



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK SEREBROVASKÜLER
HASTALIKLAR VE SERUM SİSTATİN-C
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat Fatih PUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2019



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK SEREBROVASKÜLER
HASTALIKLAR VE SERUM SİSTATİN-C
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat Fatih PUL
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cemile Handan Mısırlı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgileriyle bizi aydınlatan ve bizlere her konuda yol gösteren, tezimi planlama ve yazıya dökme aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bana meslek hayatımda örnek olacak kliniğimizin eğitim sorumlusu, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Cemile Handan MISIRLI' ya,

Asistanlığım süresince her konuda samimi desteğini gördüğüm ve tecrübelerinden yararlandığım, kliniğimizin idari sorumlusu, değerli hocam Doç. Dr. Hülya TİRELİ' ye,

Tezimin planlanmasında ve laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji kliniği idari ve eğitim sorumlusu, değerli hocam Prof. Dr. Sebahat AKSARAY 'a,

Asistanlık eğitimim boyunca ve rotasyonlarım süresince tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Servislerimizde ekip arkadaşı olmaktan çok sanki ailedenmiş hissi uyandıran tüm hemşire arkadaşlarıma, personellerimize, kısacası Haydarpaşa Nöroloji ailemize,

Beni hiç yalnız bırakmayan ve eğitimimin her aşamasında beni destekleyen canım aileme, hayatıma girdiği günden bu yana iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan biricik eşim Dr. Serim PUL' a ve son olarak hayatta şu ana kadarki en doğruma, biricik kızım Zeynep Masal PUL' a varlıkları için teşekkür ederim.

Dr. Murat Fatih PUL

İstanbul -2019

İçindekiler

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIK	2
2.1.1. Serebrovasküler Hastalık Fizyopatolojisi	2
2.1.2. Serebrovasküler Hastalık Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Serebrovasküler Hastalık Sınıflandırılması	5
2.2. İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIK	7
2.2.1. İskemik Serebrovasküler Hastalık Tanımı	7
2.2.2. İskemik Serebrovasküler Hastalık Sınıflandırması	7
2.2.3. İskemik Serebrovasküler Hastalık Risk Faktörleri	9
2.2.4. İskemik Serebrovasküler Hastalık Tanı, Görüntüleme Ve Laboratuvar Tetkikleri.....	16
2.3. SERUM SİSTATİN C	20
2.3.1. Sistatin C ve ateroskleroz	22
3.GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. OLGULAR	24
3.1.1.Çalışma Grubunun Seçimi.....	24
3.1.2.Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:	24
3.1.3.Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri:	24
3.1.4. Sistatin C Ölçüm Metodu	25
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ:.....	25

4.BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
7.KAYNAKLAR.....	35
8.ÖZGEÇMİŞ.....	41
9.EKLER:	45



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACAS	: Aseptomatik Karotis Ateroskleroza
AF	: Atrial Fibrilasyon
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
AMPA	: Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazola-propionik asit
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
CADASIL	: Serebral Subkortikal İnfarktlar ve Lökensefalopati ile Birlikte Gösteren Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati
CRP	: C- Reaktif Protein
CYS-C	: Sistatin C
CAA	: Çeyrekler Arası Aralık
DALY	: Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı
DM	: Diyabetes Mellitus
dMRG	: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
GKS	: Glaskow Koma Ölçeği
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
kDA	: Kilodalton
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MCA	: Orta Serebral Arter
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NIHSS	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası/Skoru
PARP	: Poli(ADP-riboz) polimeraz
PT	: Protrombin Zamanı
SS	: Standart Sapma
SAK	: Subaraknoid Kanama
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TİA	: Geçici İskemik Atak
TOAST	: Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:Serebrovasküler hastalıkların (SVH) klinik sınıflaması

Tablo 2:Kardiyoembolik inme sebepleri ve risk düzeyleri

Tablo 3:İskemik serebrovasküler hastalık risk faktörleri

Tablo 4:Glaskow Koma Skalası

Tablo 5:Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)

Tablo 6:İskemik inmeden şüphelenilen hastadan önerilen tanısal laboratuvar testleri

Tablo 7:Sistatin C düzeyini etkileyen faktörler

Tablo 8:Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin ve kan değerlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılması(Kategorize edilmiş verilerle)

Tablo 9: Grupların yaş ortancaları ve karşılaştırılması

Tablo 10: Grupların komorbiditelere göre karşılaştırılması

Tablo 11: Grupların sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

Tablo 12: Gruplar arası laboratuvar değerleri ile karşılaştırılması

Tablo 13: Hasta grubunda demografik özelliklere, komorbiditelere ve kan değerlerine göre sistatin C düzeyi ile karşılaştırılması(Kategorize edilmiş verilerle)

Tablo 14: Kontrol grubunun demografik özelliklere, komorbiditelere ve kan değerlerine göre sistatin C düzeyi ile karşılaştırılması(Kategorize edilmiş verilerle)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:İnmenin patofizyolojisi.

Şekil 2:Aterosklerozda sistein proteaz(katepsin) rolü

Şekil 3: Böbrek yetmezliği, ateroskleroz, inflamasyon ve kardiyovasküler olaylar arasındaki muhtemel mekanizmalar.

Şekil 4:Sistatin C düzeyi hasta ve kontrol grubu ilişkisi



ÖZET

Amaç: Akut iskemik serebrovasküler hastalıklarda (SVH) erken dönemde etiyoloji ve prognoz açısından bir biyobelirteç olarak serum sistatin C (Cys-C) düzeyinin tespit edilmesi, bu sayede daha sonra yapılacak olan çalışmalarla olası yeni biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde katkı sağlamaktır. Serum Cys-C düzeyinin yapılan çalışmalarda Asya kıtası popülasyonunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ülkemizde serum Cys-C düzeyi ve inme arasındaki ilişki konusunda yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. Kendi ulusal verilerimizi oluşturmak amacıyla bu çalışmanın yapılması hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğine başvuran ve yeni tanı almış iskemik SVH olan 40 hastanın ve benzer yaş grubundaki 40 gönüllü bireyin kan örneklerinde Cys-C çalışıldı. Ayrıntılı nörolojik ve sistemik muayene yapıldı. Hastaların başvuru anındaki NIHSS (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası) skorları hesaplandı. Hastaların anamnez bilgileri incelenerek; özgeçmişinde hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, ritim bozukluğu olup olmadığı kaydedildi. Hastaneye ilk kabulünde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı, kan şekeri değerleri ve ritim bozukluğu açısından elektrokardiyografi (EKG) bilgileri kaydedildi ve kanda lipid değerleri (HDL, LDL, trigliserid ve total kolesterol), Cys-C, CRP, troponin, kreatinin düzeyleri incelendi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 23.0 ile (SPSS Inc: IBM, Armonk, NY) ile yapıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 40 hasta ve 40 gönüllü birey kendi içlerinde gruplandırıldı ve her iki gruba istatistik yöntemler uygulanarak veriler elde edildi. Serum Cys-C düzeyleri hasta grubunda $0,96 \pm 0,39$ mg/dL ve kontrol grubunda $0,91 \pm 0,32$ mg/dL olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,593$). Serum Cys-C düzeyleri ile hastaların etiyolojileri ve NIHSS skorları arasında bir korelasyon tespit edilemedi.

Sonuç : Elde edilen verilerle şimdilik , serum Cys-C'nin akut iskemik SVH değerlendirilmesi için beyne spesifik bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını, inme prognozu ve etiyolojisi ile bir ilişkisinin olmadığını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Serebrovasküler hastalık, sistatin C, biyobelirteç.

ABSTRACT

Objective: Our aim is to determine serum cystatin C (Cys-C) level as a biomarker in terms of etiology and prognosis in acute ischemic cerebrovascular diseases (CVD) in the early period, therefore to find out the possible new biomarkers in the subsequent studies and to determine new treatment targets. Serum Cys-C levels was found to be higher in the Asian continent population. In our country, there are no studies on the relationship between serum Cys-C levels and stroke. So, this study was planned to discover our own national data.

Materials and Methods: Cystatin-C were performed in the blood samples of 40 patients who were diagnosed with ischemic CVD and 40 volunteers in the same age group who were admitted to Neurology Clinic at Istanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital. Detailed neurological and systemic examination was performed. NIHSS (National Institutes Of Health Stroke Scale) scores were calculated. History of the patients was taken and the history of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and rhythm disorder were investigated. Systolic and diastolic blood pressure, blood glucose levels and rhythm disorder were recorded and the blood lipid levels (HDL, LDL, triglyceride and total cholesterol), Cys-C , CRP , troponin and creatinine were evaluated). Statistical analysis of the data was performed with Statistical Packages for Social Sciences(SPSS) 23.0 package (SPSS Inc: IBM, Armonk, NY). P value <0.05 was considered as significant.

Results: In this study, statistical methods were applied to two groups as patient group and control group. Serum Cys-C levels were 0.96 ± 0.39 mg / dL in the patient group and 0.91 ± 0.32 mg / dL in the control group and no significant difference was found between the two groups ($p = 0.593$). There was no correlation between serum Cys-C levels and the patients' etiologies and NIHSS scores.

Conclusion: We suggest that at least , for now, serum Cys-C shouldn't be used as a brain-specific biomarker for the evaluation of acute ischemic cerebrovascular diseases and it does not have a relationship with stroke prognosis and etiology.

Key words: Cerebrovascular disease, cystatin C, biomarker.

1.GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi; ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici iskemik ataklar, tanımlama dışı bırakılmıştır. Serebrovasküler hastalıklar (SVH) tüm dünyada koroner kalp hastalıkları ve kanser ile birlikte en sık ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilirken, özürlülük ve sakatlık nedeni olarak en üst sıralarda yer almaktadır. Özellikle akut dönemde mortalite riskinin yüksek olması, hayatta kalan hastaların önemli bir kısmında ise ağır fonksiyon kaybına neden olarak uzun süre yardım ve bakım gerektirmesi nedeniyle iyi tanınması gereken bir hastalıktır. İnme, lezyonun patolojisine göre iskemik ve hemorajik olarak iki alt gruba ayrılır. Tüm inmelerin %60-80'ini iskemik infarktlar, %10-15'ini intraserebral kanamalar ve %3-10'unu subaraknoid kanamalar oluşturmaktadır. Hastalığın oluşumunu kolaylaştıran, birbirinden bağımsız çok sayıda risk faktörü bilinmektedir. Hipertansiyon (HT), kalp hastalığı (KH), atriyal fibrilasyon (AF), diyabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi kesinleşmiş risk faktörlerindendir.

Akut SVH' da doğru tanı ve uygun tedavi hastaların mortalite ve morbiditesi ile direkt ilişkilidir. Serebrovasküler hastalıklarda zaman çok önemlidir, çünkü tedaviye başlangıç zamanı; tedavinin yöntemi ve tedaviye yanıtla direkt ilişkilidir. Bu nedenle SVH'da erken dönemde spesifik biyobelirteçlerle prognoz takibi çok önemlidir. Beyin infarktında biyobelirteçler rutin olarak ölçülmemektedir. Ancak akut SVH'da etiyolojiye veya prognoz yönelik serum biyobelirteçlerinin kullanımı tedavinin iyi yönetilebilmesi amacıyla çok önemlidir.

Serebral ve glomerüler küçük damar hastalıkları ortak patogeneze sahiptir; çünkü bu organlar anatomik ve hemodinamik benzerlikler yoluyla birbirlerine yakinen bağlıdırlar. Küçük damar hastalıkları sistemik bir bozukluk olduğu için bir organa ait küçük damar hakkındaki bilgiler diğer organdaki hasarlanma için bilgi verebilir. Sistatin C (Cys-C) böbrek fonksiyonları için spesifik ve sensitif bir biyobelirteçtir ve inflamasyon ile doğrudan ilişkilidir. Sistatin C 'nin, GFR hesaplanması, aterosklerotik ve abdominal aort anevrizmalarının saptanması, lenfoproliferatif hastalıkların tanısı ve takibi, bakteriyel menenjit tanısı, koroner kalp hastalıkları ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirilmesi, malignitelerde

prognoz değeriendirilmesi, solunum sistemi hastalıklarından amfizem ve astım takibi için önemli olduğu daha önceden yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Bu araştırmada düşük molekül ağırlıklı bir sistein proteaz inhibitörü olan serum Cys-C ile akut iskemik SVH arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIK

İnme dünyada üçüncü ölüm nedeni, özürlülük ve sakatlık için birinci neden olup, gelişmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında çok önemli yer tutan bir hastalık grubudur. Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) inmeyi ‘hızla gelişen serebral işlevlerin fokal bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölüm gelişmesi’ olarak tanımlamaktadır[1]. Bununla birlikte genellikle 5-15 dakika süren, bazen 24 saate kadar uzayabilen vasküler nedeni geçici fokal disfonksiyonla birlikte kalıcı nörolojik defisit bırakmaması geçici iskemik atak (TİA) olarak tanımlanmıştır[2].

