi olmak üzere, insülin sekresyonu, glukoz ve lipid metabolizması, adaptif termogenez, mitokondriyal biyogenez, sinaptik iletim, nöronal farklılaşma, nöronal dejenerasyon, ROS üretimi ve hormon sekresyonu gibi birçok fizyolojik süreçte rol alırlar. Nöronal UCP'ler reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltarak, buna bağlı oluşan oksidatif stres ile nörodejeneratif hasarın önlenmesinde önemli yapılardır. UCP yoluyla artmış mitokondriyal eşleşmemişlik ROS üretimini veya oksidatif stresi azaltır, farmakolojik ve fiziksel hareketlere tepki olarak nöron koruyucu etki gösterir. Termojenik bir peptid olarak tanımlanan irisin, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü UCP1 ekspresyonunu arttırarak gerçekleştirmektedir. Dolayısıyla irisin dokular üzerinde olumlu etkilere aracılık eden süreçlerde önemli rollere sahiptir (75). İrisinin UCP'ler aracılığıyla nöronal hücrelerde mitokondriyal fonksiyonlarda, nöronal farklılaşmada, nörogenez ve nörodejenerasyonda etkin rol oynayabileceği yönünde kanaat oluşmuştur.

1.3. Oreksin

Oreksin; preprooreksinin (PPO) proteolitik yıkımı sonucu oluşurlar. oreksin-A (OA) ve oreksin-B (OB) % 46 oranında homologtur. Oreksin-A, 33 amino asit içeren, 3562 Da ağırlığında, oreksin-B ise 28 amino asit içeren, 2937 Da ağırlığında bir peptid olup, her ikisi de ortak öncül form olan, kemirgenlerde 130; insanda 131 amino asit içeren preprooreksinden meydana gelir (şekil 9). PPO çoğunlukla SSS'nde, daha az oranda da testis, kalp gibi periferik dokularda tanımlanmıştır. SSS'nde PPO mRNA'sı özellikle lateral ve posterior hipotalamusta bulunur (76). Oreksin sinirleri hipotalamik yapılar dışında, serebral korteks, talamus, sirkumventral organlar, limbik sistem ve özellikle locus coeruleusta (LC) ve rafe nükleusta yerleşmiştir. OA en fazla arkuat nükleus (AN), paraventriküler nükleus (PVN) ve dorsomedial hipotalamik nükleusta eksprese edilirken, OB hipotalamusta daha az eksprese edilir. Orexin 1 reseptörleri (OX1) mRNA'sı en yüksek oranda ventromediyal hipotalamik nükleusta, Orexin 2 reseptörleri (OX2) mRNA'sı ise en yüksek oranda paraventriküler hipotalamik nükleusta bulunur (şekil 10) (76). Her iki oreksinin mRNA'sı hipofiz ve barsakta da tanımlanmıştır. OX1 mRNA'sının insan hipofizinde somatotrop yerleşim gösterirken OX2 mRNA'sının kortikotrop yerleşim göstermesi ilginçtir (77).



Şekil 10. preprooreksinin (PPO) proteolitik yıkımı



Şekil 11. Oreksin reseptörlerinin Merkezi Sinir Sistemindeki dağılımı

Arcn = arcuate nucleus; CA1–3 = areas of hippocampus; CC = cingulate cortex; CMN = centromedial nucleus; DRN = dorsal raphe; LC = locus coeruleus; MRN = median raphe nucleus; NST = nucleus of solitary tract; olfB = olfactory bulb; olfT = olfactory tubercle; PVN = paraventricular nucleus; NRM = nucleus raphe magnus; RO = nucleus raphe obscurus; SCN = suprachiasmatic nucleus; SON = supraoptic nucleus; STN = spinal trigeminal nucleus; TMN = tuberomamillary nucleus; VAMN = ventral anteromedial nucleus.

Oreksin1 ve OX2, Gq proteini ile eşleşen reseptörlerdir ve % 64 homologturlar. Yine iştah açıcı bir nöropeptid olan nöropeptid Y (NPY)'nin beslenme ile ilgili işlevlerine aracılık eden Y2 reseptör alt tipine % 26 oranında benzerler . OA, OX1 ve OX2 reseptörlerine eş düzeyde, OB, OX2 reseptörlerine OX1'e göre 10 kat daha fazla affinite gösterir. Her iki reseptörün aktivasyonu da hücre içi Ca^{++} artışı ile sonuçlanır. Tanımlanan OX1 reseptör antagonistlerinden SB334867 maddesinin OX2 reseptörüne de affinitesi vardır. Farklı oreksin reseptörlerinin farklı fizyolojik işlevlere aracılık edebileceği düşünülmektedir. Örneğin OX1 daha çok beslenme, OX2 ise daha çok uyanıklık işlevi ile ilişkilidir (78).

Orexin A ve Orexin B' nin farmakodinamik etkileri nispeten benzer olmasına rağmen farmakokinetik profilleri farklıdır. OA, yüksek lipofilik özelliğinden dolayı beyne hızlı bir şekilde pasif difüzyonla girer. OB ise nisbeten düşük lipofilik özelliği nedeniyle beyne giremez ve kanda hızla metabolize edilir (8). OA, spesifik radyoimmunoassay ile insan plazması ve beyin omurilik sıvısında (BOS) tespit edilebilmektedir. OA, SSS'nde farklı bir sirkadyen ritm gösterirken periferde sirkadyen ritm izlemez (78).

Merkezi sinir sistemi (MSS) içerisinde oreksinerjik nöronlar besin alımının düzenlenmesi (79), enerji homeostazisi (80), uyku-uyanıklık döngüsü (81), nosisepsiyon

(82), hafıza ve ödüllendirmenin kontrolü, reproduktif kontrol, adrenal fonksiyonlar (83), susama ve sıvı dengesi (84), solunumun kontrolü (85) gibi birçok hayati öneme sahip sistemin düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. Bununla birlikte oreksinin kardiyovasküler sistem kontrolünde de nörotransmitter ve/veya nöromodülatör olarak etkileri olduğu bilinmektedir (86). Oreksinin merkezi veya periferel yolla uygulanması hem normotansif hayvanlarda (87), hem de hemorajik hipotansif hayvanlarda (88) kan basıncını arttırıcı ve taşikardik bir etki oluşturduğu ve hipotansiyonu geri döndürdüğü rapor edilmiştir. Oreksinin normotansif ve hipotansif koşullarda oluşturduğu bu kardiyovasküler etkilere periferel adrenerjik α - ve β - adrenoreseptörlerin aracılığının gösterilmesi merkezi olarak uygulanan oreksinin sempatoadrenerjik sistemi aktive ederek kardiyovasküler etkilerini gösterdiğini düşündürmektedir (89). Daha sonra yapılan çalışmalarda merkezi yolla uygulanan oreksinin sempatik sinir aktivitesini arttırdığı ve yine plazma adrenalın ve noradrenalin seviyesinde anlamlı artışlar oluşturduğunun gösterilmesi (90), Oreksinin sempatoadrenerjik sistemi aktive ederek kan basıncını arttırıcı ve taşikardik yanıtlar oluşturduğu düşüncesini güçlendirmektedir. Oreksinin bu kan basıncını arttırıcı ve taşikardik etkilerinin oreksin reseptör antagonistleri ile geri döndürülmesi, oreksinin kardiyovasküler etkilerine merkezi oreksinerjik reseptörlerin aracılık ettiğini göstermektedir (91). Oreksinerjik nöronların hem merkezi kolinerjik sistem (89) hem de merkezi histaminerjik sistem (92) ile etkileşim içinde olduğu da bilinmektedir. Buna ek olarak, oreksinerjik sistem, bilişsel süreçler de dahil olmak üzere depresyonla ilişkili nörofizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır (93, 94). Oreksinerjik nöronların hipokampusa yansması, öğrenme ve hafıza işlevinde rol oynamaktadır (95–97). Son çalışmalar, oreksin-A'nın burundan verilmesinin oreksin / ataksin-3-transjenik farelerde kognitif bozukluğunu hafiflettiğini gösterilmiştir (98).

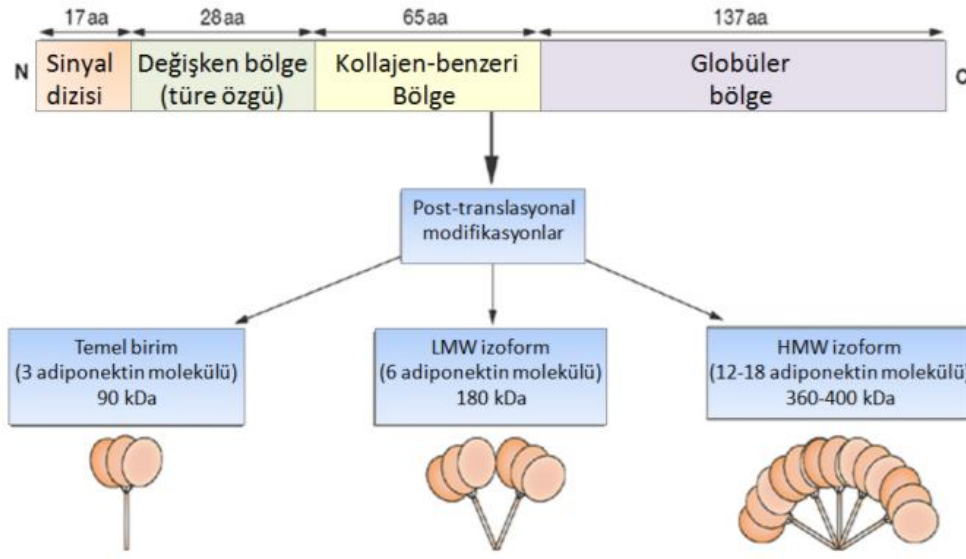
Başka bir klinik araştırmada, beyin omurilik sıvısında daha düşük oreksin-A düzeylerinin epilepsinin neden olduğu öğrenme ve bellek bozukluklarına katkı sağladığı gösterilmiştir (99). Beyinde plazma ve hipotalamustaki oreksin seviyeleri hayvan çalışmalarında azalmıştır (100) ve inme hastalarında oreksin'in serum ve beyin omurilik sıvısı (CSF) konsantrasyonu düşük bulunmuştur (101). Bu daha önceki çalışmaların sonuçlarını göz önüne alırsak, oreksinler iskemik ve hemorajik SVH sonrasında çeşitli patofizyolojilerde oreksin reseptörlerini bağlayarak beyin hasarının gelişimiyle birden

fazla rol oynayabilir. Oreksinler / hipokretinler hem beslenme davranışı nöroendokrin işlevleri hem de uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik etkilere sahip nöropeptidlerdir. Son yıllardaki araştırmalar, oreksin sisteminin klinik çalışmalarda ve hayvan deneylerinde nöronal hasara neden olabileceğini öne sürmüştür. Bu çalışmanın amacı, Serebrovasküler hastalarda (SVH) hipotalamik oreksin sistemdeki rolünü incelemektir.

1.1.4. Adiponektin

Adiponektinin 1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunmuş ve bu nedenle de farklı adlandırılmıştır. Diğer isimleri şunlardır: “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, adipoQ ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)”. Adiponektin esas olarak farklılaşmış, olgun adipositlerden üretilip dolaşıma verilir (102). İnsan adiponektin geni kromozom 3q27’de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 DM’le ilişkili bulunmuştur (103).

Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollojen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (104). Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir (105). Adipositlerden tüm adiponektin proteini olarak dolaşıma verilir ve daha sonra proteolize uğrayarak globuler C-terminal kısım ayrılır. Dolaşımda çok düşük miktarda globular kısım şeklinde bulunsa da bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır (106). İnsan plazmasında adiponektin üç formda bulunur: Düşük moleküler ağırlıklı (DMA) trimer, orta moleküler ağırlıklı (OMA) heksamer (iki adet trimerden oluşur) ve yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) 12-18-mer adiponektin (107). Globüler adiponektin trimer formda, tam uzun adiponektin 3 formda bulunur: trimer, heksamer ve YMA. YMA isoform intrasellüler adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımda düşük moleküler ağırlıklı (DMA) izoform baskındır. YMA izoform glikoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif formudur (Şekil 11) (108). Adiponektin dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01’ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3-30 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişir. Adiponektin plazma düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (109).



Şekil 12. Adiponektinin yapısı ve izoformları.

1.1.4.1. Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki Mekanizması

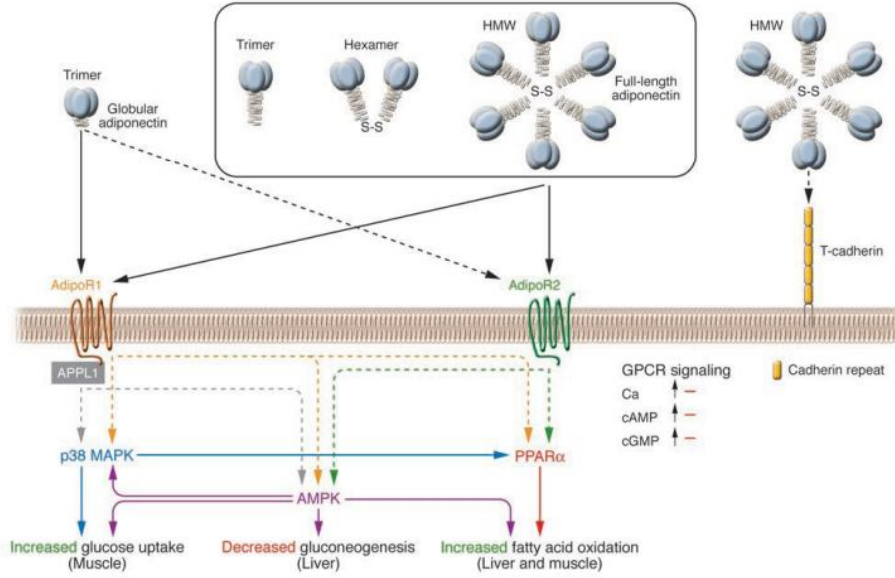
İki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve peroksizom proliferatör- aktive receptör ($PPAR\alpha$), adenosin monofosfat kinaz (AMPK) ve MAPK sinyal moleküllerini aktive etmek üzere işlev gösterirler. AdipoR1 başlıca çizgili kasta eksprese olur ve globüler forma yüksek afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir. Adiponektin reseptörleri; pankreatik beta hücrelerinde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda da belirtilmiştir (110).

Adiponektinin vücutta oluşturduğu etkiler şunlardır:

- 1- İnsülin duyarlılığını artırır (anti-diyabetik)
- 2- Lipid düzeyini düzeltir
- 3- Anti-inflamatuar etki gösterir
- 4- Anti-aterosklerotik etki gösterir
- 5- Anti-apoptotik etkileri vardır

Bu C2C12 miyositlerindeki AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılmasıyla adiponektin $PPAR\alpha$, AMPK enzimlerini aktive ederek glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Karaciğer hücresinde ise AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılması AMPK ve $PPAR\alpha$ enzimlerinin aktivasyonuyla adiponektin insülin duyarlılığını artırarak, non-

esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (Şekil 12) (111).



