



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA
SERUM KOMPLEMAN C1Q SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ VE
PROGNOZA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Onur YENİDÜNYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA
SERUM KOMPLEMAN C1Q SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ VE
PROGNOZA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Onur YENİDÜNYA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Betül TEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim en başından sonuna kadar engin bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük emeğe sahip, her zaman yol gösterici olan klinik şefim ve değerli hocam Prof. Dr. Hayrunisa Dilek ATAĞLI'ya,

Tez danışmanım olan çalışmamın fikir aşamasından itibaren istatistik dahil her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, iyi kalpli, içinde öğretme arzusu hiç eksilmeyen hocam Doç. Dr. Betül TEKİN'e,

Başka servislerde olsak da bilgilerini ve tecrübelerini hiç esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Aysun SOYSAL ve Prof. Dr. Aysu ŞEN'e,

Eğitimimde katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini her daim paylaşıp yol göstermeye çalışan başta Doç. Dr. Burcu YÜKSEL, Uzm. Dr. Sezin Alpaydın BASLO ve Uzm. Dr. Kasım MULHAN olmak üzere tüm nöroloji şef ve uzmanlarına,

Zor zamanları beraber geçirdiğimiz, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Dr. Önder Kemal SOYLU, Dr. Begüm CENGİZLER, Dr. Umut YAPICI olmak üzere tüm sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde her daim çalışmaktan keyif duyduğum sevgili Gönül BAYAT önderliğindeki tüm sevgili hemşirelerimize, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hasta toplama sürecinde yardımlarını hiç esirgemeyen gece gündüz fark etmeden tezime hasta toplamama yardım etmeye çalışan başta Halim HAKAN olmak tüm nöroloji acil sekreterlerine,

Çocukluğumdan itibaren bana kazandırdıkları değerler ile bugünlere gelmemde büyük emeği olan, öğrenme tutkumum temelini oluşturan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Tez çalışmam boyunca hep yanımda olan ve bu süreçte bana gösterdiği anlayış, sabır ve destek için minnettar olduğum, hayatımı paylaştığı gibi tezi tamamlama katkı sağlayan hayat arkadaşım Merve YENİDÜNYA'ya teşekkür ederim.

Dr. Onur YENİDÜNYA

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SEREBROVASKÜLER İNME TANIMI.....	3
2.2. SEREBROVASKÜLER İNMENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.2.1. Global İnme İstatistikleri.....	3
2.2.2. Türkiye’de İnme Verileri	3
2.3. Serebrovasküler İnme Risk Faktörleri.....	4
2.3.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	4
2.3.2. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	5
2.4. İSKEMİK İNME ETİYOLOJİSİ	6
2.4.1. Büyük Arter Aterosklerozuna Bağlı İnme	6
2.4.2. Kardiyembolik İnme	7
2.4.3. Küçük Arter Oklüzyonu (Laküner İnme)	8
2.4.4. Diğer Nedenlere Bağlı İnmeler	9

2.4.5. Nedeni Belirlenemeyen İnme.....	10
2.5. AKUT İSKEMİK İNMEDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI YÖNTEMLERİ.....	11
2.5.1. Klinik Değerlendirme.....	11
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.5.3. Kardiyak Değerlendirme	13
2.5.4. Laboratuvar Testleri	13
2.6. İSKEMİK İNME TEDAVİSİ	13
2.7. İSKEMİK İNME PATOFİZYOLOJİSİ.....	15
2.8. KOMPLEMAN SİSTEMİ.....	16
2.8.1. Kompleman Sisteminin İnme ile İlişkisi	19
2.8.2. Kompleman Bileşeni C1q	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ÖRNEKLEM GRUBU.....	22
3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	23
3.1.2. Dışlama Kriterleri.....	23
3.2. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ	24
3.3. SERUM ÖRNEKLERİ	25
3.4. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ.....	25
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR	27
4.1. ARAŞTIRMA POPÜLASYONUNUN KLİNİK VERİLERİ.....	27
4.2. C1q DÜZEYLERİNE AİT VERİLER	40

5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKÇA	53



KISALTMALAR

AF	: Atriyal Fibrilasyon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
aPTT	: Aktive Edilmiş Kısmi Tromboplastin Zamanı
ASA	: Asetil salisilik asit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C1q	: Kompleman 1q
CADASIL	: Serebral Otozomal Dominant Arteriopati ve Subkortikal Enfarktlar ile Lökodistrofi
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Görünteleme
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Oranı
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HI	: Hipoksik-İskemik
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
I/R	: İskemi/Reperfüzyon
ICA	: İnternal Karotid Arter

INR	: Protrombin Zamanı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAK	: Membran Atak Kompleksi
MBL	: Mannan-Bağlayıcı Lektin
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRS	: Modifiye Rankin Skalası
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale
PAF	: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon
PFO	: Patent Foramen Ovale
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Statistical Package for the social sciences
SS	: Standart Sapma
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TEE	: Transözofageal Ekokardiyografi
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YOAK	: Yeni Nesil Antikoagülan

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Demografik ve Klinik Verileri.....	28
Tablo 4.2. Komorbidite Verileri.....	29
Tablo 4.3. Laboratuvar Verileri.....	29
Tablo 4.4. Nörolojik Muayene Bulgularının Dağılımı	30
Tablo 4.5. Klinik İzlemde NIHSS Skorlarının Dağılımı	32
Tablo 4.6. Klinik İzlemde mRS Skoru Dağılımları	34
Tablo 4.7. mRS Skorlarına Göre Özürlülük Dağılımı	36
Tablo 4.8. Başvuru mRS Skorlarına Göre Demografik Klinik Laboratuvar Verileri Karşılaştırılması	37
Tablo 4.9. TOAST Sınıflamasına Göre Verilerin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.10. C1q Değerlerinin Demografik, Klinik ve Komorbidite Verilerine Göre Karşılaştırılması	40
Tablo 4.11. C1q Değerlerinin Nörolojik Muayene Bulgularına Göre Karşılaştırılması	41
Tablo 4.12. NIHSS skorlarına göre C1q Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 4.13. mRS skorlarına göre C1q Değerlerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.14. C1q Seviyeleri ile Diğer Değişkenler Arasındaki Bivaryant Korelasyon Analizi	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. NIHSS.....	24
Şekil 3.2. mRS	25
Şekil 4.1. Yaş Dağılımı	27
Şekil 4.2. Cinsiyet Dağılımı.....	28
Şekil 4.3. TOAST Sınıflamasına Göre Dağılım	32
Şekil 4.4. Başvuru Sırasında NIHSS Skorlarının Dağılımı	33
Şekil 4.5. Birinci Ay Kontrolünde NIHSS Skorlarının Dağılımı.....	33
Şekil 4.6. Üçüncü Ay Kontrolünde NIHSS Skorlarının Dağılımı.....	34
Şekil 4.7. Başvuru Sırasında mRS Skorlarının Dağılımı.....	35
Şekil 4.8. Birinci Ay Kontrolünde mRS Skorlarının Dağılımı	35
Şekil 4.9. Üçüncü Ay Kontrolünde mRS Skorlarının Dağılımı	36
Şekil 4.10. C1q Değerleri ve Hastaların Yaşları Arasındaki Korelasyon Analizi	44
Şekil 4.11. C1q Değerleri ve Hastaların Başvurudaki mRS Skorları Arasındaki Korelasyon Analizi.....	44

ÖZET

AKUT İSKEMİK İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA SERUM KOMPLEMAN C1Q SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ VE PROGNOZA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Onur Yenidünya

Amaç: İskemik inme sonrası oluşan inflamasyon, doku hasarının şiddetini artıran başlıca mekanizmalardan biridir. Kompleman kaskadı, inflamatuvar süreci başlatmada ve düzenlemede kritik rol oynar ve C1q, kompleman sisteminin klasik yolunun ilk bileşeni olarak bilinir. Çalışmamızda iskemik inme ve kompleman sisteminin ilişkisini inceleyerek, iskemik hasarın altında yatan inflamatuvar süreçlerde C1q'nun rolünü saptamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmaya inme semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran, trombolitik ve/veya trombektomi tedavisi almamış 92 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik, laboratuvar, radyolojik ve klinik verileri kaydedildi. Başvuruda, birinci ve üçüncü aydaki muayene bulgularına göre mRS ve NIHSS skorları kaydedildi. Elde edilen verilerle C1q seviyeleri arasındaki ilişki incelenerek prognozu belirlemede C1q'nun rolü araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 34 kadın 58 erkek alındı. Yaş ortalaması $60,78 \pm 13,56$ idi. En sık görülen risk faktörleri HT, HL, DM idi. C1q düzeyleri ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı, ($r = 0,227$), ($p = 0,029$). Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda, enjeksiyon fraksiyonu korunmuş hastalara kıyasla daha yüksek C1q seviyeleri tespit edildi ($p=0,024$). C1q düzeyleri ile başvuru mRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,369$, $p < 0,001$) ancak geç dönemde C1q seviyeleri ile mRS skorları arasında anlamlı ilişki yoktu. ($p > 0,05$)

Sonuç: Çalışmamız iskemik inmenin fizyopatolojisinde, özellikle erken dönemde inme şiddetinin belirlenmesinde kompleman sisteminin önemli bir rol üstlendiğini göstermiştir. Ayrıca ileri yaşta ve kalp yetmezliği olan hastalarda erken dönemde C1q seviyesi inmenin şiddetine işaret edebileceği, ancak uzun dönem prognoz belirlemede etkisi olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: iskemik inme, inflamasyon, kompleman sistemi, C1q, modifiye rankin skalası

ABSTRACT

SERUM COMPLEMENT C1Q LEVELS IN PATIENTS PRESENTING WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE AND THEIR EFFECT ON PROGNOSIS

Dr. Onur Yenidünya

AIM: Inflammation after ischemic stroke is one of the main mechanisms that increase the severity of tissue damage. The complement cascade plays a critical role in initiating and regulating the inflammatory process. C1q is known as the first component of the classical pathway of the complement system. In our study, we aimed to determine the role of C1q in the inflammatory processes underlying ischemic stroke.

METHODS: The study included 92 patients who presented within the first 24 hours of the onset of stroke symptoms and did not receive thrombolytic and/or thrombectomy treatment. Demographic, laboratory, radiological and clinical data of the patients were recorded. To determine stroke severity at the presentation and prognosis in the first and third months, neurological examinations of the patients were performed and mRS and NIHSS scores were recorded. The relationship between the obtained data and C1q levels was examined.

RESULTS: Our study included 34 women and 58 men. The mean age was 60.78 ± 13.56 . The most common risk factors were HT, HL, and DM. A positive correlation was found between C1q levels and age ($r\ 0.227$, $p\ 0.029$). Also, higher C1q levels were found in patients with reduced ejection fraction on echocardiography compared to patients with preserved ejection fraction ($p=0.024$). A statistically significant positive correlation was found between C1q levels and admission mRS scores ($r\ 0.369$, $p\ <0.001$), but there was no significant relationship between C1q levels and mRS scores in the follow-up period. ($p>0.05$)

CONCLUSION: Our study has shown that the complement system plays an important role in the pathophysiology of ischemic stroke, especially in determining the severity of stroke in the early stages. In addition, it has been observed that C1q levels in patients with advanced age and heart failure may indicate the severity of stroke, but it has no effect in determining long-term prognosis.

KEYWORDS: ischemic stroke, inflammation, complement system, C1q, modified rankin scale

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), dünya çapında kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ikinci ölüm nedenidir, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (1). Aynı zamanda, hastaların yaşam kalitelerini etkileyen ve sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluşturan ciddi bir halk sağlığı problemidir.

İskemik inme, tüm yeni inmelerin %62,4 ile büyük çoğunluğunu oluşturur ve intraserebral hemoraji (%27,9) ile subaraknoid hemoraji (%9,7) takip etmektedir (2). İskemik inme, tromboz veya emboli nedeniyle serebral arterlerin oklüzyonunu takiben beyne kan ve oksijen akışının aniden kesilmesiyle meydana gelir. Bu iskemik süreç nöronal hasara, nöroinflamasyona ve sonuç olarak serebral enfarktüse yol açar (3). İskemik inmenin özellikle akut evrede tedavi edilmediği durumlarda, kalıcı nörolojik hasar riski yüksektir (4).

İskemik inme oluşumunda farkındalığı giderek artan çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır. Hipertansiyon (HT), aterosklerotik lezyonların oluşumuna sebep olur ve iskemik inme gelişiminde rol oynayan en önemli faktörlerden biridir (5). Diyabetes mellitus (DM), vasküler endotel hasarını hızlandırarak küçük damar hastalığını tetikleyip inme riskini artıran diğer önemli bir metabolik faktördür (6). Ayrıca, hiperlipidemi (HL) aterosklerotik plak oluşumuna zemin hazırlayarak büyük arterlerde stenoza neden olabilir (7). Sigara kullanımı hem vasküler inflamasyonu artırarak hem de ateroskleroz gelişimini hızlandırarak iskemik inme riskini belirgin ölçüde yükseltir (8). Obezite, sedanter yaşam tarzı, kötü beslenme alışkanlıkları ve alkol tüketimi gibi yaşam tarzı faktörleri de iskemik inme gelişiminde önemli rol oynayan değiştirilebilir risk faktörleridir (5). Bunun yanı sıra, yaşlanma ile birlikte iskemik inme riski de artmaktadır. İleri yaş, özellikle 80 yaş üstü bireylerde inme riskinin belirgin şekilde yükseldiği bir dönemdir (9). Genetik yatkınlık ve aile öyküsü de inme riski üzerinde etkili olabilir (10). Sonuç olarak, iskemik inme gelişiminde çeşitli genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi söz konusudur. Bu risk faktörlerinin çoğu değiştirilebilir nitelikte olduğundan, iskemik inme riskini azaltmada temel strateji, bu faktörlerin erken dönemde tespit edilmesi ve yönetilmesidir. Bu geleneksel risk faktörlerini hedef alan terapötik müdahalelerdeki

ilerlemelere rağmen, iskemik inme halen önde gelen ölüm ve sakatlık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (11). Bu bağlamda, iskemik inmeyle ilgili yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi gerekmektedir. Yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi inmenin patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimizi geliştirip yeni terapötik hedefler önerebilir ve risk yönetimini kolaylaştırabilir.

İnme araştırmalarında nöroinflamasyona aracılık eden kompleman sisteminin rolü son yıllarda ilgi odağı olmuştur (12,13). Kompleman sistemi; nöronal hücre ölümü, beyin ödemi oluşumu, kan-beyin bariyerinin bozulması ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi inmede iskemi ve reperfüzyon hasarında rol oynayan mekanizmalarda önemli bir yere sahiptir (14). Kompleman sistemi, klasik, alternatif ve lektin olmak üzere üç farklı yol ile aktive olur (15).

Kompleman 1q (C1q), klasik kompleman yanıtının ilk başlatıcısıdır ve bağışıklık sürecinde önemli bir rol oynar, patojenlere karşı savunma, tümör hücresi eliminasyonu ve anormal hücrelerin apoptozu için gereklidir (16). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar C1q'nun nöral gelişimi ve beyindeki inflamatuvar yanıtları düzenlemedeki rolünü ve mikroglia ve astrositler ile yakın ilişkisini ortaya koymuştur (17). İnme sonrası C1q'nun inflamasyonun önemli bir aracısı olduğu ve hem hasarlı hücrelerin temizlenmesine hem de kompleman aktivasyonu yoluyla eksitotoksiste ve/veya inflamasyon nedeniyle oluşan sekonder hasarın kontrol altına alınmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir (18). Akut iskemik inme hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla artmış serum C1q seviyelerine sahip olduğu, akut iskemik inmede tanısal değerinin olabileceği bildirilmiştir (19). Öte yandan kompleman regülasyon dengesi bozukluğunun, C1q'nun kontrolsüz aktivasyonuna neden olacağı ve ilerleyici hasara yol açarak yeni patolojik etkiler üretebileceği de düşünülmektedir (17).

C1q'nun mikroglia ve nöronlarla olan etkileşimlerinin inme sonuçlarını nasıl etkilediğine dair mekanizmaların anlaşılması, inme kaynaklı nöroinflamasyonu hafifletme ve prognozu iyileştirmeye yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda iskemik inme ve kompleman sisteminin ilişkisini inceleyerek, iskemik hasarın altında yatan inflamatuvar süreçlerde C1q'nun rolünü saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEREBROVASKÜLER İNME TANIMI

Santral sinir sistemi (SSS) enfarktüsü, nöropatolojik, nörogörüntüleme ve/veya kalıcı hasara dair klinik bulgulara dayalı olarak, iskemiden kaynaklanan beyin, omurilik veya retina hücre ölümünü ifade eder. Serebrovasküler inme, bu sürecin beyin bölgesinde meydana geldiği durum olarak tanımlanır ve genellikle ani nörolojik belirtilerle kendini gösterir (3).

İnme, iskemik inme ve hemorajik inme olmak üzere iki ana tipe ayrılır. İskemik inme, serebral arterlerdeki tıkanıklık sonucu meydana gelir ve tüm inme vakalarının %62,4'ünü oluşturur (2). Beyin parankimi veya ventrikül sisteminde, travmaya bağlı olmaksızın gelişen hemoraji ve nörolojik işlev bozukluğuna yol açan klinik belirtilerin hızla ortaya çıkması, hemorajik inme olarak tanımlanır. Bu durum, beyin dokusu içindeki hemorajinin ani baskı ve hasara neden olmasıyla karakterizedir (3). İnme acil bir tıbbi durum olup hızlı müdahale edilmediğinde kalıcı nörolojik hasara ve hatta ölüme yol açabilir (20).

2.2. SEREBROVASKÜLER İNMENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

2.2.1. Global İnme İstatistikleri

Dünya genelinde her yıl 12,2 milyon yeni inme vakası görülmektedir ve 25 yaşın üzerindeki her dört kişiden biri hayatında bir kez inme geçirme riskiyle karşı karşıyadır. Bu istatistikler, inmeyi küresel olarak en önemli sağlık sorunlarından biri haline getirmektedir (1) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, inme dünya genelindeki en yaygın ölüm ve sakatlık nedenlerinden biridir ve yılda dünya genelinde 6 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. İnme kaynaklı ölümlerin %80'den fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir (21).

2.2.2. Türkiye'de İnme Verileri

2019 yılında Türkiye'de inme insidansı 125.345 vaka olarak hesaplanmış ve bu, her 100.000 kişide 154 vaka anlamına gelmektedir. Aynı yıl, inme prevalansı 1.080.380 kişi (nüfusun %1,3'ü) olarak hesaplanmıştır. İnme vakalarının: %17,4'ü

50 yaşın altında, %58,5'i 70 yaşın altında, %54,3'ü kadınlarda görölmüştür. Türkiye nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte tüm inme türlerinde önceki yıllara göre artış gözlenmiştir (22).

2.3. Serebrovasküler İnme Risk Faktörleri

Serebrovasküler inme risk faktörlerinin anlaşılması hem inmede koruyucu stratejilerinin geliştirilmesi hem de inme sonrası hasta yönetiminin iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılabilir.

2.3.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Değiştirilebilir risk faktörleri, yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavilerle kontrol altına alınabilen veya düzeltilen faktörlerdir. Bu faktörlerin yönetimi, inme riskini azaltmak için en etkili stratejilerden biridir (9).

Hipertansiyon, SVH için en önemli risk faktörlerinden biridir ve inme vakalarının %50'den fazlasında rol oynadığı düşünölmektedir. Beyin damarlarının uzun süreli yüksek kan basıncına maruz kalması, damar duvarlarının aterosklerozuna ve stenozuna yol açarak iskemik inme riskini artırır. Ayrıca hipertansiyon, hemorajik inme için de önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun kontrol altına alınması hem iskemik hem de hemorajik inme riskini önemli ölçüde azaltabilir (5).

Sigara kullanımı, damar endotelinde hasara neden olarak ateroskleroz gelişimini hızlandırır ve tromboz oluşumuna zemin hazırlar (8). Aynı zamanda sigara kullanımı, hipertansiyon gelişimine yol açabilir. Sigarayı bırakmak, inme riskini hızla düşüren en etkili önlemlerden biridir (23).

Diyabetes mellitus, küçük ve büyük damarları etkileyen kronik bir metabolik hastalık olup, SVH riskini artırmaktadır. Diyabetik hastalarda damar duvarlarında aterosklerotik plaklar daha hızlı gelişir, bu da iskemik inme riskini artırır. Kan şekeri kontrolünün sağlanması, inme riskini azaltmada önemli bir adımdır (6).

Güncel çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda hem erkek hem de kadın cinsiyetinde dislipidemi ile iskemik inme riski arasında açık bir ilişki görölmektedir. Dislipidemi ateroskleroz gelişimine katkıda bulunarak serebral

arterlerde stenoz riskini artırır (7). Ateroskleroz, kolesterol ve diğer yağların arter duvarlarında birikerek plak oluşturmasıyla gelişir. Bu plaklar hem koroner hem de serebral arterleri etkileyerek beyne giden kan akışını bozabilir (24). Statinler gibi lipid düşürücü ilaçlar, inme riskini azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (25).

Atrial fibrilasyon (AF), inme için önemli bir kardiyembolik risk faktörüdür ve kalpte trombüs oluşumuna neden olarak serebral damarlarının embolizasyon ile oklüzyonuna neden olur. Özellikle yaşlı bireylerde AF prevalansı yüksektir ve AF'yi tedavi etmek için kullanılan antikoagülanlar inme riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (26).

Obezite, HT, DM ve dislipidemi gibi diğer risk faktörleriyle ilişkilidir. Fiziksel aktivitenin az olması ve aşırı kilo alımı, SVH riskini artırır. Vücut kitle indeksinin 25'in üzerinde olması inme riskini belirgin şekilde artırırken, düzenli fiziksel aktivite inme riskini azaltabilir (27).

2.3.2. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri, bireyin kontrolü dışında olan genetik ve demografik faktörleri içerir.

İleri yaş, inme için en önemli risk faktörlerinden biridir. Yaşla birlikte ateroskleroz ilerler ve bu durum hem SVH hem de koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırır (9). Ellibeş yaşından sonra, her on yıllık dönemde inme riski yaklaşık olarak iki katına çıkar (28).

Cinsiyet, inme riskinde belirleyici bir faktördür ve çoğu yaş grubunda erkeklerde inme riski kadınlara göre daha yüksektir. Ancak, 35-44 yaş aralığında ve 85 yaş üstü bireylerde, kadınların inme riski erkekler ile benzer veya daha yüksek olabilir (29).