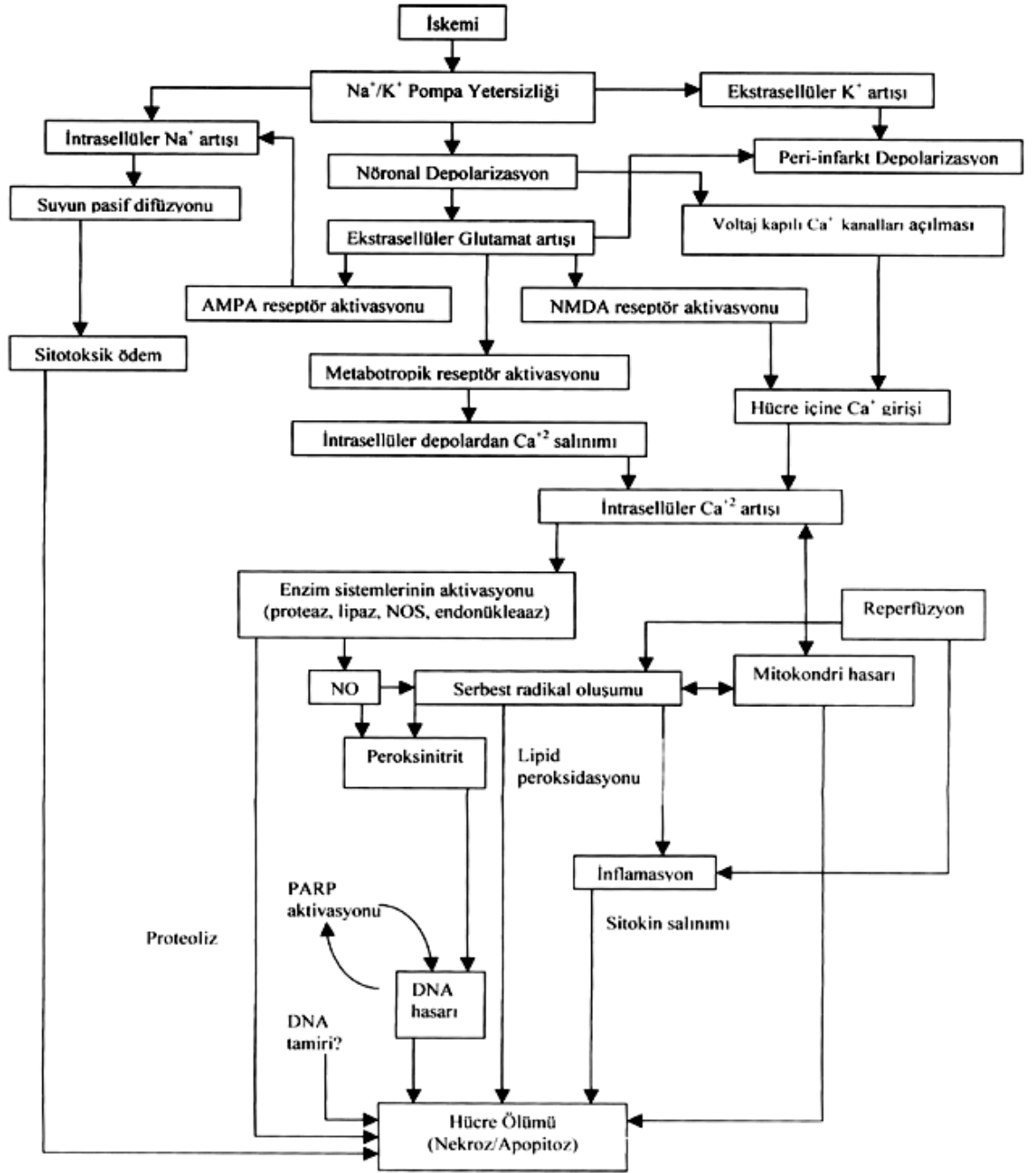
2.1.1. Serebrovasküler Hastalık Fizyopatolojisi

Dokulara oksijen ve besin transportu kan damarları aracılığıyla olur. Bu sistemin bozulması doku hasarına neden olur. Bu hasarın çok uzaması ise etkilenen dokunun iskemisine, sonucunda da dokunun ölmesine neden olur. Beyin dokusu da vücudun diğer kısımlarında olduğu gibi aynı şekilde etkilenir. Beyin, tüm vücut ağırlığının %2’sini oluşturmasına karşılık glukoz tüketiminin yaklaşık olarak %50’sine sahiptir; bu nedenle enerji yoksunluğuna duyarlılığı en yüksek olan organ olarak bilinmektedir. Beyin kan akımını sağlayan intrakranyal veya ekstrakranyal arterlerin tıkanması sonucunda beyin perfüzyonu bozulursa, nörolojik fonksiyon bozukluğu ile seyreden SVH tablosu ortaya çıkar[3].

Serebrovasküler hastalık durumunda , kan akımının bozulmasıyla beraber hücresel enerji kaybı ortaya çıkar. Bu süreç ilerledikçe programlı hücre ölümü

meydana gelebilir. İskemi, enerji için değerli olan potasyum ve adenozin trifosfat (ATP) kaybına da neden olur. Hücre ölümü hemen meydana gelmezse bile 5-10 dakika devam eden tıkanmanın geri dönüşümsüz beyin hasarına sebep olabildiği gözlenmiştir. Hücresel düzeyde meydana gelen enerji kaybı sonucunda membran iyon pompası fonksiyonunda bozulma meydana gelir. Bu iyon pompası bozulunca hücrede potasyum kaybı yaşanırken sodyum, kalsiyum ve klor artışı olur(Şekil 1).Bu değişiklik, hücre içine artan osmolarite nedeniyle su girişinin de artışına neden olur ve sonuç olarak da sitotoksik beyin ödemi meydana gelir. İskemik olay, beyinde glutamat gibi eksitator nörotransmitterlerde de artış meydana getirir ki; glutamat hücre içi kalsiyum ve sodyum artışına yol açar. Bu değişiklik de proteaz, lipaz ve nükleaz gibi yıkıcı enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak, söz konusu enzimler ve onların oluşturduğu serbest oksijen radikalleri gibi ürünler programlı hücre ölümünü hazırlarlar. İskemik hasar sonucunda apoptozisi indükleyen faktörlerin üretimi tetiklenir ve bu ürünler kaspaz adı verilen enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Bu enzimler, programlı hücre ölümünün tetiklenmesi ve artmasına sebep olur[4].

Şekil 1: İnme patofizyolojisi



2.1.2. Serebrovasküler Hastalık Epidemiyolojisi

Dünyada görülen tüm ölümlerin yaklaşık %11.8' i SVH' a bağlı görülebilmekte ve koroner arter hastalıklarından sonra ikinci sırada ölüm nedeni olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde inme yeti kayıplarının ikinci ve gelişmiş ülkelerde üçüncü sık nedenidir[5]. Epidemiyolojik çalışmalara göre inmenin insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000; 65-74 yaş arasında 5-9/1000 ve 75 yaşın üstünde 14-19/1000 olarak bulunmuştur[6]. İskemik inme 45 yaşın altında görüldüğünde genç iskemik inme olarak adlandırılır ve insidansı 3,4-11,4/100.000 arasında bulunmuştur. Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmakla birlikte 85 yaştan sonra bu oran tersine dönmektedir.

Ülkemizde de inme ikinci sırada gelen ölüm nedenidir ve sakatlık nedeniyle Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı (DALY) kayıplarında tüm hastalar arasında üçüncü sırayı almaktadır. Çalışmalarda ülkemizde inme insidansı 177/100.000 ve prevalansı 254 / 100.000 olarak bildirilmektedir. Her sene yaklaşık olarak 132.000 yeni inme vakası ve halen 191.000 kişi inme ve komplikasyonlarıyla yaşamaya devam etmektedir[7].

Tüm inme geçirmiş hastalarda yapılan çalışmalarda, inme riski kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Her yıl kadınlar erkeklerden 55.000'den daha çok inme geçirmektedir. Yaşa spesifik inme insidansı erkeklerde, genç ve orta yaştaki kadınlara göre daha yüksektir fakat ileri yaşlarda bu farklılık giderek azalmaktadır[8].

2.1.3. Serebrovasküler Hastalık Sınıflandırılması

Serebrovasküler hastalıklar terimi beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar. Serebrovasküler hastalıkların sınıflandırılması Tablo1'de görüldüğü gibidir.

Tablo 1: Serebrovasküler hastalıkların klinik sınıflaması

A-	Asemtomatik SVH
B-	Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH
1-	Geçici iskemik ataklar (TİA)
2-	İnme
a)	İskemik inme (serebral infarkt)
b)	Hemorajik inme (beyin kanaması, subaraknoid kanama)
C-	Vasküler demans
D-	Hipertansif ensefalopati

Asemtomatik SVH terimi vasküler hastalığa sekonder olarak gelişen serebral semptomları olmayan hastaları kapsamaktadır. Bu sınıfa örnek olarak çeşitli görüntüleme metotları ile saptanabilen asemtomatik beyin infarktları veya boyunda beyni sulayan arterlerin asemtomatik olarak daralma veya tıkanmaları verilebilir [9].

Geçici iskemik ataklar terimi iskemiye bağlı olduğu düşünülen, genellikle belli bir damar alanına lokalize edilebilen, görüntüleme yöntemleri ile iskeminin saptanmadığı, kısa (tanım gereği maksimum 24 saat), fokal serebral fonksiyon kaybı epizodlarını ifade eden bir klinik tablodur[9].

İnme nedeniyle komaya giren ve subaraknoid kanama geçiren hastalarda fonksiyon kaybı global olabilir. Bu hastalarda semptomlar 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonuçlanabilir. Tablonun ağırlığı; tam düzelme, kısmen düzelme, maluliyet ve ölüm olasılıklarını içerecek şekilde değişkenlik gösterir. Hafif iskemik inmeler ve TİA; etiyopatoloji, prognoz ve tedavi açılarından benzerlik gösterirler. Bu nedenle bu iki klinik tabloyu birbirinin devamı gibi ele almak daha doğrudur. Hem TİA, hem de inme tanımında anahtar özellik ani yerleşen nonvasküler alternatif bir patoloji ile açıklanamayan fokal nörolojik defisit bulgularının varlığıdır[9].

Vasküler demans; iskemik ya da hemorajik inme veya çok sayıda kortikal infarkt, lokalizasyonu stratejik olan az sayıda infarkt veya yaygın, birden fazla subkortikal tutulum gibi iskemik hipoksik beyin lezyonları sonucu gelişen, günlük yaşam aktivitelerini bozacak seviyede ağır kognitif tutulum ile karakterize bir durum olarak tanımlanır. [10]

Hipertansif ensefalopati sendromu, genellikle kan basıncı iyi kontrol edilemeyen kronik hipertansiyonlu hastalarda, kan basıncının ani yükselmesi ile birlikte baş ağrısı, bilinç, bozukluğu, epileptik nöbetler ve bazen geçici nörolojik defisitler ile karakterize bir tablodur [11].

2.2. İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIK

2.2.1. İskemik Serebrovasküler Hastalık Tanımı

İskemik inme; fokal serebral, spinal veya retinal infarkt sonucu gelişen nörolojik disfonksiyonu durumudur. İnme ve TİA'nın klinik tanısı için iyi bir anatomi bilgisi gereklidir. İnmenin vasküler bir nedenle oluştuğunu ve hangi damarların dahil olduğunu anlayabilmek için patolojinin beynin neresinde olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir[12].

Dünya genelinde tüm inmelerin yaklaşık olarak %87'si iskemik inme , %13'ü subaraknoid (SAK) ve intraserebral kanama nedeniyle meydana gelmektedir[8]. Ülkemizde Ege Üniversitesi tarafından yapılan bir çalışmada; tüm inmelerin %77'sinin iskemik nedeni olduğu saptanmış olup, bunun da %37'sinin ateroskleroza bağlı olduğu tespit edilmiştir. İskemik inmeler için ortalama yaş 63 ± 12 olarak bulunmuştur[13].

2.2.2. İskemik Serebrovasküler Hastalık Sınıflandırması

Serebral infarktlarda etiyolojiye göre sınıflandırma yapılması; akut iskemik hastalığın tedavisi, prognozu ve ayrıca ikincil koruması açısından da çok önemlidir. Nedene yönelik olarak en yaygın kullanılan sistem TOAST sınıflamasıdır. TOAST sınıflaması; Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) için geliştirilen ve etiyolojiyi esas alan bir iskemik inme alt tip kategorizasyon sistemidir.

TOAST sınıflaması 5 kategoriye sahiptir;

1. Büyük arter ateroskleroza (Tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu (Lakün)
4. Bilinen başka bir sebepten kaynaklanan inme
5. Sebebi bilinmeyen inme[14] .

Serebral infarkt hastalarının ortalama %20'sinden kardiyak emboli, %50'sinden büyük damar hastalığı ve %25'inden ise küçük damar hastalığı sorumludur. Hastaların %25-39'unda ise kesin bir etiyoloji bulunamamaktadır[12].