Şekil 13. Adiponektin ve etki mekanizması

Adiponektin yağ dokusundan sekrete edilen metabolizma düzenleyici antiinflamatuvar bir hormondur. Adiponektin konsantrasyonu obezite ile ters ilişki içindedir. Yağ dokusu arttıkça adiponektin seviyesi azalmaktadır. Adiponektinin azalmış seviyelerinin obezite, metabolik sendrom, DM, HT ve aterosklerotik süreç ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (112-115). Hipoadiponektinemi diyabetik hastalarda bağımsız olarak endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir (116, 117). Hiperadiponektinemi ise diyabetik kardiyomiyopati için bir risk faktörüdür (118). Adiponektin endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin üretimini azaltır ve endotelial disfonksiyonu engeller (119, 120). Adiponektin ayrıca vasküler düz kas hücrelerinde reseptör bağımsız proliferasyonu azaltır (121). Son çalışmalar adiponektinin lipid birikimi ve makrofajlarda çöpçü reseptör üretimini azalttığı, makrofaj kutuplaşmasını tetiklediğini göstermiştir (122). Adiponektin nitrik oksit salar, tümör nekrozis faktör- α ve interlökin 6 üretimini inhibe eder. İnterlökin-10 ve interlökin-1 β gibi antiinflamatuvar sitokinlerin sentezini stimüle eder (123). Adiponektin; kültür endotel hücrelerinde yüksek glukoz ile uyarılmış reaktif oksijen türevleri, okside LDL ve palmitat üretimini inhibe eder (124-126). Shibata ve ark. (127) adiponektinin, infarkt sonrası miyokart hipertrofisi ve interstisyel fibrozisi inhibe ederek kardiyak koruma sağladığını göstermiştir. Kardiyomiyosit ve hayvan kültürlerinde adiponektinin apoptozu inhibe ettiği ve hücre

ömrünü düzenlediği gösterilmiştir (128). İskemi reperfüzyon hasarı sırasında adiponektin eksikliği sonucu miyokart infarktüsü boyutunda ve miyokart apoptozunda artış ve kardiyak fonksiyonlarda kötüleşme gözlenir (129). Karotis intima-media kalınlığının subklinik aterosklerozun işaretçisi ve gelecekteki Mİ ve inme için öngördürücü değeri olduğu daha önce gösterilmişti (130). Diyabetik ve sağlıklı vakalar arasında yapılan klinik bir kohort çalışmasında karotis intima-media kalınlığı ile adiponektin arasında ters ilişki gözlenmiştir (131-133). Düşük plazma adiponektin değerlerinin iskemik serebrovasküler hastalık ile pozitif ilişkisi de gösterilmiştir (134).

1.1.5. Leptin

Hipotalamik hipofizer eksenleri düzenleyen bir hormon olarak kabul edilen ve yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilen ve 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob gen ürünü olan leptin, ilk kez 1994 yılında adiposit kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır (135). Leptin 16 kilodalton ağırlığında ve 167 aminoaside sahip hidrofilik peptit yapıda bir hormondur (136, 137). Yarı ömrü 25 dakikadır (138). Esas olarak beyaz ve az oranda da kahverengi yağ dokusunda sentezlenip salgılanır (136).

Leptin Sentez ve Salgılanması; Leptin salgılanması, β adrenerjik reseptör aracılığıyla, yağ hücresinden olur. Leptinin büyük kısmı beyaz yağ dokusunda, az bir kısmı da kahverengi yağ dokusunda sentezlenip kana verilir (136). İnsan plasenta, fetüs, beyin, kalp, akciğer, mide, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon, iskelet kası, böbrekler ve testis gibi birçok organda sentez edilmekte ve o bölgedeki yağ dokusunun miktarına ve metabolik özelliğine bağlı olarak dolaşımda bulunan leptin düzeyi değişkenlik göstermektedir (139). Vücut yağ dokusu miktarı arttıkça leptin miktarı da artmaktadır. Obezlerde leptin düzeyi normale göre yaklaşık iki misli daha fazladır. Vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır. Serum leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksidir (140). Ancak birçok hormon leptinin regülasyonunda rol oynamaktadır. Leptin sentezini insülin (75), glukokortikoidler (76) ve prolaktin (77) stimüle ederken, Tiroid hormonları(78), büyüme hormonu (79), katekolaminler (80) ve somatostatin (81) leptin sentezi üzerine inhibitör etki gösterirler. Plazma leptin düzeyi diüurnal değişim gösterir; gece yarısı ve sabahın erken saatlerinde en yüksek, öğleden sonra ve akşamüstü ise en düşük olarak bulunmuştur. Salınımı ise pulsatil olup, yemeklerden 2-3

saat sonra salgılanır. Fakat bu salınının şeklinin fizyolojik önemi ise bilinmemektedir. Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur. Leptin aktivitesinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (141).

Etki mekanizması: Temel olarak adipoz dokudan salgılanan leptin, enerji dengesinin düzenlenmesinde anahtar bir moleküldür (142, 143). Beyin dokusunda başlıca koroid pleksusa bağlanarak, vücut yağ doku kitlesi hakkında bilgi veren önemli bir aferent uyarandır (144). Beyin leptininin çoğunun koroid pleksus ve arcuat nükleus üzerinden özel bir taşıyıcı sistem ile beyin omurilik sıvısına (BOS) geçtiği belirlenmiştir (145). Leptinin başlıca etkisi, hipotalamustaki dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarda (PVN) bulunan arcuat nücleus üzerinde Nöropeptit Y (NPY) ve aguti related peptit (AGRP) ekspresyonunu azaltmak ve glukagona benzeyen peptit 1 (GLP1), melanosit uyarıcı hormon (MSH), kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), ürokortin ekspresyonunu artırarak enerji harcanmasını artırmak, iştahı azaltmak ve kilo almayı önlemektir (146-150). Leptinin kilo kaybettici etkisinden besin alımının azalması kadar enerji kullanımının artması da sorumludur (151).

Leptin, inflamasyon ve immün sistem Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon /inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının, konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Bakteri/virüs ürünleri, proinflamatuvar sitokinlerin (IL1, tümör nekroz faktörü-alfa-TNF α , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (152). Leptin, sitokin olarak, timik homeostazı ve IL-1 ve TNF α gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper 1 (Th1)'nin hücre diferansiasyonunda yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar (153).

Leptin, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Lökosit sentezi üzerine stimüle edici etki gösterir. Leptin eksikliği veya leptin reseptör eksikliği immün ve inflamatuvar yanıtları

değiştirmektedir. Malnütrisyonun immün yetmezliğe ve enfeksiyonun ölümcül olmasına yol açtığı bilinmektedir. Açlık özellikle T-lenfosit yanıtlarını baskılar ve enfeksiyona rezistansı azaltır. T-lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık etmektedir (154).

Akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel modellerde pro-inflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise antiinflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin kullanımından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır (155).

Leptin nitrik oksit (NO) sentetaz enziminin üretimini artırır ve endotelde reaktif oksijen radikallerinin artmasına neden olur (156). Vasküler düz kas ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eder (157). Platelet agregasyonunu artırıcı (156) ve monositkoloni stimülan faktör (M-CSF) salınımını artırmak suretiyle makrofajlar üzerine de etkileri mevcuttur (158). Bunlardan başka yüksek glukoz seviyeleri varlığında makrofaj içi kolesterol birikimini ve anjiogenezi uyarır (159). Leptin, sempatik tonusu artırmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında leptin eksikliği olan hayvanlar daha düşük kan basıncına sahiptir (160).

Yüksek leptin seviyeleri ve dislipidemisinin MI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (161). Yüksek leptin seviyelerinin kardiyovasküler risk faktörleri ve obesiteden bağımsız olarak MI ve inme ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (162).

Leptin ve inme ilişkisi Yüksek plazma leptin seviyelerinin SVH da diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak iskemik ve hemorajik inme için artmış risk ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (163). Hemorajik inmeli erkeklerde, leptin düzeyi ve kan basıncında yükselme gösterilmiştir. Leptin ve kan basıncında yükselmenin inme ile ilişkili olduğu; bu ilişkinin leptinin erkeklerde SVH gelişmesinde önemli rolü olabileceği ileri sürülmüştür (164). Yüksek leptin seviyeli erkekler düşük leptin seviyelilere göre daha hızlı strok geçirdiği gösterilmiştir (165).

1.1.6. TAS (Total Antioksidant Status), TOS (Total Oksidant Status)

Oksidatif hasar ve normal aerobik hücrelerde antioksidan koruma arasında bir denge söz konusudur. Yetersiz antioksidan koruma veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, oksidatif stres olarak bilinen bir durum oluşturur (166).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ve koruyucu antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizliği ifade etmek için kullanılır (167). Oksidatif mekanizmalar, yanlış katlanmış protein unsurların oluşumunda önemli rol oynaması muhtemeldir (168).

Travmatik beyin hasarında pekçok farklı patofizyolojik mekanizmalar söz konusu olmasına rağmen temelde nöroinflamatuvar ve oksidatif stres için önemli roller olduğuna inanılmaktadır (169). Reaktif oksijen türleri, örneğin proteinler, lipidler ve DNA gibi biyolojik makromoleküllerde hasara neden olabilir (170).

Radyasyon, sigara gibi çeşitli dış faktörlerin, serbest radikallerin üretilmesine neden olur. Total Antioksidan Kapasite (TAK) serbest radikallere karşı antioksidan koruma biyobelirteç vücuttaki tüm antioksidanların miktarını yansıtır (171). Oksidatif stres artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine ve / veya bunların ortadan kaldırılmasında bir azalma bir sonucudur. ROS, hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyon (SO), hidroksi radikali (OH), azot oksit (NO) ve lipid peroksitler gibi ürünlerdir. ROS, hücrede hasarlı nükleik asitler, proteinler, membran lipidleri ve karbonhidratlar gibi biyolojik makro moleküllerden sorumlu olabilir. Kardiyoasküler hastalıkla, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi hastalıklar kapsamı içine girebilir. Bitkilerin çoğunda bulunan antioksidanların radikal süpürücü etkisiyle mutajenez, yaşlanma ve karsinogenez ve oksidatif hasarın azaltılması sağlanmaktadır (172).

Artmış beta-oksidasyon okside kofaktör kullanılabilirliğini (NAD ve FAD) azaltır. Elektronların birikimi, ROS üretimi ve hücrel hasara yol açar. Mitokondri, ROS kaynaklı hasarın hedefi haline gelir. Solunum komplekslerindeki oksidatif değişiklikler katalitik fonksiyonları bozar ve mitokondriyal DNA mutajenezini neden olur (173).

İnme patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynamaktadır (174). İnmede, serbest radikaller ile oksidan ve antioksidan denge oksidatif stres lehine bozulmuştur. Doku ve plazmada N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin stimülasyonu (175), mitokondriyal disfonksiyon, ksantin oksidaz, NADP oksidaz, araşidonik asit metabolizması, monoamin oksidaz ve mitokondriyal solunum zinciri gibi hücrel oksidatif metabolik süreçler sonucu çeşitli mekanizmalar yoluyla serbest radikallerinin (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil) oluşumu artar (176) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesine yol açarak (177) , beyin hasarına katkıda bulurlar (174).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Acil Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Çalışmaya başlamadan önce FÜTF etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya acil kliniğine başvuran 18 yaş üstü serebrovasküler hastalık geçiren hastalar (SVH) (iskemik SVH 60, hemoralik SVH 60 hasta) dahil edildi. Tramatik olanlar, coumadinize olanlar, kanser hastaları, miyokard infarktüsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu inme öyküsü olmayan 60 gönüllü kişiden oluşturuldu. Hem hasta hem de kontrol grubunu oluşturulan kişiler ve yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı izinleri alındı. SVH geçiren hastaların detaylı öyküleri ve fizik muayeneleri yapılarak kan örnekleri alındı.

Biyokimyasal incelemeler Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Her katılımcıdan 5 mL kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Kalan serum örnekleri küçük hacimli tüplere konularak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. İrisin, Orexin, Adiponektin, Leptin, TAS ve TOS düzeyleri enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü.

Human İrisin, Orexin, Adiponektin, Leptin, TAS, ve TOS Düzeylerinin Ölçümü

İrisin ELISA kiti Mega Tıp Sanayi ve Ticaret LTD. Şirketi (Mücahitler Mah. Şehit Kamil cad. no: 52012 GAZİANTEP / TÜRKİYE) Assay Diagnostics Research & Clinical chemistry kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz yapıldı. Lot no: 20151218. Sensitivity: 0.023 µg/ml, intra-Assay: CV<%10, inter-Assay: CV<%12 ve Ölçüm aralığı: 0.05- 15µg/ml dir.

Orexin ELISA kiti Mega Tıp Sanayi ve Ticaret LTD. Şirketi (Mücahitler Mah. Şehit Kamil cad. no:52012 GAZİANTEP/TÜRKİYE) Assay Diagnostics Research & Clinical chemistry kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz yapıldı. Lot no: 20151218, Sensitivity: 2.53 pg/ml, intra-Assay: CV<%10, inter- Assay: CV<%12 ve Ölçüm aralığı: 5- 2000pg/ml dir.

Adiponektin ELISA kiti Mega Tıp Sanayi ve Ticaret LTD. Şirketi (Mücahitler Mah. Şehit Kamil cad. no:52012 GAZİANTEP/TÜRKİYE) Assay Diagnostics

Research & Clinical chemistry kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz yapıldı. Lot no: 20151218, Sensitivity: 0.11 mg/L, intra-Assay: CV<%10, inter- Assay: CV<%12 ve Ölçüm aralığı: 0.2mg/L- 60mg/L idi.

Leptin ELISA kiti (DRG Instruments GmbH, Germany Division of DRG International, Inc Frauenbergstr. D-35039 Marburg. DRG Diagnostic) kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz yapıldı. Ref (cat) no: EIA-, Sensitivity: 1 ng/ml, intra-Assay: CV<%6.91, inter- Assay: CV<%11.55 ve Ölçüm aralığı: 1-100ng/ml dir.

Serum TAS düzeyleri Rel Assay Total Antioksidan Status Test Kiti (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti., Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Prensip İndirgenmiş ABTS molekülü asit ortamda (asetat tamponu, 30 mmol/L, pH:3.6) H₂O₂ kullanılarak ABTS•+ molekülüne okside edilir. Asetat tampon solüsyonunda, konsantre (koyu yeşil) ABTS•+ molekülü uzun süre dayanıklılığını korur. Yüksek pH'daki daha konsantre bir asetat tampon solüsyonu (asetat tamponu, 0.4 mol/L, pH:5.8) ile dilüe edildiğinde, renk, kendiliğinden yavaşça açılır. Örnekte bulunan antioksidanlar konsantrasyonları ile orantılı olarak renkteki açılmayı hızlandırırlar. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilir ve renteki açılma örnekteki total antioksidan kapasite ile ters orantılıdır. Reaksiyon hızı, total antioksidan kapasite ölçüm yöntemleri için geleneksel standart olarak kullanılan Trolox ile kalibre edilir. Ölçüm sonuçları mmol Trolox ekivalent/L olarak ifade edilir. Ölçüm aralığı: 1.120 – 1.50 mmol / L (1500 – 1200 umol/ L).

Serum TOS düzeyleri Rel AssayTotal Oksidan Status Test Kiti (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti. Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Prensip Örnekte bulunan oksidanlar, Fe²⁺-o-dianisidine kompleksini Fe³⁺ iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile arttırılır. Fe³⁺ iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks yapar. Renk şiddeti, örnekte bulunan oksidan moleküllerin miktarı ile orantılıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar µmol H₂O₂ ekivalent/L olarak ifade edilir. Ölçüm aralığı: 4.00 – 6.00 µmol / L (400 – 600 umol/L).