Ailede inme öyküsü olan bireylerde genetik faktörler nedeniyle inme riski artmaktadır (30). Özellikle genetik yatkınlık, ateroskleroz ve hiperkoagülabite bozukluklarına neden olabilecek genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir. İnme ile ilişkisi bilinen genetik hastalıklar arasında, Fabry hastalığı, serebral otozomal dominant arteriopati ve subkortikal enfarktlar ile lökodistrofi (CADASIL), retinal

vaskülopati ve serebral lökodistrofi sayılabilir ve bu hastalıkların erken tanısı ve yönetimi, inme riskini azaltmak için büyük önem taşır (10).

Afrika kökenli Amerikalılar ve Güney Asya kökenli bireylerde inme riski, beyazlara göre daha yüksektir. Bu durum, genetik farklılıklar ve bu popülasyonlarda daha yüksek prevalansa sahip olan HT, DM ve dislipidemi gibi diğer risk faktörleriyle ilişkilidir (31).

2.4. İSKEMİK İNME ETİYOLOJİSİ

İskemik inme etiyojisinin belirlenmesinde kullanılan Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflaması, yaygın olarak kullanılan bir sistemdir (32). İlk kez 1993 yılında geliştirilen bu sınıflama, iskemik inmeleri etiyojik alt tiplerine ayırarak inme nedenlerini daha iyi anlamaya ve tedavi stratejilerini belirlemeye olanak sağlar. Bu sınıflama, iskemik inmeyi, büyük arter ateroskleroza, kardiyembolizm, küçük damar hastalığı (laküner inme), diğer belirli nedenlere bağlı inme ve nedeni belirlenemeyen inme olmak üzere beş ana kategoriye ayırmaktadır. Bu sınıflama sistemi, inme patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir rol oynar ve farklı alt tiplerin farklı risk faktörleri ve prognozlarla ilişkilendirilmesini sağlar. Ayrıca, klinik karar verme sürecinde de önemli bir rehber niteliğindedir; örneğin, büyük damar ateroskleroza bağlı inmede antiagregan tedaviler öne çıkarken, kardiyembolik inmelerde antikoagülan tedavi tercih edilmektedir. Ayrıca, her bir alt tipin prognozu ve tekrarlama riski farklılık gösterdiğinden, TOAST sınıflaması hasta takibi ve uzun vadeli yönetim stratejilerinin belirlenmesinde de önemli bir araçtır.

2.4.1. Büyük Arter Ateroskleroza Bağlı İnme

Büyük arter ateroskleroza, hafif ateroskerozdan ciddi stenoza kadar değişen formlarda ortaya çıkar ve en yaygın olarak tutulan arterler sırasıyla: baziler arter, internal karotis arterleri, orta serebral arterler, intrakraniyal vertebral arterler, posterior serebral arterler ve anterior serebral arterlerdir (33).

Ateroskleroz, arter duvarında lipit birikimi, inflamatuvar hücrelerin migrasyonu ve fibröz doku oluşumu ile karakterize kronik bir süreçtir. Bu süreçte arterlerin iç tabakası olan intima katmanında kolesterol ve diğer yağ maddeleri birikir, bu da damar duvarında plak oluşumuna neden olur (34). Plaklar zamanla

kalınlaşarak damar lümenini daraltır ve beyne giden kan akışını sınırlayabilir (35).

Ateroskleroz, damar duvarını kaplayan endotelin hasar görmesiyle başlar. Endotelyal disfonksiyon, HT, DM ve sigara gibi risk faktörleriyle tetiklenebilir (36). Hasarlı endotelde, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) birikir. Bu lipidler okside olur ve inflamatuvar bir yanıtı tetikleyerek makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin damar duvarına migrasyonuna neden olur. Makrofajlar okside LDL'yi fagosit ederek foam hücrelerine dönüşür. Bu hücreler ve diğer inflamatuvar bileşenler, damar duvarında aterom plaklarının oluşumuna yol açar (37). Aterom plaklarının zayıf fibröz kapağı yırtılabilir ve bu da plak içeriğinin açığa çıkarak trombojenik bir reaksiyonu tetiklemesine yol açar. Bu durumda trombositler birikerek trombüs oluşturur ve damar lümeni tamamen tıkanabilir, bu da beyne kan akışının aniden kesilmesine ve iskemik inmeye neden olur. Ayrıca plaklardan kopan parçalar (ateroemboli), distal serebral arterleri tıkayabilir ve bu da serebral embolizasyona yol açabilir (38).

Karotis arterler, beyne kan taşıyan en büyük arterlerdir ve bu arterlerdeki aterosklerotik stenozlar, serebral iskeminin en yaygın nedenlerinden biridir. Karotis arter stenozu, genellikle boyundaki karotis bifürkasyon bölgesinde oluşur ve burada aterom plakları birikerek beyne giden kan akışını sınırlar. Karotis arterin %70'den fazla daraldığı durumlarda, inme riski önemli ölçüde artar (39).

Vertebrobaziler sistem, beynin arka bölgesine (posterior sirkülasyon) kan sağlar. Bu bölgedeki arterlerde gelişen ateroskleroz, beyin sapı, serebellum ve oksipital loblarda iskemik inmeye neden olabilir (40).

2.4.2. Kardiyoembolik İnme

Kardiyoembolik inme, kalpte gelişen bir trombüsün kan dolaşımına katılarak serebral arterleri tıkaması sonucu meydana gelir. Kardiyoembolizmin en yaygın nedeni AF ve diğer kalp ritim bozukluklarıdır. Ayrıca mitral kapak hastalıkları, kalp yetmezliği, enfektif endokardit ve protez kapak nedenli inmeler bu sınıflamaya dahildir (41).

Kardiyoembolizmin en yaygın nedeni kalp ritim bozukluklarıdır. Atriyal fibrilasyon (AF), iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür ve inme riskini beş kat, mortaliteyi ise iki kat artırır (26). Atriyal fibrilasyonda kan, atriyumda düzgün bir şekilde pompalanamadığı için durgunlaşır, trombositler ve pıhtılaşma faktörleri ile birleştiğinde trombüs oluşur. Bu trombüsler kan dolaşımına katılarak serebral arterlerde embolizasyona ve tıkanmaya neden olabilir (42).

Kalp kapak hastalıkları (özellikle mitral stenoz ve protez kapaklar), kardiyoembolik inme için önemli risk faktörleridir. Kapak hastalıklarında kan akışının normalden daha yavaş olması, tromboz riskini artırır. Mekanik kapak protezleri de endotel hasarına neden olabileceği için trombüs oluşumuna katkıda bulunabilir ve tromboemboli riski taşıyan durumlar arasında yer alır (43).

Kalp yetmezliği olan hastalarda, düşük kardiyak debi nedeniyle kan dolaşımı yeterince sağlanamaz. Kanın sol ventrikül veya atriyum içinde durgunlaşması sonucu trombüs oluşumu söz konusudur ve bu trombüsler kardiyoembolik inmeye neden olabilir (44).

Kalp kapakları veya endokardda gelişen enfeksiyonların yol açtığı bir tablodur. Kardiyoembolik inmenin nadir ancak ciddi bir nedenidir. Enfeksiyonun neden olduğu trombotik materyal, vejetasyon olarak adlandırılır. Bu vejetasyonlar, embolize olabilir ve serebral damarları tıkayabilir (45).

Patent foramen ovale (PFO) ve atriyal septal anevrizma gibi yapılar embolik olaylarda rol oynayabilir. Özellikle PFO ve sağdan sola şant birlikteliği, SVH için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve kapatılması bazı hastalarda tekrarlayan inme riskini azaltabilir. Ancak, PFO'nun inme riski üzerindeki etkisi, yaşla ve vasküler risk faktörleriyle azalmaktadır (46).

2.4.3. Küçük Arter Oklüzyonu (Laküner İnme)

Laküner inme, beynin derin yapılarındaki küçük perforan arterlerin tıkanması sonucu meydana gelir (47). Bu durum, HT ve DM gibi hastalıklarda küçük damarların duvarında lipohyalinoz ve fibrinoid nekroz gelişmesi sonucu oluşan ateroskleroz ve damar lümeninin stenozu ile ortaya çıkar (48).

Laküner inme, daha sınırlı nörolojik bulgularla seyreder. Laküner sendromlar, inmenin spesifik beyin bölgelerini etkilemesine bağlı olarak çeşitli klinik sendromlarla ortaya çıkar (49);

- a) Saf Motor İnme: Kapsüla interna, pons veya bazal ganglionlardaki damarların oklüzyonu sonucunda, izole motor güçsüzlükle (hemiparezi veya hemipleji) karakterize edilir. En sık görülen laküner sendromdur.
- b) Saf Duyusal İnme: Talamusta laküner enfarkt sonucu, izole duyu kaybı ile karakterizedir.
- c) Ataksik Hemiparezi: Hem ataksi (koordinasyon bozukluğu) hem de motor güçsüzlükle birlikte seyreder. Kapsüla interna veya pons bölgesinde oluşan laküner enfarkt sonucu gelişir.
- d) Dizartri-Beceriksiz El Sendromu: Pons bölgesindeki laküner enfarktüs sonucu gelişir. Konuşma bozukluğu (dizartri) ve elin ince motor becerilerinde belirgin bir bozukluk ile kendini gösterir.

Bu klinik tablolar genellikle akut başlangıçlıdır, daha hafif nörolojik semptomlarla kendilerini gösterir ve hastalarda kalıcı sakatlık oranı diğer inme tiplerine göre daha düşüktür (50).

2.4.4. Diğer Nedenlere Bağlı İnmeler

Bu kategorideki hastalıklar daha nadir fakat spesifik patofizyolojik mekanizmalara sahip çeşitli hastalıkları içerir ve ancak detaylı klinik araştırma ve ileri görüntüleme yöntemleri ile teşhis edilir. Serebrovasküler inmenin nadir nedenleri arasında vaskülitler, arterial diseksiyonlar, hematolojik hastalıklar, hiperkoagülabilité sendromları, genetik hastalıklar ve ilaçlar yer alır. Bu nedenlerin tanınması, tedavi yaklaşımlarını doğrudan etkilediği için özellikle önemlidir.

Arter diseksiyonu, genç yaş hasta grubunda iskemik inmenin önemli nedenlerinden biridir. Arterde subintimal bir yırtık ile kanın intima ve medya tabakaları arasında birikmesiyle oluşur. Bu hematoma, arter lümenini daraltarak kan akışını azaltabilir veya tamamen kesebilir. Diseksiyon genellikle travma ve ani boyun hareketleri ile ilişkilidir (51).

Serebral vaskülit, beyin damarlarının inflamatuvar bir süreçle tutulması sonucu gelişen bir hastalıktır. İnflamasyona bağlı, arter duvarlarında fibrinoid nekroz ve hücrel infiltrasyon vasküler yapıyı bozarak arteriyel stenoz veya oklüzyona yol açar. Vaskülitler hem küçük hem de büyük damarları etkileyebilir, genellikle bağ dokusu hastalıklarının (örneğin sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı) veya enfeksiyöz ajanların komplikasyonu olarak gelişir (52).

Hiperkoagülabilité sendromları, kanın pıhtılaşma eğiliminin artmasıyla karakterize olan ve iskemik inmeye neden olabilen bir grup hastalıktır. Bu durum genetik bozukluklar (örneğin, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu) veya edinsel bozukluklar (örneğin, antifosfolipid sendromu) sonucu gelişebilir (53).

Bazı hematolojik bozukluklar, trombüs oluşumunu artırarak veya kan akışını yavaşlatarak tromboza neden olur. Orak hücreli anemide, eritrositlerin yapısının bozulması tromboza yol açarak iskemik inmeye neden olabilir (54). Polisitemi Vera ise eritrositlerin sayıca anormal derecede artması sonucu kanın viskozitesini artırarak tromboza yatkınlık yaratır (55).

Bazı nadir genetik bozukluklar, damar duvarlarının yapısını etkileyerek inme riskini artırır (10).

Genetik bir arteriopati olan CADASIL, beyin damarlarında ateroskleroz ve tıkanıklıklara neden olur. Migren ve bilişsel bozukluklar eşlik edebilir (56).

Fabry hastalığı, lizozomal depolanma bozukluğudur ve kan damarlarında glikosfingolipid birikimi sonucu arteriyel tıkanıklıklara neden olarak inme riskini artırır (57).

2.4.5. Nedeni Belirlenemeyen İnme

Etiyolojik nedenlere yönelik yeterli incelemelere rağmen olası bir nedenin belirlenemediği inmelerdir. Tüm iskemik inmelerin %10 ila %40'ını oluştururlar (58).

2.5. AKUT İSKEMİK İNMEDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI YÖNTEMLERİ

2.5.1. Klinik Değerlendirme

İnme sonrası beyinde gelişen hasarın doğru şekilde tespit edilmesi ve tedaviye zamanında başlanması, hastanın prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle akut inmede klinik değerlendirme ve tanı yöntemleri hızlı ve doğru yapılmalıdır. Tanı sürecinde kullanılan yöntemler hem inmenin tipi (iskemik/hemorajik) hem de etiyolojisi hakkında bilgi verir.

Akut inme tanısında ilk adım, hastanın klinik durumunun hızlıca değerlendirilmesidir. Nörolojik muayene ve semptomların başlangıç zamanı, tanı sürecinde büyük önem taşır. Ani gelişen tek taraflı güçsüzlük, konuşma bozukluğu, görme kaybı, bilinç değişikliği ve denge kaybı, akut inme belirtileri olabilir. Semptomların başladığı zamanı doğru bir şekilde belirlemek, inme tedavisinde kritik bir öneme sahiptir, çünkü trombolitik tedavi ve endovasküler girişim yalnızca semptomların başlamasından sonraki belirli saatler içinde uygulanabilir (59).

İnme geçiren hastaların nörolojik durumunu değerlendirmek ve inmenin şiddetini objektif bir şekilde belirlemek için klinik değerlendirme aracı olan NIH İnme Skalası (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) kullanılmaktadır (60). Ayrıca tedavi kararlarının verilmesi ve prognozun tahmin edilmesi açısından da kritik bir role sahiptir (61).

Bu ölçek, hastadaki bilinç seviyesi, motor fonksiyonlar, duyu, görme alanı, koordinasyon ve dil fonksiyonlarını ölçen toplamda 11 farklı başlıktan oluşur. Her bir değerlendirme bölümü 0'dan başlayan bir puan sistemi kullanır; sıfır puan, normal işlevi, yüksek puanlar ise nörolojik işlev kaybını gösterir. (60)

Toplamda 42 puan üzerinden değerlendirilir. Yüksek puanlar, daha ağır bir inme şiddetini gösterirken, düşük puanlar daha hafif nörolojik defisitlere işaret eder.

- ≤ 4 puan: Hafif şiddette inme
- 5-14 puan: Orta şiddette inme
- 16-20 puan: Orta-ağır şiddette inme
- 21-42 puan: Ağır şiddette inme

Modifiye Rankin Skalası (mRS), hastaların fonksiyonel durumunu ve bağımsızlık düzeyini değerlendirmek için kullanılan klinik bir ölçektir. İlk olarak 1957’de Dr. Rankin tarafından tanımlanan bu skala, 1980’lerde modifiye edilerek günümüzde yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (62). Skala, hastaların bağımsızlık düzeylerine göre 0 ile 6 arasında puanlanır ve nörolojik iyileşme durumu ve fonksiyonel kapasitesi hakkında genel bir bilgi sağlar. Özellikle inme sonrası tedavi sonuçlarını değerlendirmek ve uzun dönem prognozu tahmin etmek için kritik bir rol oynar (63).

2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Akut iskemik inmenin tanısında en önemli aşama, hastaya zaman kaybetmeden beyin görüntülemesi yapılmasıdır. Görüntüleme, iskemik inme ile hemorajik inme arasında ayırım yapma ve beyin dokusunda meydana gelen hasarın boyutunu belirlemek için gereklidir.

Akut inmenin ilk görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT), hemorajik inmeyi tespit etmemizi sağlar. Akut iskemik inmelerin büyük bir kısmında ilk 6 saat içinde BT görüntüleri normal olabilir, daha sonra iskemik alanda hipodensite ve sulkuslarda silinme bulguları ortaya çıkabilir (64). BT Anjiyografi; beyindeki büyük damarların durumunu doğrudan göstererek mekanik trombektomi adaylarını belirlemede ve damar diseksiyonlarını tespit etmede yardımcıdır (65).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beyindeki iskemik hasarı erken dönemde tespit etmede daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve beyin dokusunda meydana gelen değişiklikleri daha detaylı gösterir, iskemik inmenin erken tanısındaki önemi bu yüzden oldukça büyüktür (66). Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ise akut iskemik lezyonları tespit etmede en hassas görüntüleme yöntemidir (67). FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) sekans, akut iskemiden daha çok subakut ve kronik iskemik değişiklikleri görüntülemeye kullanılır. DWI sekansta hiperintens bir lezyonun FLAIR sekansta olmaması, inmenin erken dönem içinde olduğunu düşündürür (68). MR Anjiyografi (MRA) incelemesi, büyük damarların stenoz, okluzyon durumu ve kollateral dolaşımı değerlendirmede faydalıdır (69).

Dijital substraksiyon anjiyografi, serebral arterlerin anatomisi ve patolojilerinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen bir görüntüleme yöntemidir. Akut iskemik inmede endovasküler tedavi ve daha sonraki süreçte stenotik artere stent uygulamalarında yer alır (65).

Karotis vertebral arter doppler ultrasonografi, arterlerdeki stenoz veya okluzyonu tespit etmek, plağın natürü hakkında bilgi edinmek için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir (70).

2.5.3. Kardiyak Değerlendirme

Akut iskemik inmelerin önemli bir kısmı kardiyoembolik nedenlere bağlı gelişir. Bu nedenle kardiyak değerlendirme, akut inme yönetiminde önemli bir basamaktır (41). Elektrokardiyografi (EKG); kalp ritim bozukluklarını tespit etmek için kullanılır. Kardiyoembolik inmelerin en yaygın nedeni olan AF, EKG ile tespit edilit (59). Kardiyoembolik inmelerin diğer nedenlerini tespit için (trombus, kapak hastalıkları, miksuma vb) transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözofageal ekokardiyografi (TEE) kullanılır (71).

2.5.4. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri, inmenin hem ayırıcı tanısında hem de inme etyolojisini belirlemede destekleyici rol oynar ve tedavi sürecini de yönlendirir (59). Hipoglisemi veya hiperglisemi, inme benzeri nörolojik semptomlar oluşturabileceği için, akut dönemde kan şekeri seviyelerinin kontrol edilmesi gerekir. Elektrolit bozuklukları, böbrek fonksiyonları ve karaciğer enzimleri kan biyokimyasında değerlendirilir. Anemi veya polisitemi gibi durumlar da inme riskini artırabilir. Koagülasyon testleri, koagülasyon bozukluklarının tespiti için kullanılır, ayrıca trombolitik tedavi planlanıyorsa bu testlerin sonuçları kritik öneme sahiptir.

2.6. İSKEMİK İNME TEDAVİSİ

Akut iskemik inmenin tedavisi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve tedaviye erken başlamak, beyin dokusundaki hasarı sınırlamak, serebral kan akışını yeniden sağlamak ve hastanın nörolojik durumunu iyileştirmek için gereklidir.

İskemik inmenin tipi ve zamanlamasına bağılı olarak, trombolitik tedavi, endovasküler girişimler, antikoagülasyon veya antiagregan tedavi seçilir (59).

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü, akut iskemik inmede kullanılan, kan pıhtısını çözerek rekanalizasyonu sağlayan bir ilaçtır. Damar içi uygulanması, akut iskemik inme tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kabul edilir, semptomların başlamasından itibaren ilk 4,5 saat içinde uygulanabilir (72). Bu zaman aralığı dışında kullanıldığında, kanama riskini artırdığı için önerilmez (4) (73).

Mekanik trombektomi, inmenin büyük arterlerin oklüzyonu sonucunda geliştiği durumlarda, trombüsün mekanik olarak çıkarılması amacıyla kullanılan invaziv bir tedavi yöntemidir. Trombolitik tedaviye göre daha geniş bir tedavi penceresi sunar. Endovasküler bir kateter aracılığıyla beyindeki oklüde damara ulaşarak, trombüsün çıkarılması işlemi, genellikle stent retriever veya aspirasyon kateterleri ile yapılır. Tedavi penceresi, semptomların başlamasından itibaren ilk 6 saattir (74). Ancak seçili hastalarda 6-24 saat arasındaki geç dönemde de uygulanabilir (75). Komplikasyonlar arasında damar perforasyonu, embolizasyon ve serebral hemoraji riski bulunmaktadır (76).

Antiagregan tedavi, iskemik inme sonrası yeniden trombüs oluşumunu önlemek için kullanılan profilaksi tedavisidir. Asetil salisilik asit (ASA) ve klopidoğrel, akut iskemik inmede en yaygın kullanılan antiagregan ilaçlardır. Bu ilaçlar, trombositlerin aggregasyonunu ve trombüs oluşturmalarını engelleyerek, inmenin tekrarlama riskini azaltır (77,78).

Asetil salisilik asit tedavisinin, akut inmede ilk 24-48 saat içinde başlanması, inmenin erken ve geç dönemde tekrarlama riskini azaltmada etkilidir. Genellikle 100-300 mg/gün arası kullanılır (77). Klopidoğrel, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve güçlü antitrombosit etkiye sahiptir (78). Özellikle ASA verilemeyen hastalarda tedavi seçeneğidir. Ayrıca minör inme geçiren hastalarda 21-30 gün süreyle ASA ile birlikte klopidoğrel başlanması sekonder profilaksi için önerilmektedir (79).

Antikoagülan tedavi, esas olarak kardiyak kaynaklı tromboembolik olayların önlenmesi için kullanılır. Warfarin, K vitamini antagonistidir ve karaciğerdeki K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) üretimini inhibe eder.

Warfarin, AF olan hastalarda inme riskini belirgin şekilde azaltır (80,81). Warfarin tedavisi sık kan düzeyi takibi ve doz ayarlamaları gerektirir. Ayrıca K vitamini içeren gıdalar ve diğer ilaçlarla etkileşir. Bu nedenlerle, hasta uyumu zordur ve yeni nesil antikoagülanlara ihtiyaç duyulmuştur (82).

Son yıllarda, geleneksel antikoagülanlara göre daha güvenli ve kullanımı kolay olan yeni nesil antikoagülanlar (YOAK) geliştirilmiştir. Bu ilaçlar, warfarine göre daha stabil bir pıhtılaşma kontrolü sunar ve kan düzeyi takibi gerektirmez. YOAK'lar, özellikle AF ve venöz tromboembolizm tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (82).