Büyük arter ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin %50'sini oluşturur. Bu hastalarda; boyun veya beyin damarlarının, olasılıkla ateroskleroza bağlı ciddi (>%50) darlığı veya tıkanmasına dair klinik veya görüntüleme bulguları vardır. Klinik bulgular arasında serebral kortikal işlev kaybı (afazi, motor bozukluk vs.), beyin sapı veya serebellar disfonksiyon bulunur. İntermittan kladikasyon, aynı vasküler alanda TİA, karotis üfürümü veya zayıf nabız hikayesi klinik tanıyı destekler. BT veya MRG' de 1,5 cm' in üzerindeki kortikal veya serebellar lezyonların ve beyin sapı veya subkortikal hemisferik infarktların varlığı, potansiyel olarak büyük arter aterosklerozuna bağlıdır. Uygun bir intrakranyal veya ekstrakranyal arterin, doppler görüntüleme veya anjiyografi ile kanıtlanmış %50'den fazla oranda darlığı gereklidir. Tanısal araştırmalar, potansiyel kardiyak emboli sebeplerini dışlamalıdır[14].

Kardiyak emboli: Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturur. Bu kategori, kalpte oluşan bir emboliye bağlı olduğu düşünülen arteriyel oklüzyon hastalarını içerir (Tablo 2).Olası bir kardiyak emboli tanısı için, en az bir tane kaynak tespit edilmiş olmalıdır. Klinik ve görüntüleme bulguları, büyük arter aterosklerozunda görülenlere benzerdir. Sistemik emboli veya birden fazla vasküler alanda geçirilmiş TİA veya inme bulgusu, kardiyomembolik inme tanısını destekler. Tromboz veya embolinin büyük arter aterosklerozuna bağlı potansiyel sebepleri dışlanmalıdır[14].

Tablo 2: Kardiyomembolik inme sebepleri ve risk düzeyleri

Yüksek risk	Orta risk
Atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombüs	Atriyal septal defekt
Sol atriyal miksoma	Atriyal flutter
Mitral darlık	Mitral annulus kalsifikasyonu
Protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
Endokardit	Biyoprotez kapak
Sol ventrikül trombüs	Kalsifiye aort stenozu
Sol ventrikül miksoma	Subaortik hipertrofik kardiyomiyopati
Dilate kardiyomiyopati	Akinetik- diskinetik ventrikül duvar segmenti
Yeni geçirilmiş miyokart enfarktüsü	Konjestif kalp hastalığı

Küçük arter oklüzyonu: Diğer sınıflandırmalarda laküner infarkt olarak tanımlanan hastaları içerir. Hastada klinik laküner sendromlardan birisi olmalıdır ve serebral kortikal disfonksiyon bulunmamalıdır. Diyabetes mellitus veya hipertansiyon hikayesi tanıyı destekler. Hastada ayrıca normal bir BT/MRG görüntülemesi veya çapı 1,5 cm'den küçük beyin sapı veya subkortikal hemisferik lezyon bulunmalıdır. Potansiyel bir kardiyak emboli kaynağı veya ekstrakraniyal büyük arterlerin değerlendirmesinde ipsilateral bir arterde %50'den fazla stenoz bulunmamalıdır[14].

Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan akut inme: Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha azını oluştururlar. Non-aterosklerotik vaskülopati, hiperkoagülabilité veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme sebeplerini içerir. Bu hastaların klinik ve BT/MRG değerlendirmesinde, boyut ve konumdan bağımsız akut iskemik inme bulguları olmalıdır. Kan testleri ve anjiyografi gibi tanısal testler, bu sebeplerden birini ortaya koymalıdır. Kardiyak emboli ve büyük arter ateroskleroza açısından diğer çalışmalar ile dışlanmalıdır[14].

Sebebi bilinmeyen inme: Bazı durumlarda, inmeye neden olan sebep bulunamaz. Bu tanım aynı zamanda birden fazla potansiyel sebebin bulunduğu ve hekimin tam olarak tanı koyamadığı durumları da içerir[6, 14, 15].

2.2.3. İskemik Serebrovasküler Hastalık Risk Faktörleri

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

Tablo 3: İskemik serebrovasküler hastalık risk faktörleri[15]

Değiştirilemeyen risk faktörleri	1. Yaş 2. Cinsiyet 3. Irk 4. Aile öyküsü
Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörleri	1. Hipertansiyon 2. Sigara 3. Diyabetes mellitus 4. Kardiyovasküler hastalıklar 5. Asemptomatik karotis stenozu 6. Atrial fibrilasyon 7. Orak hücreli anemi 8. Dislipidemi 9. Obezite, beslenme ve fiziksel inaktivite 10. Postmenapozal hormon tedavisi
Kesinleşmemiş değiştirilebilir risk faktörleri	1. Alkol kullanımı 2. Hiperhomosisteinemi 3. İlaç kullanımı ve bağımlılığı 4. Hiperkoagülabilite 5. İnflamasyon 6. Enfeksiyon 7. Migren 8. Yüksek Lipoprotein a 9. Uykuda solunum bozuklukları

I. Değiştirilemeyen risk faktörleri

a.Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. Elli beş yaşından sonraki her on yılda bu risk 2 katına çıkmaktadır[1].

b.Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre az bir farkla olsa da daha fazla görülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve ≥ 85 yaşındaki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski attırırken, ileri yaşta ise erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaşta ölümü neden olarak gösterilmektedir[13, 16].

c.Irk: Hastalık üzerine ırk ve etnik kökenlerin etkisini ayrı ayrı düşünmek zor olabilir. Toplum tabanlı ateroskleroz risk çalışmasında, zencilerde beyazlara göre inme

insidansı daha yüksek oranda saptanmıştır. Zencilerde hipertansiyon, obezite ve diyabetin daha yaygın oranda bulunması da kolaylaştırıcı faktörler arasındadır. Bazı Asya gruplarında da inme insidans hızı yüksek oranlara ulaşmaktadır. Özet olarak siyah ve sarı ırkta, beyaz ırka göre inme insidansı daha fazladır[17-20].

d.Ailede inme ya da geçici iskemik atak öyküsü /Genetik: Daha önce inme geçirmiş bir kişide tekrar inme geçirme riski, geçirmemiş kişiye göre daha fazladır. Geçici iskemik atak daha sonra oluşacak inmenin habercisi olup, bir ya da daha fazla sayıda TİA geçiren kişi, aynı yaş ve cinsiyetteki bir kişiye göre yaklaşık 10 kat artmış inme riski taşır. Bu nedenle TİA'ların tanınması ve tedavisi majör inme riskini azaltır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksektir[21].

II. Değiştirilebilir risk faktörleri

a. Kesinleşmiş faktörler

İnmedeki risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalıklardaki risk faktörleri birbirine benzerdir. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı bulunan bireylerde artmış inme riski bulunmaktadır. Bu durumların tedavisinin, inme riskini de azaltacağı unutulmamalıdır.

1.Hipertansiyon: Erişkinlerde hekim tarafından yapılan standart ölçüm ile sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması HT olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon en sık görülen kronik hastalıklardan olup; kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm ve yeti yitimi gibi durumlarla ilişkili olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturmaktadır. Bununla birlikte HT önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hipertansiyonu olanların %95'i primer (esansiyel) HT olup %5'inde parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi bir nedene bağlı sekonder HT mevcuttur. Her yıl HT komplikasyonları dünyada 9.4 milyon ölüme neden olmaktadır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51'inden HT sorumludur. Erişkinde HT prevalansı %35-46 arasında bildirilmektedir. Türkiye'de ise erişkinlerde popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda HT prevalansı %31.8 (kadınlarda%36.1, erkeklerde %27.5) olarak, 4

yıllık insidansı hızı ise %21.4 (>65 yaşta %43.3) olarak belirlenmiştir. Hipertansiyon prevalansının yüksekliğinin toplumlarda yaşlı nüfusun artışı, obezitenin artışı ve diyetle tuz alımının fazlalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hipertansiyon hem serebral infarkt hem de intrakranyal kanama için majör bir risk faktörüdür. Kan basıncı ve inme riski arasında sürekli, kademeli ve tutarlı bir ilişki vardır. Kan basıncı arttıkça, hipertansif aralıkta olmasa bile, inme riski de artar [22]. İskemik ve hemorajik inmeyi önlemenin en etkili stratejisi HT tedavisidir. Farmakolojik tedavinin; inme ve kan basıncı ile ilişkili diğer organ hasarları olan kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı ve böbrek yetersizliğini önlediği bilinmektedir[23]. Hipertansiyon tedavisinin asıl amacı, hedeflenen kan basıncına ulaşmak ve bunu sürdürmektir[24]. Tedavinin ilk ayı içinde hedef kan basıncına ulaşılamazsa, başlangıç ilaç dozu arttırılmalı ya da tedaviye başka bir ajan eklenmelidir[25].

2. Sigara: Hemen hemen tüm inme risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra riski yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur. Ayrıca hemorajik inme riskini de 2 -4 kat arttırdığı görülmüştür[26, 27].

3.Diyabetes Mellitus, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı: Diyabetes mellitus, inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda hem ateroskleroz duyarlılığı hem de hipertansiyon, obezite, anormal kan lipidleri gibi risk faktörleri de artmıştır[24]. Diyabetik hastalarda inme riski 2 kat artmış ve ölümlerin %20 nedeni inmedir. Prediyabetik hastalarda da inme riski artmış bulunmuştur[28].

4. Kardiyovasküler hastalıklar: Bu grupta dilate kardiyomiyopati, kalp damar hastalıkları(örneğin; mitral kapak prolapsusu, endokardit, prostetik kalp kapakları) ve konjenital defektler (örneğin ; patent foramen ovale, atriyal septal defekt, atriyal septal anevrizma) ve ritim bozuklukları yer almaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda genç popülasyonda kriptojenik inmelerin %40'ının kardiyak kaynaklı embolilerin oluşturduğu bildirilmiştir[29]. Semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar, serebrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur. Miyokard infarktüsü atriyal fibrilasyon gelişmesi açısından yüksek risk oluşturmakta ve kardiyojenik

emboli kaynağı olabilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile inme insidansı arasında ters bir ilişki vardır[30].

5. Aseptomatik karotis stenozu: Semptom oluşturmeyan %50'den fazla karotis darlığı sıklığı 65 yaş üzeri erkeklerde %7-10 iken kadınlarda %5-7'dir[6]. Yapılan çalışmalarda, %50-99 aseptomatik darlık bulunan hastalarda yıllık aynı taraflı inme geçirme riski %1-3.4 olarak saptanmıştır. Stenozu derecesi arttıkça inme riski de artar. Bu riski eşlik eden HT, DM veya koroner kalp hastalığı varlığı daha da arttırmaktadır[31]. Aseptomatik karotis ateroskleroz (ACAS) çalışması sonuçlarına göre; endarterektomi yapılanlarda, medikal tedavi almakta olanlara kıyasla 5 yıllık mutlak risk azalması %5.9 olarak tespit edilmiştir. Bundan dolayı, %60-99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olanlara, komplikasyon oranının %3'ün altında olduğu merkezlerde girişim önerilmektedir[30].

6. Atriyal fibrilasyon (AF) : Yalnızca AF' si olan hastalarda diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra inme riski 3- 4 kat artmaktadır[32]. Daha önce geçici iskemik atak ya da inme öyküsü bulunmayan hastalarda senede %2 ile %4 oranında iskemik inme oluşmaktadır[33]. Yaşla ve ilişkili vasküler hastalıklar birlikte ele alındığında AF hastalarında, inme riski 20 kat artmaktadır[34].

7. Orak hücreli anemi: Orak hücre anemisi olanların %24'ünün 45 yaşına kadar özellikle çocukluk/adölesan çağında en az bir inme atağı geçirdiği saptanmıştır. Homozigot hastalarda inme riski diğerlerine göre yüksek bulunmuştur. Tüm orak hücreli anemi hastalarında inme prevalansı %11'dir [35].

8. Dislipidemi: Yüksek LDL ve total kolesterol konsantrasyonları ateroskleroz ile ilişkilidir. Ancak henüz serebrovasküler hastalıklar ile total kolesterol seviyesi arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır. Koroner arter hastalıkları için hiperlipideminin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ancak hiperlipidemi ile inme arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır HDL seviyesinin artması ile hemorajik inme riski artarken iskemik inme riski azalmaktadır[24].

Son yıllarda yapılan meta- analiz çalışmaları iskemik inme riskinin serum kolesterol seviyesinin artışı ile ilişkili olduğu ve 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz

inhibitörlerinin (statin) LDL kolesterol düzeyini aşağı çekerek inme riskini azaltılabileceğini saptamışlardır. Statinler ile modifiye edilen lipid profillerinin LDL kolesterol düzeyini düşürerek kardiyovasküler riski azalttığı bildirilmiştir. Lipid seviyesini düşüren ajanlar aterosklerotik plak gelişimini engelleyerek yavaşlatmakta ve plak formasyonlarının gerilemesine neden olmaktadır. Dislipidemi tedavisinde kullanılan statin türevlerinin başlanma sınırı LDL >130 mg/dL olarak belirlenmiştir. Yapılan birçok çalışmada statinlerin inme riskini azalttığı vurgulanmıştır[36].