2.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ve MedCalc (sürüm 10.1.6.0) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maximum) olarak, nominal değişkenler için gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Bağımsız

değişkenlerin karşılaştırılmasında üç grup sürekli ölçümlü değişkenler açısından karşılaştırılırken, değişken normal dağılıyorsa tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova), aksi durumda yani normal dağılmıyor ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. One Way Anova testi istatistiği sonucunun anlamlı bulunması halinde post ANOVA testler olarak Tukey HSD testi yapılarak anlamlı farka neden olan grup/gruplar saptandı. Kruskal Wallis H testi istatistiği sonucunun anlamlı bulunması halinde ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanıldı ve ayrıca sonuçların anlamlılığı için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Tanı için Roc analizi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Parametreler ile sürekli ölçümlü değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'un "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi (p) saptanarak değerlendirildi. Sonuçların değerlendirilmesi: %95 Güven aralığında % 5 hata payı dikkate alınarak $p < 0.05$ değeri anlamlılık değeri olarak alınmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmamıza Acil servise başvuran, ardışık iskemik SVH' lı 60 hasta, hemorajik SVH' lı 60 hasta dahil edildi. Kontrol grubu SVH hikayesi olmayan 60 gönüllü kişilerden oluştu. İskemik SVH hastaların 27' si (%45) kadın, 33' ü (% 55) erkek, Hemorajik SVH lı Hastaların 32' si (% 53.3) kadın, 28' i (%46.7) erkek, kontrol grubunun ise 36' sı (%60) kadın, 24' ü (% 40) erkek cinsiyete sahipti. Gruplar arası cinsiyet farklılıklarının ($p>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Gruplara göre demografik özelliklere göre yaş ($p<0.05$) ve kilogram ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, boy ve VKİ istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplara ait demografik özellikler

		N	Ortalama değer	Std. Sapma ±	Minimu m	Maximu m	P değeri
Yaş	Kontrol grubu	60	49,3	20,69	19,00	92,00	
	İskemik SVH	60	70,1	15,65	20,00	92,00	P<0.05
	Hemorajik SVH	60	68,9	13,42	32,00	91,00	P<0.05
Boy	Kontrol grubu	60	167,2	6,37	160,00	185,00	
	İskemik SVH	60	167,6	7,55	145,00	190,00	0,762
	Hemorajik SVH	60	165,5	6,80	150,00	178,00	,878
Kilogram	Kontrol grubu	60	78,23	8,92	60,00	95,00	
	İskemik SVH	60	78,2	12,65	55,00	100,00	P<0.05
	Hemorajik SVH	60	72,2	11,64	50,00	95,00	P<0.05
VKİ	Kontrol grubu	60	26,9	3,70	20,70	33,20	
	İskemik SVH	60	27,8	4,30	20,70	37,70	,236
	Hemorajik svh	60	26,3	3,83	15,20	33,20	,362
GKS	Kontrol grubu	60	15.00	.00	15	15	
	İskemik SVH	60	13.55	2.34	6	15	
	Hemorajik SVH	60	12.53	3.24	3	15	
NIHSS	Kontrol grubu	60	0.00	.00	0	0	
	İskemik SVH	60	6.15	3.31	0	14	
	Hemorajik SVH	60	5.15	4.90	0	14	
MRÖ	Kontrol grubu	60	0.00	.00	0	0	
	İskemik SVH	60	3.35	1.42	1	5	
	Hemorajik SVH	60	3.10	1.86	0	6	

GKS: Glaskof koma skalası, NIHSS: National İnstitute of Health Stroke Skoru, MRÖ: Modifiye Rankin Ölçeği, SVH: Serebro Vasküler Hastalık

Çalışmamızda iskemik SVH' larda eşlik eden en sık gözlenen hipertansiyon (%58.3) ve iskemik kalp hastalığı iken (%28.3), hemorajik SVH' larda ise hipertansiyon (%40.0) ve diyabetes mellitus dur (%18.3) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre ek hastalık dağılımı

Ek hastalık varlığı	Kontrol grubu (n-	İskemik SVH (n-%)	Hemorajik SVH (n-
Bilinen hastalığı olmayan	45 (%74.5)	13 (%21.6)	23 (%38,3)
Diyabetes mellitus	8 (%13.3)	13 (%21.6)	11 (%18.3)
Hipertansiyon	15 (%25.0)	35 (%58.3)	24 (%40.0)
İskemik kalp hastalığı	10 (%16.0)	17 (%28.3)	6 (%10.0)
Böbrek hastalığı	1 (%1.6)	3 (%5.0)	4 (%6.6)
Hiperkoagulabite	0 (%00.0)	2 (%3.3)	1 (%1.6)
Sigara içen	32 (%53.3)	26 (%43.3)	18 (%30)
Alkol içen	8 (%13.3)	8 (%13.3)	3 (%5.0)

Hastaların acil servise başvuru anında en sık görülen semptomu iskemik SVH'da konuşamama (%42), hemorajik SVH'da bilinç bulanıklığı (%46.6) idi. Hemorajik SVH'lı hastaların klinik prezantasyonunda konuşamama, bilinç kaybı gibi nörolojik semptomlar baskın iken iskemik SVH'lı hastalarda motor fonksiyon kaybı belirtileri ön plandaydı. Tablo 7'de hastaların semptomlarının gruplara göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 7. Semptomların gruplara göre yüzde dağılımı

Semptomlar	İskemik SVH (n-%)	Hemorajik SVH (n-%)
Bilinç bulanıklığı	22 (% 36.6)	28 (% 46.6)
Konuşamama	42 (%70,0)	27 (%45.0)
Sağ kolda tutmama	17 (%28.3)	5 (%8.3)
Sol kolda tutmama	25 (%41.6)	10 (%16.6)
Sağ bacakta tutmama	16 (%26.6)	6 (%10.0)
Sol bacakta tutmama	22 (%36.6)	11 (%18.3)
Bayılma	20 (%25,0)	23 (%23)
Baş ağrısı	0 (%0.0)	26 (% 43.3)

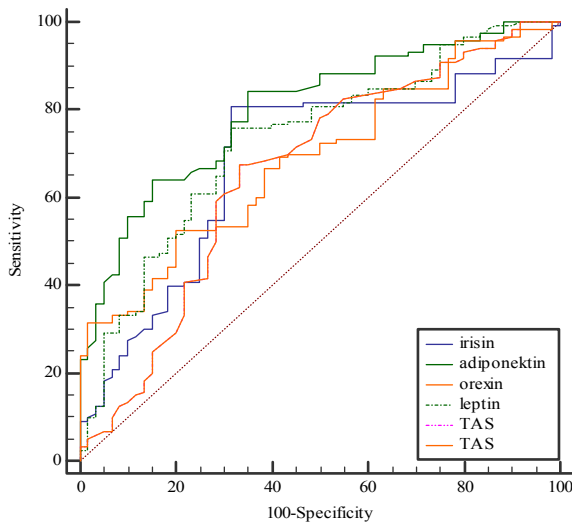
Serum irisin, orexin ve adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre iskemik /hemorajik SVH grubunda anlamlı düşük, leptin, TAS ve TOS değeri ise yüksektir. Tablo 8' de grupların serum biyomarker düzeyleri verilmiştir.

Tablo 8. Kontrol grubu, İskemik ve Hemorajik SVH' lı hastalarının İrisin, Orexin Adiponektin, Leptin, TAS ve TOS serum ve p değerleri.

	Kontrol grubu mean±SD (N: 60)	İskemik SVH mean±SD (N: 60)	Hemorajik SVH mean±SD (N: 60)	Kontrol grubu ile iskemik SVH P değeri	Kontrol grubu ile hemorajik SVH P değeri	İskemik SVH ile hemorajik SVH P değeri
İrisin (µg/ml)	4,11 ± 0. 86	3,62 ± 1,06	3,61 ± 0, 98	.002	.001	1.000
Orexin (pg/ml)	353,62 ± 70,94	311,90 ± 68,18	304,23 ± 62,13	.008	.000	.846
Adiponektin (mg/L)	22,84 ±4,89	18,62 ±3,43	17,26 ± 3,98	.000	.000	.163
Leptin (ng/ml)	16,03 ±7,67	23,34 ± 8,20	22,57 ± 9,84	.000	.000	.913
TAS (µmol Trolox equivalent/L)	1,20 ± 0,19	1,30 ± 0,15	1,29 ± 0,15	.002	.008	.915
TOS (µmol H2O2 equivalent/L)	3,79 ± 0,54	4,11 ± 0,44	4,07 ± 0,66	.002	.006	.698

TAS: Total Antioksidant Status, TAS: Total Oksidant Status

Kontrol ve SVH grubu arasında biyomarkerlerin ROC grafiği Şekil 14' te, sensivite ve spesifite Tablo 9' da verilmiştir.



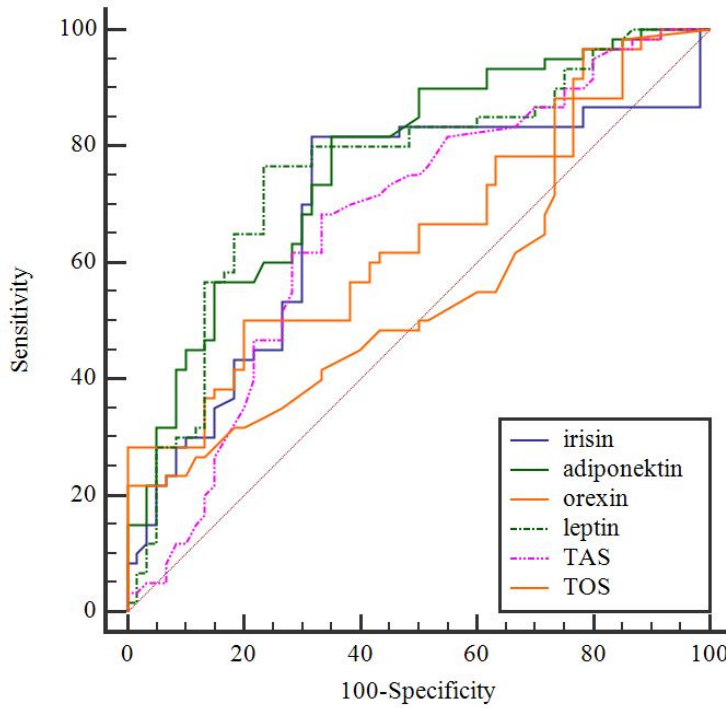
Şekil 14. Kontrol grubu ile gruplar arası ROC grafiği

Tablo 9. Kontrol grubu ile gruplar arası ROC Analizi

	AUC	SD±	cutoff değeri	P değeri	sensivite	spesifite	%95 Confidence interval
İrisin	0.684	0.0426	4.08	0.0000	80.83	68.33	0.611 - 0.751
Orexin	0.688	0.0396	301.01	0.0000	52.50	80.00	0.614 - 0.754
Adiponektin	0.800	0.0333	18.48	0.0000	64.17	85.00	0.735 - 0.856
leptin	0.730	0.0396	17.07	0.0000	75.83	68.33	0.659 - 0.794
TAS	0.661	0.0450	1.26	0.0004	67.50	66.67	0.587 - 0.729
TOS	0.578	0.0431	4.21	0.0700	26.67	100.00	0.502 - 0.651

TAS: Total Antioksidant Status, TAS: Total Oksidant Status

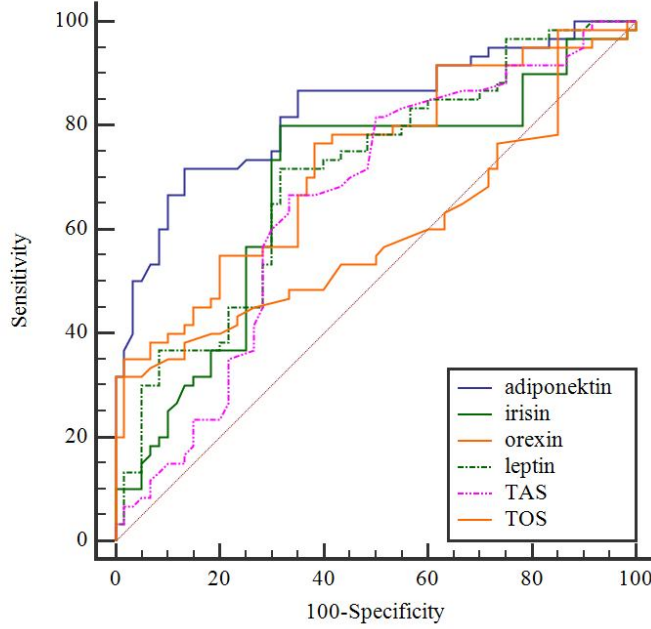
Kontrol ve iskemik SVH grubu arasında biyomarkerlerin ROC grafiği Şekil 15’ te, sensitivite ve spesifite Tablo 10’ da verilmiştir.

**Şekil 15.** Kontrol grubu ile iskemik SVH arası ROC grafiği**Tablo 10.** Kontrol grubu ile iskemik SVH arası ROC analizi

	AUC	SD±	cutoff değeri	P değeri	sensivite	spesifite	%95 Confidence interval
İrisin	0.688	0.0511	4.08	0.0002	81.67	68.33	0.597 - 0.769
Orexin	0.648	0.0504	301.01	0.0033	50.00	80.00	0.555 - 0.733
Adiponektin	0.772	0.0425	21.78	0.0000	81.67	65.00	0.686 - 0.844
leptin	0.757	0.0455	19.62	0.0000	76.67	76.67	0.671 - 0.831
TAS	0.667	0.0502	1.26	0.0008	68.33	66.67	0.576 - 0.751
TOS	0.560	0.0534	4.21	0.2646	21.67	100.00	0.466 - 0.650

TAS: Total Antioksidant Status, TAS: Total Oksidant Status

Kontrol ve hemorajik SVH grubu arasında biyomarkerlerin ROC grafiği Şekil 16’ da, sensivite ve spesifite Tablo 11’ de verilmiştir.



Şekil 16. Hemorajik SVH ile Kontrol grubu arası ROC grafiği

Tablo 11. Hemorajik SVH ile kontrol grubu arası ROC Analizi

	AUC	SD±	cutoff değeri	P değeri	sensivite	spesifite	%95 Confidence interval
İrisin	0.681	0.0506	3.98	0.0003	80.00	68.33	0.590 - 0.763
Orexin	0.727	0.0460	312.31	0.0000	76.67	61.67	0.638 - 0.805
Adiponektin	0.829	0.0379	17.64	0.0000	71.67	86.67	0.750 - 0.892
leptin	0.703	0.0475	17.07	0.0000	71.67	68.33	0.613 - 0.783
TAS	0.654	0.0510	1.26	0.0025	66.67	66.67	0.562 - 0.738
TOS	0.597	0.0533	4.21	0.0697	31.67	100.00	0.503 - 0.685

TAS: Total Antioksidant Status, TAS: Total Oksidant Status

Glosgow Koma Skalası (GKS), NIHHS ve MRÖ ile markerler (İrisin, Orexin Adiponektin, Leptin, TAS ve TOS) korelasyon yoktur (Tablo 12).

Tablo 12. GKS, NIHSS ve MRÖ ile markerler (İrisin, Orexin Adiponektin, Leptin, TAS ve TOS) arasında korelasyon testi.

		İrisin	Orexin	Adiponektin	Leptin	TAS	TOS
GKS	r	0,000	-0,104	0,050	0,118	-0,094	-0,021
	p	0,997	0,430	0,706	0,369	0,475	0,872
NIHSS	r	0,117	0,242	0,083	-0,126	0,056	-0,049
	p	0,371	0,063	0,528	0,337	0,668	0,709
MRÖ	r	0,069	0,211	-0,019	-0,145	0,029	-0,114
	p	0,602	0,106	0,887	0,270	0,823	0,386

GKS: Glasgow koma skalası, NIHSS: National İnstitute of Health Stroke Skoru, Modifiye Rankin Ölçeği, SVH: Serebro Vasküler Hastalık, TAS: Total Antioksidant Status, TAS: Total Oksidant Status

4. TARTIŞMA

İskemik ve hemorajik SVH hemen hemen tüm dünyada halen sağlık ve işgücü kaybına neden olan en önemli sağlık sorunlarından biridir. İskemik ve Hemorajik SVH vakalarının önlenmesi hem kişisel, hem de halk sağlığı açısından öncelikli bir amaçtır. İnme risk faktörlerinin bilinmesi, hastalığın morbidite ve mortalite riskine etkisinin azaltılması ülkelerin sağlık programlarında önemli yer tutmaktadır (178).

Serebrovasküler hastalık vakalarının önlenmesinde en önemli nokta, artmış risk faktörlerini taşıyan kişilerin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin en aza indirmeye çalışılmasıdır. Her ne kadar bazı risk faktörleri azaltılabilse de yaş, cinsiyet, ırk, aile hikayesi, etnik grup gibi bazı risk faktörlerini değiştirmek imkansızdır. Değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon, kalp hastalıkları, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, asemptomatik karotis stenozu, sigara içimi ve alkol kullanımıdır. Randomize klinik çalışmalar bu risk faktörlerinin tedavi ve modifikasyonunun inme riskini azaltabildiğini göstermiştir (179).

Yapılan araştırmalarda, cinsiyete göre SVH' ların prevalansı değişmektedir. Erkeklerde SVH görülme sıklığı daha fazladır (180). Kadınlarda 55–64 yaşları arasında inme insidansı erkeklerden 2-3 kat daha azdır. 85 yaşlarına doğru bu fark azalmaktadır (181). Ülkemizde yapılan birçok çalışmada tüm yaş gruplarında akut inmenin erkeklerde daha sık görüldüğü bulunmuştur (182-184). Fakat Kumral ve ark. (185) ve Bogousslavsky ve ark. (186) İnme çalışmalarında özellikle 40 yaş altı ve 75 yaş üstü inmenin kadın hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda iskemik SVH hastaların %45 kadın, % 55 erkek, hemorajik SVH lı hastaların % 53.3 kadın, % 46.7' si erkek, kontrol grubunun ise % 60 kadın, % 40 erkek cinsiyete sahipti.

Yaş inme için önemli bir risk faktörüdür. Yıllık inme insidansı 55-64 yaşlarında 1.3-3.6 / 1.000, 65- 74 yaşlarında 4.9-8.9 / 1.000, 75 yaş üzerinde 13.5-17.9 /1.000'dir. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'inin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (187). İskemik inmelerde ortalama yaş 60 ± 12 ' dir. Yoneda ve ark. (188) çalışmalarında yaş ortalamasını 70 ± 11 olarak, Reganon ve ark. (189) 65.3 ± 8.2 , Williams ve ark. (190) 64 ± 3 , Hakbilir ve ark. (191) 63.5 ± 13.6 ve Gürger ve ark. (192) 68.6 ± 14.6 bulmuşlardır. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması; iskemik inme grubunda

70.11±15,65, hemorajik inme grubunda 68.86±13,42 değişmekteydi. Bu bulgular literatür bilgisi ile uyumluydu.

Hemen hemen tüm inme risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda (Framingham, Cardiovascular Health Study, The Honolulu Heart Study) sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerine göre inme riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur (193, 194). Ayrıca sigaranın hemorajik inme riskini de 2 ile 4 kat arttırdığı belirlenmiştir (195). Otuz iki çalışmanın meta-analizi sonunda sigara içenlerde içmeyenlere göre iskemik inme için relatif risk 1,9 (%95 CI 1,7-2,2), subaraknoid kanama için 2,9 (%95 CI 2,5-3,5) olarak bulunmuştur (196). Sigara aynı zamanda diğer inme risk faktörlerinin de etkisini potansiyalize edebilir. Örneğin oral kontraseptifler ile sigara arasında sinerjistik etki bulunmaktadır ve birlikte iskemik inme riskini 7,2 hemorajik inme riskini ise 3,7 kat artırdığı söylenmektedir (197). Birçok çalışmada pasif sigara içiminin de inme için bir risk oluşturduğu ancak bunun aktif içicilere göre daha az olduğu bildirilmektedir (198). Bizim çalışmamızda, sigara içiciliği kontrol grubunda % 53, İskemik SVH'da % 43,3, Hemorajik SVH' da % 30 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda alkol kullanımı ile inme arasında doğrusal bir ilişki olduğu ileri sürülürken bazı çalışmalarda ise az miktarda alkol alımının iskemik inme için düşük risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir (199). Hatta hafif ya da orta oranda alkol tüketiminin iskemik inmeden koruyucu yönü olduğu, çok fazla tüketenlerde ise bu riskin arttığı söylenmektedir (200, 201). Hafif ve orta düzeyde alkol tüketenlerde (kadınlar için ≤ 1 kadeh, erkekler için ≤ 2 kadeh) alkolün HDL kolesterolü artırıcı, platelet agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltıcı etkisi olduğu bildirilmektedir (202). Buna karşın ağır alkol tüketimi hipertansiyona ve hiperkoagülabileteye yol açtığı, ayrıca serebral kan akımını azalttığı, günde 5 kadehten fazla alkol tüketenlerde ise inme riskinin % 69 oranında arttığı söylenmektedir (203). Çinli erkekler üzerinde yapılan bir araştırmada da ağır alkol kullanımının inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (204). Başka bir çalışmada yüksek alkol alımında (>402,5 g/hafta) hemorajik inme riskinin 4 kat fazla olduğu rapor edilmiştir. Alkol kullanımının hemorajik inme riskini arttırdığı ve bunu hipertansiyonu indükleyip spontan intrakranial hemorajiye neden olarak yaptığı bildirilmektedir (205). Tüketilen alkol miktarı kadar

alkolün cinsi de risk oranını belirlemede önemlidir denilmektedir. Copenhagen City Heart çalışmasında günde 3-5 kadeh şarap tüketiminin inme ile ilişkili mortalite riskini azalttığını gösterilmiştir (206). Çalışmamızda Alkol alanlar kontrol grubunda % 13.3, İskemik SVH’da % 13.3, Hemorajik SVH’ da % 11.6, olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç, hastaların alkol kullanım miktarı ve süresi gibi bilgilere ulaşma kısıtlılığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada hipertansiyon tüm inme tiplerinde en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. Tel Aviv inme çalışmasında (207) en belirgin risk faktörü hipertansiyon olup hastaların % 52.2’ sinde, Kıyan ve ark. (208) çalışmasında hastaların %58,8’ inde, Demirci ve ark. (209) çalışmasında % 68.5, Alp ve ark. (210) çalışmasında % 78, Şahin ve ark. (211) çalışmasında % 68.5’ inde mevcut olduğu bildirilmiştir. İlhan ve ark. (212) çalışmasında hipertansiyon sıklığı % 75 olup hemorajik SVH’nın en sık rastlanan risk faktörü olarak bulunduğu bildirilmiştir.

Tel Aviv çalışmasında (207) hastaların %25.2’ sinde, Kıyan ve ark. (208) çalışmasında hastaların %35’inde, Alp ve ark. (210) çalışmasında % 27.7’ sinde DM mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda DM’nin iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir (213). İskemik/ hemorajik inme oranı normal popülasyonda 5/1 iken diyabetik popülasyonda 11/1 bulunmuştur (214). İlhan ve ark. (212) çalışmasında kalp hastalığı oranı % 34 oranında tespit edilmiştir. Tel Aviv inme çalışmasında hastaların % 29.7’ sinde iskemik kalp hastalığı olup bu hastaların % 14,3’ünde AF, % 8,3’ünde konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir (207). Çalışmamızda, hasta grupları inmede risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında iskemik serebrovasküler hastalarda eşlik eden en sık gözlenen hipertansiyon (% 58.3) ve iskemik kalp hastalığı (% 28.3) iken, hemorajik serebrovasküler hastalarda ise hipertansiyon (% 40.0) ve Diyabetes mellitus (% 18.3) dur.

Çalışmamızda hastaların acil servise başvuru anında en sık görülen semptomu iskemik SVH’da konuşamama (%42), hemorajik SVH’da bilinç bulanıklığı (%46.6) idi. Hemorajik SVH’lı hastaların klinik prezantasyonunda konuşamama, bilinç kaybı gibi nörolojik semptomlar baskın iken iskemik SVH’lı hastalarda motor fonksiyon kaybı belirtileri ön plandaydı.

İnme şüphesi olan her hastanın GKS skoru değerlendirilmelidir. Glasgow Koma Skoru, tekrarlanabilir ve güvenilir bir standart nörolojik değerlendirme aracıdır (215).

Bilinç düzeyi tayininde ise GKS tüm dünyada yaygın olarak kullanılan skorlama sistemidir. Bu ölçek beyin işlevlerinin ve koma şiddetinin belirlenmesinde 1974'den beri kullanılan puanlama sistemidir (216). İSK vakalarının GKS ortalamasını Efstathiou ve ark (217), 10.9 ± 1.9 (n=43). Lisk ve ark. (218) 11.1 ± 1.3 , Faigle ve ark. (219) 13 ± 1.8 buşmuşlardır. Hempfill ve ark. (215) ise İSK' lı hastalarda GKS değerlerine göre 3 grupta incelemişlerdir. Bu ayrımında GKS 3–4 birinci grup, 5–12 arası ikinci grub, 13–15 arası ise üçüncü grup olarak değerlendirilmiştir. Birinci grup İSK hacmi, Glasgow Koma Skalası skoru ile intraventriküler kanama varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu tespit etmişler. Çalışmamızda başvuru esnasında GKS, ortalama değeri ve iskemik SVH' da 13.5 ± 2.34 (n=60) hemorajik SVH' da 12.5 ± 3.34 (n=60) olup diğer çalışmalar ile uyumludur.

National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NIHSS), inme semptom ve bulgularını ve inme şiddetini belirlenmesinde 1974'den beri kullanılan puanlama sistemidir. Klinik bulguları kantitize etmek için genellikle Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün tanımlamış olduğu inme skalası kullanılmaktadır (The National Institutes of Health Stroke Scale: NIHSS) (220). NIHSS iskemik inmeli hastalarda nörolojik fonksiyonları inceleyen ve uzun dönem prognoz hakkında fikir veren bir skaladır. Bilinç düzeyi, motor işlev, duyu işlevi, konuşma ve dil işlevleri konusunda bilgi veren 11 kategorili nörolojik değerlendirme ölçeğidir. NIHSS doktorlar tarafından 10 dakikadan kısa sürede uygulanabilir. 0-6 puan arası alan hastalar iyi prognoz gösterir, 7-15 puan alanlar orta derece prognoz, 16-42 puan alan hastalar kötü prognoz göstergesidir. Trombolitik tedavi kararı öncesinde hastanın klinik durumunun ağırlığı tespit edilmelidir. Bu skalaya göre mevcut bulgular puanlandırılır ve tedavi öncesi NIHSS puanı hesaplanır. NIHSS>25 olan vakalarda trombolitik kontraendikedir (221). Caballero ve ark. (222), yaptıkları çalışmada 175 hastanın hastaneye başvuru anındaki ortalama NIHSS değerini 8,23 olarak saptamışlardır. Jung ve ark. (223), yaptıkları çalışmada ise 25 inme geçirenlerde başvuru anındaki ortalama NIHSS değeri 5,33 olarak bildirilmiştir. Ülker ve ark.'nın (224), ülkemizde yaptığı çalışmada, başlangıç NIHSS değerinin erken dönem prognozu belirlemede çok değerli olduğu, prognozun NIHSS≤6 olan hastaların yaklaşık %90'ında ikinci hafta sonrasında, NIHSS≥16 olanlara göre çok daha iyi olduğu bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada da

başvuru esnasında NIHSS ortalama değeri ve iskemik SVH' da 6.15 ± 3.31 (n=60) hemorajik SVH' da 5.15 ± 4.90 (n=60) olup diğer çalışmalar ile uyumludur.

Modifiye Rankin Ölçeği (MRÖ); İnmenin neden olduğu özürlülük ve bağımlılık derecesinin ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir ölçektir (225). Appelros ve ark.'nın (226), 2003 yılında yaptıkları çalışmada, bağımlı yaşama oranını tahmin etmede Modifiye Rankin Skalası'nı (MRS) kullanmışlar. Yaptıkları çalışmada 1 yılın sonunda bağımsız yaşayabilme oranını % 63 dolayında saptamışlar. OSCP çalışmasında da 1 yılın sonundaki bağımsız yaşayabilme oranları hem iskemik hem de hemorajik inmeli hastalarda % 65 civarında bulunmuştur. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da başvuru esnasında MRÖ ortalama değeri ve iskemik SVH' da 3.15 ± 1.42 (n=60) hemorajik SVH' da 3.10 ± 1.86 (n=60) idi.

İrisin; Bostrom ve ark. (55) tarafından ilk kez kas dokudan izole edilmiş, 12 kDa ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan glukoprotein yapılı bir hormondur. İrisin, iskelet kasında ki FNDC5'in (aynı zamanda FRCP2 ve PeP olarak bilinir) bir proteaz tarafından koparılmasıyla oluşan bir parçalanma ürünüdür. Yapılan araştırmalar ile irisinin varlığı subkutan adipoz doku, kalp kası, beyin omurilik sıvısı, insan anne sütü, tükürük ve serebellumdaki purkinje hücrelerinde gösterilmiştir (56-58).

Aydın ve ark. (227), 12 aylık ve 24 aylık ratlarda egzersiz sonrası kalp kası, iskelet kası, karaciğer, böbrek, periferik sinir kılıfı, deri dokusu ve serumda irisin varlığını araştırmışlardır. Kontrol grubu olarak 10 haftalık egzersiz yapmamış ratlar kullanılmıştır. Egzersiz yapmamış genç ve yaşlı ratların iskelet kasında irisin olmadığı, egzersizden sonra salındığı gözlenmiştir. Serum irisin düzeyinin egzersiz yapmış genç ratlarda, egzersiz yapmış yaşlılardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İrisininana kaynağının sadece iskelet kası olmadığı, incelenen diğer dokularda da varlığı rapor edilmiştir.

Ebert ve ark. (228), Evre 1-5 arasında olan 532 kronik böbrek hastasında serum irisin düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyonunu incelemişlerdir. Evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan hastaların irisin hormonu düzeyinin diğerleri ile karşılaştırıldığında çok düşük olduğu ve hastalığın evresi ilerledikçe hormon düzeyinin düştüğü, irisin hormon düzeyinin böbrek fonksiyonları ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Kuloğlu ve ark. (229), miyokard infarktüsünde (Mİ) kalp dokusunda irisin düzeyin araştırmışlardır. Ratlarda isoproterenol (ISO) ile Mİ oluşturulup; kalp, iskelet, kas, böbrek ve karaciğer dokularındaki irisin düzeyleri analiz edilmiştir. Ratlar; kontrol grubu, ISO 1 saat, ISO 2 saat, ISO 4 saat, ISO 6saat, ISO 24 saat olarak altı gruba ayrılmış ve kan ve dokudan irisin hormonu analizleri yapılmıştır. İrisin hormonu sentezinin Mİ'den bir-dört saat sonra düştüğü gözlenmiştir. Bu düşüşün diagnostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Aydın ve ark. (230), akut Mİ' de irisin hormonunun kalp kasında artış artmadığını araştırmışlardır. 11 akut Mİ hastası ile 14 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlardır. Akut Mİ hastalarının tükürük ve serum irisin hormonu düzeylerinin 48 saat içinde düştüğünü bildirmişler ve bu sebeple tükürük ve serum irisin düzeylerinin biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Dünya literatüründe İrisin ile serebrovasküler hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunamamıştır. Mitokondri iç zarı üzerinde bulunan ve mitokondriyal anyon taşıyıcı proteinlerin bir bölümünü oluşturan UCP'ler, başta ATP sentezi olmak üzere, insülin sekresyonu, glukoz ve lipid metabolizması, adaptif termogenez, mitokondriyal biyogenez, sinaptik iletim, nöronal farklılaşma, nöronal dejenerasyon, ROS üretimi ve hormon sekresyonu gibi birçok fizyolojik süreçte rol alırlar. Nöronal UCP'ler reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltarak, buna bağlı oluşan oksidatif stres ile nörodejeneratif hasarın önlenmesinde önemli yapılardır. UCP yoluyla artmış mitokondriyal eşleşmemişlik ROS üretimini veya oksidatif stresi azaltır, farmakolojik ve fiziksel hareketlere tepki olarak nöron koruyucu etki gösterir. Termojenik bir peptid olarak tanımlanan irisin, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü UCP1 ekspresyonunu arttırarak gerçekleştirmektedir. Dolayısıyla irisin dokular üzerinde olumlu etkilere aracılık eden süreçlerde önemli rollere sahiptir (75). İrisinin UCP'ler aracılığıyla nöronal hücrelerde mitokondriyal fonksiyonlarda, nöronal farklılaşmada, nörogenez ve nörodejenerasyonda etkin rol oynayabileceği yönünde kanaat oluşmuştur. Çalışmamızda kontrol grubu ile serebro vasküler hastalıklar arasındaki irisin düzeyinde düşüş bulunmuştur (kontrol grubu: $4,11 \pm 0,86 \mu\text{g/ml}$, İskemik SVH: $3,62 \pm 1,06 \mu\text{g/ml}$, Hemorajik SVH: $3,61 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$). Kontrol grubu ile İskemik SVH arasında ($P<0.05$), Kontrol grubu ile Hemorajik SVH arasında ($P<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, İskemik SVH ile

Hemorajik SVH arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular inme patogeneğinde irisinin rolünü destekler. İskemik ve Hemorajik SVH ile irisin ile ilişkisinin açıklanabilmesi için daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oreksinler prepro-oreksin adı verilen öncül bir prekürsör peptitten köken alan hipotalamik peptidlerdir. Bir nörotransmitter ve/veya nöromodülatör olarak oreksinler, besin alımının düzenlenmesi, enerji homeostazisi, uyku-uyanıklık döngüsü, noisepsiyon, hafıza ve ödüllendirmenin kontrolü, reproduktif kontrol, adrenal fonksiyonlar, susama ve sıvı dengesi, solunumun kontrolü gibi birçok hayati öneme sahip sistemin düzenlenmesinde önemli role sahiptirler (78). Gupta ve ark. (231), Kuzey Hint yetişkin kadınlarda metabolik risk faktörleri ile Oreksin-A düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Sonuç olarak serum oreksin-A seviyeleri metabolik sendromlu hastalarda (36.50 ± 10.42 ng / ml) sağlıklı kadınlara kıyasla (26.06 ± 6.09 ng / ml) daha yükek bulmuşlardır.

Chen (232) ve Özsoy'un (233), çalışmalarında orexin anfetamin bağımlılarında, depresyon ve anksiyete hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar. Hao ve ark. (234), Plazma oreksin-A düzeyi obez kişilerde fiziksel aktivite ile ilişkisi araştırılmış. Obez grup 85.34 ± 42.85 ng/L ve fiziksel aktiviteli obesde 97.38 ± 36.72 ng/L, kontrol grubu 106.56 ± 52.09 ng/L ölçülmüş. Obez hastalarda fiziksel aktive ile oreksin-A düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini tespit etmişler.

Kitamura ve ark. (235), reperfüzyon beyin yaralanmasına maruz bırakılan ve korteks ve orta serebral arter tıkanıklığı (MCAO) oluşturulan sıçanlarda lateral hipotalamus çift immünfloresan boyama ile incelemiş, non-iskemik tarafta oreksin-A nöron sayısı iskemik tarafta daha düşük bulunmuştur. Nakamachi ve ark. (236)'nın geçici karotis arter tıkanıklığı (tCCAO) modelinin ardından farelerin beyinde oreksin-1 reseptör (OX1R) odaklanarak oreksin reseptörünün hücrel yerleşimi araştırılmış. OX1R immunoreaktivitesi önemli ölçüde artmış ve 2 gün tCCAO sonra hipokampus ve korteksde zirve iken, hipotalamusda değişmemiştir.

Rejdak (237), Ang (238) ve Dohi'nin (239), çalışmalarında Subaraknoid kanama olan hastalarda serebrospinal sıvıda Oreksin-A düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır.

Dohi ve ark (240), global iskemi-reperfüzyon (5 dk kardiyopulmoner arrest) sonrası sıçan hipokampus beyin omurilik sıvısında zamana bağlı olarak oreksin-A konsantrasyonu ve oreksin-1 reseptörünü (OX1R) araştırmışlar. Hipokampusun CA1 bölgesinde, serebro-sipinal sıvıda, iskemiden 24 saat sonra oreksin-A konsantrasyonu geçici olarak yükseldiğini, iskemiden 2.ve 4. gün sonunda, BOS’ da oreksin konsantrasyonu ve OX1R başlangıca kıyasla anlamlı azalmış, 7. günde bazal seviyede tespit etmişler. Gözlenen bu sonuçlara göre oreksin sinyalizasyon dinamikleri geçici iskemi ile ilişkili nöron yıkımını işlevsel rollere sahip olabileceğini düşünmüşler. Serebrospinal sıvıda oreksin-a konsantrasyonunun erken dönem iskemik inmede beyin dokusunun hasarının ilerlemesi açısından kullanışlı bir biyomarker olabileceği sonucuna varmışlardır.

Oreksin, hem beslenme davranışı nöroendokrin işlevleri hem de uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik etkilere sahip nöropeptidlerdir. Son yıllardaki araştırmalar, oreksin sisteminin klinik çalışmalarda ve hayvan deneylerinde nöronal hasara neden olabileceğini öne sürülmüştür.

Çalışmamızda kontrol grublarına göre İskemik ve Hemorajik SVH’ hastalarda serum orexin düzeyleri anlamlı düşük bulundu (kontrol grubu: $353,62 \pm 70,94$ ng/L, İskemik SVH. $311,90 \pm 68,18$ ng/L ($P<0.05$) ve Hemorajik SVH’da: $304,23 \pm 62,13$ ng/L ($P<0.05$)). İskemik SVH ile Hemorajik SVH arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular inme patogenezinde orexin rolünü destekler. Diğer çalışmalar ile uyumludur. iskemik ve hemorajik SVH ile orexin ilişkisinin açıklanabilmesi için daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Adiponektin, gen transkript-1 (apM1) gen bölgesin-de kodlanan, 244 aminoasit içeren, kollajen VIII, X ve C1q ile karakteristik yapısal benzerlik gösteren bir glikoproteindir. Adiponektin, beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenen, 30 kDa ağırlığın-da sitokin yapısında bir proteindir. Obezitede pek çok adipokinin düzeyi artmıştır ve bu artış hipertansiyon (anjyotensinojen), bozulmuş fibrinoliz (plazminojen aktivatör inhibitör-1) ve insülin direnci (asılasyonu uyarıcı protein, TNF, IL-6, rezistin) gelişiminde etkindir (241).

Sener ve ark. (242) yapmış oldukları çalışmada, adiponektin ve geçici iskemik atak arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hastalar ve sağlıklı kişiler arasında adiponektin düzeyleri açısından hiçbir fark bulunamamış ve bu durum çalışmadaki zayıf noktalara

bağlanmıştır. Çalışmada yüksek molekül ağırlıklı adiponektin (HWM) ölçülmemiş ve ilaç kullanımının adiponektin düzeylerini etkileyebilme olasılığı dikkate alınmamıştır.

Matsuda ve ark. (243) adiponektin eksikliği olan farelerin arter duvarında kateterle hasar oluşturduklarında, bu farelerin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu neointimal kalınlaşmaya neden olduklarını göstermişlerdir. Yine aynı farelere adiponektin sunan adenovirüsler eklendiğinde hasarlı arter duvarındaki neointimal proliferasyonun düzeldiğini belirtmişlerdir. Okamoto ve ark.'nın (244) yaptığı diğer bir deneysel çalışmada ise aterosklerotik adiponektin defisitli (APNKO) farelerine adiponektin sunan adenovirüs eklendiğinde, APNKO farelerinde artmış serum adiponektin düzeylerinin aterosklerotik lezyonların progresyonunu belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir. Hotta ve ark. (245) serum adiponektin seviyesinin, koroner arter hastalığı olan diabetiklerde, koroner arter hastalığı olmayan diabetiklerden daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Matsumoto ve ark.'nın (246) iskemik serebrovasküler hastalık ile adiponektin arasındaki ilişkiyi araştıran vaka-kontrol çalışmasında adiponektin düzeyi en düşük olan grup ile en yüksek olan grup arasında, inme riski açısından bir anlamlılık saptanmamıştır. Bu iki hasta grubundan bozulmuş glikoz metabolizması olan hastalar, diabetik ve metabolik sendromlu hastalar dışlandıktan sonra bile sonuçlar değişmemiştir. Chen ve ark.'nın (247) yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında iskemik inmeli diabetik hasta grubunda serum adiponektin seviyesi, iskemik inme olmayan diabetik hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Baranowska ve ark. (248), Akut iskemik inme geçiren kadınlarda adiponektinin her formunun dolaşımdaki seviyelerini değerlendirmişler ve Akut iskemik inme geçiren kadınlarda kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, adiponektin ve izoformları (HMW, MMW ve LMW) serum düzeylerinde belirgin bir azalma tespit etmişler.

Stott ve ark. (249), yaşlı iskemik serebrovasküler hastalık ile adiponektin arasındaki ilişkiyi araştıran vaka-kontrol çalışmasında, adiponektin seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük bulmuşlar. Azalmış adiponektin, yaşlı insanlarda iskemik inmenin etyolojisinde mütevazı bir role sahip olabileceğini düşünmüşler.

Jaleel (250), Kantorova (251) yapmış oldukları çalışmalarda iskemik inmeli hastalarda serum adiponektin seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulmuşlar.

Takeuch (252) ve Osuka'un (253) çalışmalarında subaraknoid kanamalı hastalarda serum ve BOS adiponektin konsantrasyonları kontrol grublarına göre düşük bulmuşlar.

Jaleel ve ark. (254), yaptıkları çalışmada İnme hastalarında serum leptin konsantrasyonları kontrol grubuna göre yüksek, serum adiponektin düzeylerini düşük bulmuşlar ve İnmeli hastalarda leptin düzeyleri adiponektin ile anlamlı derecede negatif korelasyon ($P<0.01$) tespit etmişler. Çalışmamızda benzer sonuç bulunmuştur. Çalışmamızdaki amacımız, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar özelliği olan adiponektinin, aterotrombotik olayların önemli sonuçlarından olan iskemik ve hemorajik inme geçiren hastalardaki serum düzeylerini, sağlıklı bireylerin serum düzeyleriyle karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda kontrol grublarına göre iskemik ve hemorajik SVH' da serum adiponektin düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur (kontrol grubu: $22,84 \pm 4,89$ mg/L, İskemik SVH: $17,26 \pm 3,98$ mg/L ($P<0.05$) ve Hemorajik SVH'da: $18,62 \pm 3,43$ mg/L ($P<0.05$)). İskemik SVH ile Hemorajik SVH arasında anlamlı bir fark bulunmamış ($p>0.05$) olup diğer çalışmalar ile uyumludur. Bu bulgular inme patogeneğinde adiponektin rolünü destekler. İskemik ve Hemorajik SVH ile adiponektin ilişkisinin açıklanabilmesi için daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Leptin; 167 aminoasit içeren, 16 kDa molekül ağırlığında yağ hücresi ve bir çok dokuda salgılandığı saptanan, plazmada belirli bir kan düzeyi oluşturan kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan bir polipeptittir. Kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alımını azaltıp, enerji harcamasını arttırarak etkisini gösterir (148).

Oksidatif stres, özellikle de plazma lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu, aterogeneşte önemli rol oynar (255). Boulmie ve ark. (256) leptinin patofizyolojik konsantrasyonlarda insan lumbikal damar endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırdığını göstermişlerdir. Daha sonraki çalışmalar leptinin vasküler düz kas hücreleri, makrofaj hücreleri üzerindeki prooksidan etkisini açığa çıkarmışlardır (257). Kutlu ve ark. (258), 5 gün boyunca günde 1.2 mg/gün dozunda verilen leptinin lipid peroksit seviyesini artırdığı ve fare beyninde azaltılmış glutasyon konsantrasyonunun azalttığını göstermiştir. Bütün bu veriler, hiperleptineminin plazma ve denek hayvanların çeşitli dokularında oksidatif stresi indüklediğini göstermiştir.

Son zamanlarda leptinin trombosit agregasyonu ve arterial trombozisi artıran bir mediatör olduğu öne sürülmüştür. Bondary ve ark. leptinin vasküler hasarı takiben arteriel trombüse katkıda bulunduğunu in vivo fare modellerinde göstermişlerdir (259). Leptin bağımlı protrombotik özellikler ve trombosit üzerine proagregatör etki de aterotromboziste etkin faktörler olarak ileri sürülmüştür (260). Bu bulgular, beraber değerlendirildiğinde leptinin ateroskleroz patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir.

Endotelial işlev bozukluğu, asetilkolin gibi endotelyuma bağımlı vazodilatörlere yanıt olarak oluşan bozuk vazorelaksasyon olarak tanımlansa da çoğu zaman, Nitrik oksit (NO) tarafından yönetilen sağlıklı endotelyumun özellikleri olan antiplatelet, profibrinolitik, antiinflamatuvar ve antiproliferatif kaybıyla da ilişkilidir (261). Disfonksiyonel endotelyum aterosklerotik plağın büyüme işlevini yürütür. Yapılan çalışmalar leptinin endotelial işlev bozukluğu ya da endotelial hasara yol açtığını ileri sürmektedir. Plazma leptinin, hem normal kilodaki hem de obez deneklerde, akut faz reaktanları CRP ve serum amiloid A (SAA) proteiniyle ilişkili olduğu ispatlanmıştır (262, 263). Dong ve ark. (264), yaptığı çalışmada, intraserebral kanama ile leptin ilişkisi incelenmiştir Bu hastalarda plazma leptin düzeyi sağlıklı kontrollerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu farklılık yaş, cinsiyet, DM, VKİ, HT gibi değişkenlerle düzeltmeler sonrası da istatistiksel olarak anlamlı kalmaktaydı. Leptin düzeyi bazı biyolojik markerlarla (kan glukozu, kreatin kinaz, D-dimer, CRP, ve fibrinogen değerleri) anlamlı korelasyon gösterirken, değişkenlerle düzeltme sonrası sadece CRP düzeyiyle ilişki göstermekteydi. Leptin düzeyinin CRP düzeyiyle ilişkili olması leptinin, SVH inflamatuvar sürecine katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Liu ve ark. (265), yüksek leptin düzeyiyle KHV ve inme prevalansı arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkiye leptinin genetik katkılarını anlamak amacıyla yaptıkları çalışmanın sonucuna göre kadınlarda leptin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunurken, erkeklerde kardiovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak potansiyel klinik anlamlılık göstermektedir. Kadınlarda leptin ile inme arasında olan ilişki geniş ölçüde genetik faktörlerle ilişkilendirilirken, erkeklerde istatistiksel olarak anlamlılığın olmamasının nedeni çalışmadaki erkek hastaların yetersizliğiyle ilişkilendirilmiştir. Söderberg ve ark. (163), yaptığı çalışmada ise; inmeli erkeklerde leptin düzeyinin belirgin olarak yükseldiği, kadınlarda ise yüksek leptin seviyeleri

sadece iskemik inme ile ilişkili olduğu bulmuşlar. Kontrollere göre hem erkek hem kadın inmeli hastalarda kan basıncını yüksek belirlemişler. Leptin ve kan basıncında yükselmenin inme ile ilişkili olduğu; bu ilişkinin leptinin sempatik sinir sistemi ve kan basıncı üzerine direkt veya indirekt etkilerine bağlı olduğu ve leptinin SVH gelişmesinde önemli rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

Söderberg ve ark. (164), yaptıkları başka bir çalışmada ise adinopektin ve leptinin inmede bağımsız risk faktörü olarak etkinliğini araştırmışlar. İnme gelişiminde yüksek kolesterol ve açlık kan şekeri, VKİ, HT, DM“ in önemli olduğunu göstermişler. Hem iskemik hem de hemorajik inmeli erkek hastalarda serum leptin düzeyini yüksek bulurken, kadın inmeli hastalarda herhangi bir ilişki gösterilememiş. Buna göre leptin seviyesinin inmeli erkeklerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inmeyi belirlemede önemli olduğunu ancak adinopektin düzeyinin rolünün olmadığını ifade etmişler. Ayrıca yüksek leptin düzeyli erkeklerin düşük düzeye göre daha hızlı inme geçirdiklerini belirtmişlerdir. Sonuç olarak SVH gelişimi ile leptin arasında önemli bir ilişkinin olabileceğini ileri sürmüşler. Liu ve ark. (265) yüksek leptin düzeyiyle KVH ve inme prevalansı arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkiye leptinin genetik katkılarını anlamak amacıyla yaptıkları çalışmanın sonucuna göre kadınlarda leptin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunurken, erkeklerde kardiovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak potansiyel klinik anlamlılık göstermektedir.

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki iskemik SVH’larda (266-271) ve hemorajik SVH’ lılarda (264, 271-273) serum leptin değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serebrovasküler hastalıklarda aterosklerozun bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve leptinin proaterojenik ve anti-inflamatuar etkisinin olması nedeniyle, serebrovasküler hastalarda leptin düzeyinin ölçülerek bu hastalığa olan etkisini araştırmayı ve iskemik ve hemorajik inme ile olan ilişkisini saptamak amacıyla yaptığımız çalışmamızda kontrol grubuna göre İskemik ve Hemorajik SVH’ hastalarda serum leptin düzeyleri anlamlı yüksek bulduk (kontrol grubu: 16.03 ± 7.67 ng/ml, İskemik SVH: 23.34 ± 8.20 ng/ml ($P<0.05$) ve Hemorajik SVH’da: 22.57 ± 9.84 ng/ml ($P<0.05$)). İskemik SVH ile Hemorajik SVH arasında anlamlı bir fark bulunmamış ($p>0.05$) olup diğer çalışmalar ile uyumludur. Bu bulgular inme patogenezinde leptinin rolünü destekler. İskemik ve Hemorajik SVH ile leptin ilişkisinin açıklanabilmesi için daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini total antioksidan status (TAS), oksidanların toplam etkisini ise total oksidan status (TOS) yansıtır. Vücudun antioksidan/oksidan durumu antioksidan enzimlerin aktivitesi ve antioksidan/oksidan moleküllerin konsantrasyonu ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilebilmekle beraber, genel antioksidan/oksidan durumu TAS ve TOS ölçümü ile daha kolay değerlendirilebilmektedir (274, 275).

Reaktif oksijen türlerinin oksidatif beyin hasarı sonrasında mediatör rolü oynadığı iyi bilinmektedir. Oksidatif stresin rolü SVH patogenezinde önemli rolü olduğu ortaya konmuştur (275, 276). Bazı deneysel çalışmalarda inme sonrası meydana gelen ikincil hasarın önlenebileceği gösterilmiştir (277, 278). Parizadeh ve ark. (279), inmeli hastaların serumunda pro-oksidan/antioksida dengenin arttığını bulmuştur. Ancak iskemik ve hemorajik inme alt grupları arasında bir fark olmadığı göstermişlerdir Alexandrova ve ark. (280), SVH' ın serumunda lipid peroksit düzeylerinin arttığını ve lipid peroksit düzeyleri ile kötü prognozun ilişkisi olduğunu öne sürmüştür.

Gerek deneysel gerekse klinik çalışmalar inme sonrası görülen beyin hasarında oksidatif strese yol açan serbest radikallerin üretiminin beyin hasarının patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İnme sonrası serbest radikal üretimi beyin hasarının önemli mekanizmalarından biri olduğunu gösteren kuvvetli kanıtlar vardır (281, 282). İnmenin fizyopatolojisinde serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun etkisi vardır (283, 284). Beyin dokusu bazı nedenlerle serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı özellikle hassastır (281, 282). Oksidan veya antioksidan maddenin serumda yüksek bulunması, beyinde de yüksek olduğu, ya da beyinden kaynaklandığı anlamına gelmez. Ancak özellikle oksidan maddelerin artışı herhangi bir sistemik nedenle oluşabilen oksidatif stresi de gösterir. İnmede kan beyin bariyeri bozulduğu için dolaylı olarak beyinde oluşan oksidatif stres seruma yansiyabilir (285). Çevik ve ark. nın (286) yaptığı çalışmada İSK hastalarında serum TOS ve TAS seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti. İSK'lı hastaların serum TOS ve TAS seviyelerinin birlikte artması oksidatif stresin artışını gösterir. Bu bulgular İSK'nın patogenezinde oksidatif stresin rolünü destekler. İSK'da doku hasarı nedeni ile TOS'un artması beklenirken, TAS seviyelerinin yüksek olmasını ise oksidatif strese bağlı, kompanseuar olarak yükselmiş olabileceği kanaatindeyiz. Chen ve Zhou (287), yaptıkları çalışmada 351 İSK'lı hastada oksidatif stresi gösteren lipoperoksid

düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır Çalışmamızda buna benzer olarak TOS ve TAS gibi oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptadık. İnme modelinde oksidatif beyin hasarı ve antioksidan tedavilerin sıçanlarda nörolojik defisiti azalttığı bildirilmiş fakat oksidatif stres kaynağı tam olarak belirlenememiştir. İnme'li hastaların serum TOS ve TAS seviyelerinin birlikte artması oksidatif stresin artışı gösterir (288, 289). Bu bulgular inme patogenezinde oksidatif stresin rolünü destekler. Bunun yanısıra bu parametreler İSK'da ortalama GKS ve NIHHS puanı ile korelasyon içinde olmaması oksidatif stres belirteçlerinin prognostik değerinin olmadığına işaret eder. Benzer bulgular çalışmamızda tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda TAS ölçümleri İskemik SVH ($1,30 \pm 0,15$ $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$ ($p<0.05$)), Hemorajik SVH ($1,29 \pm 0,15$ $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$ ($p<0.05$)), kontrol grubu ($1,20 \pm 0,19$ $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$) göre anlamlı yüksek bulunmuş olmaktadır. İskemik SVH ile hemorajik SVH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ($p>0.05$) olup diğer çalışmalar ile uyumludur. TOS ölçümleri İskemik SVH ($4,11 \pm 0,44$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L ($p<0.05$)), Hemorajik SVH ($4,07 \pm 0,66$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L ($p<0.05$)), kontrol grubu ($3,79 \pm 0,54$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L) göre anlamlı yüksek bulundu. İskemik SVH ile Hemorajik SVH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ($p>0.05$) olup diğer çalışmalar ile uyumludur. Bu bulgular inme patogenezinde oksidatif stresin rolünü destekler. İskemik ve hemorajik inme hastalar ile baş vuru esnasında ölçülen ortalama GKS ve NIHHS puanı ile korelasyon içinde olmaması oksidatif stres belirteçlerinin prognostik değerinin olmadığına işaret eder.

Sonuç olarak irisi, orexin, adinopektin, ölçülen serum değerlerinin iskemik ve hemorajik SVH kontrol grubuna göre düşük olması ve leptin, TOS ve TAS serum düzeylerinin iskemik ve hemorajik SVH hastaların kontrol grubuna göre yüksek olması, inme patofizyolojisinde, tanı, takibindeki önemini ve kullanımının belirlenmesi için yapılan çalışmamızda anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu konuda yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Wikimedia Foundation, Inc. Stroke. USA: Wikipedia, 2009. Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Stroke> (Erişim tarihi: 03.12.2009).
2. Kıyan S, Özsera M, Ersel M, Aksay E, Yürüktümen A, Musalar E, evrim Ö. Acil servise başvuran akut iskemik inmeli 124 hastanın geriye yönelik bir yıllık incelenmesi. Akademik Acil Tıp Dergisi 2009; 8: 15-20.
3. Yılmaz F, Demircan A, Bildik F. İskemik Serebrovasküler Hastalıkta Homosisteinin Rolü. Akademik Acil Tıp Dergisi 2010; 9: 134-132.
4. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. Ann Emerg Med 2001; 37: 202-16.
5. Phillip A, Caroline A. Scott T. Stroke, transient ischemic attack attack and other central focal conditions. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (editors). Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide.1. edition, New York: McGraw-Hill, 2000; 1382-1390.
6. Kumral E. İnme Epidemyolojisi, Serebrovasküler hastalıklar, Balkan S (Ed). 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2005: 39-45.
7. Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. Lancet 2001; 357: 1612-1616.
8. Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. Curr Opin Neurol 2009; 22: 60-68.
9. Weinberger J. Stroke. 2nd, edition, Pennsylvania; Handbooks in Health Care Co, 2002.
10. Pekdemir M. İskemik inme. Satar S, Güneysel Ö (editör). Acilde Nöroloji. Adana: Nobel Kitapevi, 2009: 151-166.
11. Appelros P, Stegmayr B, Terént A Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke 2009; 40: 1082-1090.
12. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003; 2: 43-53.

13. Dalkara T. Nöroloji Temel Kitabı. Emre M (editör). Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013; 666-796.
14. Weinberger J. Contemporary Diagnosis and Management of Stroke, 2. Baskı, Pennsylvania: USA Handbooks in Health Care Co. Newtown, 2002: 6-10.
15. Kutluk K. İskemik inme. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 1-49.
16. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. Cerebrovasc Dis 2008; 26: 462-474.
17. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytlowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. Stroke 1992; 23: 1551-1555.
18. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. Stroke 2004; 35: 426-431.
19. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. Stroke 2004; 35: 212-227.
20. Wade S, Joey D. Harrison's. Thorn G (edition). New York: Mc Graw Hill Medical 2008; 2513-2536.
21. Paul A, Barry L, William C, Daniel T, Michael L. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA Published online December 18, 2013.
22. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-988.
23. Go AS, Hylek EM, Chang Y. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? JAMA 2003; 290: 2685-2692.
24. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. Ann Intern Med 2003; 138: 831-838.

25. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP. Atrial Fibrillation Followup Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833.
26. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
27. Albers GW, SPORTIF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials. *Am J Manag Care* 2004; 10: 462–469.
28. Hendricks HT, Zwarts MS, Pkat EF, Van Li mbeek S. Systematic review for the early prediction of motor and functional outcome after stroke by using motor evoked potentials. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1303-1308.
29. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklarda Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 57-72.
30. Gilroy J. Temel Nöroloji. Karabudak R. (Çev) Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 279-295.
31. Leblanc R, Carpenter S, Stewart J, Pokrupa R. Subacute enlarging cerebral hematoma from amyloid angiopathy: case report. *Neurosurgery* 1995; 36: 403-406.
32. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1078-1083.
33. Berger AR, Lipton RB, Lesser ML, Lantos G, Portenoy RK. Early seizures following intracerebral hemorrhage: implications for therapy. *Neurology* 1988; 38: 1363-1365.
34. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
35. Adams HP, Bendixsen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41,
36. Biller J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (Eds.). *Neurology in Clinical Practice*. 3rd ed. Woburn: Reed Elsevier Group, 2000: 1125-1166.

37. Arauz A, Murillo L, Cantu C, Barinagarrem enteria F, Higuera J. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: Risk factors, recurrences and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke* 2003; 34: 2453-2458.
38. Kumral E. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar'da*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 39-56
39. Giroud M, Gras P, Milan C. Natural history of lacunar syndromes. Contribution of the Dijon registry of cerebrovascular complications. *Rev Neurol* 1991; 147:566-572.
40. Papamitsakis NI, Saver JL, Talavera F, Kirshner H, Benbadis SL, Lutsep HL. Lacunar syndromes (serial online), 2003.
41. Çoban O. Nöroloji. 2. Baskı. Öge E, Baykara B (editor). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2015; 235-310.
42. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891-897.
43. Bombacı E, Boztepe A, Çizen A, Çevik Z. Bilinci kapalı yoğun bakım hastalarında bispektral indeks moniterizasyonu ile modifiye Glaskow koma ve Ramsey sedasyon skala puanları arasındaki ilişki. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2005; 1: 3.
44. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200-215.
45. Türk Nöroloji Derneği (online). <http://www.noroloji.org.tr/html/file/TND%20kilavuz%2002-2007.pdf> (16.01.2014).
46. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 7th ed. New York: McGraw Hill Comp, 2001: 821-924.
47. Bradley WG. MR appearance of hemorrhage in the brain. *Radiology* 1993; 189: 1526.
48. Öztürk Ş İnmede biyolojik ve elektrofizyolojik tan özellikleri. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar'da*. Ankara: Güneş Kitabevi. 2005; 263-88,
49. Bayramoğlu A, Özdemir G. *Acil Tıp Temel Başvuru*. Cander B (editor) *Acil Tıp-Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi, 2016: 1733-1753.
50. Futrell N, Millikan CH. Stroke is an emergency. *Dis Mon* 1996; 42: 199-264.

51. Sarba O, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Akut iskemik inmede tedavi yaklaşımlar. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 289-311,
52. Kase CS. Intracerebral hemorrhage. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (Eds.). Neurology In Clinical Practice. 3rd ed. Woburn: Reed Elsevier Group, 2000: 1167-1183.
53. Özdemir G, Özbabal D. İntraserebral Hemoraji. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 167-79.
54. Judith E, Tintinalli. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Çalışma Kılavuzu. Çete Y, Denizbaş A, Çevik A, Oktay C (Çeviri editörleri). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2013: 1122.
55. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012; 481: 463-468.
56. Novelle MG, Contreras C, Romero-Pico A, Lopez M, Dieguez C. Irisin, two years later, Int J Endocrinol 2013; 74: 62-81.
57. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. Neuroscience 2013; 240: 155-162.
58. Aydin S, Kuloglu T, Eren MN, Celik A, Yilmaz M. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. Peptides 2014; 52: 68-73.
59. Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running, Peptides 2013; 50: 13-18.
60. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. Nature 2008; 454: 463-469.
61. Austin S, St-Pierre J. PGC1alpha and mitochondrial metabolism-emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders, J Cell Sci 2012: 4963-4971.
62. Argyropoulos G, Harper ME. Uncoupling proteins and thermoregulation, J Appl Physiol 2002; 92: 2187-98.

63. Horvath B, Spies C, Warden CH, Diano S, Horvath TL. Uncoupling protein 2 in primary pain and temperature afferents of the spinal cord. *Brain Res* 2002; 955: 260-263.
64. Morris R, Cheunsuang O, Stewart A, Maxwell D. Spinal dorsal horn neurone targets for nociceptive primary afferents: do single neurone morphological characteristics suggest how nociceptive information is processed at the spinal level, *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 173-190.
65. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women, *Horm Metab Res* 2014; 46: 150-154.
66. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-1738.
67. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients, *Horm Metab Res* 2013; 45: 9004.
68. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M. Are skeletal muscle FND5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol* 2013; 591: 5393-5400.
69. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trialb. *BMC Med* 2013; 11: 235.
70. Norheim F, Langleite T.M, Hjorth M, Holen T, Kielland A. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; 281: 739-749.
71. Castillo-Quan JI. Parkin control: regulation of PGC-1alpha through PARIS in Parkinson's disease. *Dis Model Mech* 2011; 4: 427-429.

72. Cui L, Jeong H, Borovecki F, Parkhurst CN, Kraine D. Transcriptional repression of PGC-1alpha by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction neurodegeneration. *Cell* 2006; 127: 59-69.
73. Mattson MP, Mark P. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metabolism* 2012; 16: 706-722.
74. Dunstan D. Exercise and T2DM-move muscles more often. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 7: 189-190.
75. Echtay KS. Mitochondrial uncoupling proteins-what is their physiological role? *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 1351-1371.
76. Holland PR, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *The Journal of Head and Face Pain* July 2007; 47: 951-962.
77. Blanco M, Lopez M, Garcia-Caballero T, Gallego R, Vazquez-Boquete A. Cellular localization of orexin receptors in human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1616–1619.
78. Jaszberenyi M, Bujdoso E, Patakı I, Telegdy G. Effects of orexins on the hypothalamic–pituitary–adrenal system. *Journal of Neuroendocrinology* 2000; 12: 1174–1178.
79. Smart D, Jerman J. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther* 2002; 94: 51-61.
80. Cai XJ, Liu XH, Evans M, Clapham JC, Wilson S, Arch JR. Orexins and feeding: Special occasions or everyday occurrence. *Regulatory Peptides* 2002; 104: 1–9.
81. Nishino S. The Hypocretin/Orexin system in health and disease. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 87–95,
82. Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, Nishino S, Watanabe H, Kato M, Yanai K. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly and intrathecally-administered orexin A and B (hypocretin-1 and -2) in mice. *Peptides* 2005; 26: 767-777.
83. Kuru M, Ueta Y, Serino R, Nakazato M, Yamamoto Y, Shibuya I, Yamashita H. Centrally administered orexin/hypocretin activates HPA axis in rats. *Neuroreport* 2000 26; 11: 1977-1980.

84. Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, Matsuzaki I, Goto K, Sakurai T. Orexins/hypocretins regulate drinking behaviour. *Brain Res* 1999; 842: 256-261.
85. Zhang W, Fukuda Y, Kuwaki T Respiratory and cardiovascular actions of orexin-A in mice. *Neurosci Lett* 2005; 385: 131-136.
86. Samson WK1, Gosnell B, Chang JK, Resch ZT, Murphy TC. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Res* 1999; 831: 248-253.
87. Shirasaka T, Nakazato M, Matsukura S, Takasaki M, Kannan H. Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am J Physiol* 1999; 277: 1780-1785.
88. Jochem J, Zwirska-Korczala K, Zabielski R, Kato I, Kuwahara A. Cardiovascular effects of centrally acting orexin A in haemorrhage-shocked rats. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 115-124.
89. Antunes VR, Brailoiu GC, Kwok EH, Scruggs P, Dun NJ. Orexins/hypocretins excite rat sympathetic preganglionic neurons in vivo and in vitro. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 1801-1807.
90. Shirasaka T, Kunitake T, Takasaki M, Kannan H. Neuronal effects of orexins: relevant to sympathetic and cardiovascular functions. *Regul Pept* 2002; 104: 91-95.
91. Huang SC, Dai YW, Lee YH, Chiou LC, Hwang LL. Orexins depolarize rostral ventrolateral medulla neurons and increase arterial pressure and heart rate in rats mainly via orexin 2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334: 522-529.
92. Jochem J. Orexin type 1 receptor antagonist SB 334867 inhibits the central histamine-induced resuscitating effect in rats subjected to haemorrhagic shock. *Inflamm Res* 2009; 58: 36-37.
93. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol* 2010; 626: 83–86.
94. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96: 553–563.

95. Akbari E, Naghdi N, Motamedi F. The selective orexin 1 receptor antagonist SB-334867-A impairs acquisition and consolidation but not retrieval of spatial memory in Morris water maze. *Peptides* 2007; 28: 650–656.
96. Jaeger LB, Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of orexin-A on memory processing. *Peptides* 2002; 23: 1683–1688.
97. Telegdy G, Adamik A. The action of orexin A on passive avoidance learning. Involvement of transmitters. *Regul Pept* 2002; 104: 105–110.
98. Yang L, Zou B, Xiong X, Pascual C, Xie J, Malik A, et al. Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. *J Neurosci* 2013; 33: 5275–5284.
99. Rejdak K, Papuc E, Grieb P, Stelmasiak Z. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) in patients after repetitive generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2009; 50: 1641–1644.
100. Lin J, Yan G, Gao X, Liao J, Hao X, Zhang K. Effect of intestinal ischemia/reperfusion injury on leptin and orexin-A levels. *Front Med China* 2007; 1: 87–92.
101. Kotan D, Deniz O, Aygul R, Yildirim A. Acute cerebral ischaemia: relationship between serum and cerebrospinal fluid orexin-A concentration and infarct volume. *J Int Res* 2013; 41: 404–409.
102. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84–89.
103. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Send to Gene* 1999; 229: 67–73.
104. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 425: 556–559.
105. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8: 335–338.
106. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases

- fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
107. Pajvani UB, Du X, Combs TP. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications FPR metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073– 9085.
 108. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 871-6.
 109. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipospecific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
 110. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease: response to therapeutic interventions. *JACC* 2007; 49: 531-538.
 111. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
 112. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–1935.
 113. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16: 72–75.
 114. Bays HE. Adiposopathy. *JAC* 2011; 57: 2461–2473.
 115. Del Turco S, Navarra T, Gastaldelli A, Basta G. Protective role of adiponectin on endothelial dysfunction induced by AGEs: a clinical and experimental approach. *Microvasc Res* 2011; 82: 73–76.

116. Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, Lam KS. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 765–769.
117. Torigoe M, Matsui H, Ogawa Y et al. Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 276–281.
118. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Tamakoshi K. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007, 49: 1448–1454.
119. Deng G, Long Y, Yu YR, Li MR. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway. *International Journal of Obesity* 2010; 1: 165–171.
120. Ran J, Xiong X, Liu W. Increased plasma adiponectin closely associates with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy,” *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 88: 177–183.
121. Pena AS, Belobrajdic DP, Wiltshire E, Gent R, Hirte C, Couper J. Adiponectin relates to smooth muscle function and folate in obese children. *International Journal of Pediatric Obesity* 2010; 5: 185–191.
122. Ohashi K, Parker JL, Parker JL. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *The Journal of Biological Chemistry* 2010; 285: 6153–6160.
123. Beltowski J, Jamroz Wiśniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8: 7- 46.
124. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 315: 264–271.
125. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006; 55: 1840–1846.

126. Plant S, Shand B, Elder P, Scott R Adiponectin attenuates endothelial dysfunction induced by oxidised low-density lipoproteins. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 102–108.
127. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al. Adiponectin mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004; 10: 1384-1389
128. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2006; 115: 1408–1416.
129. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; 11: 1096–1103.
130. Nichols WW, Pepine CJ, O'Rourke MF. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke. *N Engl J Med* 1999; 340: 1762–1763.
131. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2758-2762.
132. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS et al. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J ClinEndocrinol Metab* 2006; 91: 1677–1682.
133. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4792–4796.
134. Jaleel A, Aqil S, Jaleel F, Ahmad HR, Zuberi A, Alam E. Adiponectin and infarction size in subjects with and without cerebrovascular disease. *Neurosciences (Riyadh)* 2007; 14: 245-248.
135. Tritos NA, Mantzoros CS. The role of leptin in obesity. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-1379.
136. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331.
137. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Pediatr Suppl* 1999; 88; 5157.

138. Licinio J, Mantrozos C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary adrenal function. *Nature Med* 1998; 3: 575-579.
139. Alemzahed R, Lifshitz F. Childhood obesity. Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Dekker, 2003; 823-858.
140. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; 1: 1311-1314.
141. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419-3423.
142. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546.
143. Prions KB, ORahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Science* 1997; 92: 311.
144. Gülle K, Karaöz E. Leptinler, *T Kli Bilimleri* 2000; 20: 112-121.
145. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Manees LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305-311.
146. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Saper CP. Leptin activates neuron in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinol* 1997; 138: 839-842.
147. Satoh N, Ogawa Y, Katsuna G. Pathophysiological significance of the obese gene product: leptin, in ventromedial hypothalamus lesioned rats: evidence for loss of its satiety effect in VMH lesioned rats: *Endocrinol* 1997; 138: 947-954
148. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
149. Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 399-419.

150. Herzog H. Neuropeptide Y and energy homeostasis: insights from Y receptor knockout models. *Eur J pharmacol* 2003; 480: 21-29.
151. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 909-930.
152. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-446.
153. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology* 2004; 4: 371-379.
154. Faggioni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition *The FASEB Journal* 2001; 15: 2565-2571.
155. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 4-11.
156. Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1904-1905.
157. Artwohl M, Roden M, Holzenbein T, Freudenthaler A, Waldhausl W. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells. *Int J Obesity* 2002; 26: 577-580.
158. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb J* 1998; 12: 57-65.
159. O'Rourke L, Gronning LM, Yeaman SJ, Shepherd PR. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin. *J Biol Chem* 2002; 277: 42557-4262.
160. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002; 90: 711-718.
161. Söderberg S, Ahren B, Stegmayr B. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999; 30: 328-337.

162. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol* 2007; 100:234-239.
163. Söderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, Slunga-Birgander L, Åhrén B, Olsson T. High Leptin Levels Are Associated with Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 63-69.
164. Söderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjöström LG, Ågren A, Johansson L, et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med* 2004; 256:128-136.
165. Söderberg S, Åhrén B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, Asplund K, Olsson T. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999; 246: 409-418.
166. Motor S, Ozturk S, Ozcan O, Gülpinar AB, Can Y. Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata. *Int J Clin Exp Med* 2014.
167. Oh B, Figtree G, Costa D, Eade T, Hruby G. Oxidative stress in prostate cancer patients: A systematic review of case control studies. *Prostate Int* 2016; 4: 71-87.
168. Loeffler DA, Klaver AC, Coffey M, Aasly J, Lewitt P. Age-related decrease in heat shock 70-kda protein 8 in cerebrospinal fluid is associated with increased oxidative stress. *Front aging Neurosci* 2016; 8: 178.
169. Webster K, Sun M, Semple B, Ostürk E, Stein D, Brien T. damage and improves long-term outcomes in a rat model of repeated mild traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 238.
170. Ama Moor VJ, Pieme CA, Chetcha Chemegne B, Manonji H, Njinkio Nono BL. Oxidative profile of sickle cell patients in a Cameroonian urban hospital. *BMC Clin Pathol* 2016; 16: 15.
171. Lymperaki E, Makedou K, Iliadis S, Vagdatli E. Effects of acute cigarette smoking on total blood count and markers of oxidative stress in active and passive smokers. *Hippokratia* 2015; 19: 293-297.
172. Perez-Gutierrez RM, Garcia-Campoy AH, Muñoz-Ramirez A. Properties of flavonoids isolated from the bark of *Eysenhardtia polystachya* and their effect on oxidative stress in

- streptozotocin-induced diabetes mellitus in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 915-965.
- 173.** Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8078-8093.
- 174.** Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 841-852.
- 175.** Cherubini, C. Ruggiero MC. Polidori, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology and Medicine* 2005; 39: 841–852.
- 176.** Lafon-Cazal M, Pietri M, Culcasi S, Bockaert J. NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity. *Nature* 1993; 6437: 535–537.
- 177.** Guzik TJ, Korb R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2003; 4: 469–487.
- 178.** Wolf PA, Belanger AJ, D’Agostino RB. Management of Risk Factors. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 177-191.
- 179.** Thompson DW, Furlan AJ. Clinical epidemiology of stroke. *Neurologic Clinics* 1996; 14: 309-315.
- 180.** Poorthuis MH, Algra AM, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJ. Female- and male-specific risk factors for stroke: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016. [Epub ahead of print]
- 181.** Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. Balkan S, (editörler). *Serebrovasküler Hastalıklar*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 38–47.
- 182.** Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, Akyol C, Kılıçaslan İ. İnme popülasyonun demografik özellikleri ve genç acil servis başvurularının yeni tedavi yaklaşımları üzerine etkisi. *Türk J Emerg Med* 2006; 6: 132- 138.
- 183.** Keskin Ö, Kalemoglu M, Deniz T. Akut inme olgularında acil müdahaleyi etkileyen faktörlerin irdelenmesi. *Türk J Emerg Med* 2004; 4: 160-164.

184. Keskin Ö, Kalemoglu M, Ulusoy E, Uzun H, Yıldırım İ. Akut inme olgularında hastane öncesi gecikme nedenlerinin irdelenmesi. Nobel Medicus Online Dergi. <http://www.nobelmedicus.com>. contents Erişim tarihi: 08.10.2016.
185. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The ege stroke registry: a hospital based study in the aegean region. Cerebrovasc Dis 1998; 8: 278-288.
186. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. Fort he Laussane stroke registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988;19: 1083-1092.
187. Oğuzhan Ç. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Öge AE, (editör). Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 193-194.
188. Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, et al. Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers. Health Policy 2005; 73: 202-211.
189. Reganon E, Vila V, Martínez-Sales V, Vaya A, Lago A, Alonso P, et al. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. Thromb Res 2003; 112: 217-221.
190. Williams LS, Bruno A, Rouch D, Marriott DJ. Stroke patients' knowledge of stroke. Influence on time to presentation. Stroke 1997; 28: 912-915.
191. Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, Akyol C, Kılıçaslan İ. İnme popülasyonunun demografik özellikleri ve geç acil servis başvurularının yeni tedavi yaklaşımları üzerine etkisi. Turk J Emerg Med 2006; 6: 132-138.
192. Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, Gürger M, Özden M, Bozgey Z, Dağlı MN. Acil servise iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda hastane içi mortalitenin belirlenmesinde kardiyak belirteçlerin rolü. Turk J Emerg Med 2008; 8: 59-66.
193. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288: 1882-1888.
194. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the Cardiovascular Health Study. Stroke 1996; 27: 1479-1486.

195. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu heart program and the Framingham study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002; 33: 230-236.
196. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003; 34: 2792-2795.
197. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.
198. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999; 8: 156-160.
199. Camargo CA. Moderate alcohol consumption and stroke: the epidemiologic evidence. *Stroke* 1989; 20: 1611-1626.
200. Gill JS, Zyzanski AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption *Engl J Med* 1986; 315: 1041-1046.
201. Djousse L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: the Framingham Study *Stroke* 2002; 33: 907-912.
202. Torres Duarte AP, Dong QS, Young J, Abi-Younes S, Myers AK. Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. *Thromb Res* 1995; 78: 107-115.
203. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2307-2312.
204. Yang L, Zhou M, Sherliker P, Cai Y, Peto R, Wang L, et al. Alcohol drinking and overall and cause-specific mortality in China: nationally representative prospective study of 220 000 men with 15 years of followup. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1101-1113.
205. Domaç FM, Özden T, Adıgüzel T, Mısırlı H. 45 yaş altı genç erişkinlerde nontravmatik hemorajik inme. *Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases* 2010; 2: 45-49.
206. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1995; 310: 1165-1169.

207. Bornstein NM, Aronovich BD, Karepov VG. The Tel Aviv stroke registry. *Stroke* 1996; 27: 1770-1773.
208. Kıyan S, Özşaraç M, Ersel M. Acil Servise Başvuran Akut İskemik İnme 124 Hastanın Geriye Yönelik Bir Yıllık İncelemesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009; 8: 15-20.
209. Demirci S, Yalçın BZ, Bakaç G, Dayan C, Aysal F, Baybaş S. İnmelerde tekrarlayıcılığı etkileyen risk faktörleri. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nöroloji Bilimleri Dergisi* 2010; 23: 38-43.
210. Alp R, Alp Sİ, Koç S. Beyin Damar Hastalığında Mortalite Belirteçleri: 358 Olgunun Değerlendirilmesi. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2008; 14: 41-47.
211. Şahin AD, Üstü Y, Işık D, Öztaş D, Eray İK, Uğurlu M. serebrovasküler hastalık geçiren hastaların demografik özellikleri ve birinci basamak sağlık merkezlerinde önlenabilir risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Med J* 2015; 15: 196-208.
212. İlhan S, Alp R, Koçer A, Türk Börü Ü. Serebrovasküler hastalıklarda major risk faktörleri, svh tipi ve cinsiyet ilişkisi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2002; 3: 170-172.
213. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005: 57-72.
214. Onat Ş, Erkin G. İnmede risk faktörleri. *FTR Bil J PMR Sci* 2008; 1: 30-37.
215. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891-897.
216. Bombacı E, Boztepe A, Çizen A, Çevik Z. Bilinci kapalı yoğun bakım hastalarında bispektral indeks moniterizasyonu ile modifiye Glaskow koma ve Ramsey sedasyon skala puanları arasındaki ilişki. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2005; 1: 3.
217. Efsthathiou SP, Tsioulos DI, Zacharos ID, Tsiakou AG, Mitromaras AG, Mastorantonakis SE, et al. A new classification tool for clinical differentiation between haemorrhagic and ischaemic stroke. *J Intern Med* 2002; 252: 121-129.
218. Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology* 1994; 44: 133-139.

219. Faigle R, Elisabeth B, Marsh ER, Rafael H, Llinas RH, Victor C. Rebecca F. Race-specific predictors of mortality in intracerebral hemorrhage: differential impacts of intraventricular hemorrhage and age among blacks and whites. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: 35-40.
220. Türk Nöroloji Derneği (online). <http://www.noroloji.org.tr/html/file/TND%20kilavuz%202002-2007.pdf> (16.01.2014).
221. Walter J. National Institute of Neurological Disorders and Strhttp://www.ninds.nih.gov/ (10.11.2016).
222. Caballero PEJ, Espuela FL, Cuenca JCP, Moreno JMR, Zamorano JDP, Naranjo IC. Charlson comorbidity index in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage as predictor of mortality and functional outcome after 6 months. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013; 22: 214-218.
223. Jung S, Kwon SB, Hwang SH, Noh JW, Lee YK. Ischemic stroke among the patients with end-stage renal disease who were undergoing maintenance dialysis. *Yonsei Med J* 2012; 53: 894-900.
224. Ülker M, Dayan C, Hoşver Y, Dirican A, Günaydın S, Arpacı B. İskemik inmede başlangıç National Institute of Health (NIH) Skorunun erken dönem prognozu belirlemedeki değeri: Geniş hasta gruplu retrospektif bir çalışma. *Düşünen Adam* 2004; 17: 154-157,
225. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200–15.
226. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor Outcome After First-Ever Stroke: Predictors for Death, Dependency and Recurrent Stroke Wihin the First Year. *Stroke* 2003; 34: 122-126.
227. Aydın S, Kuloglu T, Aydın S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water ex-ercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014; 52: 68-73.

228. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 501-506.
229. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014; 55: 85-91.
230. Aydin S, Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, Eren MN, Yilmaz M. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides* 2014; 56: 141-145.
231. Gupta V, Mishra S, Kumar S, Mishra S. Association of circulating orexin-a level with metabolic risk factors in north indian pre menopausal women. *Indian J Physiol Pharmacol* 2015; 59: 422-427.
232. Chen WY, Kao CF, Chen PY, Lin SK, Huang MC. Orexin-A level elevation in recently abstinent male methamphetamine abusers. *Psychiatry Res* 2016; 30; 239: 9-11.
233. Ozsoy S, Olguner Eker O, Abdulrezzak U, Esel E. Relationship between orexin A and childhood maltreatment in female patients with depression and anxiety. *Soc Neurosci* 2016; 4: 1-7.
234. Hao YY, Yuan HW, Fang PH, Zhang Y, Liao YX. Plasma orexin-A level associated with physical activity in obese people. *Eat Weight Disord* 2016.
235. Kitamura E, Hamada J, Kanazawa N, Yonekura J, Masuda R. The effect of orexin-A on the pathological mechanism in the rat focal cerebral ischemia. *Neurosci Res* 2010; 68: 154-157.
236. Nakamachi T, Endo S, Ohtaki H, Yin L, Kenji D, Kudo Y. Orexin-1 receptor expression after global ischemia in mice. *Regul Pept* 2005; 126: 49-54.
237. Rejdak K, Petzold A, Lin L, Smith M, Kitchen N, Thompson EJ. Decreased CSF hypocretin-1 (orexin-A) after acute haemorrhagic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 597-598.
238. Ang BT, Tan WL, Lim J, Ng I. Cerebrospinal fluid orexin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage - a pilot study. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 758-762.

239. Dohi K, Ripley B, Fujiki N, Ohtaki H, Shioda S. CSF hypocretin-1/orexin-A concentrations in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH). *Peptides* 2005; 26: 2339-2343.
240. Dohi K, Nishino S, Nakamachi T, Ohtaki H, Morikawa K. CSF orexin A concentrations and expressions of the orexin-1 receptor in rat hippocampus after cardiac arrest. *Neuropeptides* 2006; 40: 245-250.
241. Emral R. Adiponectin and other cytokines: medical education. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 409-420.
242. Sener U, Uludag IF, Kose S, Ozcelik M, Zorlu Y. Is adiponectin a risk factor for transient ischaemic attacks? *Endokrynol Pol* 2015; 66: 214-218.
243. Matsuda M, Shimomura I, Sata M. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-37491
244. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 2767-2770.
245. Hotta K, Funahashi T, Arita Y. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
246. Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Association of adiponectin with cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; 39: 323-328.
247. Chen MP, Tsai JC, Chung FM, Yang SS, Hsing LL, et al. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 821.
248. Baranowska B, Kochanowski J, Grudniak M, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E. Decreased total serum adiponectin and its isoforms in women with acute ischemic stroke. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 711-715.
249. Stott DJ, Welsh P, Rumley A, Robertson M, Ford I. Adipocytokines and risk of stroke in older people: a nested case-control study. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 253-261.
250. Jaleel A, Agil S, Jaleel F. Adiponectin and infarction size in subjects with and without cerebrovascular disease. *Neurosciences (Riyadh)* 2009; 14: 245-248.

251. Kantorova E, Chomova M, Kurca E. Leptin, adiponectin and ghrelin, new potential mediators of ischemic stroke. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 716–721.
252. Takeuchi S, Wada K, Otani N, Osada H, Nagatani k. Temporal profile of plasma adiponectin level and delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 1007-1010.
253. Osuka K, Watanabe Y, Yasuda M, Takayasu M. Adiponectin activates endothelial nitric oxide synthase through AMPK signaling after subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett* 2012; 514: 2-5.
254. Jaleel A, Aqil S, Jaleel S, Jaleel F. Adipocytokines in subjects with and without ischemic cerebrovascular disease. *Acta Neurol Belg* 2010; 110: 234-238.
255. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381–1478.
256. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells, *FASEB J* 1999; 1231–1238.
257. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2227–2234.
258. Kutlu S, Canpolat S, Aydin M. Exogenous leptin increases lipid peroxidation in the mouse brain. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 233–236.
259. Porreca E, Di Febbo C, Vitacolonna E. Transforming growth factor β 1 levels in hypertensive patients: association with body mass index and leptin. *Am J Hypertens* 2002; 15: 759–765.
260. Ghosh J, Murphy MO, Turner N. The role of transforming growth factor beta1 in the vascular system. *Cardiovasc Pathol* 2005;14: 28–36.
261. Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996; 127: 1–11.
262. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 109 2004; 109: 2181–2185.

263. Van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals, *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 21: 1759–1766.
264. Dong XQ, Huang M, Hu YY, Yu WH, Zhang ZY. Time course of plasma leptin concentrations after acute spontaneous Basal Ganglia hemorrhage. *World Neurosurg* 2010; 74: 286-293.
265. Liu J, Butler KR, Buxbaum SG, Sung JH, Campbell BW, Taylor HA. Leptinemia and its association with stroke and coronary heart disease in the Jackson Heart Study, *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2010; 72: 32-37.
266. Johansson A, Åhrén B, Näsman B, Carlström K, Olsson T. Cortisol axis abnormalities early after stroke-relationships to cytokines and leptin. *J Intern Med* 2000; 247: 179-187.
267. Pyzik M. Leptin level in ischemic stroke. *Pol Merkur Lekarski* 2010; 28: 371-375.
268. García-Sánchez JL, Jiménez-Saab NG, Guerrero-González J, Elizalde-Barrera CI, de Jesús Reyna-Ramírez M. Hyperleptinemia associated with ischemic stroke. *Gac Med Mex* 2016; 152: 78-86.
269. Si Z, Hu K, Wang C, Jia L, Zhang X, Wang A. The effects of neuromuscular facilitation techniques on osteoporosis of hemiplegia limbs and serum leptin level in patients or rats with cerebral infarction. *Brain Inj* 2016; 10: 1-6.
270. Jalil A, Amir S, Majeed R, Jalil F. Circulating leptin levels in elderly subjects with and without cerebrovascular disease. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20: 350-351.
271. Du Q, Yang DB, Shen YF, Yu WH, Zhang ZY, Plasma leptin level predicts hematoma growth and early neurological deterioration after acute intracerebral hemorrhage. *Peptides* 2013; 45: 35-39.
272. Zhang X, Lu XM, Huang LF, Li X. Prognostic value of leptin: 6-month outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Peptides* 2013; 43: 133-136.
273. Zhao QJ, Sun M, Zhang XG, Wang LX. Relationship between serum leptin levels and clinical outcomes of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34: 161-164.

274. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-285.
275. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-1111.
276. Katsu M, Niizuma K, Yoshioka H, Okami N, Sakata H, Chan PH. Hemoglobin-induced oxidative stress contributes to matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier dysfunction in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1939-1950.
277. Wu J, Hua Y, Keep RF, Schallert T, Hoff JT. Oxidative brain injury from extravasated erythrocytes after intracerebral hemorrhage. *Brain Res* 2002; 953: 45-52.
278. Clark JF, Loftspring M, Wurster WL, Beiler S, Beiler C. Bilirubin oxidation products, oxidative stress, and intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008;105:7-12.
279. Parizadeh MR, Azarpazhooh MR, Mobarra N, Nematy M, Alamdari DH. Prooxidant-antioxidant balance in stroke patients and 6-month prognosis. *Clin Lab* 2011; 57: 183-191.
280. Alexandrova ML, Danovska MP. Serum C-reactive protein and lipid hydroperoxides in predicting short-term clinical outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 247-252.
281. Polidori MC, Mecocci P, Frei B. Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. *Stroke* 2001; 32: 898-902.
282. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992; 59: 1609-1623.
283. LeBel CP, Bondy SC. Oxygen radicals: common mediators of neurotoxicity. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13: 341-346.
284. Chen H, Yoshioka H, Kim GS, Jung JE, Okami N, Sakata H, et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1505-1517.

- 285.** Keep RF, Xiang J, Ennis SR, Andjelkovic A, Hua Y, Xi G, Hoff JT. Bloodbrain barrier function in intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 105: 73-77.
- 286.** Çevik MU, Acar A, Yücel Y, Varol S, Akıl E. Investigation of total oxidants/antioxidants in patients with intracerebral haemorrhage. *TJN* 2013; 19; 1.
- 287.** Chen HH, Zhou JF. Low cholesterol in erythrocyte membranes and high lipoperoxides in erythrocytes are the potential risk factors for cerebral hemorrhagic stroke in human. *Biomed Environ Sci* 2001; 14: 189-198.
- 288.** Hall NC, Packard BA, Hall CL, Wagner KR. Protein oxidation and enzyme susceptibility in white and gray matter with in vitro oxidative stress: relevance to brain injury from intracerebral hemorrhage. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2000; 46: 673-683.
- 289.** Peeling J, Del Bigio MR, Corbett D, Green AR, Jackson DM. Efficacy of disodium 4-[(tert-butylimino)methyl]benzene-1,3-disulfonate N-oxide (NXY-059), a free radical trapping agent, in a rat model of hemorrhagic stroke. *Neuropharmacology* 2001; 40: 433-439.

6. ÖZGEÇMİŞ

12.06.1973 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 1995-2008 Sağlık Bakanlığına bağlı kurumlarda çalıştım. 2012'de Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalında asistan olarak başladım ve hala devam etmekteyim. Evliyim, iki çocuk annesiyim.