Dabigatran, doğrudan trombin (faktör IIa) inhibisyonu yaparak fibrinojenin fibrine dönüşümünü engelleyerek pıhtı oluşumunu önler. Dabigatran 150 mg dozu AF'da etkin bir şekilde kullanılır ve warfarine göre düşük kanama riski taşır. (83). Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban doğrudan faktör Xa inhibitörleridir. Faktör Xa, trombin oluşumunu katalize etmekle görevli bir enzimdir ve bu ilaçlar bu enzimi inhibe ederek koagülasyon kaskadını durdurur. (84-86).

2.7. İSKEMİK İNME PATOFİZYOLOJİSİ

İskemik inme, tromboz veya emboli nedeniyle serebral arterlerin oklüzyonu ve beyin dokusuna kan ve oksijen akışının kesilmesiyle, beyinde iskemik kaskadın aktive olmasına neden olarak hücresel hasar ve ölüme yol açar. Bu süreç, bölgesel oksijen ve glukoz eksikliği ile başlar ve adenosin trifosfat gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin üretiminde yetersizliğe neden olur. Enerjiye bağımlı hücresel süreçlerin durması, doku hücrelerinin hayatta kalmasını zorlaştırır ve hücresel yaralanma ve ölümü hızlandırır. Hasarın boyutu, genellikle iskemi süresine, şiddetine ve konumuna bağlıdır. Nöronlar, impuls iletimindeki görevleri nedeniyle enerjiye en çok ihtiyaç duyan hücrelerdir. Bu hücrelerin, zarlarındaki iyon dengelerini korumak için sürekli olarak glukoz ve oksijen tedarikine ihtiyaçları vardır ve hipoksiye en hassas yapılar arasında yer alırlar. Yetersiz oksijen ile birlikte, iyon dengesi bozulur ve hücrede enerji kaybına bağlı süreçler hızlanır, bu da nöronal hasarı ve nörolojik fonksiyon kaybını tetikler (87).

İskemi sürecinde mikrogliya, astrositler, endotel hücreleri ve nöronlar tarafından interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi birçok sitokin salınımı gerçekleşir. Bu sitokinler, lökositlerin mikrovasküler endotele adezyonunu, aktivasyonunu ve migrasyonunu kolaylaştırır ve inflamasyon sürecini başlatır. Bunu, monosit ve makrofajların enfarkt alanlarına transmigrasyonu izler. Bu süreç, iskemik inme sonrası doku hasarının artmasına yol açar (88).

Gecikmiş nöronal ölüm, iskemik doku çevresindeki penumbra adı verilen bölgede gözlemlenir ve bu süreçte apoptoza özgü birçok özellik bulunur. Hücrelerin programlanmış ölüm mekanizmalarıyla ilerlediği ve apoptozun beyindeki iskemik hasar sonrası meydana gelen gecikmiş nöronal ölüme önemli katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Penumbra, müdahale ile kurtarılabilir potansiyele sahip olduğu için, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (89).

Serebral iskemide kan damarlarının yapısal bütünlüğünün kaybına da yol açar (87). Nörovasküler bozulma süreci, büyük ölçüde çeşitli proteazların salınımı ile vasküler bütünlüğün ve kan-beyin bariyerinin bozulması ile ilişkilidir (90).

Serebral iskemide kompleman bileşenleri hem lokal olarak aktive olan serebral endotel hücreleri, nöronlar ve glial hücreler tarafından hem de lökositlerden türetilen kompleman yoluyla sentezlenir. Kompleman sisteminin aktivasyonu, iskemik sürecin patojenezinde önemli bir rol oynar (91).

2.8. KOMPLEMAN SİSTEMİ

Kompleman sistemi, bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olup, patojenlere karşı savunmada ve vücut homeostazisinin korunmasında kritik rol oynar (92). Serebrovasküler inmede, inflamatuvar reaksiyonların tetiklenmesinde kritik rol oynar (93).

Kompleman sisteminin aktivasyonu, üç temel yol üzerinden gerçekleşir klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu. Bu yollar, farklı uyarıcılarla tetiklenir, ancak sonuçta ortak bir nihai kaskad olan patojenleri ve hasar görmüş hücreleri hedef alan membran atak kompleksi (MAK) oluşumunu paylaşırlar. Her bir yol, vücutta normal

hücrel homeostaz sırasında sürekli olarak üretilen apoptotik hücrelerin yüzeyinde aktive olur (92).

a) Klasik Yol

Klasik yol, kompleman sisteminin en iyi bilinen aktivasyon yoludur ve antijen-antikor komplekslerinin oluşumuyla tetiklenir, özellikle humoral bağışıklık sisteminin bir parçası olarak, immünoglobulin G veya immünoglobulin M antikorlarının mikroorganizmalarla veya hasarlı hücrelerle etkileşime girmesiyle aktive olur (94).

Klasik yolun ilk aşaması, kompleman sistemi bileşeni C1q'nun antijen-antikor komplekslerine bağlanmasıyla başlar C1q, C1r ve C1s proteazlarını aktive eder. Bu proteazlar, C4 ve C2'nin parçalanmasını sağlayarak, C3 konvertaz adı verilen enzimi oluşturan yolakları aktive eder, C3 konvertaz, kompleman sisteminin kritik noktalarından biridir ve C3'ü C3a ve C3b'ye ayırır (95). C3b, opsonizasyon için hedef hücrelere bağlanırken, C3a anafilatoksin olarak bilinen proinflamatuvar bir moleküldür (96). C4b2b ve C3bBb, ek C3b molekülleriyle multimerik kompleksler oluşturarak C5 konvertazları oluşturur. Bu enzimler, C5 proteinini keserek C5a ve C5b bileşenlerine ayırır. C5a, güçlü bir anafilatoksin olarak inflamatuvar hücreleri aktive eder. C5b ise C6'ya bağlanır ve ardından sırasıyla C7 ve C8'in bağlanmasını sağlar ve bu kompleks, C9 molekülüyle birleşerek C5b-9 olarak bilinen MAK yapısını oluşturur (97).

Klasik yol, özellikle bakteri ve virüs gibi patojenlerin yanı sıra, vücudun hasarlı ve ölü hücrelerinin temizlenmesiyle ilişkilidir. Ayrıca, klasik yolun aktivasyonu anafilatoksinlerin (C3a, C5a) salınımına neden olur bu da inflamatuvar hücrelerinin iskemik dokuda aktivasyonunu sağlar (18 ve 92).

b) Lektin Yolu

Antikor bağımsız olan bu yol, mannan-bağlayıcı lektin (MBL)'in karbonhidratlara bağlanması ile başlar, MBL bakteriler, mayalar, parazitik protozoalar ve virüsler gibi çeşitli mikroorganizmaların yüzeylerinde bulunan spesifik karbonhidrat yapılarına bağlanır ve kompleman bileşenleri aracılığıyla

mikroorganizmaların öldürülmesini sağlayarak veya fagositozu teşvik ederek antibakteriyel aktivite gösterir (98). Klasik yoldaki C1 kompleksine benzer şekilde, MASP-1 ve MASP-2 proteazlarını aktive olur. Bu enzimler, C4 ve C2'nin parçalanmasını sağlar ve C3 konvertaz (C4b2a) oluşur. Klasik yolda olduğu gibi, C3 konvertaz C3'ü C3a ve C3b'ye parçalayarak opsonizasyon ve inflamasyon süreçlerini başlatır. C3b, patojenlerin yüzeyine bağlanarak immün hücrelerin tanımasını kolaylaştırır (99). Sonuç olarak klasik yol ile benzer şekilde ilerleyerek, C5 konvertazın oluşumuna ve MAK'nin aktive olmasına yol açar. Bu da patojen hücrelerinin ölümü ile sonuçlanır. Lektin yolu, immün sistemin antijen bağımsız tanıma mekanizması olarak işlev görür özellikle patojenlere özgü yüzey yapılarının hızlıca tanınmasını sağlayarak mikroorganizmalarla karşı etkin bir rol oynar (15).

c) Alternatif Yol

Alternatif yol, klasik yoldan farklı olarak, antijen-antikor kompleksine ihtiyaç duymadan direkt olarak patojen yüzeylerinde aktif hale gelir. Mikroorganizma yüzeyleri (bakteri hücre duvarı gibi) veya hasar görmüş hücreler, bu yolun aktivasyonu için gerekli ortamı sağlar.

Alternatif yol, C3 molekülünün kendiliğinden düşük seviyelerde hidrolize olmasıyla başlar. C3, C3(H₂O) formuna dönüşür ve faktör B'yi bağlar. Bu kompleks, faktör D tarafından kesilerek C3 konvertaz enzimini oluşturur. Bu C3 konvertaz, C3'ü sürekli olarak C3a ve C3b'ye ayırarak kompleman aktivasyonunu hızlandırır.

Alternatif yolun temel özelliklerinden biri, bu konvertazın sürekli bir şekilde C3b üretmesi ve hızlı bir amplifikasyon sağlamasıdır. C3b, hedef hücre yüzeylerine bağlanarak opsonizasyonu sağlar ve C3bBb konvertazının stabilizasyonu için properdin ile birleşir. Bu durum, kompleman aktivasyonunun sürekli devam etmesine yol açar (100). Aynı klasik yolda olduğu gibi, C5 konvertaz ve ardından MAK oluşumuna yol açar. Sonuçta patojenlerin ya da hasarlı hücrelerin lizisini sağlar.

Alternatif yol, antijen-antikor bağımlılığı olmadan hızlıca aktive olabildiği için özellikle doğuştan gelen bağışıklık yanıtında hızlı bir savunma mekanizması sağlar. Mikroorganizmalar ve tümör hücreleri gibi hedefler üzerinde güçlü bir opsonizasyon ve öldürücü etki yaratır (101).

d) Yolların Ortak Sonucu: Membran Atak Kompleksi

Her üç yolak (klasik, alternatif ve lektin yolu), sonuç olarak C5 konvertaz üretimine yol açar. C5 konvertaz, C5'i C5a ve C5b'ye ayırır. C5b, C6, C7, C8 ve C9 ile birleşerek MAK oluşumunu başlatır (97). MAK, hedef hücre zarında porlar oluşturarak hücre zarının yıkımına neden olur. Bu yıkım, hücre içinde su ve iyon dengesinin bozulmasına, dolayısıyla hücre lizisine yol açar (102).

2.8.1. Kompleman Sisteminin İnme ile İlişkisi

İskemik inme sonrası oluşan inflamasyon, doku hasarının şiddetini artıran başlıca mekanizmalardan biridir (88). İnflamatuar mediatörlerin etkisi altında, endotel aktif olarak protrombotik hale gelir (103). Ayrıca, kan beyin bariyerinin bozulması trombositler, fibrin ve polimorfonükleer lökositlerin birikimi sonucu tromboza neden olur (104). Beyin dokusunda, iskemik hasar sonrası proinflamatuvar mediatörler salgılayabilen çeşitli hücre popülasyonları bulunur. Bu hücreler arasında endotel hücreleri, astrositler, mikrogliya ve nöronlar yer alır. Bu hücrelerin aktivasyonu, inflamasyon yanıtını güçlendirerek hasarlı bölgede doku hasarını hızlandırabilir ve iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir (91).

Kompleman kaskadı, inflamatuvar süreci başlatmada ve düzenlemede kritik rol oynar. Bu süreç, adezyon moleküllerinin upregülasyonunu, nötrofil kemotaksisini, trombosit aktivasyonunu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikleyerek inflamasyonu artırır. Kompleman aktivasyonu, bu bileşenlerin her birinin etkisini artırarak özellikle C3a ve C5a gibi anafilatoksinlerin kemotatik sinyalleri ile hasarlı bölgeye inflamatuvar hücre göçünü sağlar ve doku iyileşmesini olumsuz etkiler (14). C5a ayrıca kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artıran mekanizmalarda rol oynayarak serebral ödem gelişimini kolaylaştırır (105). İmmüno Floresan analizler ve mikroskopi kullanılarak yapılan çalışmalarda hem C3 hem de C9 bileşenlerinin, hipoksik-iskemik (HI) hasardan 16 ve 24 saat sonra hasarlı nöronlarda yoğunlaştığı gözlemlenmiştir. Cowell ve ark. bu sonuçların, kompleman aktivasyonunun neonatal fare beynindeki HI hasarına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (106). Bu bulgu özellikle beyin dokusunda kompleman sisteminin erken aktivasyonunun hücresel hasarı artırabileceğini göstermekte ve inflamatuvar yanıtın doku hasarındaki rolünü

vurgulamaktadır. Bu bulguları destekler nitelikte olarak, serebral enfarkt bölgelerinde MAK birikimini tespit edilmiştir. Bu odaklanmış MAK birikimi, kompleman sisteminin aktive olarak hücresel yıkım sürecine katkıda bulunduğunu ve iskemik alanlarda doku hasarını arttırdığını göstermektedir (107).

Deneyisel çalışmalar, kompleman aktivasyonunun bağırsak, kalp, böbrek ve karaciğer iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarlarında önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde ortaya koymuştur (108). Ancak, beyin I/R hasarının patogeneğinde kompleman aktivasyonunun rolü henüz yeterince anlaşılmamıştır.

2.8.2. Kompleman Bileşeni C1q

C1q, kompleman sisteminin klasik yolunun ilk bileşeni olarak bilinir ve hem doğuştan gelen bağışıklık yanıtında hem de doku homeostazında kritik rol oynar (109). Son yıllarda yapılan araştırmalar, C1q'nun yalnızca patojen savunmasında değil, aynı zamanda iskemik inme gibi patolojik süreçlerde apoptotik hücrelerin immün hücreler tarafından tanınmasını sağlayan opsonizasyon işlevinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (93). Normalde C1q, kan dolaşımında proenzimler olan C1r ve C1s ile birlikte bulunur. Ancak, C1q aynı zamanda iskemik inme gibi beyin doku hasarında da sentezlenebilir (110). Bu durum, kompleman sisteminin SSS üzerindeki etkilerinin yalnızca sistemik dolaşımla sınırlı olmadığını, aynı zamanda lokal sentez yoluyla doğrudan katkıda bulunabileceğini göstermektedir. C1q'nun bu şekilde aktive edilmesi, immün sistemin hasarlı hücreleri tanımasını ve apoptozisini sağlar (111). Neonatal farelerde gerçekleştirilen HI modelinde, gen knock-out yöntemiyle C1q'nun seçici olarak yok edilmesi, serebral iskemiden 24 ve 72 saat sonra nötrofil infiltrasyonunu, oksidatif hasarı ve beyin enfarktüs hacmini azalttığı görülmüştür (112). Bu bulgu, C1q'nun inflamatuvar süreçlerde ve iskemik beyin hasarının şiddetlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İskemik hasardan üç ila altı saat sonra C1q proteini beyinde birikmeye başlar ve altı saat sonra nöronlar ve nöronal kalıntılar üzerinde C1q tespit edilir (113). Bu erken birikim, C1q'nun iskemik yaralanmalara yanıt olarak hızla aktive olduğunu ve hasarlı nöronların işaretlenmesinde ve temizlenmesinde rol oynadığını göstermektedir.

C1q, kendi başına bir opsonin olarak işlev görmekle birlikte, bir hücreye bağlandığında C3 kompleman aktivasyonunu da tetikleyebilir. Bu aktivasyon sonucunda, nöronlar üzerinde C3b, iC3b ve C3d gibi opsoninlerin birikmesi gerçekleşir (115).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM GRUBU

Araştırmaya, Ekim 2023 ve Haziran 2024 tarihleri arasında, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji acil servisine semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran, trombolitik ve/veya trombektomi tedavi almamış hastalar dahil edilmiştir. Onsekiz yaşın altında, 85 yaşın üstünde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (C1q seviyelerinin ileri yaşla beraber artış gösterebileceği ve verileri etkileyebileceği göz önüne alınarak 85 yaş sınırı koyulmuştur). C1q seviyelerini etkileyebilecek travmatik beyin hasarı, venöz sinüs trombozu, intrakraniyal tümör varlığı, son bir ay içinde ciddi enfeksiyon öyküsü, son üç ay içinde geçirilmiş SVH, akut koroner sendrom, myokardial enfarktüs varlığı öyküsü bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara araştırmanın amacı ve kullanılacak gereçler açıklanmış ve çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarını bildiren yazılı onamları alınmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, DM, HT, KAH, HL, geçirilmiş SVH gibi komorbid hastalıkları, inme öncesi kullandığı ilaçlar not edildi. Hastalar yaşa göre 65 yaş üstü ve altı olmak üzere iki gruba ayrıldı. İnme başvuru saati, başvuru anındaki sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri, enfarktüs lokalizasyonu, NIHSS, mRS skorlarına göre tanımlanan klinik özellikleri not edildi. Hemogram, rutin biyokimya, lipid profili ve akut faz reaktanları gibi laboratuvar verileri ile DWI MRG, Kranyal BT, TTE, EKG, MRA tetkiklerinin sonuçları kaydedilmiştir. Difüzyon MRG incelemesine göre iskemik inme ön ve arka sistem olarak sınıflandırıldı.

Ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %53 altında olması sol ventrikül disfonksiyonu olarak not edildi.

Çalışmaya alınan hastaların iskemik inme etiyolojik sınıflandırması, TOAST kriterlerine göre gerçekleştirildi.

Hastaneye başvuru esnasında ve takip eden 1. Ay ve 3. Aylarda hastaların nörolojik muayeneleri mRS ve NIHSS ölçeklerine göre not edildi. mRS skorları 0-2 olan hastalar hafif şiddette özürlülük, mRS skoru 3-6 olan hastalar orta ağır şiddette özürlülük gruplarına dahil edildi. NIHSS değerleri 0-4 olan hastalar hafif şiddette inme grubuna, 5-15 olan hastalar orta şiddette inme grubuna dahil edildi.

Elde edilen klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerle C1q değerleri arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmaya toplam 92 hasta dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- Ekim 2023 ve Haziran 2024 tarihleri arasında, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji acil servisine başvurup iskemik inme tanısı alan hastalar
- İskemik inme semptomların başlangıcından sonra ilk 24 saat içinde başvurmuş olmak
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmayı gönüllü olarak kabul etmek

3.1.2. Dışlama Kriterleri

- Gönüllü olmamak
- 18 yaşın altında olmak, 85 yaşın üstünde olmak
- Travmatik beyin hasarı, venöz sinüs trombozu, aktif malignite varlığı
- Son bir ay içinde ciddi enfeksiyon öyküsü
- Son 3 ay içinde geçirilmiş serebral enfarktüs, akut koroner sendrom, myokardial enfarktüs varlığı
- Bilinen romatolojik hastalık varlığı
- Hemorajik İnme
- Rekanalizasyon tedavisi alan hastalar.

3.2. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Sorular	NIHSS skoru	(Puanlama; en İyiden -----> en Kötüye)
1 a. Bilinç Düzeyi	0,1,2,3	Değerlendirme endotrakeal tüp, dil sorunu ya da orotrakeal travma / bandaj tarafından engellense bile uygun bir puan verilmeli. Üç puan ancak ağırlı uyarana yanıt yok ise verilmeli (refleks postür yanıtı olabilir).
1 b. Bilinç Düzeyi Sorgusu	0,1,2	Hastaya ay ya da yaşı sorulur. Yanıt doğru olmalıdır, "neredeyse doğru" kabul edilmez. Hasta endotrakeal tüp, dil sorunu, orotrakeal travma / bandaj ya da afazi dışında başka bir engel nedeni ile konuşmıyor ise 1 puan verilir.
1 c. Bilinç Düzeyi Komutları	0,1,2	Hastaya ay ya da yaşı sorulur. Yanıt doğru olmalıdır, "neredeyse doğru" kabul edilmez. Hasta endotrakeal tüp, dil sorunu, orotrakeal travma / bandaj ya da afazi dışında başka bir engel nedeni ile konuşmıyor ise 1 puan verilir. İlk yanıtın doğru olarak kabul edilmesi ve doktorun hastaya ipucu vermemesi çok önemlidir.
2. En İyi Bakış	0,1,2	Yalnızca horizontal bakış değerlendirilir. İstemli ya da refleks (okülüsefalik) göz hareketlerine puan verilir, kalorik test yapılmaz. Hastada bakış deviasyonu var ve istemli ya da refleks aktivite ile yenilebiliyorsa 1 puan verilir. izole periferik , V ya da V. sinir parezisi varsa 1 puan verilir. Tüm afazik hastalarda bakış değerlendirilebilir. Oküler travma, bandaj, daha önceden var olan körlük ya da başka bir görme kusuru varlığında hastada refleks hareketler değerlendirilir ve puan verilir.
3. Görme Alanı	0,1,2,3	Görme alanları (üst ve alt kadrantlar) karşılaştırma yöntemi ile test edilir, parmak sayma ya da tehdit etme kullanılır. Hasta eğer hareket eden tarafa uygun olarak bakıyorsa normal olarak değerlendirilebilir. Tek taraflı körlük/hasar varsa sağlam göz tek başına değerlendirilir. Net bir asimetri var ise (kadrantanopsi dahil) 1 puan verilir. Herhangi bir nedenle körlük var ise 3 puan verilir. Çift taraflı uyanı bu aşamada yapılır: söndürme varsa 1 puan verilir ve 11. soruda yanıt olarak kullanılır.
4. Fasyal Paralizisi	0,1,2,3	"Dişlerinizi gösterin" "kaşlarınızı kaldırın – gözlerinizi kapatın" anlaması bozuk ya da bilinci kapalı hastada ağırlı uyarana yanıt simetrisini değerlendirin. Muayeneyi engelleyen bandaj, travma, vb varsa mümkün olduğu kadar uzaklaştırmak gereklidir.
Sorular	NIHSS skoru	(Puanlama; en İyiden -----> en Kötüye)
5. En İyi Motor Kol (a = sol, b= sağ)	0,1,2,3,4	Kol-bacak: Ekstremiteler uygun pozisyonunda incelenir. Kollar uzatılır, eller aşağıya dönük, 90° (oturur) ya da 45° (yatar) tutulur; bacak 30° (hep yatarak test edilir) tutulur. "drift": kollar 10 sn., bacak 5 sn. tutulamaz ise işaretlenir. Afazik hastada göstererek, tepvik ederek yaptırılmaya çalışılır – ağırlı uyarana kullanılmaz. Önce sağlam taraftan başlanır her ekstremiteler sırayla test edilir.
6. En İyi Motor Bacak (a = sol, b= sağ)	0,1,2,3,4	Kol-bacak: Ekstremiteler uygun pozisyonunda incelenir. Kollar uzatılır, eller aşağıya dönük, 90° (oturur) ya da 45° (yatar) tutulur; bacak 30° (hep yatarak test edilir) tutulur. "drift": kollar 10 sn., bacak 5 sn. tutulamaz ise işaretlenir. Afazik hastada göstererek, tepvik ederek yaptırılmaya çalışılır – ağırlı uyarana kullanılmaz. Önce sağlam taraftan başlanır her ekstremiteler sırayla test edilir.
7. Ekstremiteler Ataksisi	0,1,2,x	Tek taraflı serebellar lezyon bulmayı hedefler. Gözler açık test edilir. Görme alanı kaybı varsa korunmuş alanda test edilmeye dikkat edilir. Her iki tarafta parmak-burun ve diz-topuk testi yaptırılır ve ancak kas gücüne orantısız ise ataksi olarak kayıt edilir. Anlamayan ya da parezik hastada ataksi yoktur. Ampütasyon ya da eklem füzyonu varsa değerlendirmeye alınmaz.
8. Duyusal	0,1,2	İğneyle teste duysal yanıt ya da yüz buruşturma; bilinç değişikliği ya da afazisi olan hastada ağırlı uyarandan kaçma reaksiyonu değerlendirilir. Yalnızca inmeye bağlanan duyu defisiti kayıt edilir. "Ağır – tam" kayıp – 2 puan, ancak söz konusu kayıptan emin olunursa verilir. Afazik ya da bilinç değişikliği olan hastaya büyük olasılık ile 1 ya da 0 verilir. Beyin sapı lezyonu olan ve iki taraflı duyu kaybı olan hastaya 2 puan verilir. Hasta yanıt vermiyor ve kuadriplejik ise 2 puan verilir. Komadaki hastaya (soru 1a=3) doğrudan 2 puan verilir.
9. Konuşma	0,1,2,3	Baştan beri yapılan testten bilgi edinilir. Ekteki resimde olanları tarif etmesi ve nesneleri isimlendirmesi istenir, ekteki cümle serisini okuması istenir. Anlama üstte yapılan ve tüm test boyunca alınan yanıtlarla değerlendirilir. Görme testi engelliyor ise hastanın eline konan nesneleri isimlendirmesi istenir, tekrarlama ve cümle kurma yaptırılır. Entübe hastaya yazı yazdırılır. Komadaki hastaya (soru 1a=3) doğrudan 3 puan verilir. Muayeneyi yapan kişi bilinç değişikliği olan hastada bir puan seçmeli ancak 3 puan yalnızca hiç ses çıkartmayan ve tekli emirlere uymayan hastaya verilmelidir
10. Dizartri	0,1,2	Normal olduğu düşünülen hastadan ekte verilen listeden kelimeleri okuması ya da tekrarlaması istenir. Ağır afazi varsa spontan konuşmanın artikülasyon netliği değerlendirilir. Entübasyon ya da başka konuşma engeli varsa değerlendirmeye alınmaz. Hastaya neyin test edildiği söylenmez.
11. İhmal	0,1,2	Test boyunca ihmal hakkında yeterli bilgi alınabilir. Eğer hastanın görsel çift eşzamanlı uyarana engelleyen ciddi bir görsel kaybı varsa ve eğer duysal söndürme yoksa skor normaldir. Eğer hastada afazi varsa ama her iki tarafı da etkilemiş görülüyorsa, skor normaldir. Mekan ihmali ya da anozognozi de anormallik bulgusu olarak kabul edilebilir.
Toplam	0 - 42	NIHSS> 5 = <u>Majör İhmal</u>