9. Obezite, beslenme ve fiziksel inaktivite : Kilo durumunun geleneksel sınıflaması vücut kitle indeksine (BMI) göre tanımlanmaktadır. [BMI=vücut ağırlığı (kg)/boy (m)] BMI'si 25-29.9 kg/m²'nin üstünde ise şişman, BMI≥30 kg/m²'nin üstünde olanlar ise obez olarak sınıflandırılır. Obez hastalarda yapılan çalışmalarda inme sıklığının arttığı saptanmıştır. Yapılan prospektif çalışmalarda meyve ve sebzeden zengin beslenmenin azalmış inme riski ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Yüksek sodyum alımı artmış, inme riski ile potasyum alımı ise azalmış, inme riski ile ilişkilendirilmiştir[37]. Her gün yapılan ve en az 30 dakika süren düzenli fiziksel aktivite ile kardiyovasküler olay riski belirgin derecede azalmaktadır. Ayrıca buna ek olarak yapılan diyet alışkanlıklarında değişiklik, kilo verme ve sigarayı bırakma inme riskini daha da azaltır[38, 39].

10- Postmenapozal hormon tedavisi: Gözlemsel çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde postmenapozal hormon tedavisinin yararlı olabileceği ileri sürülse de, inme öyküsü olan hastalarda yapılan randomize çalışmalarda herhangi bir yarar gösterilememiş ve hormon kullanan kadınlarda inme riskinin arttığı saptanmıştır[40].

b. Kesinleşmemiş faktörler veya potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri

1. Alkol kullanımı: Alkol insanda birçok hastalığa neden olabildiği gibi inme de bunlar arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Az ya da orta derecede alkol tüketimi iskemik inmeden koruyucu olurken, fazla tüketimde bu risk artmaktadır. Yine yüksek oranda alkol kullanımı hemorajik inme sıklığını da arttırmakta olduğu çalışmalarda bildirilmiştir[41, 42].

2. Hiperhomosisteinemi: Hiperhomosisteineminin aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar için modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler etkisinden çok inme riski üzerine etkisinin daha güçlü olduğu bilinmektedir[43].

3. İlaç kullanımı ve bağımlılığı : Madde kullanımına bağlı olarak farklı tipte inme görülebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda inme riskinin 7 kata yakın arttığı bildirilmektedir. Amfetamin ve psikostimülan ilaçlar vaskülite yol açarak inmeye neden olmaktadır. Kokain daha çok hemorajik inmeye neden olsa da iskemik inmeye de yol açarak kognitif bozulma ve beyin atrofisine neden olabilmektedir[44].

4. Hiperkoagülabite : Kalıtsal trombofililer (protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, faktör V leiden, protrombin G20210A mutasyonu ve metilentetrahidrofolat redüktaz [MTHFR] C677T mutasyonu) nadiren erişkin inme için birincil mekanizmadır ancak pediatrik inmede büyük rol oynar. Faktör V leiden mutasyonu en yaygın kalıtsal pıhtılaşma bozukluğudur[45].

5. İnflamasyon: Yapılmış çalışmalarda intraselüler adezyon moleküllerinin aterosklerotik bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi, aynı zamanda değerlendirilen endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir [46].

6.Enfeksiyon: Akut ve kronik enfeksiyonlar inme için bir risk faktörü oluşturmaktadır ve özellikle iskemiden önceki üç günlük sürede ortaya çıkan enfeksiyonlar en yüksek riski teşkil etmektedir. Yapılan çalışmalarda enfeksiyonun, ateroskleroza hızlandığını veya uygun bir çevre hazırladığını destekler nitelikte yüksek CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur[47].Akut solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarının iskemik inme riskini bağımsız olarak arttırdıkları bildirilmektedir. Birçok bakteriyel patojen koroner ve karotis arterlerde gözlenmiştir. Chlamydia pneumoniae, Sitomegalovirus, Helicobacter pylori, Haemophilus influenza, Mycoplasma pneumoniae, Epstein Barr virus ve Herpes simplex virus tip I ve II aterosklerotik plak progresyonu ile şimdiye kadar ilişkisi

gösterilmiş olan mikroorganizmalardır. Bu bulgulara rağmen antibiyotik tedavinin iskemik inme riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır[48].

7. Migren : Daha önceden yapılan çalışmalarda, CADASIL (Serebral subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birliktelik gösteren serebral otozomal dominant arteriyopati) ve AFAS (Antifosfolipid antikor sendromu) gibi hastalıklara eşlik eden migren ile inme arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Ancak migrenin tek başına bulunmasının da inme için risk faktörü olup olmadığı tartışılmıştır. Özellikle auralı migren hastası olan kadınlarda inme riskinin arttığı ve bu kadınların oral kontraseptif ve sigara kullanımları ile inmenin 9 kat arttığı ifade edilmiştir. Migrenin inmeye olan etkisi, posterior serebral kan akımında azalmaya neden olmasıyla ilişkilendirilmiştir [49].

8. Yüksek Lipoprotein-a: Yüksek lipoprotein a, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş ve özellikle genç inme hastaları için çok anlamlı bulunmuştur[50].

9. Uykuda solunum bozuklukları: Obstruktif uyku apnesi(OSAS) inmeye bağlı ölümlerde bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Geçici iskemik atak ve inmeli hastalarda OSAS oldukça yaygındır. OSAS 'lı inmeli hastalarda, sürekli pozitif hava yolu basıncı ile tedavi, sonraki kardiyovasküler olayları önleyebilir ve nörolojik sonuçları iyileştirebildiği bildirilmiştir[51].

2.2.4. İskemik Serebrovasküler Hastalık Tanı, Görüntüleme Ve Laboratuvar Tetkikleri

İnme hastasının ilk klinik değerlendirmesi, inme tipinin ve hastanın klinik durumunun belirlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır. İnmenin şiddetinin ve beyin hasarının derecesinin Glaskow koma ölçeği (GKS) (Tablo 4) ve NIHSS inme ölçeği (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası) (Tablo 5) kullanılarak değersel olarak belirlenmesi hem tedavi hem de hastanın prognozu önemli ipuçları verir. İnme için tedavi edici madde ve yöntemlerle yapılan klinik araştırmaların çoğunda bu skalalar kullanılır ve tedavi endikasyonları özellikle trombolitik tedavinin başlatılıp başlatılmayacağına kararı kısmen bu ölçeklere dayandırılır. Dolayısıyla bu ölçeklerin

kullanılması inme hastalarının ilk değeriendirilmesinde gittikçe daha da önem kazanmaktadır.

Tablo 4: *Glaskow Koma Ölçeği*[52]

<u>Göz Açma</u>	
Kendiliğinden açar	4 puan
Sesli uyararla açar	3 puan
Ağrılı uyararla açar	2 puan
Yanıt yok	1 puan
<u>Motor yanıt</u>	
Emirlere uyar	6 puan
Ağrıyı lokalize eder	5 puan
Ağrıdan kaçır	4 puan
Ağrıya fleksör yanıt	3 puan
Ağrıya ekstensör yanıt	2 puan
Yanıt yok	1 puan
<u>Sözel yanıt</u>	
Anlamli yanıt verir	5 puan
Ağrılı uyararla anlamli yanıt	4 puan
Anlamsız yanıt	3 puan
Anlaşılmayan kelimeler çıkarma	2 puan
Yanıt yok	1 puan

Tablo 5: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)

1. Bilinç düzeyi 0=Uyanık, tepkiler canlı 1=Uykulu, küçük uyarılarla uyandırılabilir 2=Tamamen tepkisiz, sadece refleks ve otonom fonksiyonlar vardır.	8.En iyi motor kol (Kol 90 derece tutulur) 0=Kol 90 derecede 10 saniye tutulur 1=10 saniyeden daha az tutulur 2=Kolu 90 dereceye getiremez 3=Kol düşüyor, yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji
2. Bilinç düzeyi sorgusu (Ay? Hastanın yaşı?) 0=Her ikiside doğru 1=Biri doğru 2= İkiside yanlış yada yanıt veremiyor	9.En iyi motor bacak (Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur) 0=Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur 1=Bacak 5 saniyeden daha az tutulur 2=Bacak yer çekimini yenmekte zorlanır. 30 dereceye getirilemez 3=Yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji
3. Bilinç düzeyi komutları (Gözlerini aç/kapa, elini kapa) 0=Her ikiside doğru 1=Biri doğru 2=İkiside yanlış yada yanıt veremiyor	10.Ekstremite ataksisi (Parmak-burun, topuk-incik testi) 0=Yok 1=Bir ekstremitede var 2=İki ekstremitede var
4. En iyi dil (Resim-cisim adlandırır) 0= Normal 1= Hafif adlandırma hataları ve anlatımda bozukluk vardır 2= Sessiz veya global afazik	11.Fasiyal parazi 0=Normal 1=Minimal 2=Parsiyel 4=Tam
7.Dizartri 0=Normal 1= kelimeleri hafif karıştırır, anlaşılabilir 2=Anlaşılmaz konuşma	12.Duyusal (Yüz, kol, bacak, gövde, iğne ucuyla iki taraflı test edilir) 0=Duyu kaybı yok 1=Orta derecede duyu kaybı 2=Ciddi veya tam duyu kaybı
6.Bakış (Sadece horizontal göz hareketleri) 0=Normal 1=Parsiyel bakış paralizisi 2=Zorlu deviyasyon, total bakış paralizisi	13.İhmal 0=Yok 1=Görsel, işitsel, dokusal söndürme fenomeni 2=Şiddetli veya total duyu kaybı, dokunulduğunun farkında değil
5.Görme alanı (Her iki alanda test edilir) 0=Normal 1=Asimetri 2=Tam hemianopsi 4=Kortikal körlük	

İnme tanısının doğrulanması, ağırlıklı olarak görüntülemeye bağlıdır. Bilgisayarlı tomografi; beyin tümörü ve subdural hematoma gibi inme ile karışabilecek durumların dışlanması ve beyin iskemisinin hemorajiden ayırt edilmesini sağlar. Bilgisayarlı tomografi veya MRG ile yapılan beyin görüntülemesi, infarkt veya

hemoraji alanlarını tespit edebilir. Vasküler hasar bölgelerini besleyen damarlara odaklanarak yapılan servikal ve intrakranyal arter ve venlerin görüntülenmesi, oklüzyon, malformasyon ve anevrizmaları tespit edebilir. Vasküler görüntüleme USG, BT, MRG veya kateter anjiyografi ile yapılabilir.

Hastaların uygun tedavisinin belirlenmesi için temel hematolojik ve serum biyokimya testlerinin yapılması gereklidir (Tablo 6). Tam kan sayımı ile serebral doku hipoksisine katkıda bulunabilen bir anemi, polisitemi, orak hücre anemisi veya tüketim koagülopatisi gibi bir kan hastalığının olup olmadığı belirlenebilir. Bu nedenle periferik kan yayması incelenmelidir. Hiperkoagülabilitate veya trombotik trombositopenik purpura veya iskemik ve hemorajik inmelere yol açabilen idiyoPATİK trombotik purpuranın belirlenmesi için trombosit sayımı gereklidir [45]. Endokardit gibi enfeksiyöz etiyolojilerin veya pnomoni gibi ikincil enfeksiyonların tanımlanmasına yardımcı olması ve lösemi gibi hematolojik kanserlerle ilişkili inmenin ekarte edilmesi için beyaz küre sayımı da önemlidir. Yüksekliğinde kanama kaynağını dışlamak ve antikoagülasyon veya trombolitik tedavi protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanının ölçülmesi gereklidir. Kan yoğunluğunu artırabilen antikardiyolipin antikoru, protein C, protein S ve fibrinojeni de içererek şekilde yapılan daha detaylı koagülasyon incelemeleri ile özellikle genç inme hastalarında hiperkoagülabilitate araştırılmalıdır[29]. Özellikle hiperglisemi ve hipoglisemi başta olmak üzere inmenin şiddetine katkıda bulunan metabolik bozuklukların tanımlanması için biyokimyasal kan analizleri yapılmalıdır. Fokal nörolojik bozukluklar gösteren diyabetiklerde kapiller kan şekeri ölçümü yapılması uygun olacaktır. Çünkü hem hipoglisemi hem de nonketotik hiperosmolar durum fokal nörolojik bozukluklarla kendini gösterebilir. Bu bozukluklar glikozun ayarlanmasıyla geri döner. Hiperglisemi iskemik inmenin sonlanımını olumsuz yönde etkileyebilir[24]. Hiponatremi serebral ödemi artırarak iskemik inme sürecini kötü yönde etkileyebilir. Kalsiyum ve potasyum anormallikleri iskemik beyin bölgelerinde yetersiz beslenmeye neden olan kalp ritim bozukluklarına katkıda bulunabilir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları ve böbrek anormallikleri inmeli bir hastada bilinç düzeyini değiştirerek daha ileri komplikasyonlara yol açabilir. Yüksek kreatinin fosfokinaz düzeyi, eş zamanlı olarak miyokard enfarktüsünü tetikleyebilir. Fakat uzun süre hareketsiz yatan hastalarda da serum kreatinin fosfokinaz yükselebilir veya doğrudan iskemiye bağlı olarak artabilir.

İnmeye neden olabilen veya inmeden kaynaklanan ve yaşamı tehdit edebilen kalp ritim bozukluklarının tanımlanması için EKG önemlidir. Atriyal fibrilasyon serebral iskeminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle inmeli hastaların yatırılarak, monitörize edilmesi gereklidir[32].

Tablo 6: İskemik inmeden şüphelenilen hastadan önerilen tanısal laboratuvar testleri

Tam kan sayımı
Sedimantasyon, CRP
Kan glukoz düzeyi
Serum elektrolitleri
Serum kreatinin düzeyi
Protrombin, Parsiyel tromboplastin zamanı
Elektrokardiyografi
Akciğer grafisi
İdrar tetkiki
BBT veya MRG
Vertebral-Karotis Doppler USG
Holter monitorizasyon
Transtoraksik veya Özefageal EKO
BT Anjiyografi veya MR Anjiyografi
Lomber Ponksiyon

2.3. SERUM SİSTATİN C

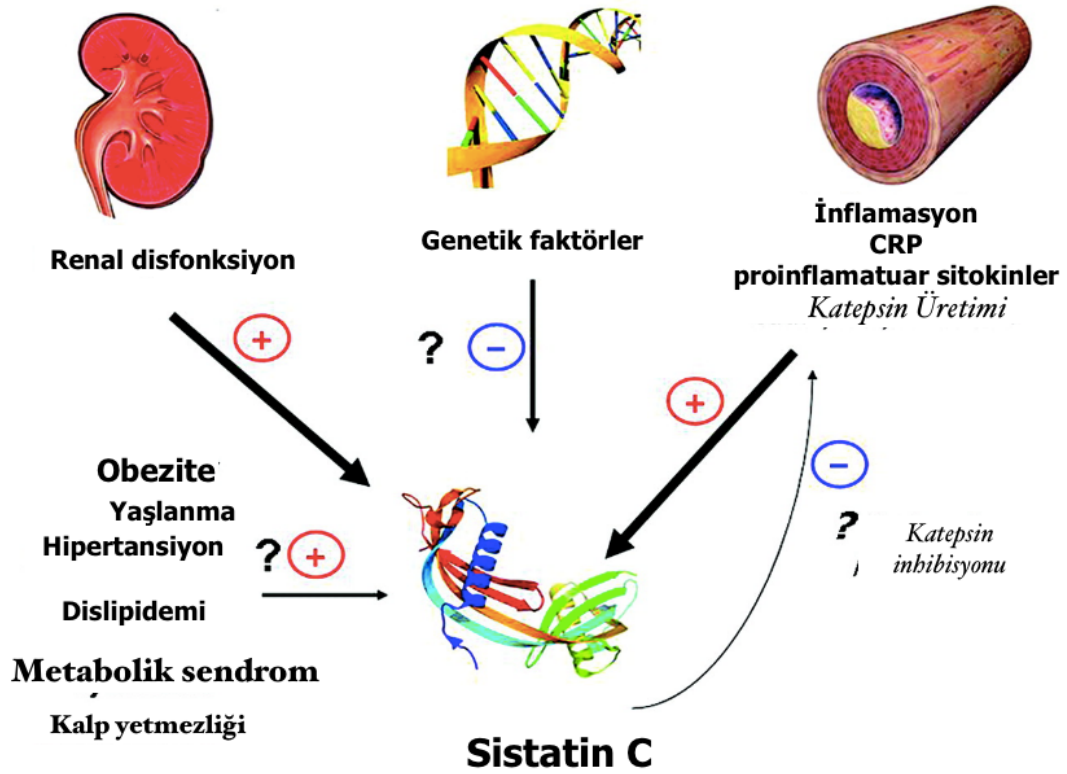
Sistatin C insan vücudundaki tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen sistein proteaz ailesinin bir üyesi 122 amino asitlik 13 kDa ağırlığında bir proteindir. Sistatin-C, glomerül tarafından serbestçe filtre edilerek yüksek oranda absorbe edildiğinden ve proksimal tübül tarafından metabolize edildiğinden; kreatinin gibi geleneksel böbrek biyobelirteçlerinden daha hassas bir böbrek fonksiyon göstergesi olarak kullanılmıştır[53]. Bunun yanında yüksek serum Cys-C konsantrasyonunun kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı dahil olmak üzere kardiyovasküler olaylarla

yakından ilişkili olduğu ve kardiyovasküler olayların güçlü bir öngörücüsü olarak kabul edilmektedir[54]. Çeşitli beyin hücrelerinde Cys-C 'nin bol miktarda ekspresyonu ve ateroskleroza sekonder beyin damar hastalıkları nedeniyle bu proteinin merkezi sinir sistemindeki rolüne daha fazla dikkat çekmektedir[49, 55].Yapılan çalışmalarda Cys-C düzeyinin Tablo 7’de listelendiği üzere çok çeşitli faktörlerle değiştiği gösterilmiştir.

Tablo 7: Sistatin C düzeyini etkileyen faktörler[56]

Arttıran nedenler	Azaltan nedenler
1. İleri yaş 2. Erkek cinsiyet 3. Vücut kitle endeksi yüksekliği 4. Sigara kullanımı 5. İnflamasyon(CRP artışı) 6. Hipertiroidizm	1. Kadın cinsiyet 2. Vücut kitle endeksi düşüklüğü 3. İmmüsupresif tedaviler 4. Hipotiroidizm

Şekil 2:Böbrek yetmezliği, ateroskleroz, inflamasyon ve kardiyovasküler olaylar arasındaki muhtemel mekanizmalar[57]



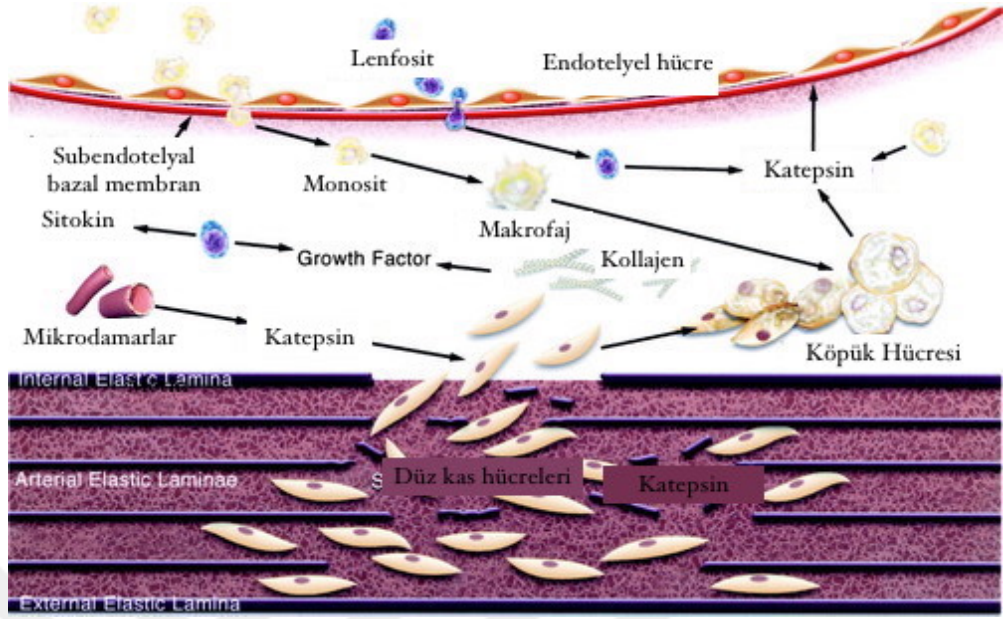
2.3.1. Sistatin C ve Ateroskleroz

Elastin ve kollajen , damar duvarını oluşturan ekstraselüler matriks yapısında büyük oranda bulunmaktadır. Bu moleküllerin en önemli görevi endotel hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin tutunabileceği bir yapıtaş olmalarıdır. Bununla beraber damarın esnekliği dayanıklılığı ve bütünlüğünü sağlarlar. Dolaşımdan lipoproteinlere bağlanarak uzaklaştırılır, damar duvarı hücrelerine yaşamsal sinyalleri iletirler, büyüme faktörleri için kaynak teşkil ederler[58].

Ateroskleroz, şiddetli ekstraselüler matriks yıkımı ile başlayarak, vasküler duvar yeniden şekillenmesi ile devam eden, arteriyel vasküler yatağı tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Vasküler duvarın yeniden şekillenmesi dış yöne olduğunda anevrizmal damar hastalıkları; iç yöne olduğunda ise tıkalıcı damar hastalıkları oluşmaktadır. Miyokard infarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar aterosklerotik plağın yeniden yapılanması ve rüptürü neticesinde oluşur.

Aterosklerotik sürecin gelişim aşamasında başlıca üç ana evre vardır: Başlangıç, ilerleme, komplikasyon. Tüm bu evrelerde; mononükleer lökositlerin bazal membrandan geçerek, vasküler lümeninden subendotelyuma başlangıç translokasyonu; düz kas hücrelerinin elastik laminalar arasından geçerek medyadan intimaya progresif geçişindeki süreçte proteolizis önemli bir faktördür. Birçok çalışmada aterosklerotik lezyon içerisinde artan kollajenaz, elastaz ve jelatinaz aktivitesi gösterilmiştir. Proteolitik enzimler içerisinde matriks metalloproteinazları (MMP) ve serin proteazlarını bu süreçten sorumlu tutan çalışmalarla birlikte , son yıllarda lizozomal sistein proteazların (özellikle katepsin K ve S'nin) başlıca rol oynadıklarını bildiren çalışmalar yapılmıştır[59].

Şekil 3:Aterosklerozda sistein proteaz(katepsin) rolü



Katepsinler hücre lizozomları ve endozomlarında fonksiyonları olan lizozomal sistein proteazları olarak adlandırılan bir proteaz ailesine mensup enzimlerdir.(Şekil 3)[60]. Katepsin B gibi sistein proteazlarının en önemli inhibitörlerinden biri olan Cys-C, hücre ölümü ve sağ kalımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve birçok hastalıkla yüksek oranda ilişkilidir[61]. Sistatin C'nin, GFR hesaplanması, aterosklerotik ve abdominal aort anevrizmalarının saptanması, lenfoproliferatif hastalıkların tanı ve takibi, bakteriyel menenjit tanısı, koroner kalp hastalıklarında ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirilmesi, tiroit hastalıklarında takibinde, malignitelerde prognoz değerlendirilmesi, solunum sistemi hastalıkları amfizem, astım takibi için önemli olduğu daha önceden yapılan çalışmalarda gözlenmiştir[54, 61-64].

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. OLGULAR

3.1.1.Çalışma Grubunun Seçimi

Araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan , Nisan 2018- Kasım 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğine başvuran 80 kişiden (40 hasta ,40 gönüllü) onam formu alınarak kan örneklerinden Cys-C çalışıldı. On sekiz yaş üzerindeki akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısı almış hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından benzer gönüllü katılımcıların serum Cys-C açısından karşılaştırılması ve bunun etiyoloji ve prognoz açısından klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlandı.

3.1.2.Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- Gönüllü onam formunu doldurmak
- Semptom başlangıcını takiben ilk üç gün içerisinde başvurmuş olmak ,
- Akut serebrovasküler hastalık tanısı olması,
- On sekiz yaş üzerinde olmak,
- Akut/kronik böbrek yetersizliği tanısı olmaması,
- Tiroid hastalığı tanısının olmaması,
- Malignite tanısı olmaması.

3.1.3.Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- Gönüllü onam formunu doldurmayı kabul etmemek,
- Akut ve/ya kronik böbrek yetersizliği tanısı olması,
- Malignite tanısı olması,
- Tiroid hastalığının (hiper/ hipo) olması,
- Kollajen doku hastalıkları tanısı olması,
- On sekiz yaş altında olmak,
- Akut serebrovasküler hastalık tanısı olmaması.

Hastaların anamnez bilgileri incelenerek, özgeçmişinde hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, koroner kalp hastalığı, ritim bozukluğu, malignite, böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı olup olmadığı kaydedildi. Serum Cys-C değerini etkileyebilecek kalp ve böbrek hastalığı, malignite, kollajen doku hastalığı , tiroid bozuklukları olanlar araştırmaya dahil edilmedi. Başvuru anındaki sistemik ve nörolojik muayene bilgileri değerlendirildi. Hastaneye ilk kabulünde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı, kan şekeri değerleri ve ritim bozukluğu açısından elektrokardiyografi (EKG) bilgileri kaydedildi. Tam kan sayımı, CRP (0-0.5 mg/dL), kreatinin(0.57-1.11 mg/dL), troponin (0.039 ng/mL), kan lipid değerleri (HDL(erkekler için 40-50 mg/dL, kadınlar için 50-59 mg /dL), LDL(>130mg/dl), serum glukoz (>126 mg/dl), serum Cys-C (0.57–0.96 mg/l) için kan örnekleri alındı.