Şekil 3.1. NIHSS

Modifiye Rankin Skalası
• 0 = Hiç semptom yok • 1 = Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor • 2 = Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor • 3 = Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yarımsız yürüyebiliyor • 4 = Ağır sakatlık; yarımsız yürüyemiyor ve yarımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor • 5 = Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinan ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç • 6 = Ölüm

Şekil 3.2. mRS

3.3. SERUM ÖRNEKLERİ

Hastaların serum C1q örnekleri, olayın ilk 24 saatinde açlık durumunda alınmıştır. Her bir örneğin olayın kaçınıcı saatinde alındığı not edilmiştir. Örnekler beş mL kapasiteli sarı kapaklı tüplere alınmıştır ve Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi biyokimya laboratuvarında serum elde etmek üzere 3000 rpm’de ortalama 10 dakika santrifüj edildikten sonra C1q serum değerleri çalışılmıştır. Ek olarak hemogram, c-reactive protein (CRP), ferritin, eritrosit sedimentasyon oranı (ESR), LDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol, trigliserit, açlık kan şekeri (glukoz), hemoglobin A1C (HbA1c), aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (INR), üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) tetkikleri çalışılarak kaydedildi.

3.4. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Araştırma için yapılacak serum C1q analiz kiti ücreti ve formların sarf gideri araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

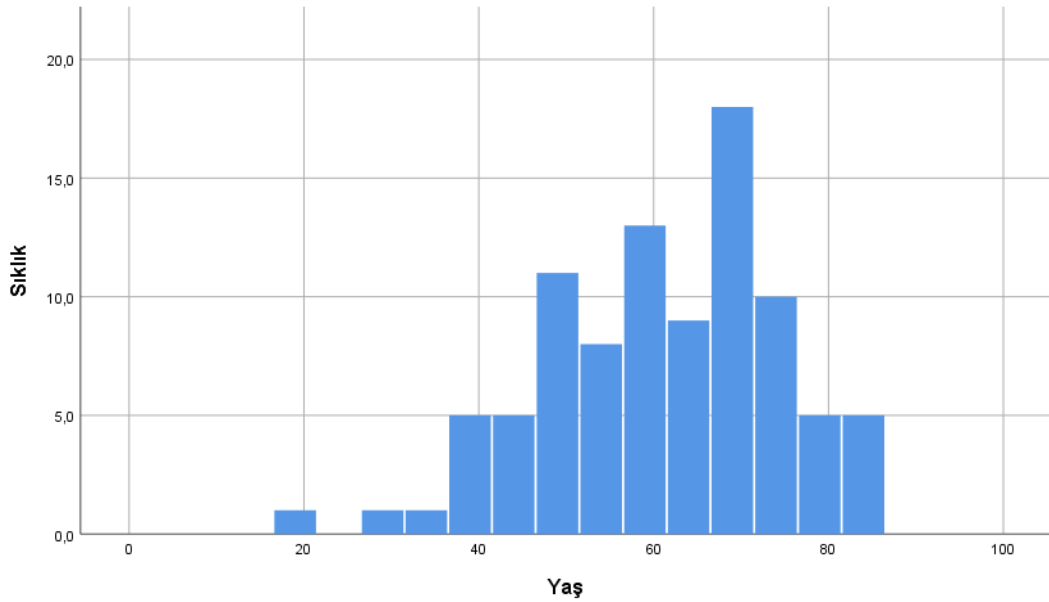
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS 30.0 ile analiz edilmiştir. Çalışma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada veriler, yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma (SS), ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik), minimum ve maksimum değerleri kullanılarak verilmiştir. İki grup arasındaki farklar normal dağılım gösteren parametrik veriler için Student t-testi, normal dağılım göstermeyen ve non-parametrik veriler için Mann-Whitney U ile analiz edilmiş, korelasyon analizleri normal dağılıma uygunluğa göre Pearson veya Spearman testleri ile yapılmıştır. Üç veya daha fazla grup arası karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren parametrik veriler için One way ANOVA ve normal dağılım göstermeyen ve non-parametrik veriler için Kruskal-wallis test kullanılmıştır. Kategorik verileri karşılaştırmak için Ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. P- değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

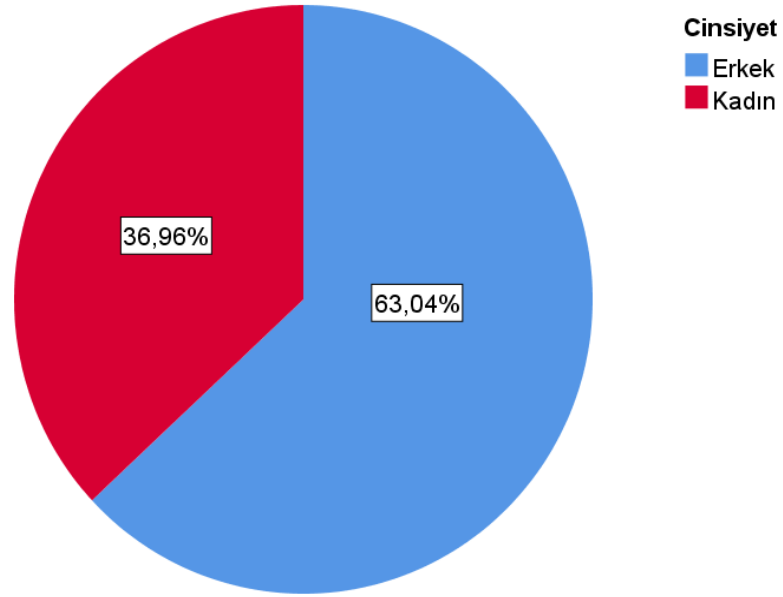
4. BULGULAR

4.1. ARAŞTIRMA POPÜLASYONUNUN KLİNİK VERİLERİ

Ekim 2023- Haziran 2024 tarihleri arasında, acil nöroloji polikliniğine ilk 24 saat içinde akut SVH nedeniyle başvuran başvuran, trombektomi veya trombolitik tedavisi uygulanmamış, toplam 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş dağılımı 19 ve 84 arasında olan ve ortalama yaşı $60,78 \pm 13,56$ olan örneklem grubu, 58 erkek (%63), 34 kadın (%37) hastadan oluşmaktaydı. (Şekil 4.1 ve 4.2). Ortalama başvuru saati $7,27 \pm 4,90$ (0,5-20) saat ve ortalama örnek alım saati, $18,70 \pm 4,18$ (8-24) saat olarak kaydedildi. Risk faktörlerinin dağılımı açısından değerlendirildiğinde; 42 hastada (%45,7) DM, 59 hastada (%64) HT, 50 hastada (%55) HL, 32 hastada (%35) geçirilmiş inme öyküsü, 17 hastada (%18,5) geçirilmiş KAH bulunmaktaydı. Başvuru sırasında hastaların 33 tanesi (%35,9) antiagregan, altı tanesi (%6,5) antikoagülan tedavisi altındayken 53 (%57,6) hasta antiagregan veya antikoagülan ilaç kullanmamaktaydı. Tüm katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar verileri tablo 4.1., 4.2. ve 4.3.'de detaylı olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Yaş Dağılımı



Şekil 4.2. Cinsiyet Dağılımı

Tablo 4.1. Demografik ve Klinik Verileri

Klinik Veri	Tüm hastalar (n=92)	Min-Maks
Cinsiyet, n (%)	Erkek 58 (%63)	
Yaş (Yıl)	60,78 ± 13,56	19 - 84
Başvuru Saati	7,27 ± 4,90	0,5-20
Örnek Alım Saati (ortalama ± ss)	18,70 ± 4,18	8-24
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg), ortalanca (ÇAA)	170 (143-190)	102 - 280
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg), ortalanca (ÇAA)	91 (80-100)	60 - 167
EKG (AF), n (%)	11 (%12)	
EKO (EF<%53), n (%)	13 (%14,1)	
Antiagregan Kullanımı, n (%)	33 (%35,9)	
Antikoagülan Kullanımı, n (%)	6 (%6,5)	
NIHSS (Başvuru), ortalanca (ÇAA)	3 (1 – 4,75)	0 - 13
mRS (Başvuru), ortalanca (ÇAA)	2 (1-2)	0 - 4
NIHSS (1. Ay Kontrol), ortalanca (ÇAA)	1 (0-3)	0 - 11
mRS (1. Ay Kontrol) , ortalanca (ÇAA)	1 (0-2)	0 - 4
NIHSS (3. Ay Kontrol), ortalanca (ÇAA)	0 (0-2)	0 - 9
mRS (3. Ay Kontrol), ortalanca (ÇAA)	1 (0-1)	0 - 4

ss:standart sapma, ÇAA: çeyreklikler arası aralık, AF: Atriyal Fibrilasyon, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, NIHSS: Ulusal inme ölçeği skalası skoru, mRS: modifiye rankn skalası skoru

Tablo 4.2. Komorbidite Verileri

Komorbiditeler	Var n (%)	Yok n(%)
Diyabetes Mellitus	42 (45,7)	50 (54,3)
Hipertansiyon	59 (64)	33 (36)
Hiperlipidemi	50 (55)	42 (45)
Geçirilmiş SVO öyküsü	32 (35)	60 (65)
Geçirilmiş KAH öyküsü	17 (18,5)	75 (81,5)

SVO: serebrovasküler olay, KAH: koroner arter hastalığı

Tablo 4.3. Laboratuvar Verileri

Laboratuvar Verileri	(n=92)	Min-Maks Değerler
C1q (U/ml), ortalanca (ÇAA)	2,10 (1,40 – 3,32)	0,4 -10,5
LDL (mg/dL), ortalama ± ss	112,3 ± 36,67	46,2 - 221,8
HDL (mg/dL), ortalanca (ÇAA)	38 (32 – 45,5)	17 - 81
Trigliserit (mg/dL), ortalanca (ÇAA)	128 (93 - 171)	48 - 427
Total Kolesterol (mg/dL), ortalama ± ss	181,07 ± 45,19	92 - 301
CRP (mg/L) ortalanca (ÇAA)	3,29 (1,50 - 7,18)	0,29 – 118,79
Sedimentasyon oranı (mm/saat) ortalanca (ÇAA)	9 (3 - 23)	2 - 74
Ferritin, ortalanca (ÇAA)	85,60 (41,90 - 166)	4,8 - 634
Açlık Kan Şekeri (mg/dL) ortalanca (ÇAA)	106 (93 - 148)	71 - 318
HbA1c (%), ortalanca (ÇAA)	6,10 (5,60 - 7,40)	4,2 - 12,6
Lökosit (10³ µ/L), ortalanca (ÇAA)	7,37 (6,31 - 8,64)	2,9 - 14,81
Hemoglobin (g/dL), ortalanca (ÇAA)	13,60 (12,57 - 14,60)	7,8 - 16,4
Hematokrit (%), ortalanca (ÇAA)	41,15 (38,40 - 44,35)	4,11 - 49,9
Platelet (10³ µg/L), ortalanca (ÇAA)	223 (188,75 - 260,50)	87 - 584
Nötrofil (10³ µg/L), ortalanca (ÇAA)	4,71 (3,44 - 5,60)	1,94 - 11,58
Lenfosit (10³ µg/L), ortalama ± ss	2,10 ± 0,69	0,59 - 4,22
Kreatinin (mg/dL), ortalama ± ss	0,91 ± 0,24	0,51 - 1,81
Üre (mg/dL), ortalanca (ÇAA)	35 (28 - 42)	18 - 70
ALT (U/L), ortalanca (ÇAA)	12 (8 - 16)	2 - 72
AST (U/L), ortalanca (ÇAA)	14 (12 - 17)	8 - 41
aPTT (saniye), ortalanca (ÇAA)	25,90 (24 - 28)	19,6 - 59,6
INR, ortalanca (ÇAA)	1,03 (0,96 - 1,11)	0,88 - 1,67

ss:standart sapma, ÇAA: çeyreklikler arası, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: c-reactive protein, HbA1c: hemoglobin A1c, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, aPTT: aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı, INR: protrombin zamanı

Hastaların 54'ünde (%58,7) konuşma bozukluğu saptanırken, motor güçsüzlük 52 hastada (%56,5) görülmüştür. Kranyal sinir tutulumu 35 hastada (%38) tespit edilmişken, duyu bozukluğu hastaların 28'inde (%30,4)'ünde mevcuttu. Vizüel yakınmaları olan hasta sayısı 8 (%8,7) olarak tespit edilmiş ve son olarak serebellar bulgular 12 (%13) hastada görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Nörolojik Muayene Bulgularının Dağılımı

Bulgu	Var n (%)	Yok n (%)
Konuşma Bozukluğu	54 (58,7)	38 (41,3)
Motor Güçsüzlük	52 (56,5)	40 (43,5)
Kranyal Sinir Tutulumu	35 (38)	57 (62)
Duyu Bozukluğu	28 (30,4)	64 (69,6)
Vizüel Kayıp	8 (8,7)	84 (91,3)
Serebellar Bozukluk	12 (13)	80 (87)

Hastaların hepsine kranyal BT ve DWI MRG incelemeleri gerçekleştirildi. Difüzyon MRG incelemesi sonuçlarına göre hastaların 50'si (%54,3) ön sistem enfarktı, 31'i (%33,7) arka sistem enfarktı, 11 hasta (%12) ise hem ön hem arka sistem enfarktı olarak sınıflandırıldı.

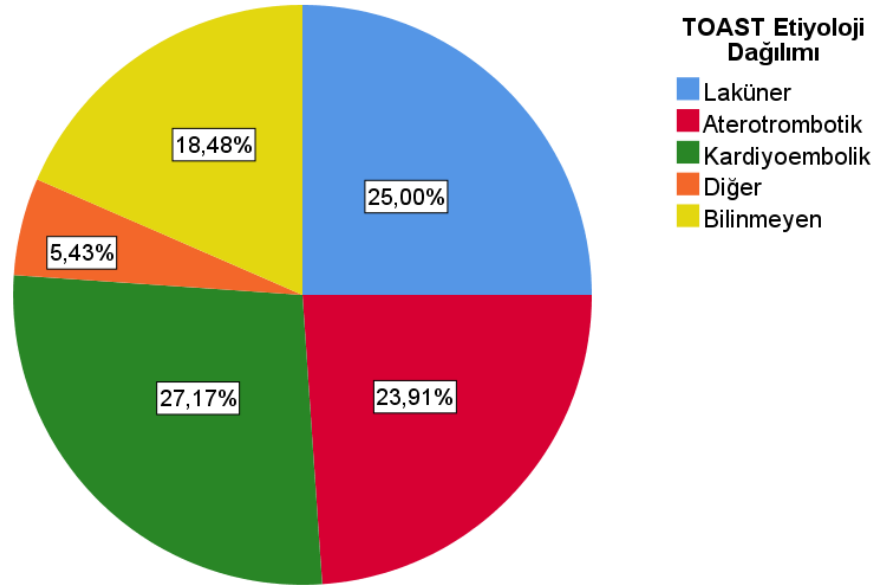
Akut iskemik inme hastalarının 87'sine (%94,6) MRA tetkiki gerçekleştirildi. Bu hastaların 57'sinde (%65) anlamlı darlık saptanmadı. Hastaların üçünde (%3,4) baziler arter stenozu, 13'ünde (%15) tek taraflı ICA (İnternal Karotid Arter) stenozu, ikisinde (%2,3) bilateral ICA stenozu, birinde (%1,1) tek taraflı anterior serebral arter stenozu, beşinde (%5,7) tek taraflı orta serebral arter stenozu, üçünde (%3,4) tek taraflı posterior serebral arter stenozu, beşinde (%5,7) tek taraflı vertebral arter stenozu, birinde (%1,1) ise vertebral arter direksiyonu saptandı. Beş hastaya (%5,4) kreatinin değeri yüksekliği sebebiyle MRA tetkiki yapılamadı, karotis-vertebral doppler USG işlemi gerçekleştirildi. Bu hastalardan birinde (%20) her iki ICA hafif stenotik saptandı, diğer dört hastada anlamlı darlık görülmedi.

Hastaların hepsine EKG tetkiki yapıldı ve 11 hastada (%12) AF saptandı. Üç aylık takipte yapılan 24 saatlik ritm holter incelemesinde ek olarak dört hastada paroksizmal atrial fibrillasyon (PAF) tespit edildi.

Etiyolojik inceleme amaçlı yapılan transtorasik EKO işlemi sonuçları incelendiğinde 79 hastanın (%85,9) sol ventrikül fonksiyonunu değerlendiren EF değeri normal sınırlar olarak kabul edilen %53 değerinin üstündeydi. Geri kalan 13 hastada (%14,1) EF değeri %53 değerinin altındaydı. Bu hastalardan sekiz tanesinin (%9,7) EF değeri sol ventrikül fonksiyonun hafif olarak azalmış olduğunu gösteren değerler olan %40-50, beş (%5,4) hastada ise EF değerlendirmesine göre kalp yetmezliği sınırı olarak kabul edilen %40'ın altındaydı. Takiplerde ileri tetkik olarak hastaların 17'sine (%18,5) TEE işlemi gerçekleştirildi ve bu hastaların 7'sinde (%7,6) PFO saptandı.

Takiplerde 23 hastadan (%25) trombofili paneli, 3 hastadan (%3,3) CADASIL gen testi tetkikleri istendi. Hastalara yapılan trombofili paneli ve CADASIL gen testi incelemeleri sonucunda 1 hastada CADASIL (%1,1), 1 hastada (%1,1) protein S eksikliği, 1 hastada (%1,1) ise faktör V Leiden mutasyonu saptandı.

İskemik inmenin etiyolojik dağılımı TOAST sınıflamasına göre yapıldığında 22 (%23,9) hastada büyük arter ateroskleroza, 23 (%25) hastada küçük damar oklüzyonu (laküner inme), 25 (%27,2) hastada kardiyoemboli, beş (%5,4) hastada diğer nedenlere bağlı inme saptandı. Onyeddi (%18,5) hastada altta yatan sebep bulunamadı ve nedeni belirlenemeyen inme olarak sınıflandırıldı. (Şekil 4.3) Beş hastanın inme etiyolojileri; vertebral arter diseksiyonu, antifosfolipid sendromu, CADASIL, polisitemia vera ve faktör V Leiden mutasyonu olarak değerlendirildi.



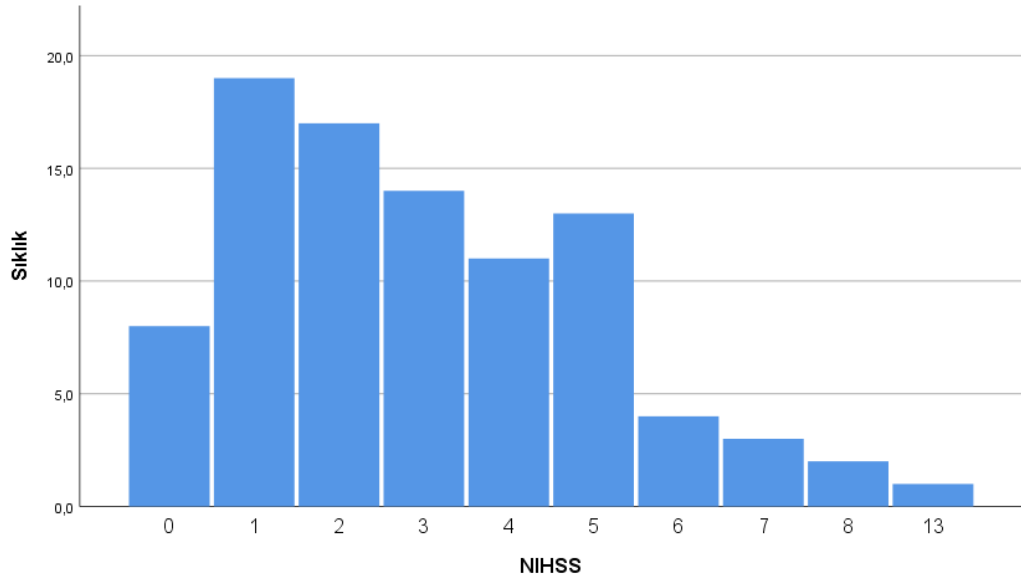
Şekil 4.3. TOAST Sınıflamasına Göre Dağılım

Hastaların başvuru sonrası, 1. Ay ve 3. Ay kontrollerinde nörolojik muayenelerine göre mRS ve NIHSS değerleri hesaplandı ve dağılımları tablo 4.5 ve 4.6 ile şekil 4.4 ve 4.5’de gösterilmiştir. Üç aylık takip süresince hastaların 8 tanesinde (%8,7) serebrovasküler inme tekrarı izlendi, bir hasta (%1,1) ise vefat etti.