3.1.4. Sistatin C Ölçüm Metodu

Sistatin C ölçümü için alınan 3 ml kan numunelerinden santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri -80°C' de saklandı ve daha sonrasında serum Cys-C seviyeleri, BN2 nefelometri cihazı (Siemens Healthcare Diagnostics, UK) kullanılarak talimatlarına göre nefelometri ile değerlendirildi.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ:

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda T Testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman korelasyon testinden faydalanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 40 akut iskemik SVH tanısı almış hasta ve 40 gönüllü katılımcı olmak üzere toplam 80 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılanların klinik ve demografik özellikleri Tablo 8’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Tüm katılımcıların yaş ortalaması $58,5 \pm 13,76$ idi (Tablo 9). Hasta grubunun ortalama yaşı 62,5 (56-72.5); kontrol grubunun ortalama yaşı ise 52 (43-66.5) idi. Katılımcılar ayrıca 65 yaş üstü ve altı şeklinde sınıflandırıldı; 52’si (%65) 65 yaş altı, 28’i ise (%35) 65 yaş ve üzeriydi. Hasta grubunun yaş ortancası kontrol grubununkiyle kıyaslandığında anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,002$). Tüm katılımcıların 43’ü erkek (%53,8) ve 37’si kadındı (% 46,2). Hasta grubunun 23’ü erkek (% 57,5), 17’si (% 42,5) kadındı. Kontrol grubunun ise 20’si erkek (%50), 20’si kadındı (% 50).

Tablo 8: Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin ve kan değerlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılması (Kategorize edilmiş verilerle)

		Hasta		Kontrol	
		%	n	%	n
Yaş	65 yaş altı	57.5%	23	72.5%	29
	65 yaş ve üzeri	42.5%	17	27.5%	11
Cinsiyet	Erkek	57.5%	23	50.0%	20
	Kadın	42.5%	17	50.0%	20
Hipertansiyon	Yok	12.5%	5	87.5%	35
	Var	87.5%	35	12.5%	5
Diyabet	Yok	47.5%	19	77.5%	31
	Var	52.5%	21	22.5%	9
Hiperlipidemi	Yok	62.5%	25	85.0%	34
	Var	37.5%	15	15.0%	6
CRP	Negatif	80.0%	32	77.5%	31
	Pozitif	20.0%	8	22.5%	9
Sigara	Yok	47.5%	19	87.5%	35
	Var	52.5%	21	12.5%	5
HDL	Düşük	72.5%	29	67.5%	27
	Yüksek	27.5%	11	32.5%	13
LDL	Normal	55.0%	22	82.5%	33
	Yüksek	45.0%	18	17.5%	7
Cys-C	Normal	52.5%	21	57.5%	23
	Yüksek	47.5%	19	42.5%	17

Troponin	Normal	77.5%	31	100%	40
	Yüksek	22.5%	9	0%	0

Tablo 9: Grupların yaş ortancaları ve karşılaştırılması

	Total (n=80) Ortalama±SS	Hasta (n=40) Ortanca (CAA: 25-75)	Kontrol (n=40) Ortanca (CAA: 25-75)	p değeri
Yaş	58,5±13,76	62.5 (56-72.5)	52 (43-66.5)	0,002

Çalışmamızda tüm katılımcıların 40'ında (% 50) hipertansiyon, 30'unda (% 37,5) diyabet, 21'inde (%26,2) hiperlipidemi vardı. Hastaların 35'inde (% 87,5) ve kontrol grubunun 5'inde (% 12,5) hipertansiyon mevcuttu. Hastaların 21'inde (%52,5) ve kontrol grubunun 9'unda (%22,5) diyabet öyküsü vardı. Hastaların 15'inde (%37,5) ve kontrol grubunun 6'sında (% 15) hiperlipidemi mevcuttu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi anlamlı olarak daha sık saptandı ($p<0,001$, $p=0,006$, $p=0,022$) (Tablo 10).

Tablo 10: Grupların komorbiditelere göre karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		P değeri
		%	n	%	n	
Hipertansiyon	Yok	12.5%	5	87.5%	35	<0,001
	Var	87.5%	35	12.5%	5	
Diyabet	Yok	47.5%	19	77.5%	31	0,006
	Var	52.5%	21	22.5%	9	
Hiperlipidemi	Yok	62.5%	25	85.0%	34	0,022
	Var	37.5%	15	15.0%	6	

Tüm katılımcılar arasında toplam 26 kişi (% 32,5) sigara kullanmaktaydı. Hasta grubunda sigara kullananların sayısı 21 (% 52.5) iken, kontrol grubunda sigara kullananların sayısı 5 (% 12,5) idi. Hastalarda kontrol grubuna göre sigara kullanım oranı daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11: Grupların sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		P değeri
		%	n	%	n	
Sigara	Yok	47.5%	19	87.5%	35	<0,001
	Var	52.5%	21	12.5%	5	

Serum Cys-C düzeyleri hasta grubunda $0,96 \pm 0,39$ mg/dL ve kontrol grubunda $0,91 \pm 0,32$ mg/dL olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,593$) (Şekil 4). Serum kreatinin düzeyleri de Cys-C düzeylerine benzer şekilde hasta grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

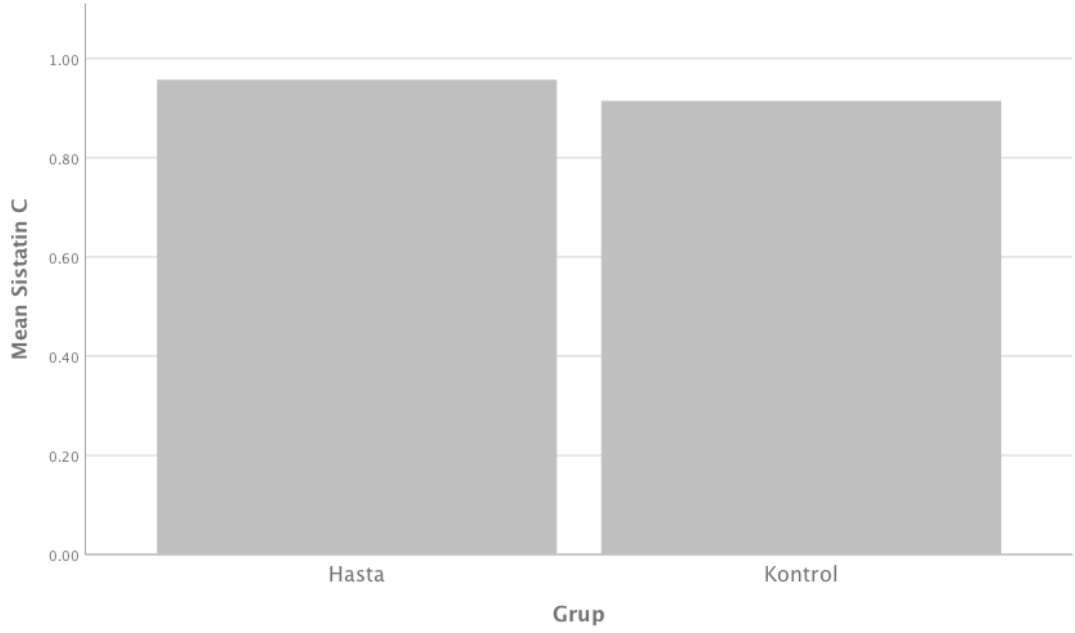
HDL ve CRP düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Cys-C ve CRP arasında ters bir ilişki saptanmış olup serum Cys-C düzeyi arttıkça CRP değerinin azaldığı görüldü ($p=0,024$).

Hasta grubunda serum glukoz ,troponin ve LDL düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı ($p=0,027$, $p<0,001$, $p=0,017$) (Tablo 12).

Tablo 12: Grupların laboratuvar değerleri ile karşılaştırılması

	Hasta (n=40) Ortanca (ÇAA: 25-75)	Kontrol (n=40) Ortanca (ÇAA: 25-75)	p değeri
Serum kreatinin (mg/dL)	0.86 (0.72-0.92)	0.77 (0.68-0.86)	0,137
Serum glukoz (mg/dL)	115 (96.5-195.5)	102.5 (95-112.5)	0,027
CRP (mg/dL)	0.3 (0.2-0.5)	0.2 (0.2-0.46)	0,110
Troponin (ng/mL)	0.005 (0.002-0.025)	0.001 (0.001-0.002)	<0,001
HDL (mg/dL)	39 (36-43)	38 (32.5-46.5)	0,342
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	p değeri
Sistatin C(mg/L)	0.96 ± 0.39	0.91 ± 0.32	0,593
LDL(mg/dL)	127.35 ± 30.89	111.5 ± 26.94	0,017

Şekil 4: *Sistatin C düzeyi hasta ve kontrol grubu ilişkisi*



Hastaların NIHSS değerlerinin ortancası 5 (4-7) iken minimum değer 1, maksimum değer 15 olarak bulunmuştur. NIHSS değerleri kardiyembolik kökenlilerde büyük arter aterosklerozu grubuna oranla daha yüksek saptandı ($p=0,013$). İnme hastalarında NIHSS değerleriyle serum Cys-C düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,576$).

Çalışmaya katılan hastaların inme etiyolojilerinin 30' u (%75) büyük arter aterosklerozuna sekonder, 10'u (%25) kardiyak nedenlere sekonderdi. Çalışmamızda büyük arter aterosklerozu nedenli inmeli hasta grubunda bakılan serum Cys-C düzeyi ($0,96\pm0,41$ mg/L), kardiyembolizme sekonder gelişen inmeli hasta grubuna ($0,94\pm0,33$ mg/L) göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,932$). Hasta grubunda HDL düzeyi yüksek katılımcıların serum Cys-C düzeyleri, HDL düzeyi normal olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,048$). Karşılaştırılan diğer değişkenlerle serum Cys-C düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13:Hasta grubunda demografik özelliklere, komorbiditelere ve kan değerlerine göre sistatin C düzeyi ile karşılaştırılması(Kategorize edilmiş verilerle)

		Sistatin C düzeyleri		P değeri
		Hasta sayısı(n)	Ortalama $\pm$ SS	
Yaş	65 yaş altı	23	0.95 $\pm$ 0.39	0,931
	65 yaş ve üzeri	17	0.96 $\pm$ 0.40	
Cinsiyet	Erkek	23	0.90 $\pm$ 0.39	0,324
	Kadın	17	1.03 $\pm$ 0.39	
İnme etiyolojisi	Büyük arter ateroskleroza	30	0.96 $\pm$ 0.41	0,932
	Kardiyoembolik	10	0.95 $\pm$ 0.34	
Soygeçmiş	Yok	31	0.92 $\pm$ 0.42	0,234
	Var	9	1.08 $\pm$ 0.22	
Hipertansiyon	Yok	5	1.04 $\pm$ 0.51	0,609
	Var	35	0.95 $\pm$ 0.38	
Diyabet	Yok	19	0.98 $\pm$ 0.31	0,700
	Var	21	0.93 $\pm$ 0.46	
Hiperlipidemi	Yok	25	0.87 $\pm$ 0.41	0,710
	Var	15	1.10 $\pm$ 0.31	
Sigara	Yok	19	0.87 $\pm$ 0.39	0,207
	Var	21	1.03 $\pm$ 0.39	
CRP	Negatif	32	0.99 $\pm$ 0.41	0,233
	Pozitif	8	0.81 $\pm$ 0.29	
HDL	Düşük	29	0.88 $\pm$ 0.39	0,048
	Yüksek	11	1.15 $\pm$ 0.32	
LDL	Normal	22	0.91 $\pm$ 0.44	0,363
	Yüksek	18	1.02 $\pm$ 0.33	
Troponin	Normal	31	0.98 $\pm$ 0.40	0,519
	Yüksek	9	0.88 $\pm$ 0.36	

*Bağımsız T testi uygulandı

Kontrol grubunda 65 yaş altı bireylerin serum Cys-C düzeyleri 65 yaş üstü bireylerinkine kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,026). Ayrıca diyabet öyküsü olan bireylerin serum Cys-C düzeyleri olmayanlara oranla yüksek

bulundu($p=0,05$). Karşılaştırılan diğer değişkenlerle serum Cys-C düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı(Tablo 14).

Tablo 14: Kontrol grubunun demografik özelliklere, komorbiditelere ve kan değerlerine göre sistatin C düzeyi ile karşılaştırılması(Kategorize edilmiş verilerle)

		Sistatin C düzeyleri		P değeri
		Hasta sayısı(n)	Ortalama $\pm$ SS	
Yaş	65 yaş altı	29	0.98 $\pm$ 0.29	0,026
	65 yaş ve üzeri	11	0.74 $\pm$ 0.32	
Cinsiyet	Erkek	20	1.00 $\pm$ 0.32	0,106
	Kadın	20	0.83 $\pm$ 0.29	
Hipertansiyon	Yok	35	0.91 $\pm$ 0.32	0,725
	Var	5	0.96 $\pm$ 0.32	
Diyabet	Yok	31	0.86 $\pm$ 0.29	0,05
	Var	9	1.09 $\pm$ 0.36	
Hiperlipidemi	Yok	34	0.94 $\pm$ 0.31	0,326
	Var	6	0,80 $\pm$ 0.33	
Sigara	Yok	35	0.94 $\pm$ 0.31	0,265
	Var	5	0.77 $\pm$ 0.33	
CRP	Negatif	31	0.92 $\pm$ 0.35	0,941
	Pozitif	9	0.91 $\pm$ 0.14	
HDL	Düşük	27	0.97 $\pm$ 0.31	0,106
	Yüksek	13	0.80 $\pm$ 0.31	
LDL	Normal	33	0.93 $\pm$ 0.32	0,403
	Yüksek	7	0.82 $\pm$ 0.31	
Troponin	Normal	40	0.91 $\pm$ 0.32	-
	Yüksek	0	-	

*Bağımsız T testi uygulandı.

5.TARTIŞMA

İnme, özellikle ileri yaşta ölümün en sık sebeplerinden biri olmakla beraber; demans, özürllülük ve sakatlık nedenleri arasında da en üst sıralarda yer almaktadır. İnme, iskemik ve hemorajik inme olarak sınıflandırılır ve tüm inmelerin yaklaşık olarak %80-90 arasını iskemik inmeler meydana getirir. Ülkemizde Ege Üniversitesi tarafından yapılan bir çalışmada, tüm inmelerin %77'sinin iskemik nedeni olduğu saptanmış olup, bunun da %37'sinin ateroskleroza bağlı olduğu tespit edilmiştir[13]. Bizim çalışmamızdaki hastaların etiyolojisi %75'i büyük arter aterosklerozuna, %25'i ise kardiyak nedenlere sekonder bulundu. Çalışmamızda büyük arter aterosklerozu nedeni inmeli hasta grubunda bakılan serum Cys-C düzeyi, kardiyembolizme sekonder gelişen inmeli hasta grubundakine göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Daha önce yapılmış bir çalışmada iskemik inmeler için ortalama yaş 63 ± 12 olarak belirtilmiştir [13]. Feigin ve ark. yaptığı bir çalışmada iskemik inme insidansı erkeklerde 133/100.000 iken kadınlarda 99/100.000 olarak saptanmıştır[5]. Çalışmamızda iskemik inmeli hastaların ortalama yaşı 62,5 (56-72.5), kontrol grubunun ortalama yaşı 52 (43-66.5) ve iskemik inme grubunda erkek hasta oranı % 57,5 iken kadın hasta oranı % 42,5 şeklinde idi. Bizim çalışmamızdaki gibi Kumral ve ark. yaptıkları çalışmada da iskemik inme erkeklerde kadınlara oranla daha fazla saptanmıştır[13]. Yaşa bağlı faktörlerin serum Cys-C düzeyini değiştirebileceği dikkate alındığında yaş farkının çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünüldü fakat serum Cys-C düzeyinin yaş ile korelasyon göstermediği tespit edildi. Bu nedenle hasta ve kontrol grubunun yaş farkının çalışma sonuçlarını etkilemeyeceği sonucuna varıldı.

Serum Cys-C 'nin bazal seviyesinin böbrek fonksiyonları için güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir[53]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, serum Cys-C'nin yaşlılarda kardiyovasküler olaylar ve mortalite riski için prediktif bir rol oynadığını göstermektedir [65]. Bu çalışmalara göre serum Cys-C düzeyi başlangıç seviyesinin, karotis aterosklerozu olan hastalarda kardiyovasküler olayların gelişimi ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir [66]. Bununla birlikte, serum Cys-C düzeyi ile akut iskemik inme arasındaki ilişki halen araştırılmaya devam etmektedir. Zeng ve ark.'nın 2015'de 1017 hasta üzerinde yaptığı çalışmada serum

Cys-C düzeyleri ile inme riskinin doğru orantılı olarak arttığı bulunmuş [67]. Yang ve ark.'nın 2016'da 210 laküner infarktlı hasta üzerinde yaptığı çalışmada da aynı şekilde etkileyen diğer tüm faktörler ayıklandığında artmış serum Cys-C düzeyleri ile anlamlı ilişki saptanmış [49, 55]. Çalışmamızda ise bu bulguların aksine Cys-C'nin serum konsantrasyonunun akut iskemik inme insidansı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı saptandı. Serum Cys-C düzeyleri, akut iskemik inmeli hastalarda kontrol deneklerine göre yüksek ortancaya sahip olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Bu durum hasta sayımızın görece olarak daha az olmasıyla açıklanabilir.

İbrahim ve ark.'nın 2017'de 507 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada serum kreatinin düzeylerinin inme hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş.[68] Bizim çalışmamızda ise serum kreatinin düzeyleri serum Cys-C düzeylerinde olduğu gibi inme hastalarında daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum bizim hastalarımızın böbrek hastalıklarının olmamasıyla da ilişkilendirilebilir.

NIHSS skorlaması, iskemik serebrovasküler hastalık prognozu gösteren klinik bir değerlendirmedir ve birçok klinik denemede inme şiddetini belirlemek için yaygın olarak kullanılır[69]. Çalışmamızda serum Cys-C düzeyleri ile NIHSS skorları arasında korelasyon bulunmadı. Bu nedenle serum Cys-C düzeyleri ile iskemik inmenin ciddiyeti arasında ilişki görünmemektedir. Zeng ve ark., bizim sonuçlarımızla benzer şekilde, serebral infarktlı hastalarda serum Cys-C düzeyleri ile NIHSS skoru arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir[67]. Ancak, iskemik inme çok faktörlü bir hastalıktır, tek başına NIHSS skoru bütünlüğün ciddiyetini yansıtmayabilir.

Hasta grubunda HDL düzeyi yüksek olan bireylerde serum Cys-C düzeyleri yüksek saptandı. Daha önce yapılmış çalışmalarda HDL düzeyleri ile inme riski arasındaki ters orantı bulunmuş ancak HDL ile Cys-C arasındaki korelasyon araştırılmamıştır. Bu sürpriz bulgu tesadüfi olabileceği gibi statin kullanımına bağlı preklinal renal etkilenmeyle ilişkili de olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda beklenildiği gibi kontrol grubuna göre hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi anlamlı olarak daha sık saptandı. Hipertansiyon ve diyabet gibi vasküler bozukluklar için potansiyel risk faktörlerinin serum Cys-C düzeyleri ile korele olmadığı saptandı. Bu sonuçlar, serum Cys-C düzeyleri ile diyabet, hipertansiyon arasında yakın bir ilişki olduğunu gösteren önceki

çalışmalarla tutarlı değildir[22, 24]. Bizim çalışmamızda böbrek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadığı için bu ilişki saptanamamış olabilir.

Hiperlipidemi hastalarında anlamlı fark olmasa da serum Cys-C düzeyleri hiperlipidemisi olmayanlara göre daha yüksek saptandı. Ateroskleroz patogeneğinde hiperlipidemisinin önemli rol alması ve inflamasyon sürecinde Cys-C düzeyinin artışı bu sonucu destekler [57].

Hasta grubunda sigara kullanma oranı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha fazlaydı. Ayrıca hasta grubunda sigara içenlerin serum Cys-C düzeyleri içmeyenlere oranla daha yüksek bulundu. Knight ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre sigara içmek serum Cys-C düzeyini renal fonksiyondan bağımsız olarak etkilemektedir[70]. Bu durum tıpkı hiperlipidemide olduğu gibi inflamatuvar süreçle ilişkisi olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle vaka sayısı azdı. Bu nedenle ileri dönemlerde yapılacak araştırmaların çok merkezli kontrollü randomize çalışmalar olarak yapılmasının daha net sonuçlar vereceği kanısına varılmıştır.

Hastaların kan örneklerinin bir kez alınmış olması , serum Cys-C düzeylerinin seyri hakkında net bilgi verememektedir. Aynı zamanda inme hastalarının kan örneklerinin aynı saatlerde alınamamış olması da bu ilişkinin net değerlendirilmesini etkilemiş olabilir. Uzun dönem takipler ve tekrarlayan serum Cys-C düzeylerinin incelenmesi ile daha sonra yapılacak çalışmalarda yararlı olabileceği düşünülmüştür.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda SVH'lı hastaların serum Cys-C düzeyinin hasta ve kontrol grubunda benzer olması, inme hastalarının tanısında serum Cys-C düzeyi kullanılmasının şu ana kadarki veriler ışığında anlamlı olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte NIHSS skorları, inme etiyojisi ve serum Cys-C düzeyleri arasında da bir korelasyon saptanmaması, etiyojisi ve prognoz için etkili bir biyobelirteç olamayacağını düşündürmektedir. Ancak gelecekteki çalışmalarda, serum Cys-C düzeyi ve inme şiddeti arasındaki ilişkiyi sistematik olarak araştırmak için diğer inme ölçekleri de kullanılarak, daha büyük vaka serileriyle ve daha uzun sürecek gözlemle kesin sonuçlara varılabileceği düşünülmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Kumral E, K.K., İnme risk faktörleri. Nöropsikiyatri arşivi., 1991. 28: p. 55-58.
2. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. Stroke, 1975. 6(5): p. 564-616.
3. Chandra, A., et al., The cerebral circulation and cerebrovascular disease III: Stroke. Brain Circ, 2017. 3(2): p. 66-77.
4. Deb, P., S. Sharma, and K.M. Hassan, Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Pathophysiology, 2010. 17(3): p. 197-218.
5. Krishnamurthi, R.V., et al., Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Health, 2013. 1(5): p. e259-81.
6. Balkan, S., Serebrovasküler Hastalıklar. 2002, Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları. 50-56.
7. Arsava, M., Beyin Damar Hastalıkları ve Demans Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması ve Sonuçları. 2017: Ankara.
8. Benjamin, E.J., et al., Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 2018. 137(12): p. e67-e492.
9. Zuber, M. and J.L. Mas, Epidemiology of cerebrovascular accidents. Rev Neurol (Paris), 1992. 148(4): p. 243-55.
10. Lee, A.Y., Vascular dementia. Chonnam Med J, 2011. 47(2): p. 66-71.
11. Sharifian, M., Hypertensive encephalopathy. Iran J Child Neurol, 2012. 6(3): p. 1-7.
12. Ihle-Hansen, H., et al., Risk factors and incidence of subtypes of ischemic stroke. Funct Neurol, 2012. 27(1): p. 35-40.
13. Kumral, E., et al., The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. Cerebrovasc Dis, 1998. 8(5): p. 278-88.

14. Goldstein, L.B., et al., Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke*, 2001. 32(5): p. 1091-8.
15. Goldstein, L.B., et al., Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006. 37(6): p. 1583-633.
16. Bogousslavsky, J., G. Van Melle, and F. Regli, The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 1988. 19(9): p. 1083-92.
17. Broderick, J., et al., The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke*, 1998. 29(2): p. 415-21.
18. Gorelick, P.B., Cerebrovascular disease in African Americans. *Stroke*, 1998. 29(12): p. 2656-64.
19. Howard, G., et al., Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. *Stroke*, 1994. 25(11): p. 2120-5.
20. Sheinart, K.F., et al., Stroke recurrence is more frequent in Blacks and Hispanics. *Neuroepidemiology*, 1998. 17(4): p. 188-98.
21. Meschia, J.F., et al., Family history of stroke and severity of neurologic deficit after stroke. *Neurology*, 2006. 67(8): p. 1396-402.
22. Lewington, S., et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002. 360(9349): p. 1903-13.
23. Mancia, G., et al., 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013. 34(28): p. 2159-219.

24. Meschia, J.F., et al., Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014. 45(12): p. 3754-832.
25. James, P.A., et al., 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014. 311(5): p. 507-20.
26. Whelton, P.K., et al., Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 2002. 288(15): p. 1882-8.
27. Manolio, T.A., et al., Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 1996. 27(9): p. 1479-86.
28. Banerjee, C., et al., Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*, 2012. 43(5): p. 1212-7.
29. Martin, P.J., T.P. Enevoldson, and P.R. Humphrey, Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J*, 1997. 73(855): p. 8-16.
30. Chimowitz, M.I. and G.B. Mancini, Asymptomatic coronary artery disease in patients with stroke. Prevalence, prognosis, diagnosis, and treatment. *Stroke*, 1992. 23(3): p. 433-6.
31. Autret, A., et al., Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet*, 1987. 1(8538): p. 888-90.
32. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991. 22(8): p. 983-8.
33. Go, A.S., et al., Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 2003. 290(20): p. 2685-92.
34. Hart, R.G., et al., Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med*, 2003. 138(10): p. 831-8.
35. Verduzco, L.A. and D.G. Nathan, Sickle cell disease and stroke. *Blood*, 2009. 114(25): p. 5117-25.
36. Freiberg, J.J., et al., Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*, 2008. 300(18): p. 2142-52.