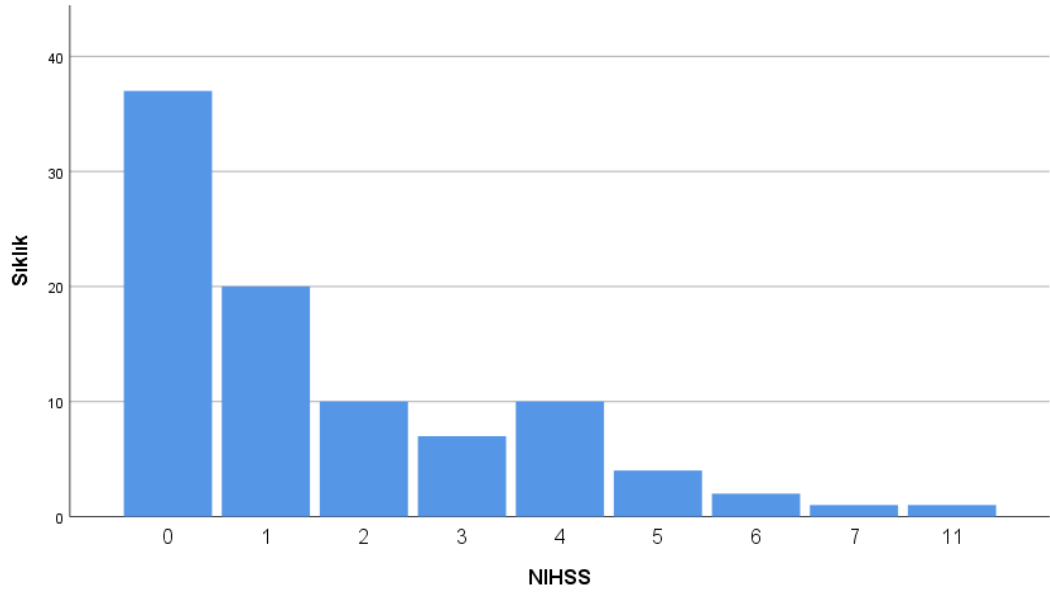
Tablo 4.5. Klinik İzlemde NIHSS Skorlarının Dağılımı

Skor	Başvuru, n (%)	1. Ay n (%)	3. Ay n (%)
0	8 (8,7)	37 (40,2)	46 (50,5)
1	19 (20,7)	20 (21,7)	19 (20,9)
2	17 (18,5)	10 (10,9)	8 (8,8)
3	14 (15,2)	7 (7,6)	4 (4,3)
4	11 (12)	10 (10,9)	8 (8,8)
5	13 (14,1)	4 (4,3)	3 (3,3)
6	4 (4,3)	2 (2,2)	1 (1,1)
7	3 (3,3)	1 (1,1)	1 (1,1)
8	2 (2,2)	0 (0)	0 (0)
9	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
11	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
13	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Toplam	92	92	91*

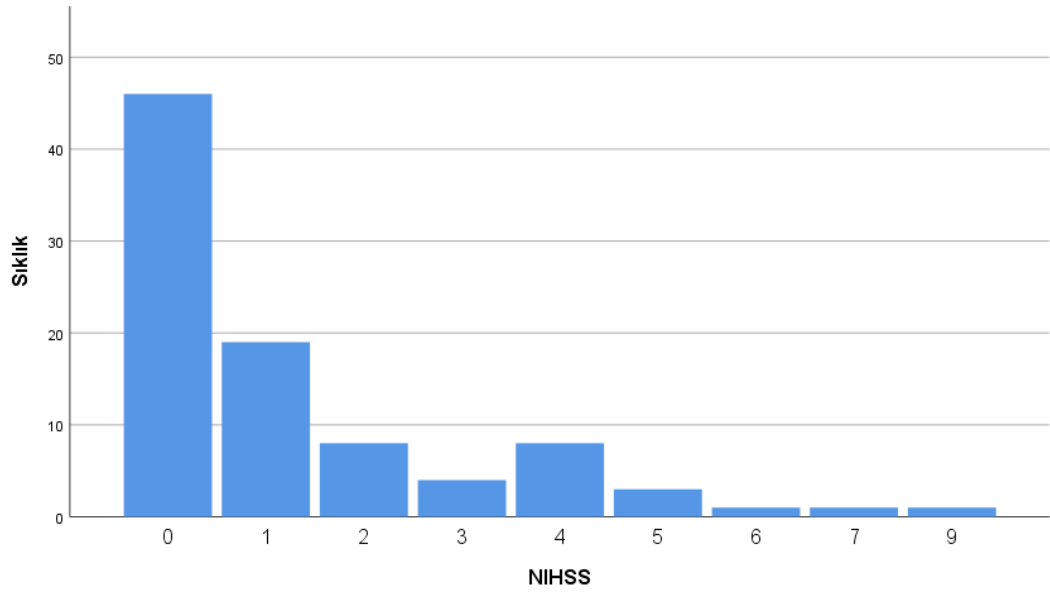
*Bir hasta 3. ay takibinde kaybedilmiştir.



Şekil 4.4. Başvuru Sırasında NIHSS Skorlarının Dağılımı



Şekil 4.5. Birinci Ay Kontrolünde NIHSS Skorlarının Dağılımı

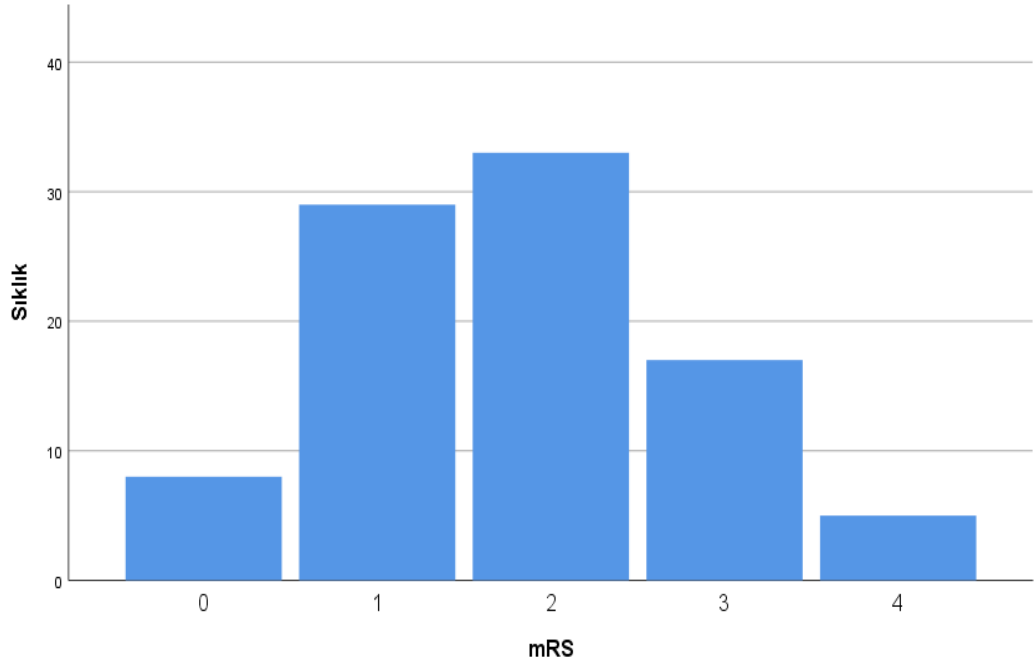


Şekil 4.6. Üçüncü Ay Kontrolünde NIHSS Skorlarının Dağılımı

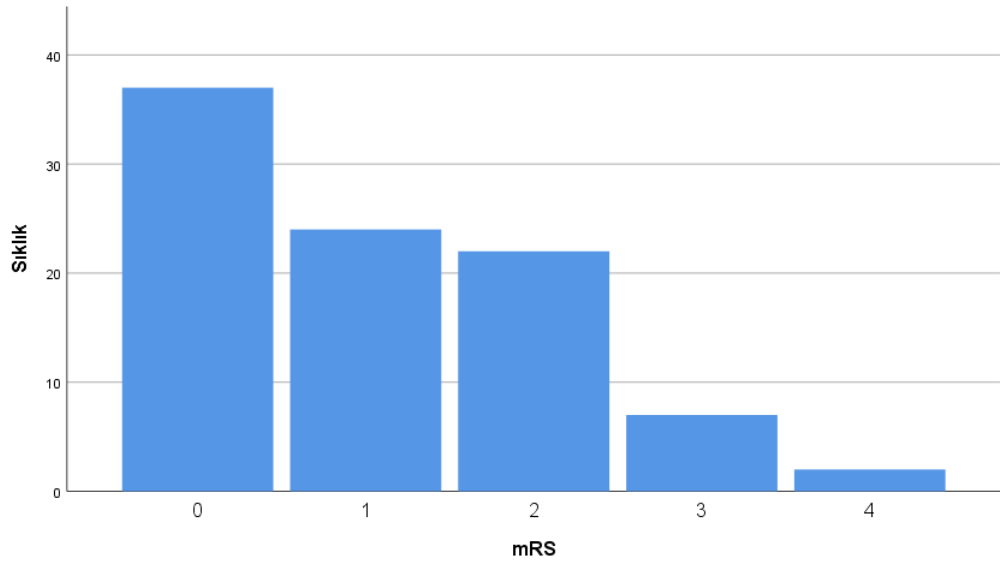
Prognosa bakıldığı zaman 73 hastanın (%79,3) geliş başvurusunda göre mRS skorunda düzelme oldu, 16 hastanın (%17,4) skorunda değişiklik izlenmedi, üç hastada (%3,3) ise skorda kötüleşme oldu. (Tablo 4.6. ve şekil 4.5.)

Tablo 4.6. Klinik İzlemde mRS Skoru Dağılımları

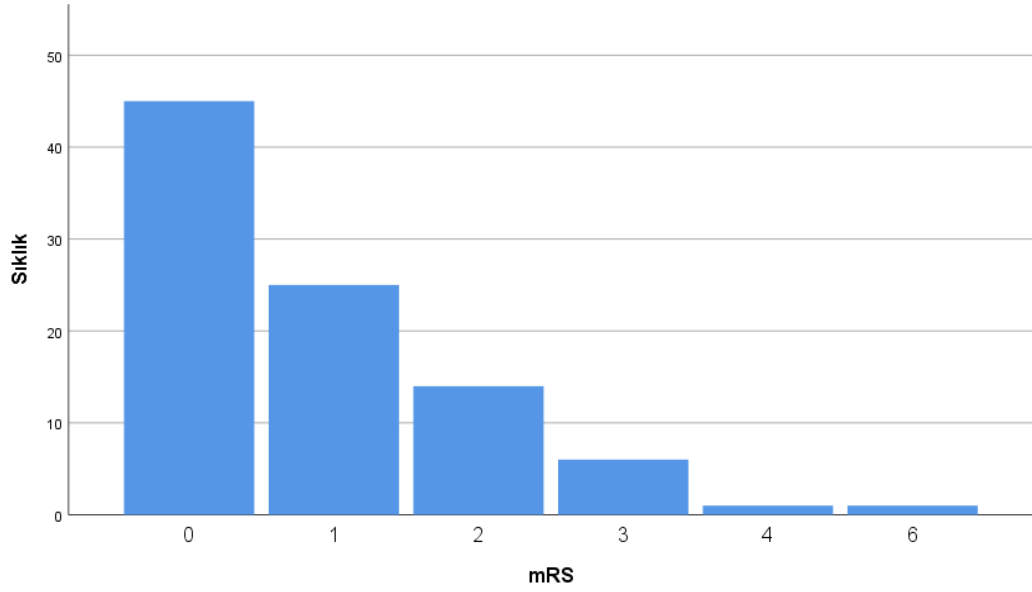
Skor	Başvuru n (%)	1. Ay n (%)	3. Ay, n (%)
0	8 (8,7)	37 (40,2)	45 (48,9)
1	29 (31,5)	24 (26,1)	25 (27,2)
2	33 (35,9)	22 (23,9)	14 (15,2)
3	17 (18,5)	7 (7,6)	6 (6,5)
4	5 (5,4)	2 (2,2)	1 (1,1)
6	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
Toplam	92	92	92



Şekil 4.7. Başvuru Sırasında mRS Skorlarının Dağılımı



Şekil 4.8. Birinci Ay Kontrolünde mRS Skorlarının Dağılımı



Şekil 4.9. Üçüncü Ay Kontrolünde mRS Skorlarının Dağılımı

Hastalar mRS skorlarına göre iki gruba ayrıldı. mRS skorları 0-2 olan hastalar hafif şiddette özürlülük, mRS skoru 3-6 olan hastalar orta ağır şiddette özürlülük gruplarına dahil edildi. Hasta verileri tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. mRS Skorlarına Göre Özürlülük Dağılımı

	Hafif Şiddette Özürlülük (Skor 0-2)	Orta-Ağır Şiddette Özürlülük (Skor 3-6)
mRS (başvuru) n (%)	70 (76,1)	22 (23,9)
mRS (1. ay) n (%)	83 (90,2)	9 (9,8)
mRS (3. ay) n (%)	84 (91,3)	8 (8,7)

mRS: modifiye rankin skalası

Hastalar, başvuru muayenelerine göre Hafif Şiddette Özürlülük (mRS 0-2, n=70) ve Orta-Ağır Şiddette Özürlülük (mRS 3-5, n=22) olmak üzere iki gruba ayrılıp demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri arasında yapılan karşılaştırmalar yapılmıştır (Tablo 4.8.). Orta-ağır özürlülük grubundaki hastaların yaş ortalaması ($67,5 \pm 12,05$) hafif özürlülük grubundakilere göre ($58,67 \pm 13,39$) anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0,01$). Orta-ağır grubunda C1q seviyeleri ve ESR, hafif şiddette özürlülük grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.8. Başvuru mRS Skorlarına Göre Demografik Klinik Laboratuvar Verileri Karşılaştırılması

	Hafif Şiddette Özürlülük MRS 0-2 (n=70)	Orta-Ağır Şiddette Özürlülük MRS 3-5 (n=22)	P değeri
Yaş (Yıl), ortalama ± ss	58,67 ± 13,39	67.5 ± 12.05	0,01
Cinsiyet Erkek, n (%)	45 (64)	13 (59)	0,66
Diyabetes Mellitus, n (%)	32 (45)	10 (45)	0,98
Hipertansiyon, n (%)	42 (60)	17 (77.3)	0,14
Hiperlipidemi, n (%)	37 (52.9)	13 (59.1)	0,61
Geçirilmiş KAH öyküsü, n (%)	11 (15.7)	6 (27.3)	0,22
Geçirilmiş SVO öyküsü, n (%)	21 (30)	11 (50)	0,09
EKO EF<%53, n (%)	9 (13)	4 (18)	0,53
C1q (U/ml), ortalama (CAA)	1,8 (1,27-2,72)	3,05 (2,1-4,7)	0,01
SKB (mm Hg), ortalama (CAA)	166,5 (143,5-190)	180 (140-204)	0,18
DKB (mm Hg), ortalama (CAA)	90 (80-100)	100 (80-108)	0,10
LDL (mg/dL), ortalama ± ss	113,33 ± 38,47	108,90 ± 33,03	0,3
HDL (mg/dL), ortalama (CAA)	38 (31,5-45,5)	37,5 (32,75-47)	0,82
Trigliserit (mg/dL), ortalama (CAA)	136 (94,5-181)	113,50 (86,50-152,75)	0,26
Total Kolesterol (mg/dL), ortalama ± ss	181,86 ± 46,62	178,59 ± 41,29	0,76
CRP (mg/L) ortalama (CAA)	3,27 (1,39-6,92)	4,18 (2,15-11,85)	0,21
Sedimentasyon (mm/saat) ortalama (CAA)	7 (2-19,5)	17 (6-33)	0,03
Ferritin, ortalama (CAA)	84,27 (41,5-166,5)	98 (41.8-171)	0,60
Açlık Kan Şekeri (mg/dL) ortalama (CAA)	106 (93-150,75)	107,5 (94,25-132,25)	0,70
HbA1C (%), ortalama (CAA)	6,1 (5,5-7,6)	6 (5,7-6,8)	0,94
Lökosit (10³ µ/L), ortalama (CAA)	7,31 (6,19-8,79)	7,41 (6,75-8,72)	0,65
Hemoglobin (g/dL), ortalama (CAA)	13,7 (12,6-14,7)	13,4 (11,5-14)	0,27
Platelet (10³ µg/L), ortalama (CAA)	226 (190-262)	212,5 (180-256)	0,47
Nötrofil (10³ µg/L), ortalama (CAA)	4,7 (3,39-5,55)	4,78 (3,69-5,79)	0,54
Lenfosit (10³ µg/L), ortalama ± ss	2,14 ± 0,67	1,97 ± 0,77	0,33
Kreatinin (mg/dL), ortalama ± ss	0,88 ± 0,2	1 ± 0,32	0,12
ALT (U/L), ortalama (CAA)	12 (8,75-17)	10 (7-14,5)	0,23
AST (U/L), ortalama (CAA)	14 (12-17)	14 (12-17)	0,57
mRS: modifiye rankin skalası, KAH: koroner arter hastalığı, SVO: serebrovasküler olay, EKO: ekokardiyografi, EF: enjeksiyon fraksiyonu, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: c-reactive protein, HbA1c: hemoglobin A1c, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz			

Tablo 4.9’da TOAST sınıflamasına göre inme etiyolojileri arasında demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, Yaş ve LDL değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. ’Diğer’’ etiyoloji grubundaki bireylerin yaş ortalaması ($42 \pm 15,76$), Aterotrombotik ($65,68 \pm 9,60$) ve Kardiyoembolik ($65,96 \pm 13,40$) gruplarına göre yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0,05$). LDL değerleri için yapılan ikili karşılaştırmalarda, Aterotrombotik grubundaki hastaların ortalama LDL değerleri ($127,46 \pm 36,67$), Kardiyoembolik grubundaki hastalara ($95,70 \pm 33,86$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p < 0,05$).

Tablo 4.9. TOAST Sınıflamasına Göre Verilerin Karşılaştırılması

Veri	Laküner n=23	Büyük Arter Ateroskleroza n=22	Kardiyoembolik n=25	Diğer n=5	Bilinmeyen n=17	P değeri
Yaş (Yıl), ortalama ± ss	58,65 ± 10,9	65,68 ± 9,6	65,96 ± 13,4	42 ± 15,76	55,24 ± 14,28	0,001
Cinsiyet (Erkek) n (%)	17 (73,9)	13 (59,1)	16 (64)	1 (20)	11 (64,7)	0,256
Diyabetes Mellitus, n (%)	9 (39,1)	11 (50)	10 (40)	3 (60)	9 (52,9)	0,797
Hipertansiyon, n (%)	15 (65,2)	17 (77,3)	17 (68)	2 (40)	8 (47,1)	0,263
Hiperlipidemi, n (%)	10 (43,5)	7 (31,8)	14 (56)	2 (40)	8 (47,1)	0,642
Geçirilmiş KAH öyküsü, n (%)	4 (17,4)	3 (13,6)	7 (28)	1 (20)	2 (11,8)	0,666
Geçirilmiş SVO öyküsü, n (%)	6 (26,1)	8 (36,4)	13 (52)	1 (20)	4 (23,5)	0,241
C1q (U/ml), ortalanca (CAA)	2,10 (2,35)	2,30 (2,23)	2,10 (1,7)	1,4 (0,5)	1,8 (1,2)	0,577
SKB (mm Hg), ortalanca	170 (46,5)	190 (49)	169 (40)	170 (20)	160 (30)	0,448
DKB (mm Hg), ortalanca	90 (30)	99 (20)	96 (20)	80 (0)	90 (20)	0,616
NIHSS (Başvuru Skoru)	3 (2,5)	2,5 (4)	3 (3)	4 (3)	2 (2)	0,650
NIHSS (1. Ay Kontrol Skoru)	1 (2)	1 (2)	2 (3)	3 (4)	1 (1)	0,472
NIHSS (3. Ay Kontrol Skoru)	0 (1)	0,5 (1)	1 (2,25)	1 (2)	0 (1)	0,830
mRS (Başvuru Skoru)	2 (1)	2 (1,75)	2 (2)	2 (1)	1 (1)	0,431
mRS (1. Ay Kontrol Skoru)	1 (1,5)	1 (2)	1 (2)	2 (2)	1 (1)	0,425
mRS (3. Ay Kontrol Skoru)	0 (1)	0,5 (1)	1 (2)	1 (1)	0 (1)	0,832
LDL (mg/dL), ortalama ± ss	113,3 ± 37,2	127,5 ± 36,7	95,7 ± 33,9	96,5 ± 28,9	120,5 ± 37,1	0,030
HDL (mg/dL), ortalanca (CAA)	38 (10,25)	37,5 (8,5)	38 (20)	51 (9)	37 (11)	0,460
Trigliserit (mg/dL), ortalanca (CAA)	139,5 (69)	134,5 (81,5)	107 (62)	133 (124)	124 (72)	0,720
Total Kolesterol (mg/dL), ortalama ± ss	182,5 ± 45,5	199,6 ± 46,1	162,7 ± 44,7	172 ± 35	185 ± 40,43	0,083
CRP (mg/L) ortalanca (CAA)	2,86 (5,04)	3,37 (7,01)	4,31 (6,67)	3,22 (5,94)	3,6 (2,61)	0,731
Sedimentasyon (mm/saat) ortalanca (CAA)	5 (10,25)	15 (24,5)	12 (21)	7 (18)	7 (12,5)	0,261
Ferritin, ortalanca (CAA)	84,59 (88,2)	105,72 (158,8)	90,47 (95,92)	30 (182,3)	75,2 (95,72)	0,526
Açlık Kan Şekeri (mg/dL) ortalanca (CAA)	106 (47)	115 (36,75)	99 (34)	139 (78)	113 (59)	0,504
HbA1C (%), ortalanca (CAA)	6,1 (1,5)	6 (1,8)	5,9 (1,6)	6,6 (1,62)	6,2 (1,9)	0,970
Lökosit (10 ³ µ/L), ortalanca (CAA)	6,61 (2,47)	7,91 (2,55)	7,52 (1,77)	7,22 (179)	7,17 (2,81)	0,045
Hemoglobin (g/dL), ortalanca (CAA)	13,6 (1,8)	13,2 (2,67)	13,8 (0,9)	12,1 (1,9)	14,4 (3,2)	0,186
Hematokrit (%), ortalanca (CAA)	41,1 (5,4)	39,8 (6,98)	41,5 (3,3)	37,30 (3,60)	44,5 (8,1)	0,149
Platelet (10 ³ µg/L), ortalanca (CAA)	223 (83,5)	247 (75,75)	203 (61)	216 (43)	239 (44)	0,379
Nötrofil (10 ³ µg/L), ortalanca (CAA)	3,77 (2,3)	4,98 (1,01)	4,73 (2,27)	5,22 (0,97)	4,29 (1,3)	0,080
Lenfosit (10 ³ µg/L), ortalama ± ss	2,06 ± 0,62	2,27 ± 0,73	2,08 ± 0,64	1,93 ± 0,48	2,03 ± 0,91	0,775
Kreatinin (mg/dL), ortalama ± ss	0,89 ± 0,22	0,93 ± 0,31	0,98 ± 0,34	0,65 ± 0,10	0,86 ± 0,24	0,059
ALT (U/L), ortalanca (CAA)	13 (5)	8 (5)	13 (8)	13 (13)	11 (7)	0,076
AST (U/L), ortalanca (CAA)	15 (4,5)	13,5 (4)	17 (6)	13 (8)	13 (5)	0,297

KAH: koroner arter hastalığı, SVO: serebrovasküler olay, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, NIHSS: Ulusal inme ölçeği skalası, mRS: modifiye rankin skalası, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: c-reactive protein, HbA1c: hemoglobin A1c, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz

4.2. C1q DÜZEYLERİNE AİT VERİLER

Hastaların belirli demografik, klinik verileri ve komorbidite varlığına göre C1q değerlerinin karşılaştırıldığında, 65 yaş ve üstü hastalarda C1q seviyeleri, 65 yaşın altındaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,027$). Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda, enjeksiyon fraksiyonu korunmuş hastalara kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek C1q seviyeleri tespit edilmiştir ($p=0,024$). Öte yandan cinsiyet, AF varlığı, damar görüntülemesinde stenoz varlığı, damar sulama alanına göre enfarktüs yerleşimi, antiagregan ve antikoagülan kullanımı, DM HT, HL, geçirilmiş SVH ve KAH öyküsü varlığı, üç aylık takiplerinde SVH tekrarı gibi diğer değişkenlerde C1q seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. C1q Değerlerinin Demografik, Klinik ve Komorbidite Verilerine Göre Karşılaştırılması

Bulgu	C1q (U/ml), ortalanca (CAA)		(p)
Cinsiyet Erkek/Kadın	2,1 (2,45)	2,1 (1,4)	0,489
Yaş 65'in altı / 65 ve üstü	1,8 (1,4)	2,3 (3,25)	0,027
AF Var/Yok	2,3 (3,6)	2,1 (2)	0,519
EKO EF<%53 / EF>%53	4,1 (4,75)	1,9 (1,7)	0,024
Damar Görüntülemesinde Stenoz Var/Yok	2,3 (2,15)	1,9 (2,4)	0,876
Enfarktüs Yerleşimi Ön/Arka	2,15 (2,5)	2,3 (2)	0,926
Antiagregan Kullanımı Var/Yok	2,2 (2,2)	1,9 (2,1)	0,843
Antikoagülan Kullanımı Var/Yok	2,15 (2,03)	2,1 (1,9)	0,917
Diyabetes Mellitus Var/Yok	2,15 (1,83)	2 (2,55)	0,556
Hipertansiyon Var/Yok	2,2 (2,10)	1,8 (1,8)	0,571
Hiperlipidemi Var/Yok	2,1 (1,72)	2 (3,15)	0,217
Geçirilmiş SVO öyküsü Var/Yok	2,3 (2,25)	1,85 (1,85)	0,337
Geçirilmiş KAH öyküsü Var/Yok	2,7 (4,55)	2,1 (1,7)	0,365
SVO Tekrarı Var/Yok	2,2 (1,5)	2,1 (2,18)	0,667

AF: atriyal fibrilasyon, EKO: ekokardiyografi, SVO: serebrovasküler olay, KAH: koroner arter hastalığı

Hastaların serum C1q değerleri nörolojik muayene bulgularına göre karşılaştırıldı. Sonuçlara göre muayene bulgularının varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. C1q Değerlerinin Nörolojik Muayene Bulgularına Göre Karşılaştırılması

Muayene Bulgusu	C1q (U/ml), ortalanca (CAA)		(p)
Konuşma Bozukluğu (Var/Yok)	2 (1,83)	2,2 (2,3)	0,871
Motor Güçsüzlük (Var/Yok)	2,1 (2,47)	2 (1,8)	0,859
Kranyal Sinir Tutulumu (Var/Yok)	1,8 (2,1)	2,2 (2)	0,797
Duyu Bozukluğu (Var/Yok)	2,05 (1,65)	2,1 (2,55)	0,420
Vizüel Kayıp (Var/Yok)	1,95 (3,58)	2,1 (1,88)	0,956
Serebellar Bozukluk (Var/Yok)	1,9 (0,85)	2,1 (2,47)	0,539

Hastaların başvuruda alınan serum C1q değerleri; başvurudaki, 1. Ay kontrolündeki ve 3. Ay kontrolündeki nörolojik muayene bulgularına göre hesaplanan NIHSS ve mRS skoru değerlerine göre karşılaştırıldı. Başvurudaki mRS skorlarına göre 0-2 puan alan hastaların ortalama serum C1q değerleri, 3-6 puan alan hastaların serum C1q değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,012$). Bu sonuca göre ilk başvurudaki klinik durumla C1q değerleri arasında ilişki olduğu, ancak zamanla bu farkın ortadan kalktığı düşünüldü. Ancak NIHSS ile C1q arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.12 ve 4.13).

Tablo 4.12. NIHSS skorlarına göre C1q Değerlerinin Karşılaştırılması

Veri	Hafif Şiddette İnme (0-4) C1q (U/ml), ortalanca (ÇAA)	Orta Şiddette İnme (4-15) C1q (U/ml), ortalanca (ÇAA)	(p)
NIHSS (Başvuru)	2,1 (2,3)	2,2 (1,7)	0,850
NIHSS (1. Ay)	2,1 (2,15)	1,8 (1,82)	0,718
NIHSS (3. Ay)	2,1 (2,1)	1,7 (1,9)	0,596

NIHSS: Ulusal inme ölçeği skalası

Tablo 4.13. mRS skorlarına göre C1q Değerlerinin Karşılaştırılması

Veri	mRS 0-2 C1q (U/ml), ortalanca (ÇAA)	mRS 3-6 C1q (U/ml), ortalanca (ÇAA)	Anlamlılık (p)
mRS (Başvuru)	1,8 (1,45)	3,05 (2,85)	0,012
mRS (1. Ay)	2,1 (2)	1,7 (2,3)	0,558
mRS (3. Ay)	2,1 (1,95)	1,9 (2,48)	0,787

mRS: modifiye rankin skalası

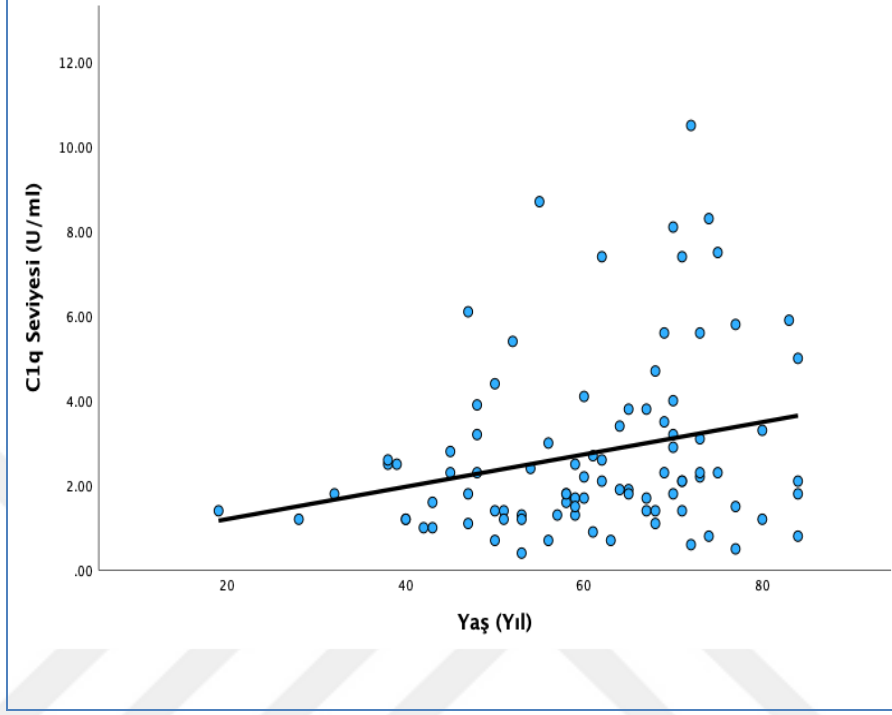
Tablo 4.14. C1q Seviyeleri ile Diğer Değişkenler Arasındaki Bivaryant Korelasyon Analizi

Veri	Korelasyon Katsayısı	Anlamlılık (p)
Yaş (Yıl)	0,227	0,029
LDL (mg/dL)	-0,029	0,789
HDL (mg/dL)	0,015	0,89
Trigliserit (mg/dL)	-0,111	0,295
Total Kolesterol (mg/dL)	-0,022	0,838
CRP (mg/L)	0,019	0,857
Sedimentasyon mm/saat)	0,125	0,265
Ferritin	0,093	0,407
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	-0,132	0,208
HbA1C (%)	-0,059	0,577
Lökosit ($10^3 \mu/L$)	0,052	0,623
Hemoglobin (g/dL)	0,006	0,955
Platelet ($10^3 \mu g/L$)	-0,032	0,76
Nötrofil ($10^3 \mu g/L$)	0,066	0,535
Lenfosit ($10^3 \mu g/L$)	0,014	0,89
Kreatinin (mg/dL)	0,096	0,361
Üre (mg/dL)	0,124	0,24
ALT (U/L)	-0,079	0,455
AST (U/L)	-0,074	0,484
APTT (saniye)	0,196	0,062
INR	0,185	0,078
Örnek Alım Saati	0,078	0,459
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	0,127	0,226
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	0,066	0,529
NIHSS (Başvuru Skoru)	0,167	0,113
mRS (Başvuru Skoru)	0,369	0,001
NIHSS (1 Ay Skoru)	-0,025	0,812
mRS (1 Ay Skoru)	0,018	0,868
NIHSS (3 Ay Skoru)	0,033	0,755
mRS (3 Ay Skoru)	0,079	0,453

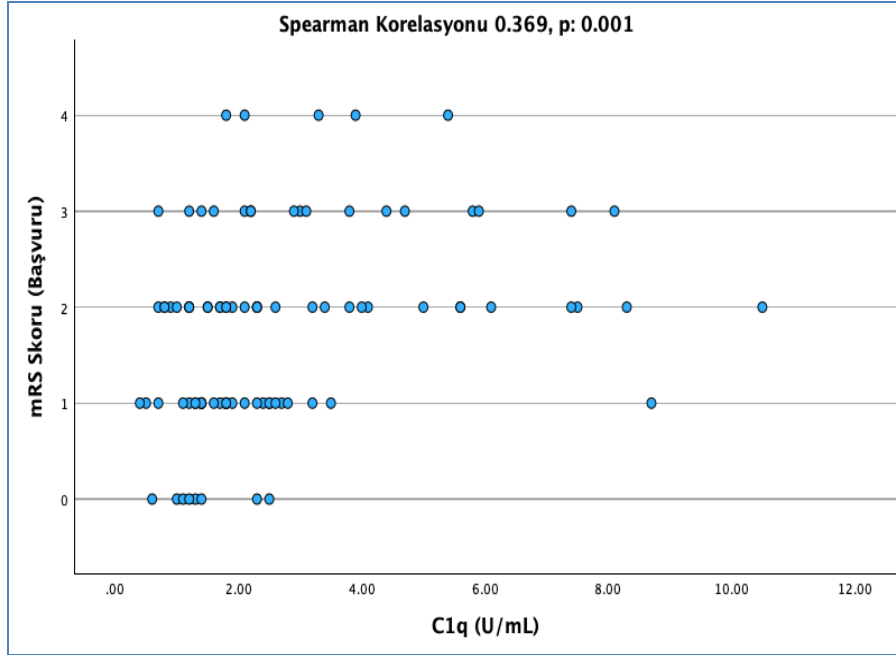
LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: c-reactive protein, HbA1c: hemoglobin A1c, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, aPTT: aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı, INR: protrombin zamanı, NIHSS: Ulusal inme ölçeği skalası, mRS: modifiye rankin skalası

Hastaların serum C1q değerleri ile klinik ve demografik bilgiler ve diğer laboratuvar verileri arasında Spearman korelasyon analizi gerçekleştirildi. (Tablo 4.14) Analiz sonucunda C1q düzeyleri ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır, yaş arttıkça C1q düzeyinin de arttığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. (r 0.227, p 0.029) (Şekil 4.10.) Ayrıca C1q düzeyleri ile

başvuru mRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon saptanmıştır. (r 0.369, $p < 0.001$) (Şekil 4.11.) İlk muayene bulguları daha ağır olan hastalarda C1q düzeyi de daha yüksekti bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı idi.



Şekil 4.10. C1q Değerleri ve Hastaların Yaşları Arasındaki Korelasyon Analizi



Şekil 4.11. C1q Değerleri ve Hastaların Başvurudaki mRS Skorları Arasındaki Korelasyon Analizi

5. TARTIşMA

Bu çalışmada, akut iskemik inme hastalarında serum C1q seviyeleri ile nörolojik ve klinik değişkenler arasındaki ilişki incelenmiş ve akut iskemik inme ve ilişkili patofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlanması hedeflenmiştir. Akut iskemik inme patogenezi, birçok mekanizmanın rol oynadığı karmaşık bir süreçtir ve tedavi seçenekleri sınırlıdır (25). Bu nedenle, risk faktörlerinin giderilerek iskemik inmenin önlenmesi daha önemli hale gelmiştir (2). Değiştirilebilen risk faktörleri arasında yer alan DM, HT, HL ve KAH vb durumların erken dönemde tespit ve tedavi edilmesi iskemik inme riskini azaltmada temel stratejidir (5). Bizim alışmamızda da literatürle benzer şekilde, en sık risk faktörleri DM, HT, HL olarak tespit edilmiştir. Risk faktörlerini hedef alan terapötik müdahalelerdeki ilerlemelere rağmen, iskemik inme, halen önde gelen ölüm ve sakatlık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (11).

Çalışmamız, ortalama LDL değerlerinin büyük arter ateroskleroza grubundaki hastalarda kardiyembolik gruptaki hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Büyük arter ateroskleroza grubundaki yüksek LDL seviyeleri, bu hastaların etiyolojisinde rol oynayan aterosklerotik plak oluşumunun riskinin artışıyla ilişkilendirilebilir (38). Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, serum LDL seviyeleri ile aterosklerotik iskemik inme riski arasında doğrudan ve nedensel bir ilişkiyi desteklemektedir (146). Bunun aksine, kardiyembolik gruptaki daha düşük LDL seviyeleri, bu grubun lipid disfonksiyonu yerine kardiyak kaynaklı tromboembolik mekanizmalarla ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, diğer etiyoloji grubundaki bireylerin yaş ortalaması hem büyük arter ateroskleroza hem de kardiyembolik grubundaki bireylerin yaş ortalamasına kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Büyük arter ateroskleroza ve kardiyembolik gruplarda yaş ortalamalarının daha yüksek olması, özellikle HT, DM ve HL gibi komorbid durumların yaşla birlikte artmasıyla açıklanabilir. Buna karşın, diğer etiyolojiler grubundaki bireylerin yaş ortalamasının daha genç olması bu grupta yer alan hastalarda farklı patofizyolojik mekanizmalar olabileceğini dşndrmştir. Örneklem grubunun küçüklüğü nedeniyle yorum

yapmak zor olsa da bu hastaların inme mekanizmalarının daha genç yaşlarda oluşması beklenen bir durum olabilir (13,87).

Kompleman sistemi hem doğuştan gelen hem de edinilmiş bağışıklık sistemlerinin önemli bir bileşenidir ve travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama, iskemik inme ve hemorajik inme gibi akut beyin hasarı ile ilişkili çeşitli hastalıklarda önemli bir rol oynar (116).

Özellikle inflamatuvar yanıtın inmenin patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığı ve kompleman sisteminin aktivasyonunun, iskemik inmedeki hasarının en önemli nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (117). Birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alan C1q'nun seviyeleri bazı koşullarda değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle çalışmamızda C1q miktarlarını etkileyebileceği ön görülen bu faktörler göz önünde bulundurulmuş ve dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda C1q seviyelerini artırdığı belirlendiği için son 3 ayda geçirilmiş serebral enfarktüs (127) veya kardiyovasküler olay (128) dışlama kriteri olarak uygulanmıştır. Aynı şekilde intrakranyal hemorajide C1q değerlerinin artış gösterdiği (121) göz önüne alınarak başvurudaki kranyal BT incelemesinde hemoraji görülen hastalar çalışma dışına alınmıştır. Tümörlerin C1q seviyelerini değiştirebileceği literatürde saptanmış (129, 130) ve aktif malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, C1q proteinin, apoptotik hücrelerin immün hücreler tarafından tanınmasını sağlayan opsonizasyon işlevini görerek iskemik inmede önemli bir rol oynadığını göstermiştir (93). İskemik inme sonrası, nöronlarda C1q'nun aktive edilmesi, immün sistemin hasarlı hücreleri tanınmasını ve apoptozisini sağlar (111). Akut iskemik hasar sonrası C1q'nun hayvanların beyin dokularında (118) ve aynı zamanda travmatik beyin hasarı sonrası insan beyin dokularında da (119) belirgin şekilde bulunduğu tespit edilmiştir. Hayvan deneylerinde, western blot analizleri, C1q proteininin iskemik hemisferde, iskemi sonrası 3 ila 6 saat arasında birikmeye başladığını göstermiştir (113). Bu erken birikim, C1q'nun iskemik hasara yanıt olarak hızla aktive olduğunu ve hasarlı nöronların işaretlenmesinde ve temizlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Travmatik beyin hasarı hastalarında da yükselmiş serum C1q seviyeleri, travmanın şiddeti ve uzun dönem kötü prognoz riski ile ilişkili bulunmuştur (120). İntrakraniyal hemoraji hastalarının da C1q

seviyeleri Wang ve ark. tarafından incelenmiş, hastalık şiddeti ve üç aylık kötü prognozu ile ilişkili bulunmuştur (121). Ayrıca akut iskemik inmeli hastalarda serum C1q seviyelerinin enfarkt büyüklüğü ve inme şiddeti ile pozitif ilişkisi gösterilmiştir (122). Bizim çalışmamızda da bahsedilen önceki çalışmaları destekler nitelikte SVH şiddeti ve serum C1q seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösterir bulgular elde edilmiştir. Hastaların acile başvuru sırasında yapılan ilk nörolojik muayenesine göre hesaplanan mRS skorları ile serum C1q değerleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak birinci ve üçüncü aydaki kontrol nörolojik muayenelerine göre hesaplanan mRS skorları ile C1q değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar erken dönemde hastalığın şiddeti ile C1q arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ancak uzun vadede hastalığın prognozunu belirlemede C1q değerlerinin yardımcı bir test olmadığını göstermiştir.

İskemik inmede C1q salınımının, hasarlı ancak ölü olmayan kurtarılabilecek alanı (penumbra) belirlemede yardımcı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (123). Alawieh ve ark. tarafından yapılan çalışmada kompleman C3 geninin yok edilmesi ile, iskemik penumbra bölgesinde yer alan nöronların mikroglia tarafından fagositozunun engellendiğinin tespit edilmesi bu tezi doğrular niteliktedir (124). Bir fare inme modelinde mikrogliaların, inmeden sonraki ilk 30 günde sinapsları fagosit ettiği ve kompleman aracılı mikroglial sinaps fagositozunu engellenmesi sonucu, farenin bilişsel fonksiyonlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir (125). Bu durum, mikroglial fagositozu artıran faktörlerin iskemiden sonra nöronal kaybı artırabileceğini, mikroglial fagositozun azalmasının ise nöronal kaybı azaltabileceğini düşündürmektedir. Mikroglia hücreleri, C1q'nun varlığıyla aktive olur ve daha fazla inflamatuvar sitokin (örneğin, TNF- α , IL-1 β) salınımına başlar, dolayısıyla C1q-mikroglia etkileşimi, nöroinflamasyonun ve sekonder beyin hasarının gelişmesi açısından kritik bir öneme sahiptir (123).

Fizyolojik olarak C1q, kan dolaşımında proenzimler olan C1r ve C1s ile birlikte bulunur (126). Ancak iskemik inme gibi bir hasar sonrasında C1q lokal olarak beyin dokusunda da sentezlenebilir (110). Bu durum, kompleman sisteminin SSS üzerindeki etkilerinin yalnızca sistemik dolaşımla sınırlı olmadığını, aynı zamanda lokal sentez yoluyla doğrudan katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir.

Neonatal farelerde gerçekleştirilen HI modelinde, gen knock-out yöntemiyle C1q'nun seçici olarak yok edilmesi sonucu, serebral iskemiden 24 ve 72 saat sonra nötrofil infiltrasyonu, oksidatif hasar ve iskemik enfarktüs hacminde azalma olduğu görülmüştür (112). Bu bulgu, C1q'nun iskemik beyin hasarının şiddetlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bir diğer çalışmada anti-inflamatuar bir ilaç olan salidrozyd, orta serebral arter oklüzyonundan 48 saat sonra beyinde C1q oluşumunu inhibe ederek nöronal kaybı azalttığı gösterilmiştir (114). Bu bulgu, C1q'nun inflammatuar süreçlerdeki rolünü vurgulamakta ve salidrozidin gibi antiinflammatuar ajanların, C1q'nun azaltılması yoluyla nöroprotektif etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda da erken dönemde C1q seviyeleri yükseldikçe inme şiddetinin arttığının görülmesi bu tezi doğrular niteliktedir, ayrıca C1q seviyelerinin düşürülmesinin inflammatuar yanıtı azaltıp iskemiye bağlı doku hasarı azaltabileceği de düşünülebilir. Bununla birlikte, C1q'nun çok çeşitli patolojik ve fizyolojik süreçlere dahil olması nedeniyle akut iskemik inme tedavisinde C1q seviyelerini düşürmenin klinik olarak etkisini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yaşla birlikte C1q seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. Yaşlanmaya bağlı kronik inflamasyonun artışı, C1q seviyelerindeki bu yükselişi açıklayabilir ve aynı zamanda inme sonrası fonksiyonel sonuçlara etkisini de tartışmaya açabilir. Stephan ve ark., C1q seviyelerinin yaşlanan beyinde sinapslara yakın bölgelerde belirgin şekilde arttığını ve yaşa bağlı bilişsel gerilemede rol aldığını bildirmişlerdir (131). Başka bir çalışmada Naito ve ark., tarafından yaşlanmaya bağlı olarak artan C1q seviyelerinin periferik dokuların rejenerasyonunun azalmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (132). Yaşlanmanın temel mekanizmaları arasında genomik instabilite, telomer kısalması, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon, hücresel yaşlanma ve diğer temel mekanizmalar bulunmaktadır (133). Bu mekanizmaların karmaşıklığı, yaşlanmayı anlamayı zor bir süreç haline getirmektedir, ancak inflamasyon, yaşlanma süreciyle ilişkili anormalliklerin temelinde yer alan önemli bir faktördür (134). Bu yavaş ve yaygın inflammatuar süreç, alternatif yolak tarafından kompleman sistemini aktive eder, yükselmiş kompleman seviyeleri, immünmodülatör ajanlar olarak işlev görebilir ve organizmadan zararlı maddelerin

birikimini temizleyebilir (135). Kompleman C3 ve C4 seviyelerinin yaş ile korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (136). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde C1q seviyeleri ile yaş arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Bu bulgular, kompleman sistemi ile yaşlanmanın bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, ekokardiyografide azalmış EF'na sahip olan grupta serum C1q seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliği hastalarında, sol ventrikül fonksiyonu ile kategorilendirme yapılmaktadır ve kalp yetersizliğinin tanı ve yönetimi için EF önemlidir (137). Kalp yetmezliği gelişimi, genellikle miyokardiyal yeniden şekillenme olarak adlandırılan bir dizi yapısal ve hücrel değişikliklerle karakterizedir. Bu yeniden şekillenme süreci, kardiyomiyosit hipertrofisi, ventriküler dilatasyon ve fibrozisi içerir. Deneysel ve bazı klinik kanıtlar, inflamatuvar mediatörlerin, yeniden şekillenme süreci ve kalp yetmezliği gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (138). Akrust ve ark tarafından idiyopatik dilate kardiyomiyopati ve iskemik kardiyomiyopati hastalarını da içeren konjestif kalp yetmezliği hastalarında artmış kompleman aktivasyonu gösterilmiştir (139). Kompleman sistemi, kardiyovasküler hastalıklar için de değerli bir biyomarker olarak kabul edilmektedir ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında, C3 yıkım ürünlerinin yanı sıra sC5b-9 (çözünebilen MAKS kompleksi) gibi kompleman ürünlerinin daha yüksek miktarda olduğu gösterilmiştir (140). Ayrıca orta yaşlı erkeklerde yüksek C3 serum seviyeleri ile miyokard infarktüsü arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (141). Kalp yetmezliğinde yerel kompleman aktivasyonundaki artışın mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, miyokardiyal kompleman faktörü B seviyelerinin, miyokard enfarktüsü sonrası toll-like reseptör sinyali ve inflamatuvar sitokinler yoluyla artış gösterdiği tespit edilmiştir (142). Bu veriler ışığında kompleman sisteminin bileşenleri, KKY prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir. Deneysel veriler, kompleman aktivasyonunun doğrudan patojenik bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak, bugüne kadar kalp yetmezliği hastalarında komplemana yönelik bir tedavi üzerine herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (143).

Çalışmamızda, mRS skorlarına göre orta-ağır şiddette özürlülük grubundaki ESR değerleri, hafif şiddette özürlülük grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek

Proinflamatuvar sinyallerin mikrovasküler tıkanıklığı artırarak enfarkt alanında büyümeye neden olduğu düşünülmekle birlikte klinik olarak inme sonrasında inflamatuvar yanıtı kontrol etmeye yönelik girişimlerin etkisiz olması tek başına inflamasyonun sorumlu olmadığını, bağışıklık yanıtında yer alan yolların karmaşıklığını ve fazlalığını akla getirmektedir (12). Bununla birlikte, inflamatuvar mekanizmaların geniş çaplı baskılanmasını sağlayan anti-inflamatuvar yaklaşımların iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla araştırılmaya devam edilmesi kritik öneme sahiptir.

Kompleman sisteminin karmaşık ve vücut içinde geniş kapsamlı dengeleyici rolleri göz önüne alındığında, kullanılan ilaçların kompleman proteinleriyle etkileşime girerek kompleman kaskadını tetiklemesi birçok sonuç doğurabilir. Bazı durumlarda, kompleman aktivasyonu faydalı olabilir ve profilaktik koruma sağlama rolü oynayabilir. Ancak, kontrolsüz kompleman aktivasyonu zararlı da olabilir ve hastalık progresyonuna katkıda bulunabilir (148). Mollnes ve ark, insan serumunda

antikoagüle edilmiş kandan belirgin şekilde daha yüksek düzeyde kompleman aktivasyon ürünlerinin bulunduğunu göstermiştir (149). Bu durum, kan pıhtılaşması sırasında kompleman aktivasyonunun geliştiğini güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Heparinin, in vitro deneylerde hem klasik hem de alternatif kompleman aktivasyon yollarını engellediği de bildirilmiştir (150). Çalışmamızda inme öncesi antiagregan veya antikoagülan kullanımı ile ilaç kullanmayan gruplar arasında C1q değerleri karşılaştırması yapılmış olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu antiagregan ve antikoagülan ilaçların kompleman sistemiyle ciddi bir ilişkisi olmadığını gösterebilir, ama örneklem grubunun azlığı ve hastaların antiagregan ve antikoagülan dışında birçok ilacıda kullandığı göz önünde bulundurulduğunda bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda cinsiyet, DM, HT ve geçirilmiş SVH öyküsü ile C1q seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum, C1q'nun yalnızca belirli patofizyolojik süreçlerdeki rollerini vurgularken, diğer klinik değişkenlerin bu ilişkiyi etkileyebilecek farklı mekanizmalar aracılığıyla çalışabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, akut iskemik inme ve ilişkili patofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamayı hedeflemiştir ve en güçlü yönlerinden biri de serum C1q seviyeleri ile geniş bir değişken seti arasındaki ilişkiyi detaylı bir şekilde ele almıştır. Ancak, çalışmanın bazı sınırlamaları da göz önünde bulundurulmalıdır. Örneklem büyüklüğü, özellikle alt gruplar arasında, bazı değişkenler için istatistiksel değerlendirme açısından kısıtlayıcı olmuştur. Gelecekte daha fazla sayıda hasta ile yapılacak geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalar, bu ilişkilerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, iskemik inmenin patofizyolojisini aydınlatmak amacıyla kompleman sistemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla akut iskemik inme hastalarında kompleman sisteminin göstergesi olarak C1q proteini seçilmiş ve hastaların acil servise başvurunun ilk gününde alınan serum örneklerinden hesaplanan C1q seviyeleri ile hastaların klinik, demografik, laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde erken dönemde hastalığın şiddeti ile C1q arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ancak uzun vadede hastalığın prognozunu belirlemede C1q değerlerinin yardımcı bir test olmadığını göstermiştir.

Ekokardiyografide azalmış EF'na sahip olan grupta serum C1q seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliğinde kompleman aktivasyonundaki artışın mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir.

Klinik değerlendirmede mRS skorlarına göre orta-ağır şiddette özürlülük grubundaki ESR değerleri, hafif şiddette özürlülük grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, inflamasyonun, akut iskemik inme sonrası özürlülük şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Hem C1q seviyelerinin hem de inflamasyon belirteci olan ESR'nin daha yüksek özürlülük seviyeleri ile ilişkili bulunması, kompleman sistemi ve akut iskemik inmedeki inflamasyon sürecinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Gelecekte daha fazla sayıda hasta ile yapılacak geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalar, kompleman sistemi ile inme arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılmasına ve akut iskemik inmede anti-inflamatuvar tedavi yaklaşımlarının araştırılmasına katkıda bulunacaktır.

7. KAYNAKÇA

- 1) Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J., & Lindsay, P. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*, 17(1), 18-29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- 2) Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abedi, V., Abualhasan, A., Abu-Rmeileh, N. M., Abushouk, A. I., Adebayo, O. M., Agarwal, G., Agasthi, P., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmadi, S., ... Murray, C. J. L. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- 3) Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J. (Buddy), Culebras, A., Elkind, M. S. V., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J.-M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., & Vinters, H. V. (2013). An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064-2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- 4) Emberson, J., Lees, K. R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., Brott, T., Cohen, G., Davis, S., Donnan, G., Grotta, J., Howard, G., Kaste, M., Koga, M., Von Kummer, R., Lansberg, M., Lindley, R. I., Murray, G., Olivot, J. M., ... Hacke, W. (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, 384(9958), 1929-1935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)
- 5) O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Rao-Melacini, P., Zhang, X., Pais, P., Agapay, S., Lopez-Jaramillo, P., Damasceno, A., Langhorne, P., McQueen, M. J., Rosengren, A., Dehghan, M., Hankey, G. J., Dans, A. L., Elsayed, A., ... INTERSTROKE investigators. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *Lancet (London, England)*, 388(10046), 761-775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
- 6) Luitse, M. J. A., Biessels, G. J., Rutten, G. E. H. M., & Kappelle, L. J. (2012). Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *The Lancet. Neurology*, 11(3), 261-271. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70005-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70005-4)
- 7) Yaghi, S., & Elkind, M. S. V. (2015). Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. *Stroke*, 46(11), 3322-3328. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011164>

- 8) Shah, R. S., & Cole, J. W. (2010). Smoking and stroke: The more you smoke the more you stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(7), 917-932. <https://doi.org/10.1586/erc.10.56>
- 9) Grysiewicz, R. A., Thomas, K., & Pandey, D. K. (2008). Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: Incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurologic Clinics*, 26(4), 871-895, vii. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.07.003>
- 10) Meschia, J. F., Worrall, B. B., & Rich, S. S. (2011). Genetic susceptibility to ischemic stroke. *Nature Reviews. Neurology*, 7(7), 369-378. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.80>
- 11) Martin, S. S., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Barone Gibbs, B., Beaton, A. Z., Boehme, A. K., Commodore-Mensah, Y., Currie, M. E., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Generoso, G., Heard, D. G., Hiremath, S., Johansen, M. C., Kalani, R., ... on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2024). 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*, 149(8). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209>
- 12) Iadecola, C. (2012). Brain-Immune Interactions and Ischemic Stroke: Clinical Implications. *Archives of Neurology*, 69(5), 576. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.3590>
- 13) Macrez, R., Ali, C., Toutirais, O., Le Mauff, B., Defer, G., Dirnagl, U., & Vivien, D. (2011). Stroke and the immune system: From pathophysiology to new therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*, 10(5), 471-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70066-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70066-7)
- 14) D'Ambrosio, A. L., Pinsky, D. J., & Connolly, E. S. (2001). The Role of the Complement Cascade in Ischemia/Reperfusion Injury: Implications for Neuroprotection. *Molecular Medicine*, 7(6), 367-382. <https://doi.org/10.1007/BF03402183>
- 15) Bajic, G., Degn, S. E., Thiel, S., & Andersen, G. R. (2015). Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *The EMBO Journal*, 34(22), 2735-2757. <https://doi.org/10.15252/embj.201591881>
- 16) Thielens, N. M., Tedesco, F., Bohlson, S. S., Gaboriaud, C., & Tenner, A. J. (2017). C1q: A fresh look upon an old molecule. *Molecular Immunology*, 89, 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.05.025>
- 17) Zhang, W., Chen, Y., & Pei, H. (2023). C1q and central nervous system disorders. *Frontiers in Immunology*, 14, 1145649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145649>
- 18) Arumugam, T. V., Magnus, T., Woodruff, T. M., Proctor, L. M., Shiels, I. A., & Taylor, S. M. (2006). Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clinica Chimica Acta*, 374(1-2), 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.06.010>

- 19) Zhao, X., Zhao, M., Pang, B., Zhu, Y., & Liu, J. (2021). Diagnostic value of combined serological markers in the detection of acute cerebral infarction. *Medicine*, 100(36), e27146. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027146>
- 20) Balami, J. S., Chen, R.-L., Grunwald, I. Q., & Buchan, A. M. (2011). Neurological complications of acute ischaemic stroke. *The Lancet. Neurology*, 10(4), 357-371. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70313-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70313-6)
- 21) World Health Organization. (t.y.). The top 10 causes of death. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 22) Topçuoğlu, M. A. (2023). Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. *Turkish Journal Of Neurology*, 28(4), 200-211. <https://doi.org/10.4274/tnd.2022.31384>
- 23) Boehme, A. (2017). Smoking cessation and secondary stroke prevention. *Neurology*, 89(16), 1656-1657. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004530>
- 24) Wilson, P. W., Hoeg, J. M., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Belanger, A. M., Poehlmann, H., O'Leary, D., & Wolf, P. A. (1997). Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 337(8), 516-522. <https://doi.org/10.1056/NEJM199708213370802>
- 25) Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockroft, K. M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., Kamel, H., Kernan, W. N., Kittner, S. J., Leira, E. C., Lennon, O., Meschia, J. F., Nguyen, T. N., Pollak, P. M., Santangeli, P., Sharrief, A. Z., Smith, S. C., Turan, T. N., & Williams, L. S. (2021). 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 52(7), e364-e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
- 26) Best, J. G., Bell, R., Haque, M., Chandratheva, A., & Werring, D. J. (2019). Atrial fibrillation and stroke: A practical guide. *Practical Neurology*, 19(3), 208-224. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002089>
- 27) Guo, Y., Yue, X.-J., Li, H.-H., Song, Z.-X., Yan, H.-Q., Zhang, P., Gui, Y.-K., Chang, L., & Li, T. (2016). Overweight and Obesity in Young Adulthood and the Risk of Stroke: A Meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 25(12), 2995-3004. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.018>
- 28) Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., O'Neal, M. A., Sytkowski, P., Kase, C. S., Belanger, A. J., & Kannel, W. B. (1992). Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*, 23(11), 1551-1555. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.11.1551>
- 29) Persky, R. W., Turtzo, L. C., & McCullough, L. D. (2010). Stroke in women: Disparities and outcomes. *Current Cardiology Reports*, 12(1), 6-13. <https://doi.org/10.1007/s11886-009-0080-2>

- 30) Jood, K., Ladenvall, C., Rosengren, A., Blomstrand, C., & Jern, C. (2005). Family history in ischemic stroke before 70 years of age: The Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. *Stroke*, 36(7), 1383-1387. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000169944.46025.09>
- 31) Howard, V. J. (2013). Reasons underlying racial differences in stroke incidence and mortality. *Stroke*, 44(6 Suppl 1), S126-128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000691>
- 32) Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- 33) Qureshi, A. I., & Caplan, L. R. (2014). Intracranial atherosclerosis. *The Lancet*, 383(9921), 984-998. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61088-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61088-0)
- 34) Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473(7347), 317-325. <https://doi.org/10.1038/nature101467>
- 35) Holmstedt, C. A., Turan, T. N., & Chimowitz, M. I. (2013). Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, 12(11), 1106-1114. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70195-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70195-9)
- 36) Kitta, Y., Obata, J., Nakamura, T., Hirano, M., Kodama, Y., Fujioka, D., Saito, Y., Kawabata, K.-I., Sano, K., Kobayashi, T., Yano, T., Nakamura, K., & Kugiyama, K. (2009). Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(4), 323-330. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.074>
- 37) Steinberg, D., & Witztum, J. L. (2010). Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(12), 2311-2316. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179697>
- 38) Feng, X., Chan, K. L., Lan, L., Abrigo, J., Liu, J., Fang, H., Xu, Y., Soo, Y., Leng, X., & Leung, T. W. (2019). Stroke Mechanisms in Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease: Classification and Clinical Implications. *Stroke*, 50(10), 2692-2699. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025732>
- 39) Almallouhi, E., Al Kasab, S., Yamada, L., Martin, R. H., Turan, T. N., & Chimowitz, M. I. (2020). Relationship Between Vascular Risk Factors and Location of Intracranial Atherosclerosis in the SAMMPRIS Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(5), 104713. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104713>

- 40) Caplan, L., Chung, C.-S., Wityk, R., Glass, T., Tapia, J., Pazdera, L., Chang, H.-M., Dashe, J., Chaves, C., Vemmos, K., Leary, M., Dewitt, L., & Pessin, M. (2005). New England medical center posterior circulation stroke registry: I. Methods, data base, distribution of brain lesions, stroke mechanisms, and outcomes. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 1(1), 14-30. <https://doi.org/10.3988/jcn.2005.1.1.14>
- 41) Wilterdink, J. L., Furie, K. L., & Easton, J. D. (1998). Cardiac evaluation of stroke patients. *Neurology*, 51(3 Suppl 3), S23-26. https://doi.org/10.1212/wnl.51.3_suppl_3.s23
- 42) Lip, G. Y. (1996). Intracardiac thrombus formation in cardiac impairment: The role of anticoagulant therapy. *Postgraduate Medical Journal*, 72(854), 731-738. <https://doi.org/10.1136/pgmj.72.854.731>
- 43) Whitlock, R. P., Sun, J. C., Fremes, S. E., Rubens, F. D., & Teoh, K. H. (2012). Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl), e576S-e600S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2305>
- 44) Lip, G. Y. H., Ponikowski, P., Andreotti, F., Anker, S. D., Filippatos, G., Homma, S., Morais, J., Pullicino, P., Rasmussen, L. H., Marin, F., Lane, D. A., & ESC Task Force. (2012). Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *European Journal of Heart Failure*, 14(7), 681-695. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs073>
- 45) Baddour, L. M., Wilson, W. R., Bayer, A. S., Fowler, V. G., Tleyjeh, I. M., Rybak, M. J., Barsic, B., Lockhart, P. B., Gewitz, M. H., Levison, M. E., Bolger, A. F., Steckelberg, J. M., Baltimore, R. S., Fink, A. M., O’Gara, P., Taubert, K. A., & American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. (2015). Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 132(15), 1435-1486. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296>
- 46) Miranda, B., Fonseca, A. C., & Ferro, J. M. (2018). Patent foramen ovale and stroke. *Journal of Neurology*, 265(8), 1943-1949. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8865-0>
- 47) Fisher, C. M. (1965). LACUNES: SMALL, DEEP CEREBRAL INFARCTS. *Neurology*, 15, 774-784. <https://doi.org/10.1212/wnl.15.8.774>
- 48) Blevins, B. L., Vinters, H. V., Love, S., Wilcock, D. M., Grinberg, L. T., Schneider, J. A., Kalaria, R. N., Katsumata, Y., Gold, B. T., Wang, D. J. J., Ma, S. J., Shade, L. M. P., Fardo, D. W., Hartz, A. M. S., Jicha, G. A., Nelson, K. B., Magaki, S. D., Schmitt, F. A., Teylan, M. A., ... Nelson, P. T. (2021). Brain arteriolosclerosis. *Acta Neuropathologica*, 141(1), 1-24. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02235-6>

- 49) Chamorro, A., Sacco, R. L., Mohr, J. P., Foulkes, M. A., Kase, C. S., Tatemichi, T. K., Wolf, P. A., Price, T. R., & Hier, D. B. (1991). Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke*, 22(2), 175-181. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.2.175>
- 50) Ganesh, A., Gutnikov, S. A., Rothwell, P. M., & Oxford Vascular Study. (2018). Late functional improvement after lacunar stroke: A population-based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(12), 1301-1307. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318434>
- 51) Clark, M., Unnam, S., & Ghosh, S. (2022). A review of carotid and vertebral artery dissection. *British Journal of Hospital Medicine*, 83(4), 1-11. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0421>
- 52) Hajj-Ali, R. A., & Calabrese, L. H. (2014). Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *Journal of Autoimmunity*, 48-49, 149-152. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.007>
- 53) Hankey, G. J., Eikelboom, J. W., van Bockxmeer, F. M., Lofthouse, E., Staples, N., & Baker, R. I. (2001). Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*, 32(8), 1793-1799. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.8.1793>
- 54) Alakbarzade, V., Maduakor, C., Khan, U., Khandanpour, N., Rhodes, E., & Pereira, A. C. (2023). Cerebrovascular disease in sickle cell disease. *Practical Neurology*, 23(2), 131-138. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003440>
- 55) Burattini, M., Falsetti, L., Potente, E., Rinaldi, C., Bartolini, M., Buratti, L., Silvestrini, M., & Viticchi, G. (2022). Ischemic stroke as a presenting manifestation of polycythemia vera: A narrative review. *Reviews in the Neurosciences*, 33(3), 303-311. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0066>
- 56) Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., Tournier-Lasserre, E., & Boussier, M.-G. (2009). Cadasil. *The Lancet. Neurology*, 8(7), 643-653. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9)
- 57) Mishra, V., Banerjee, A., Gandhi, A. B., Kaleem, I., Alexander, J., Hisbulla, M., Kannichamy, V., Valaiyaduppu Subas, S., & Hamid, P. (2020). Stroke and Fabry Disease: A Review of Literature. *Cureus*, 12(12), e12083. <https://doi.org/10.7759/cureus.12083>
- 58) Saver, J. L. (2016). Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 374(21), 2065-2074. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1503946>
- 59) Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B. M., Hoh, B., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P. A., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V., & Tirschwell, D. L. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12), e344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>

- 60) Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., & Hertzberg, V. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*, 20(7), 864-870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
- 61) Wityk, R. J., Pessin, M. S., Kaplan, R. F., & Caplan, L. R. (1994). Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale. *Stroke*, 25(2), 362-365. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.2.362>
- 62) Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & Van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604-607. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.5.604>
- 63) Leifer, D., Bravata, D. M., Connors, J. J. B., Hinchey, J. A., Jauch, E. C., Johnston, S. C., Latchaw, R., Likosky, W., Ogilvy, C., Qureshi, A. I., Summers, D., Sung, G. Y., Williams, L. S., Zorowitz, R., American Heart Association Special Writing Group of the Stroke Council, Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, & Council on Cardiovascular Nursing. (2011). Metrics for measuring quality of care in comprehensive stroke centers: Detailed follow-up to Brain Attack Coalition comprehensive stroke center recommendations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(3), 849-877. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318208eb99>
- 64) von Kummer, R., Bourquain, H., Bastianello, S., Bozzao, L., Manelfe, C., Meier, D., & Hacke, W. (2001). Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology*, 219(1), 95-100. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.1.r01ap0695>
- 65) Latchaw, R. E., Alberts, M. J., Lev, M. H., Connors, J. J., Harbaugh, R. E., Higashida, R. T., Hobson, R., Kidwell, C. S., Koroshetz, W. J., Mathews, V., Villablanca, P., Warach, S., Walters, B., & American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. (2009). Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: A scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 40(11), 3646-3678. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192616>
- 66) Shah, S., Luby, M., Poole, K., Morella, T., Keller, E., Benson, R. T., Lynch, J. K., Nadareishvili, Z., & Hsia, A. W. (2015). Screening with MRI for Accurate and Rapid Stroke Treatment: SMART. *Neurology*, 84(24), 2438-2444. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001678>

- 67) Schellinger, P. D., Bryan, R. N., Caplan, L. R., Detre, J. A., Edelman, R. R., Jaigobin, C., Kidwell, C. S., Mohr, J. P., Sloan, M., Sorensen, A. G., Warach, S., & Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. (2010). Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 75(2), 177-185.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7c9dd>
- 68) Thomalla, G., Simonsen, C. Z., Boutitie, F., Andersen, G., Berthezene, Y., Cheng, B., Cheripelli, B., Cho, T.-H., Fazekas, F., Fiehler, J., Ford, I., Galinovic, I., Gellissen, S., Golsari, A., Gregori, J., Günther, M., Guibernau, J., Häusler, K. G., Hennerici, M., ... WAKE-UP Investigators. (2018). MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England Journal of Medicine*, 379(7), 611-622.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>
- 69) Menon, B. K. (2020). Neuroimaging in Acute Stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 26(2), 287-309.
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000839>
- 70) Gornik, H. L., Rundek, T., Gardener, H., Benenati, J. F., Dahiya, N., Hamburg, N. M., Kupinski, A. M., Leers, S. A., Lilly, M. P., Lohr, J. M., Pellerito, J. S., Rholl, K. S., Vickery, M. A., Hutchisson, M. S., & Needleman, L. (2021). Optimization of duplex velocity criteria for diagnosis of internal carotid artery (ICA) stenosis: A report of the Intersocietal Accreditation Commission (IAC) Vascular Testing Division Carotid Diagnostic Criteria Committee. *Vascular Medicine (London, England)*, 26(5), 515-525.
<https://doi.org/10.1177/1358863X211011253>
- 71) Harloff, A., Handke, M., Reinhard, M., Geibel, A., & Hetzel, A. (2006). Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*, 37(3), 859-864.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000202592.87021.b7>
- 72) Wardlaw, J. M., Murray, V., Berge, E., del Zoppo, G., Sandercock, P., Lindley, R. L., & Cohen, G. (2012). Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 379(9834), 2364-2372. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60738-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60738-7)
- 73) Berge, E., Whiteley, W., Audebert, H., De Marchis, G. M., Fonseca, A. C., Padiglioni, C., de la Ossa, N. P., Strbian, D., Tsivgoulis, G., & Turc, G. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*, 6(1), I-LXII.
<https://doi.org/10.1177/2396987321989865>

- 74) Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W. J., Mitchell, P. J., Demchuk, A. M., Dávalos, A., Majoie, C. B. L. M., van der Lugt, A., de Miquel, M. A., Donnan, G. A., Roos, Y. B. W. E. M., Bonafe, A., Jahan, R., Diener, H.-C., van den Berg, L. A., Levy, E. I., Berkhemer, O. A., Pereira, V. M., ... HERMES collaborators. (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet (London, England)*, 387(10029), 1723-1731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
- 75) Baron, J.-C. (2021). Selection of Patients for Thrombectomy in the Extended Time Window. *JAMA Neurology*, 78(9), 1051-1053. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1825>
- 76) Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., Roy, D., Jovin, T. G., Willinsky, R. A., Sapkota, B. L., Dowlatshahi, D., Frei, D. F., Kamal, N. R., Montanera, W. J., Poppe, A. Y., Ryckborst, K. J., Silver, F. L., Shuaib, A., Tampieri, D., ... ESCAPE Trial Investigators. (2015). Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*, 372(11), 1019-1030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>
- 77) The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. (1997). *Lancet (London, England)*, 349(9065), 1569-1581.
- 78) CAPRIE Steering Committee. (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet (London, England)*, 348(9038), 1329-1339. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3)
- 79) Dawson, J., Merwick, Á., Webb, A., Dennis, M., Ferrari, J., Fonseca, A. C., & European Stroke Organisation. (2021). European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *European Stroke Journal*, 6(2), CLXXXVII-CXCI. <https://doi.org/10.1177/23969873211000877>
- 80) van Walraven, C., Hart, R. G., Singer, D. E., Laupacis, A., Connolly, S., Petersen, P., Koudstaal, P. J., Chang, Y., & Hellemons, B. (2002). Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. *JAMA*, 288(19), 2441-2448. <https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2441>
- 81) Singer, D. E., Albers, G. W., Dalen, J. E., Fang, M. C., Go, A. S., Halperin, J. L., Lip, G. Y. H., & Manning, W. J. (2008). Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 546S-592S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0678>

- 82) Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*, 383(9921), 955-962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- 83) Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., ... RE-LY Steering Committee and Investigators. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139-1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- 84) Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., Califf, R. M., & ROCKET AF Investigators. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(10), 883-891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- 85) Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Gerdal, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., ... ARISTOTLE Committees and Investigators. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- 86) Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., ... ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093-2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- 87) Deb, P., Sharma, S., & Hassan, K. M. (2010). Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*, 17(3), 197-218. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001>
- 88) Del Zoppo, G. J., Becker, K. J., & Hallenbeck, J. M. (2001). Inflammation After Stroke: Is It Harmful? *Archives of Neurology*, 58(4). <https://doi.org/10.1001/archneur.58.4.669>
- 89) Snider, B. J., Gottron, F. J., & Choi, D. W. (1999). Apoptosis and Necrosis in Cerebrovascular Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 893(1), 243-253. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07829.x>

- 90) Doyle, K. P., Simon, R. P., & Stenzel-Poore, M. P. (2008). Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*, 55(3), 310-318.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.01.005>
- 91) Arumugam, T. V., Woodruff, T. M., Lathia, J. D., Selvaraj, P. K., Mattson, M. P., & Taylor, S. M. (2009). Neuroprotection in stroke by complement inhibition and immunoglobulin therapy. *Neuroscience*, 158(3), 1074-1089.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.015>
- 92) Merle, N. S., Church, S. E., Fremeaux-Bacchi, V., & Roumenina, L. T. (2015). Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Frontiers in Immunology*, 6, 262.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00262>
- 93) Ma, Y., Liu, Y., Zhang, Z., & Yang, G.-Y. (2019). Significance of Complement System in Ischemic Stroke: A Comprehensive Review. *Aging and Disease*, 10(2), 429. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.0119>
- 94) Diebolder, C. A., Beurskens, F. J., De Jong, R. N., Koning, R. I., Strumane, K., Lindorfer, M. A., Voorhorst, M., Ugurlar, D., Rosati, S., Heck, A. J. R., Van De Winkel, J. G. J., Wilson, I. A., Koster, A. J., Taylor, R. P., Ollmann Saphire, E., Burton, D. R., Schuurman, J., Gros, P., & Parren, P. W. H. I. (2014). Complement Is Activated by IgG Hexamers Assembled at the Cell Surface. *Science*, 343(6176), 1260-1263.
<https://doi.org/10.1126/science.1248943>
- 95) Mathern, D. R., & Heeger, P. S. (2015). Molecules Great and Small: The Complement System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(9), 1636-1650. <https://doi.org/10.2215/CJN.06230614>
- 96) Merle, N. S., Noe, R., Halbwachs-Mecarelli, L., Fremeaux-Bacchi, V., & Roumenina, L. T. (2015). Complement System Part II: Role in Immunity. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257>
- 97) Bubeck, D. (2014). The making of a macromolecular machine: Assembly of the membrane attack complex. *Biochemistry*, 53(12), 1908-1915.
<https://doi.org/10.1021/bi500157z>
- 98) Thiel, S., Vorup-Jensen, T., Stover, C. M., Schwaeble, W., Laursen, S. B., Poulsen, K., Willis, A. C., Eggleton, P., Hansen, S., Holmskov, U., Reid, K. B. M., & Jensenius, J. C. (1997). A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement. *Nature*, 386(6624), 506-510.
<https://doi.org/10.1038/386506a0>
- 99) Worthley, D. L., Bardy, P. G., & Mullighan, C. G. (2005). Mannose-binding lectin: Biology and clinical implications. *Internal Medicine Journal*, 35(9), 548-555. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2005.00908.x>
- 100) Dodds, A. (2002). Which Came First, the Lectin/Classical Pathway or the Alternative Pathway of Complement? *Immunobiology*, 205(4-5), 340-354.
<https://doi.org/10.1078/0171-2985-00137>

- 101) Thurman, J. M., & Holers, V. M. (2006). The Central Role of the Alternative Complement Pathway in Human Disease. *The Journal of Immunology*, 176(3), 1305-1310. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1305>
- 102) Pipkin, M. E., & Lieberman, J. (2007). Delivering the kiss of death: Progress on understanding how perforin works. *Current Opinion in Immunology*, 19(3), 301-308. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.04.011>
- 103) Hallenbeck, J. M. (1996). Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Advances in Neurology*, 71, 281-297; discussion 297-300.
- 104) Del Zoppo, G. J., Schmid-Schönbein, G. W., Mori, E., Copeland, B. R., & Chang, C. M. (1991). Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke*, 22(10), 1276-1283. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.10.1276>
- 105) Holste, K., Xia, F., Garton, H. J. L., Wan, S., Hua, Y., Keep, R. F., & Xi, G. (2021). The role of complement in brain injury following intracerebral hemorrhage: A review. *Experimental Neurology*, 340, 113654. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113654>
- 106) Cowell, R. M., Plane, J. M., & Silverstein, F. S. (2003). Complement Activation Contributes to Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *The Journal of Neuroscience*, 23(28), 9459-9468. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-28-09459.2003>
- 107) Lindsberg, P. J., Öhman, J., Lehto, T., Wuorimaa, T., Meri, S., Karjalainen-Lindsberg, M., Paetau, A., Carpen, O., & Kaste, M. (1996). Complement activation in the central nervous system following blood-brain barrier damage in man. *Annals of Neurology*, 40(4), 587-596. <https://doi.org/10.1002/ana.410400408>
- 108) Arumugam, T. V., Shiels, I. A., Woodruff, T. M., Granger, D. N., & Taylor, S. M. (2004). THE ROLE OF THE COMPLEMENT SYSTEM IN ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY: *Shock*, 21(5), 401-409. <https://doi.org/10.1097/00024382-200405000-00002>
- 109) Mortensen, S. A., Sander, B., Jensen, R. K., Pedersen, J. S., Golas, M. M., Jensenius, J. C., Hansen, A. G., Thiel, S., & Andersen, G. R. (2017). Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(5), 986-991. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616998114>
- 110) Huang, J., Kim, L. J., Mealey, R., Marsh, H. C., Zhang, Y., Tenner, A. J., Connolly, E. S., & Pinsky, D. J. (1999). Neuronal Protection in Stroke by an sLe^x-Glycosylated Complement Inhibitory Protein. *Science*, 285(5427), 595-599. <https://doi.org/10.1126/science.285.5427.595>
- 111) Fraser, D. A., Pisalyaput, K., & Tenner, A. J. (2010). C1q enhances microglial clearance of apoptotic neurons and neuronal blebs, and modulates subsequent inflammatory cytokine production. *Journal of Neurochemistry*, 112(3), 733-743. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06494.x>

- 112) Ten, V. S., Sosunov, S. A., Mazer, S. P., Stark, R. I., Caspersen, C., Sughrue, M. E., Botto, M., Connolly, E. S., & Pinsky, D. J. (2005). C1q-Deficiency Is Neuroprotective Against Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Mice. *Stroke*, 36(10), 2244-2250.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000182237.20807.d0>
- 113) Mack, W. J., Sughrue, M. E., Ducruet, A. F., Mocco, J., Sosunov, S. A., Hassid, B. G., Silverberg, J. Z., Ten, V. S., Pinsky, D. J., & Connolly, E. S. (2006). Temporal pattern of C1q deposition after transient focal cerebral ischemia. *Journal of Neuroscience Research*, 83(5), 883-889.
<https://doi.org/10.1002/jnr.20775>
- 114) Lai, W., Xie, X., Zhang, X., Wang, Y., Chu, K., Brown, J., Chen, L., & Hong, G. (2018). Inhibition of Complement Drives Increase in Early Growth Response Proteins and Neuroprotection Mediated by Salidroside After Cerebral Ischemia. *Inflammation*, 41(2), 449-463.
<https://doi.org/10.1007/s10753-017-0701-7>
- 115) Mocco, J., Mack, W. J., Ducruet, A. F., Sosunov, S. A., Sughrue, M. E., Hassid, B. G., Nair, M. N., Laufer, I., Komotar, R. J., Claire, M., Holland, H., Pinsky, D. J., & Connolly, E. S. (2006). Complement Component C3 Mediates Inflammatory Injury Following Focal Cerebral Ischemia. *Circulation Research*, 99(2), 209-217.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000232544.90675.42>
- 116) Dalakas, M. C., Alexopoulos, H., & Spaeth, P. J. (2020). Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. *Nature Reviews Neurology*, 16(11), 601-617. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0400-0>
- 117) Elvington, A., Atkinson, C., Zhu, H., Yu, J., Takahashi, K., Stahl, G. L., Kindy, M. S., & Tomlinson, S. (2012). The Alternative Complement Pathway Propagates Inflammation and Injury in Murine Ischemic Stroke. *The Journal of Immunology*, 189(9), 4640-4647. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201904>
- 118) Schäfer, M. K.-H., Schwaeble, W. J., Post, C., Salvati, P., Calabresi, M., Sim, R. B., Petry, F., Loos, M., & Weihe, E. (2000). Complement C1q Is Dramatically Up-Regulated in Brain Microglia in Response to Transient Global Cerebral Ischemia. *The Journal of Immunology*, 164(10), 5446-5452.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.10.5446>
- 119) Bellander, B.-M., Singhrao, S. K., Ohlsson, M., Mattsson, P., & Svensson, M. (2001). Complement Activation in the Human Brain after Traumatic Head Injury. *Journal of Neurotrauma*, 18(12), 1295-1311.
<https://doi.org/10.1089/08977150152725605>
- 120) Yan, X.-J., Li, Y.-B., Liu, W., Wu, H.-Y., & Yu, G.-F. (2022). Elevated Serum Complement C1q Levels After Traumatic Brain Injury and Its Association with Poor Prognosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 18, 47-55.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S348682>

- 121) Wang, Z., Wu, X., Yan, T., Liu, M., Yu, W., Du, Q., Hu, W., Zheng, Y., Zhang, Z., Wang, K., & Dong, X. (2022). Elevated Plasma Complement C1q Levels Contribute to a Poor Prognosis After Acute Primary Intracerebral Hemorrhage: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in Immunology*, 13, 920754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920754>
- 122) Wang, D.-D., Hou, X.-H., Li, H.-Q., Xu, W., Ma, Y.-H., Dong, Q., Yu, J.-T., & Tan, L. (2020). Association of Serum Complement C1q Concentration with Severity of Neurological Impairment and Infarct size in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(12), 105363. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105363>
- 123) Brown, G. C. (2021). Neuronal Loss after Stroke Due to Microglial Phagocytosis of Stressed Neurons. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13442. <https://doi.org/10.3390/ijms222413442>
- 124) Alawieh, A., Langley, E. F., & Tomlinson, S. (2018). Targeted complement inhibition salvages stressed neurons and inhibits neuroinflammation after stroke in mice. *Science Translational Medicine*, 10(441), eaao6459. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao6459>
- 125) Alawieh, A. M., Langley, E. F., Feng, W., Spiotta, A. M., & Tomlinson, S. (2020). Complement-Dependent Synaptic Uptake and Cognitive Decline after Stroke and Reperfusion Therapy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(20), 4042-4058. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2462-19.2020>
- 126) Van De Bovenkamp, F. S., Dijkstra, D. J., Van Kooten, C., Gelderman, K. A., & Trouw, L. A. (2021). Circulating C1q levels in health and disease, more than just a biomarker. *Molecular Immunology*, 140, 206-216. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.10.010>
- 127) Zhao, X., Wang, C., Pang, B., Zhu, Y., & Zhang, Y. (2017). The Value of Serum Complement C1q in the Diagnosis of Acute Ischemic Stroke. *Clinical Laboratory*, 63(05+06/2017). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.161033>
- 128) Kishida, K., Nakagawa, Y., Kobayashi, H., Mazaki, T., Yokoi, H., Yanagi, K., Funahashi, T., & Shimomura, I. (2014). High serum C1q-binding adiponectin levels in male patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, 13(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-9>
- 129) Bouwens, T. A. M., Trouw, L. A., Veerhuis, R., Dirven, C. M. F., Lamfers, M. L. M., & Al-Khawaja, H. (2015). Complement activation in Glioblastoma Multiforme pathophysiology: Evidence from serum levels and presence of complement activation products in tumor tissue. *Journal of Neuroimmunology*, 278, 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.11.016>
- 130) Mangogna, A., Agostinis, C., Bonazza, D., Belmonte, B., Zacchi, P., Zito, G., Romano, A., Zanconati, F., Ricci, G., Kishore, U., & Bulla, R. (2019). Is the Complement Protein C1q a Pro- or Anti-tumorigenic Factor? Bioinformatics Analysis Involving Human Carcinomas. *Frontiers in Immunology*, 10, 865. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00865>

- 131) Stephan, A. H., Madison, D. V., Mateos, J. M., Fraser, D. A., Lovelett, E. A., Coutellier, L., Kim, L., Tsai, H.-H., Huang, E. J., Rowitch, D. H., Berns, D. S., Tenner, A. J., Shamloo, M., & Barres, B. A. (2013). A Dramatic Increase of C1q Protein in the CNS during Normal Aging. *The Journal of Neuroscience*, 33(33), 13460-13474. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1333-13.2013>
- 132) Naito, A. T., Sumida, T., Nomura, S., Liu, M.-L., Higo, T., Nakagawa, A., Okada, K., Sakai, T., Hashimoto, A., Hara, Y., Shimizu, I., Zhu, W., Toko, H., Katada, A., Akazawa, H., Oka, T., Lee, J.-K., Minamino, T., Nagai, T., ... Komuro, I. (2012). Complement C1q Activates Canonical Wnt Signaling and Promotes Aging-Related Phenotypes. *Cell*, 149(6), 1298-1313. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.047>
- 133) López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- 134) Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(Suppl 1), S4-S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- 135) Zheng, R., Zhang, Y., Zhang, K., Yuan, Y., Jia, S., & Liu, J. (2022). The Complement System, Aging, and Aging-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8689. <https://doi.org/10.3390/ijms23158689>
- 136) Cao, W., Zheng, D., Wang, G., Zhang, J., Ge, S., Singh, M., Wang, H., Song, M., Li, D., Wang, W., Xu, X., & Wang, Y. (2020). Modelling biological age based on plasma peptides in Han Chinese adults. *Aging*, 12(11), 10676-10686. <https://doi.org/10.18632/aging.103286>
- 137) Lam, C. S. P., & Solomon, S. D. (2021). Classification of Heart Failure According to Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(25), 3217-3225. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.070>
- 138) Yndestad, A., Damås, J. K., Øie, E., Ueland, T., Gullestad, L., & Aukrust, P. (2007). Role of inflammation in the progression of heart failure. *Current Cardiology Reports*, 9(3), 236-241. <https://doi.org/10.1007/BF02938356>
- 139) Aukrust, P., Gullestad, L., Lappegård, K. T., Ueland, T., Aass, H., Wikeby, L., Simonsen, S., Frøland, S. S., & Mollnes, T. E. (2001). Complement Activation in Patients With Congestive Heart Failure: Effect of High-Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment. *Circulation*, 104(13), 1494-1500. <https://doi.org/10.1161/hc3801.096353>
- 140) Yasuda, M., Takeuchi, K., Hiruma, M., Iida, H., Tahara, A., Itagane, H., Toda, I., Akioka, K., Teragaki, M., & Oku, H. (1990). The complement system in ischemic heart disease. *Circulation*, 81(1), 156-163. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.1.156>
- 141) Muscari, A. (2000). Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men. *European Heart Journal*, 21(13), 1081-1090. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.2013>

- 142) Singh, M. V., Swaminathan, P. D., Luczak, E. D., Kutschke, W., Weiss, R. M., & Anderson, M. E. (2012). MyD88 mediated inflammatory signaling leads to CaMKII oxidation, cardiac hypertrophy and death after myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 52(5), 1135-1144. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.01.021>
- 143) Lappegård, K. T., Garred, P., Jonasson, L., Espevik, T., Aukrust, P., Yndestad, A., Mollnes, T. E., & Hovland, A. (2014). A vital role for complement in heart disease. *Molecular Immunology*, 61(2), 126-134. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.06.036>
- 144) Chamorro, A., Vila, N., Ascaso, C., Saiz, A., Montalvo, J., Alonso, P., & Tolosa, E. (1995). Early Prediction of Stroke Severity: Role of the Erythrocyte Sedimentation Rate. *Stroke*, 26(4), 573-576. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.4.573>
- 145) Zaremba, J., Skrobański, P., & Losy, J. (2004). Acute ischaemic stroke increases the erythrocyte sedimentation rate, which correlates with early brain damage. *Folia Morphologica*, 63(4), 373-376.
- 146) Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Van De Sluis, B., Taskinen, M.-R., ... Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), 2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- 147) Lozada, C., Levin, R. I., Huie, M., Hirschhorn, R., Naime, D., Whitlow, M., Recht, P. A., Golden, B., & Cronstein, B. N. (1995). Identification of C1q as the heat-labile serum cofactor required for immune complexes to stimulate endothelial expression of the adhesion molecules E-selectin and intercellular and vascular cell adhesion molecules 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(18), 8378-8382. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.18.8378>
- 148) Moghimi, S. M., Simberg, D., Papini, E., & Farhangrazi, Z. S. (2020). Complement activation by drug carriers and particulate pharmaceuticals: Principles, challenges and opportunities. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 157, 83-95. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.04.012>
- 149) Mollnes, T. E., Garred, P., & Bergseth, G. (1988). Effect of time, temperature and anticoagulants on in vitro complement activation: Consequences for collection and preservation of samples to be examined for complement activation. *Clinical and Experimental Immunology*, 73(3), 484-488.
- 150) Weiler, J. M., & Linhardt, R. J. (1991). Antithrombin III regulates complement activity in vitro. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 146(11), 3889-3894.