37. Lakkur, S. and S.E. Judd, Diet and Stroke: Recent Evidence Supporting a Mediterranean-Style Diet and Food in the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*, 2015. 46(7): p. 2007-11.
38. Abbott, R.D., et al., Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*, 1994. 139(9): p. 881-93.
39. Carnethon, M.R., Physical Activity and Cardiovascular Disease: How Much is Enough? *Am J Lifestyle Med*, 2009. 3(1 Suppl): p. 44S-49S.
40. Kernan, W.N., et al., Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014. 45(7): p. 2160-236.
41. Djoussé, L., et al., Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: The Framingham Study. *Stroke*, 2002. 33(4): p. 907-12.
42. Patra, J., et al., Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 2010. 10: p. 258.
43. Lehotský, J., et al., Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. *Front Neurosci*, 2016. 10: p. 538.
44. Fonseca, A.C. and J.M. Ferro, Drug abuse and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013. 13(2): p. 325.
45. Di Tullio, M.R., et al., Aortic atherosclerosis, hypercoagulability, and stroke the APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(10): p. 855-61.
46. Nencini, P., et al., Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke*, 1988. 19(8): p. 977-81.
47. Di Napoli, M., F. Papa, and V. Bocola, C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke*, 2001. 32(4): p. 917-24.
48. Palm, F., C. Urbanek, and A. Grau, Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009. 7(2): p. 146-52.
49. Schürks, M., et al., Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009. 339: p. b3914.

50. Nave, A.H., et al., Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2015. 242(2): p. 496-503.
51. Das, A.M. and M. Khan, Obstructive sleep apnea and stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2012. 10(4): p. 525-35.
52. Teasdale, G. and B. Jennett, Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974. 2(7872): p. 81-4.
53. Dharnidharka, V.R., C. Kwon, and G. Stevens, Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2002. 40(2): p. 221-6.
54. Angelidis, C., et al., Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem*, 2013. 13(2): p. 164-79.
55. Yang, B., et al., Cystatin C is an Independent Risk Factor and Therapeutic Target for Acute Ischemic Stroke. *Neurotox Res*, 2015. 28(1): p. 1-7.
56. Bagshaw, S.M. and R.T. Gibney, Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med*, 2008. 36(4 Suppl): p. S152-8.
57. Taglieri, N., W. Koenig, and J.C. Kaski, Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem*, 2009. 55(11): p. 1932-43.
58. Libby, P. and R.T. Lee, Matrix matters. *Circulation*, 2000. 102(16): p. 1874-6.
59. Dollery, C.M., et al., Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation*, 2003. 107(22): p. 2829-36.
60. Liu, J., et al., Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(8): p. 1359-66.
61. Gauthier, S., et al., Protective mechanisms by cystatin C in neurodegenerative diseases. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011. 3: p. 541-54.
62. Wiesli, P., et al., Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta*, 2003. 338(1-2): p. 87-90.
63. Shigemura, M., et al., Impact of asthmatic control status on serum cystatin C concentrations. *Clin Chem Lab Med*, 2012. 50(8): p. 1367-71.
64. Chew, J.S., et al., Cystatin C--a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev*, 2008. 29(2): p. 47-62.

65. Levin, A., Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med*, 2005. 142(7): p. 586-8.
66. Umemura, T., et al., Higher Levels of Cystatin C Are Associated with Extracranial Carotid Artery Steno-Occlusive Disease in Patients with Noncardioembolic Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2016. 6(1): p. 1-11.
67. Zeng, Q., et al., Significant correlation between cystatin C, cerebral infarction, and potential biomarker for increased risk of stroke. *Curr Neurovasc Res*, 2015. 12(1): p. 40-6.
68. Ibrahim, B., L. Rayyis, and M. Almekhlafi, Elevated Serum Creatinine Predicts Higher Mortality in Stroke Patients (P3. 254). 2017, AAN Enterprises.
69. Wouters, A., et al., Prediction of Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Based on Initial Severity and Improvement in the First 24 h. *Front Neurol*, 2018. 9: p. 308.
70. Knight, E.L., et al., Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*, 2004. 65(4): p. 1416-21.

8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı: Murat Fatih PUL

Doğum yeri ve tarihi: Giresun-21.07.1987

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

İletişim adresi: drmuratfatih@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi:

- 1- Giresun Cumhuriyet İlköğretim Okulu
- 2- Giresun Mehmet Akif Ersoy Ortaokulu
- 3- Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi
- 4- İstanbul Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005-2012)
- 5- SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Nöroloji Kliniğinde Uzmanlık Öğrencisi (2015-halen devam etmekte)

III- Ünvanları:

Asistan Hekim (2013- halen devam etmekte)

IV- Mesleki Deneyimi:

- 1- T.C. Sağlık Bakanlığı-Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi(Pratisyen) (2012)
- 2- Giresun Dr. Ali Menekşe Göğüs Hastalıkları Hastanesi(Pratisyen)(2012)
- 3- SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Asistan Hekim (2013-2014)
- 4- SBÜ Ümraniye EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Asistan Hekim(2014-2015)
- 5- SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Nöroloji Kliniğini Asistan Hekim (2015-2019)

V- Poster Sunumları:

1. Bilateral oksipital infarkt sonrası gelişen Anton Babinski sendromu, Zekiye Ülger, Cemile Handan Mısırlı, **Murat Fatih Pul**, Özlem Mercan, Tamer Bayram; 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2015, Antalya.
2. Ankilozan spondilit vakasında papil ödem olarak düşünülen optik disk druzeni olgusu, **Murat Fatih Pul**, Cemile Handan Mısırlı, 51. Ulusal Nöroloji Kongresi ,2015 , Antalya.
3. Akut amnezi ile başvuran korpus kallozum splenium infarktı, Özlem Mercan, Cemile Handan Mısırlı, Şerife Deniz Ak Tura, **Murat Fatih Pul**, Tuba Tanyel, 52. Ulusal Nöroloji Kongresi ,2016, Antalya
4. Tekrarlayan fasiyal paralizi ve baş ağrısı ile başvuran bir fibromusküler displazi olgusu , Tuba Tanyel Kiremitçi, Cemile Handan Mısırlı, **Murat Fatih Pul**, Havva Tuğba Çelik, Zekiye Ülger , 52. Ulusal Nöroloji Kongresi ,2016, Antalya
5. Posterior klinoid proses komşuluğu etiolojisinde okulomotor sinir felci , Özlem Mercan, Cemile Handan Mısırlı, Şerife Deniz Ak Tura, Ersel Gülsunar , **Murat Fatih Pul**, 52. Ulusal Nöroloji Kongresi , 2016, Antalya
6. Metanol ilişkili bilateral bazal ganglion infarktı, Mustafa Arif Karazeybek, **Murat Fatih Pul**, Nihat Hökenek, Mehmet Koşargelir, İsmail Tayfur, Özgür Erdoğan, Sahin Çolak , 13. Ulusal Acil Tıp Kongresi, 2017, Antalya.
7. Yüksek irtifada gelişen inme: bir olgu sunumu, Havva Tuğba Çelik , Cemile Handan Mısırlı, Duygu Özkan Yaşargün, **Murat Fatih Pul**, Tuğçe Kızılay, Özlem Mercan, Elvan Cevizci Akkılıç, Fatma Arıca, 2017, Girne/ KKTC.
8. Oftalmoplejinin nadir nedenlerinden biri; Oftalmoplejik migren, **Murat Fatih Pul** , Cemile Handan Mısırlı, Zekiye Ülger, Şerife Deniz Ak Tura, Ersel Gülsunar , Özlem Mercan , 53. Ulusal Nöroloji Kongresi , 2017, Antalya
9. Pedünküler hallusinozis olgusu, **Murat Fatih Pul**, Cemile Handan Mısırlı, Recai Türkoğlu, Zekiye Ülger, Haşim Gezegen, 54. Ulusal Nöroloji Kongresi ,2018, Antalya
10. Mide kanseri sonrası gelişen Wernicke ensefalopatisi olgusu, Haşim Gezegen, Cemile Handan Mısırlı, Recai Türkoğlu, **Murat Fatih Pul**, Zekiye Ülger , Tuğçe Kızılay, 54. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2018, Antalya

11. Area postrema sendromu ile başvuran bir NMO olgusu , Zekiye Ülger, Cemile Handan Mısırlı, Recai Türkoğlu, **Murat Fatih Pul**, Ersel Gülsunar, Tuğçe Kızılay, 54. Ulusal Nöroloji Kongresi ,2018, Antalya
12. Peritonun seröz karsinomundan kaynaklanan subakut serebellar dejenerasyon olgusu, Ersel Gülsunar ,Cemile Handan Mısırlı, **Murat Fatih Pul**, Zekiye Ülger, 54. Ulusal Nöroloji Kongresi ,2018, Antalya

VI-Sözel sunumlar:

1. Epilepside Başağrısı : Prevalans ve klinik bulguların değerlendirilmesi, **Murat Fatih Pul**, Ceyhun Sayman, Cemile Handan Mısırlı, 11. Ulusal Epilepsi Kongresi, 3-6 Mayıs 2018; Muğla

VII- Kongreler ve Kurs Katılımı:

1. Neonatal Resüsitasyon Kursu, 9-11 Aralık 2014; İstanbul
2. 2.Nadir Nörolojik Hastalıklar Sempozyumu ve Nörogenetik Kursu, 2-3 Haziran 2016;İstanbul
3. VII. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi 28 Nisan-1 Mayıs 2016; Girne – KKTC
4. VII. Epimer Çalıştayı , 2016 ; İstanbul
5. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi,25 Kasım-1 Aralık 2016 ; Antalya
6. MR Okuma Kursu,11 Mart 2017 ; İstanbul
7. I. Uyku Günleri / Uyku ve Yaşlılık Sempozyumu , 21-22 Mart 2017 ; İstanbul
8. EAN Spring School in Stare Splyv in Czech Republic, May 11-14 th,2017
9. 3rd East-European Epilepsy Course in Borovets,Bulgaria , July 5-8th ,2017
10. Regional Teaching Course of Neurology in Sofia, Bulgaria, October 6th – 8th,2017
11. 10. Nöropsikiyatri Günleri , 26-27 Ekim 2017;İstanbul
12. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği, EEG-EMG Kursu, 2018 ; İstanbul
13. Nörolojik Aciller Sempozyumu 11 Nisan 2018; İstanbul
14. 11. Ulusal Epilepsi Kongresi , 3-6 Mayıs 2018 ; Muğla
15. Hareket Bozukluklarında Tedavi Sempozyumu, 10-12 Mayıs 2018; İzmir

16. 12. Nöroloji Yeterlilik Kursu,12-16 Eylül 2018 ; Ankara
17. İstanbul MS Days 2018 V, 2-4 Kasım 2018 ; Girne /KKTC
18. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi,30 Kasım- 6 Aralık 2018 ; Antalya

VIII- Mesleki Dernek Üyelikleri

- 1- Türk Nöroloji Derneği
- 2- Türk Beyin Damar Hastalıkları *Derneği*
- 3- European Association of Neurology



9.EKLER:

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



TC.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI: HNEAH-KAEK 2018/ 607
KONU: Araştırma Onay Başvurusu
Sayın Prof.Dr.Cemile Handan MISIRLI

26.02.2018

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde "**Akut iskemik serebrovasküler hastalıkları ve serum Sistatin C arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**" başlıklı çalışmaya ait sunmuş olduğunuz başvuru dosyası ile ilgili belgeleri araştırmamızın amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemleri yürürlükte bulunan "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği" dikkate alınarak incelenmiş, araştırmamızın yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına 26.02.2018 tarihli toplantımızda oy birliğiyle HNEAH-KAEK 2018/30 (HNEAH-KAEK 2018/KK/30) karar no ile karar verilmiştir.

"İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği" kapsamında yer alan araştırmalar için çalışmaya başlamadan önce Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması, destek alınacak ise desteği alınacak taahhüt edilen kurumun cevabi yazısının bir kopyasının araştırma başlamadan önce etik kurulumuza tarafınızca iletilmesi,

Araştırmanın başlamaması, iptali ve sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma tamamlandığında tarafımıza bildirilmesi ve araştırmaya ait yıllık bildirim raporunun tarafımıza sunulması gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. M. İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

7

Ek: HNEAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2018/603
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

26.02.2018

Prof. Dr. Cemile Handan MISIRLI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji
Kliniği

Kurulumuz tarafından 26.02.2018 tarihli toplantımızda incelenmiş olan HNEAH-KAEK 2018/30 (HNEAH-KAEK2018/KK/30) karar nolu "**Akut iskemik serebrovasküler hastalıkları ve serum Sistatin C arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**" başlıklı araştırmanız onaylanmış olup, kurumumuz Başhekimliğinden/Yöneticiliğinden araştırmanın hastanede yürütülmesinde sakınca olmadığına dair yazılı izin alınmasından sonra çalışmaya başlamanız uygundur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. M. İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı