

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Yahya ÇELİK

**FARKLI ETYOLOJİK BEYİN DAMAR HASTALIĞI
ALT TİPLERİNDE SERUM ADMA VE HOMOSİSTEİN
DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE İNFARKT
BÜYÜKLÜĞÜNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Fatma SAĞLAM

EDİRNE-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerimin gelişmesinde değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ufuk Utku başta olmak üzere, tezimin yöneticisi olan ve her aşamasında önemli katkılarda bulunan Doç. Dr. Yahya Çelik'e, eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Nilda Turgut, Doç. Dr. Talip Asil ve Doç. Dr. Kemal Balcı'ya, çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Hakan Karadağ'a, istatistik değerlendirmede yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Nejdet Süt'e ve beraber çalışmaktan mutlu olduğum Nöroloji Anabilim Dalı tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İNMENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ	4
İSKEMİK İNME ALT TİPLERİ.....	6
ATEROTROMBOZUN FİZYOPATOLOJİSİ	8
GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR.....	46
ÖZET	47
SUMMARY	48
KAYNAKLAR.....	50
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
AF	: Atriyal fibrilasyon
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
BDH	: Beyin damar hastalığı
DDH	: Dimetilarjin dimetilamino hidrolaz
DDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
DM	: Diyabetes mellitus
ED	: Endotel disfonksiyonu
EKG	: Elektrokardiografi
GİA	: Geçici iskemik atak
HPCL	: High performance liquid chromatography
HT	: Hipertansiyon
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
Lİ	: Laküner infarkt
NMLA	: N ^G mono metil-L-arjiinin
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MRA	: Manyetik rezonans anjiografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRS	: Modifiye rankin skalası
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PASİ	: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı

PAMT	: Protein arjinin metil transferaz
PSİ	: Posterior sirkülasyon infarktı
SMDA	: Simetrik metile dimetil arjinin
TASİ	:Total anterior sirkülasyon infarktı
TOAST	:Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
YDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, santral sinir sisteminde iskemi ya da kanamanın neden olduğu akut nörolojik bir bozukluktur (1). Hastanede yatarak tedavi gerektiren nörolojik hastalıkların %50'sinden fazlasını oluşturur ve inmeli hastalar diğer hastalardan daha fazla ev ve hastanede yatak bakımına ihtiyaç duyarlar. İnme aynı zamanda demans, depresyon, epilepsi ve yaralanma nedenlerinin de çok büyük bir kısmını oluşturur (1,2). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak inme hastalarının getirdiği ekonomik yük giderek artmaktadır (2).

Tüm inmelerin %60-80'ni serebral iskemi oluşturur. Tüm iskemik inmelerin ise %50'si geniş arter aterosklerozu, %20-25'i kardiyembolizm, %25'i küçük damar hastalığı nedeniyle meydana gelir (3).

Beyin ve serebral arterlerde bulunan nitrik oksit sentaz (NOS), beyin perfüzyonunun kontrolünde kritik bir role sahip olan nitrik oksitin (NO) sentezlenmesini sağlar. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), NOS'un endojen bir inhibitörü olarak bulunmuştur (4). Yaş, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), karotis arter intima-media kalınlığı, hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, obezite, inflamasyon ve orak hücreli anemi gibi inme ile ilişkili risk faktörleri, ADMA'nın artmış kan seviyesi ile ilişkilidir (4,5). Yükselmiş ADMA seviyeleri inme riskinin artışıyla direkt ilişkili olarak bulunmuştur. Hem akut inme hem de geçici iskemik atak (GİA) için bağımsız bir gösterge olduğu gösterilmiştir (4,6,7).

Plazma ADMA seviyesi, homosistein düzeyi ile pozitif koreledir ve hiperhomosisteinemi endojen ADMA birikiminin önemli bir prediktörüdür. Endojen ADMA'nın birikimi, hiperhomosisteinemideki artmış inme riski için ölçülmelidir (7).

Bu çalışmada, akut iskemik inme ile başvuran hastalarda ilk 12 saat içinde alınan venöz kanda, "high performance liquid chromatography" (HPCL) metodu kullanılarak serum ADMA, SMDA (simetrik metile dimetil arjinin), L-arjinin ve homosistein düzeylerinin ölçümü yapıldı. Serum ADMA, SMDA ve L-arjinin düzeylerinin, iskemik inmenin Bamford ve ark. (8) kriterlerine göre ve Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (9) çalışmasında kullanılan sınıflamaya göre yapılan alt gruplarında dağılımının karşılaştırılması hedeflendi. Bu hedef doğrultusunda akut iskemik inme ile başvuran hastalarda prognozu göstermesi açısından serum ADMA düzeylerinin değerini araştırmayı da amaçladık. Böylece serum ADMA miktarının akut iskemik inme etyolojisini ve prognozunu belirlemeye yardımcı bir belirteç olup olamayacağını araştırmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

İNMENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya Sağlık örgütünün tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik sendromdur. Semptomlar 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonlanabilir (10). Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası erkeklerde beyin damar hastalığından (BDH) dolayı ölüm oranı 40-250/100 000 ve kadınlarda 20-160/100 000'dir (11). İnme; gelişmiş ülkelerde kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra üçüncü, dünya genelinde ikinci sırada ölüm nedenidir (1). Aynı zamanda özürllülük yapmada birinci sırada olup endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır (11). Risk faktörlerinin daha iyi tanınması ve tedavi edilmesiyle, inme sıklığı ve buna bağlı mortalite son yıllarda azalmıştır (1).

Yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1,3-3,6/1000, 65-74 yaş arasında 4,9-8,9/1000, 75 yaş üzerinde 13,5-17,9/1000 dir. 44 yaşından önce görülen inmeler tüm inmelerin ancak %3-5'ini oluşturur. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. Seksen beş yaşına doğru bu fark azalmaktadır. Ülkemizde Ege İnme Veri Tabanı'nda, iskemik inme tüm inmelerin %77'sini oluşturmaktadır, bunun da %42'sini ateroskleroza bağlı inme oluşturur (11).

Tüm inmelerin %60-80'ini serebral iskemi, %10-15'ini intraserebral kanama, %3-10'unu subaraknoid kanama oluşturmaktadır (3).

İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- a) Yaş: 55 yaşından sonraki her dekatta inme riski iki kat artmaktadır.
- b) Cins: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedeni ölüm hızı daha yüksektir.
- c) Irk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.
- d) Aile öyküsü: Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (3).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

a) Kesinleşmiş risk faktörleri:

1. Hipertansiyon: Toplumda prevalansı en yüksek olan, hem serebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür (3). İnme insidansı hem sistolik hem diyastolik HT ile artar. Diyastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik HT (sistolik kan basıncı >160 mmHg, diyastolik kan basıncı <90 mmHg), yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir (1).

2. Diabetes mellitus: İskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir (3). Büyük damar aterosklerozunu hızlandığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolleri (DDL,YDL) üzerine olumsuz etkide bulunduğu ve hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir. Kan şekeri kontrolünün uzun dönem etkileri pek belirli değildir. Ancak hipertansiyonu olan diabetiklerde HT'nin sıkı kontrolü ile, koroner arter hastalığı ve inme riski azalmıştır (1).

3. Kalp hastalıkları: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise, kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvüler atrial fibrilasyondur (NVAF) (3). AF'de yıllık inme riski %3-5'tir. Tromboembolik inmelerin %50'sinden sorumludur (1).

4. Hiperlipidemi: Prevalansı 65 yaş üzerindeki kadınlarda %40'a kadar çıkan hiperlipideminin, koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmekle birlikte, serum lipitleri ile inme arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (3). Statin grubu ilaçların, koroner arter hastalarında inme riskini azalttıkları gözlenmiştir. Bu etki sadece kolesterol düzeyinin düşmesiyle ilgili değildir. Statinlerin DDL-kolesterol düzeyini düşürücü

etkilerinin yanı sıra, aterosklerotik plağı stabilize etme ve endotel fonksiyonlarını düzenleme gibi görevlerinin olduğı düşünölmektedir (1).

5. Sigara: Sigara, inme riski açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Miktarına göre değışmekle birlikte, inme riski içmeyenlerle karşılaştırıldığında 6 kat daha fazladır (1).

6. Asemptomatik karotis stenozu: %50'nin üzerinde asemptomatik karotis stenozu, 65 yaş üzerindeki erkeklerde %7-10, kadınlarda %5-7'dir. Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral inme riski %1-2 olarak bulunmuştur (3).

b) Kesinleşmemiş risk faktörleri:

1. Alkol kullanımı: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça kompleks olup, bu risk profili iskemik inme için " J" şeklinde kabul edilmektedir. Günde 2 kadehe kadar alkol tüketiminin YDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürölmektedir. Son olarak "Physicians Health Study" çalışmasında %23 risk azalması tespit edilmiştir (3).

2. Obezite: Vücut kitle indeksinin 30 kg/m² üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görölen abdominal obezitenin, diğerk risk faktörleri ile birlikte oluşunun dışında, indekste ki artışa paralel olarak inme riskini 1.75-2.37 kat arttırdığı tespit edilmiştir (3).

3. Fiziksel inaktivite: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığına ilişkin veriler mevcuttur. Bu azalma, diğerk bilinen risk faktörlerinin (obezite, HT, hiperglisemi vb) yanı sıra, plazma fibrinojen düzeyinin azalması ve plazma tPA ve YDL kolesterol seviyesinin artışına bağı olabilir (3).

4. Hiperhomosisteinemi: Pek çok yeni hü mor al ve hü cresel aterosklerotik risk faktörünün yanında, homosistein yeni ve bağımsız bir risk faktörü olarak yer almaktadır (11). Homosistein protein oluşturmayan sülfidril grubu içeren bir aminoasit olup metiyonin metabolizmasında oluşmaktadır (11,13). Plazmada birçok formda bulunur: %70-80 proteine bağı, %20-30 disülfid ve çok az bir miktarı serbest ve indirgenmiş halde bulunur (11). Epidemiyolojik ve klinik veriler homosisteinin arteriyel ve venöz tromboz ve erken ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (13,14). Hiperhomosisteinemiye bağı aterosklerotik mekanizmalar; kalınlaşmış intima, artmış trombosit aktivasyonu ile birlikte artmış tromboksan sentezi, endotelyal bozukluklar, lökosit aktivasyonu, oksidatif stres ile DDL'nin artmış oksidasyonu, artmış köpük hü cre oluşumu ve dü z kas hü crelerinin proliferasyonu olarak bildirilmektedir (11).

Artmış plazma homosistein düzeyleri, aterosklerotik damar hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Hafif-orta derecede homosistein yüksekliğı toplumlarda sıklıkla görö lmesine

rağmen, plazma homosistein düzeylerinin 15 mmol/L üzerine çıkması ile aterosklerotik damar hastalığı riski artmaktadır (15).

İSKEMİK İNME ALT TİPLERİ

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflama, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından da çok önemlidir. Buna karşılık, klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı inme alt gruplarında benzerlik göstermesi nedeniyle, etyolojik sınıflandırma oldukça güçtür (3).

Bamford ve ark (8), 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlar ve serebral infarktları dört alt gruba ayırmışlardır:

1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TASİ)
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PASİ)
3. Laküner infarktlar (Lİ)
4. Posterior sirkülasyon infarktları (PSİ)

Bu sınıflandırmada etyolojiye yer verilmemiş olması, bu sınıflandırmanın günümüzdeki kullanımını sınırlamıştır (3).

Bin dokuz yüz doksan üç yılında yayınlanan TOAST (9) çalışmasında kullanılan sınıflandırma, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. İskemik stroklar, TOAST çalışmasında kullanılan sınıflamaya göre beş gruba ayrılırlar:

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

Geniş Arter Ateroskleroza

Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter ateroskleroza bağlıdır. Bu iskemi alt grubu özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlarla ilgili olarak gelişir. Ortaya çıkan aterosklerotik lezyon, damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır-bölgelerde infarktlara da yol açabilir. Bu mekanizmada, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca aterosklerotik lezyondan kopan trombosit,

kolesterol gibi parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkaması mümkündür. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de, bir arter alanına veya dalına uyan 1.5 cm'den büyük infarklar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge infarkları göze çarpar. Doppler ultrasonografi ve anjiyografide ise, semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulamaz (3).

Kardiyoembolizm

Tüm iskemik inmelerin %15-20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Başlıca klinik bulgu; ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Sıklıkla başlangıçta epileptik nöbetler inme ile birliktelik gösterir, bazı vakalarda ise, ilerleyen saatlerde, nörolojik defisitte hızlı düzelmeler gözlenir. BBT veya MRG'de geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı veya sistemik embolizm ayırıcı tanıda yol göstericidir. Bu vakalarda, geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir (3).

Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner İnfarktlar)

Genellikle, HT veya DM olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur (3). Laküner infarktlar; beynin derin bölgelerine veya beyin sapına lokalize olan penetran arterlerin oklüzyonuna bağlı olarak gelişen 15 milimetreden küçük iskemik lezyonlardır (11). Fransa'da yapılan topluma dayalı bir çalışmada laküner infarkt oranı kadınlarda 30 yaşından önce 2.8/100.000 olup 85 yaşında 186/100.000 oranlarındadır. Erkeklerde ise bu oran 40 yaşından önce 12.3/100.000 olup 85 yaşında 398/100.000 olarak tespit edilmiştir (16).

Diğer Belirlenen Etyolojiler

Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy" (CADASIL) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları,

mitokondriyal hastalıklar, travma, disseksiyon ve kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutarlar (3).

Sebebi Belirlenemeyenler

Bu grupta, ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlar ve yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilirler (3).

ATEROTROMBOZUN FİZYOPATOLOJİSİ

Ateroskleroz ve tromboz, tüm arteriyal sistemin orta ve geniş çaplı arterlerini etkileyen yaygın sistemik bir hastalıktır. Daha önceleri, koroner, serebral ve periferik aterosklerotik süreçlerin ayrı paternler olduğu kabul edilmesine rağmen bugün bu hastalığın değişik klinik görünümüleri olarak karşımıza çıktığını görmekteyiz. Ortak süreç, trombositten zengin trombus kitlesinde, yırtılan aterosklerotik plağın hızla büyümesi ve distal emboliler yapmasıdır. Bu tıkaçıcı trombus kitlesinin bulunduğu yere göre serebral, koroner veya periferik arteriyal sisteme ait bulgular ortaya çıkar (17).

Aterotromboz toplumda en sık rastlanan hastalık olup, en fazla sakatlanmaya ve ölüme yol açan hastalıktır. Ana belirtilerini koroner arter hastalıkları ve iskemik inme olarak yapar (18).

Aterotrombotik süreç bilinen klasik risk faktörlerinin endotel fonksiyonlarını bozmasıyla başlar. İnflamasyon, hem bu sürecin ilerlemesini hem de komplikasyona açık, yaralanmaya yatkın bir biçime dönüşmesini sağlar. Endotelin yanı sıra monositler/makrofajlar, lenfositler ve trombositler aterotrombogeneizde rol oynayan başlıca hücrelerdir (19,20).

Aterosklerozun gelişmesinde üç ana faktör bulunmaktadır:

1. Endotel hücrelerin fonksiyonlarında bozukluk ve damar duvarlarının vazokonstriktör yanıtlarında artışın ortaya çıkması
2. Trombosit ve damar duvarı etkileşiminde artma sonucunda inflamatuvar ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu
3. Damar düz kas hücrelerinin çoğalmalarıdır (21).

Endotel Fonksiyon Bozukluğu ve Risk Faktörleri

Normal endotelyum, vasküler tonusun regülasyonunda, trombozis kontrolünde ve dolaşan kan elemanlarının damar duvarı ile etkileşiminde önemli bir role sahiptir (7). Endotel hücreleri metabolik olarak oldukça aktiftir ve normal vasküler homeostazın sağlanmasında da önemli bir role sahiptir ki bu yeterli uç organ perfüzyonunun sağlanması için gereklidir.

Endotel hücreleri pıhtılaşma üzerine olan etkileri yanında sürekli damar tonusunu sağlar, bölgesel gereksinimlere göre kan akımını ayarlar, kandan sıvıların, hücrelerin ve solütlerin dokulara geçişini düzenler (22,23,24).

Akut vasküler olaylar, miyokard infarktüsü (Mİ), inme ve kardiyovasküler ölüm gibi klinik durumları içerir. Akut vasküler olaylar için risk faktörü olan HT, DM, dislipidemi ve yaş endotel disfonksiyonu (ED) ile ilişkilidir (25). Post-akut Mİ, iskemik inme, GİA gibi akut vasküler olaylar için yüksek riskli hastalar ve stabil veya unstabil anjina ya da tıkalı periferik arter hastalığı veya ateroskleroz saptanan hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu çalışmalarda gösterilmiştir (26,27). Aynı zamanda, HT, insülin rezistansı, hipertrigliseridemi ve düşük YDL kolesterol düzeyleri ile iskemik inme arasındaki sıkı ilişki longitudinal çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalıkların her birinde, azalmış NO sentezi nedeniyle endotelial vazodilatasyonun bozukluğu vardır (6). NO biyosentezinin disregülasyonu, ED gelişimi ve takip eden vasküler olaylarla ilgilidir (25).

Nitrik Oksit

Endotelden, düz kas hücrelerini gevşeterek vazodilatasyona yol açan NO salınımı olur (28,29). NO, L-arjininden endotelial, nöronal ve makrofaj izoformları olan NOS enzim ailesi tarafından sentezlenir (4,7). Serebral arterler ve beyindeki nöronal NOS'un keşfinden bu yana, beyin perfüzyonunun düzenlenmesinde NO'nun kritik bir role sahip olduğu yönünde kanıtlar artmıştır (4). Bu reaksiyon N-monometil-L-arjinin ve enzimin aktif bölgesinin yarışmalı antagonisti olan, ADMA'yı içeren metile L-arjinin deriveleriyle selektif olarak inhibe edilebilir (4,7,28,30). NO, vasküler tonus yanında, düz kas hücresi fenotipi, trombosit ve lökosit adezyonunu da kontrol eder (7,28,30). NO hem lümeninde hem de damar düz kas hücrelerinde etki gösterir (7). NO'nun aterogenezi engelleyici rolü bulunmaktadır. Bunu, trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyonunu engelleyerek, ayrıca düz kas hücresi çoğalmasını ve göç etmesini önleyerek gerçekleştirir (28,31,32). NOS için substrat görevi yapan L-arjininin suplementasyonu ile endotel bağımlı vazodilatasyon onarılmıştır (7).

Aterosklerozun hayvan modellerinde ve aterosklerotik hastalığı olan insanlarda endotel-aracılı NO-bağımlı vazodilatasyonda bozukluk olduğu saptanmıştır (7,31,32). Bu durum hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Mekanizmadaki bu bozukluk endotelde süperoksit artışını (O_2^-), NO yıkımında artışı, vazokonstriktör olan prostanooidlerin ve endotelin 1 ve 2 gibi endotel reseptörlerinin artması, prostosiklinin azalması ve/veya NO biyosentezinde bozulmayı kapsar. HT, hiperkolesterolemi, DM gibi hastalıklarda veya sigara kullanımı gibi durumlarda arter duvarında NO sentezinde azalma ortaya çıkar. Bu azalma sonucunda endotel-

bağımlı vazodilatasyonda bozulma, vazokonstriksiyon, vazospazm, trombüs oluşumunu engellemede ve iskemik durumlarda damar direncini azaltmada bozukluk oluşabilir. Ayrıca NO yokluğunda, trombosit ve lökositlerden büyüme faktörleri salınır ve bunların damarın media kısmına difüzyonu ile damar düz kas hücreleri çoğalır (21). Damarın mediasında çoğalan düz kas hücreleri, intimaya göç eder ve endotel altındaki alana geldiklerinde tekrar çoğalırlar (23). Vazokonstriktör aktivitenin artması damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını hızlandırır. Sağlıklı kan damarlarında bu olaylar ortaya çıkmaz (21).

Asimetrik Dimetil Arjinin ve Akut Vasküler Olaylar

Asimetrik dimetil arjininin endotel disfonksiyonundaki rolü, özellikle renal yetmezlikte olmak üzere bazı durumlarda çalışılmıştır. İnsanlarda ADMA'nın birikimi ilk kez 1990 yılında KBY'de gösterilmiştir (28). Buna zıt olarak, hemodializ ile ADMA sirkülasyonunun kısa süreli düzeltilmesi ile akım-bağımlı dilatasyonun iyileştiği gösterilmiştir (33). Ayrıca, ADMA insanlardaki deneysel hiperhomosisteinemiye zayıflamış akım-bağımlı dilatasyonun potansiyel bir mediatörüdür (34). Birkaç çalışmada ADMA'nın anjina pektorisdeki potansiyel rolü değerlendirilmiştir. Piatti ve ark. (35), normal koroner arteriogramı sahip hastalarda gözlenen anormal vasküler reaktivitede ADMA seviyelerindeki artışın rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Dokuz anjina pektorisli hastada, salin infüzyonu ile karşılaştırdıklarında intravenöz L-arjinin infüzyonu ile endotelin 1 seviyesinde azalma ve bazal ön kol akım hızı, nitrit ve nitrat ve siklik guanozin monofosfat salınımında düzelme; 14 sağlıklı gönüllüde ise L-arjinin infüzyonu ile hiçbir parametrede değişiklik olmadığını görmüşlerdir. Bazal endotelin 1 seviyesi ile ADMA arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır.

Asimetrik dimetil arjinin, NOS'un endojen inhibitörüdür (4,12,30,36,37). ADMA'nın artmış kan seviyesi ile ilişkili olan, ileri yaş, DM, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, HT, karotis arter intima-media kalınlığı, konjestif kalp yetmezliği, obezite, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, orak hücreli anemi ve akut koroner olayları içeren klinik durumlar inme ile ilişkilidir (4,28).

Bazı invitro ve hayvan çalışmalarında, ADMA beyin kan damarlarındaki tonus artışı ile ilişkili bulunmuştur (38,39). Kielstein ve ark. (4) 20 sağlıklı erkek hasta ile yaptıkları çalışmada, ADMA infüzyonu sonrası total serebral perfüzyonun anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir.

Asimetrik Dimetil Arjininin Biyolojik Yolları

Bin dokuz yüz yetmiş yılında, insan idrarında metillenmiş arjininler bulunmuştur. O zamandan beri, metillenmiş arjininler hayvanların nöronlarında ve immün hücrelerinde ve insan endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (28). ADMA, L-arjininin guanidin analoglarının bilinen üç endojen sirkülasyon ürününden biridir. ADMA ve N^G mono metil-L-arjiinin (NMLA), L-arjininden NOS'un uzaklaştırılması yolu ile NO oluşumunu yarışmalı olarak inhibe edebilir (25,28,37).

Asimetrik dimetil arjininin, plazmadaki amino asit sirkülasyonunun doğal bir ürünüdür, doku ve hücrelerde bulunur ve idrar ile atılır (40). Özellikle kardiyovasküler sistemde NOS'u inhibe eder. Yapılan birkaç çalışmada, ADMA konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalıklar ve ED riski için bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (30,41,42). İleri yaş, ED ve yüksek plazma ADMA konsantrasyonu ile ilişkilidir (7).

Asimetrik dimetil arjininin, proteinlerin arjinin rezidülerinin, protein arjinin metiltransferaz (PAMT) enzimi ile metillenmesi sırasında sentezlenir. Protein arjinin metilasyonu, proteinlerdeki arjinin guanidin nitrojenlerine 1 veya 2 metil grubunun eklenmesiyle oluşan post-translasyonel bir modifikasyondur (25,28,40). İki tip PAMT enzimi vardır. Serbest ADMA ve NMLA, PAMT-1 ile hidroliz sonucunda oluşur. PAMT-2 proteinleri metiller, hidroliziyle L-NMMA ve Simetrik metile dimetil arjinin (SMDA) salınır (25). ADMA ve LNMMA her ikisi de NOS'un tüm izoformlarının yarışmalı inhibitörüdür. SMDA'nın inhibitör etkisi yoktur (6,7,25,40). Tip 1 PRMT için substrat proteinlerin dağılımı çok geniştir, enzim ve substratları tüm vücutta bulunur. Protein arjinin metilasyonunun rolü açık değildir fakat bu süreç RNA bağlarının regülasyonu, DNA onarımı, transkripsiyonel regülasyon, protein lokalizasyonu, protein-protein etkileşimi, sinyal iletimi, reseptörlerin desensitizasyonu veya yeniden yapılandırılması ile ilişkilidir. Bugüne kadar serbest metil arjininden ADMA sentezinin direkt yolu tanımlanmamıştır (40). Böylece, hücre içindeki toplam ADMA miktarı, protein turnover hızına ve proteinlerdeki arjinin metilasyonunun miktarına bağlıdır (28,40).

Asimetrik dimetil arjininin ve SMDA vücuttan yalnızca renal yol ile atılır. Bir kısım ADMA'da N^G, N^G. dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz (DDH) enzimi ile parçalanır (25,36,37). ADMA ve NMLA'nın bu enzim ile hidrolizi sonucunda, sırasıyla L-sitrülin ve dimetilamin veya monometilamin oluşur. DDH, ADMA için spesifik etkilidir ancak SMDA üzerine spesifik etkisi yoktur (25,28). Leiper ve ark. (43) DDH 1 ve DDH 2 olarak iki farklı izoform tanımlamışlardır. Yüksek DDH 1 salınımı beyin ve böbrekte, DDH 2 salınımı ise kalp, plasenta ve böbrekte gözlemlenmiştir. ADMA'nın %90'dan fazlası DDH ile metabolize edilir (şekil1). Böylece, DDH'in disregülasyonuna yol açan renal disfonksiyon ve hiperkolesterolemi ADMA seviyesinin artışı için potansiyel bir sebep olabilir (28,44). DDH ile NOS'un

düzenlenmesinin insan vasküleritesindeki homeostaziste önemli bir role sahip olduğunu ilk kez McAllister ve ark. (44) göstermiştir.

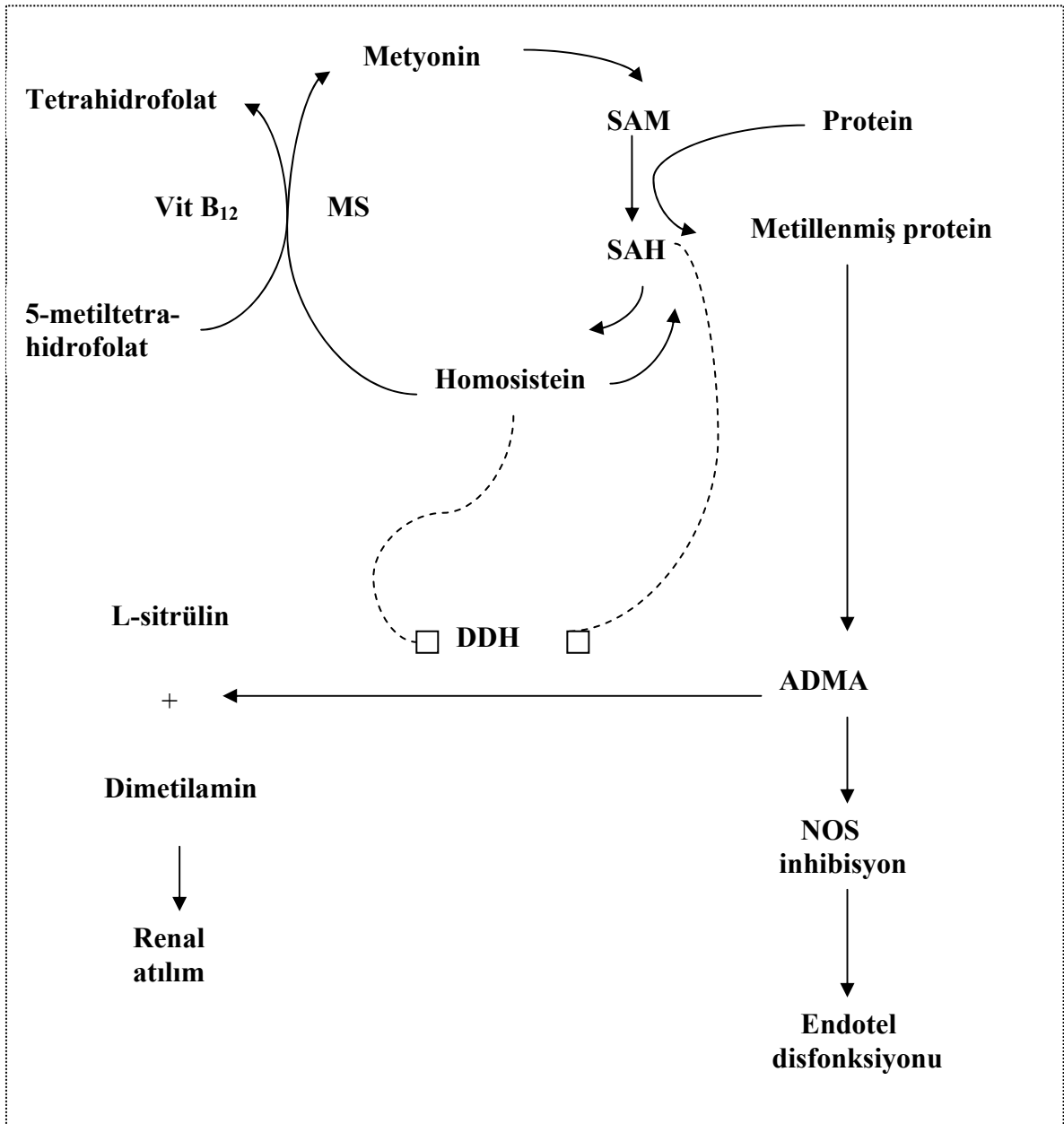
Trombolitik olaylar ve aterosklerotik süreci içeren aterotrombotik inmenin patogenezindeki çeşitli mekanizmalar, L-arjinin-NO yollarıyla bağlantılı olabilir. Hayvan modellerinde, endojen NOS'un inhibisyonu ateroskleroz gelişimine yol açar. Bir endojen NOS inhibitörü olan ADMA'nın artmış plazma konsantrasyonu, iskemik inme riskinde artıştan sorumlu olabilir (7). Aynı zamanda artmış ADMA seviyeleri karotis arter intima-media kalınlığı ile koreledir (6). Yoo ve ark. (7), 52 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, yaşlı hastalardaki serebral infarkt ile ADMA arasında ilişki bulmuşlardır.

Homosistein, Endotel Disfonksiyonu ve ADMA

Vasküler fonksiyonu zayıflatan hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler hastalıklar inme için risk faktörü olarak kabul edilir (36,45,46). Yakında yapılmış bir meta analizde, homosistein seviyesinde 3 µmol/L azalmanın koroner arter hastalık riskinde %16'lık bir azalma yaptığı gösterilmiştir (47). "Physicians sağlık çalışmasında" (45), plazma homosistein seviyesinde orta derecede bir artış, Mİ ve kardiyovasküler hastalıklardan ölüm için rölatif riski 3 kat artırmıştır. Birkaç geniş çaplı prospektif çalışmanın meta analizinde, plazma homosistein düzeyinde 3µmol/L artışın, Mİ riskinde %10 ve inme için diğer risk faktörleri dışlandıktan sonra %20 artış yaptığı gösterilmiştir (48). Artmış homosistein, koroner arter hastalığı olan hastalarda iskemik inme için güçlü bir prediktördür (49). Endotel bağımlı brakial arterin akım-aracılı dilatasyonu, deneysel olarak homosistein prekürsörü L-metyonin verilerek oluşturulan hiperhomosisteinemide ve plazma homosisteini artmış olan insanlarda bozulmuştur (12,36,45). Brakial arterin akım-aracılı vazodilatasyonu, çoğunlukla endotel kaynaklı NO salınımıyla oluşur. Hiperhomosisteinemideki endotel disfonksiyon tartışmalıdır (45). Antioksidan vitamin verilmesiyle, deneysel hiperhomosisteinemideki endotel vazodilatatör fonksiyon bozukluğu önlenabilir (12,45). Bu bulgularla, homosisteinin etkisinin oksidatif stres ile olduğu ileri sürülmüştür (45). Homosisteininin ED'deki rolünü açıklayan en geçerli mekanizma, NO'nun oksidatif parçalanmasının artışı, süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve disülfidlerin birikimi yolu ile olanıdır. Homosisteininin diğer bir potansiyel etkisi de, NO sentezinin azalması olabilir (36).

Homosistein, DDH enzim aktivitesinin post-translasyonel inhibitörüdür, ADMA birikimi ve NOS inhibisyonuna yol açar (12,36,45). Sonuç, olarak homosistein endotel aracılı-NO-bağımlı vazodilatasyonu bozarak etki gösterir (12,36).

Homosistein, S-adenozil metyonin (SAM) ve S-adenozil homosistein (SAH) aracılığı ile metyoninden oluşur. Homosistein, kofaktör vitamin B12 ve 5-metiltetrahidrofolat ile metyonin sentaz enzim aracılığı ile tekrar metyonine metillenebilir. ADMA, PAMT enzimi ile proteinlerin içindeki arjinin rezidülerinin metilasyonu ile oluşur. ADMA, DDH ile enzimatik olarak parçalanır. Böylece; homosistein ve potansiyel SAH ile DDH'nin inhibisyonu, ADMA birikiminde artış ve endotel fonksiyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır (12,25) (Şekil 2).



Şekil 1. Homosistein ve asimetric dimetil arjininin ilişkisi (12)

SAM: S-adenozil metyonin, **SAH:** S-adenozil homosistein, **Vit B12:** Vitamin B12, **MS:** Metyonin sentaz, **DDH:** Dimetilarjin dimetilamino hidrolaz, **NOS:** Nitrik oksit sentaz

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Nisan 2006 ve Kasım 2007 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı kliniğine ilk 12 saat içinde başvuran, akut iskemik inme tanısıyla takip ve tedavi edilen 127 hastanın epidemiyolojik ve demografik özellikleri, prognozları, inme risk faktörleri ve olası oluşum mekanizmaları araştırıldı. Hastaların inme tanıları Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre kondu (11). İnme, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın 24 saatten uzun süren veya ölümle sonlanabilen fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulgular olarak tanımlandı. GİA ise genellikle bir damar alanına lokalize edilebilen en fazla 24 saat süren fokal serebral fonksiyon kaybı epizodu olarak tanımlandı. Çalışmanın yapılabilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Ek 1). Tüm hastaların kendilerinden veya yakınlarından "Bilgilendirilmiş Olur Formu" alındı (Ek 2).

Geçici iskemik atak tanısı alan hastalar, iskemik inme olmasına rağmen aterotromboz veya kardiyembolizm dışında etyolojilere sahip olan hastalar, hemorajik infarktı olanlar, ilk 12 saat sonunda başvuran hastalar, ADMA ve homosistein düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanan (statin, tiroksin, östrojen) malinite, renal ve hepatik yetmezlik öyküsü olan hastalar, retrospektif olarak bakıldığında, yanlış tanı (inme dışında) konulmuş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmadaki hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara içme, alkol kullanımı, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, özgeçmişinde GİA ve inme öyküsü olup olmadığı, malignite varlığı sorgulandı. Ayrıca öykülerinde var olan veya yatışında tespit edilmiş DM, HT ve hiperlipidemi varlığı araştırıldı.

Daha önce antihipertansif ilaç kullanan veya başvuruda sistolik tansiyonu 140 mmHg'den ve/veya diyastolik tansiyonu 90 mmHg'dan yüksek olarak ölçülen hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Daha önce antidiyabetik ilaç veya insülin kullanan veya yatışında tokluk kan şekeri düzeyleri 200 mg/dl'den yüksek olarak tespit edilen hastalar diyabetik kabul edildi. Öykülerinde antihiperlipidemik ilaç kullanımı olan veya kan kolesterol düzeyi 200 mg/dl'den fazla olan hastalar da hiperlipidemik olarak değerlendirildi. İskemik kalp hastalığı tanısı için hastaların özgeçmişlerinde anjina pectoris, Mİ veya koroner by-pass öyküsü bulunması, yapılan elektrokardiyografik (EKG) incelemelerinde iskemik değişiklikler saptanması ve tıbbi kayıtlarında koroner anjiyografi, ekokardiyografi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ile kardiyak iskemi saptanmış olması kriterleri kullanıldı.

Tüm hastalara rutin kan tetkikleri yapıldı. Hastaların tamamında EKG, kardiyolojik muayene ve gerektiğinde transtorasik ekokardiyografi ile kardiyemboli kaynağı olup olmadığı araştırıldı. Hastaların tamamında BBT ve gerekli görülen hastalara MRG yapıldı. Muayene sırasında AF saptanan, AF veya kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ve BBT'de hemorajik transformasyon görülmeyen hastalarda inme etyolojisi olarak kardiyembolizm kabul edildi (6). Aterotromboz tanısı Karotis-Vertebral Arter Doppler Ultrasonografi ve manyetik rezonans anjiyografide (MRA) saptanan bulgular ile konuldu. Genel durumu bozuk olan, Karotis-Vertebral Arter Doppler Ultrasonografi ve MRA yapılamayan hastalar olayın oluş şekli, EKG bulguları ve daha önce yaptırmış oldukları Karotis-Vertebral Arter Doppler Ultrasonografi ve MRA sonuçlarına bakılarak aterotromboz gurubuna ayrıldı.

Tüm hastalara kliniğimize başvurdıkları anda ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. İskemik inme subtipleri Bamford ve ark. (8) kriterlerine göre, TASİ, PASİ, PSİ, Lİ olarak sınıflandı (Tablo 1). Olgular ayrıca iskemik inme etyolojisine göre aterotrombotik ve kardiyembolik olarak iki gruba ayrıldı.

Beyin damar hastalığında motor fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan ölçeklerden biri de Modifiye Rankin Skalası (mRS)'dır. İlk kez 1957 yılında Rankin (50) tarafından ortaya konulmuş ve daha sonraki yıllarda modifiye edilerek strokta fonksiyonel durumu değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır. Bu ölçekte 0-6 arasında puanlama yapılır (0: semptom yok, 6:ölüm) (Tablo 2). Tüm hastalarda taburculuk anındaki nörolojik muayeneleri göz önüne alınarak mRS hesaplandı.

Serum homosistein, ADMA, SMDA, ve L-arjinin düzeylerinin değerlendirilmesi, inme kliniğinin başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde, 5 cc venöz kan örneğinin EDTA'lı tüplere alınması ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda

yapıldı. Serum ADMA, SMDA, L-arjinin ve homosistein konsantrasyonları HPLC yöntemi kullanılarak ölçüldü (51,52).

High Performance Liquid Chromatography Yöntemi İle ADMA Ölçümü (51)

Ekipman: ADMA düzeyleri Waters Alliance 2690 XE seperasyon modülü ve Model 474 floresan dedektör ve Millennium 32 Software kullanılarak ölçüldü. Örnekler solid faz ekstraksiyonu (20 kolon kapasiteli vakum manifoldlu SPE, Waters) uygulandı.

Standart solüsyonlar: Arjinin, homoarjinin, ADMA ve SMDA'nın 1 mM'lık stok solüsyonları 10 mM HCl solüsyonu içinde hazırlanarak, bu stok solüsyonlardan 10 mM HCl içinde 100 µM arjinin ve 10 µM homoarjinin, ADMA ve SMDA içeren bir kombine standard oluşturuldu. 1mM'lık bir monometil arjinin (MMA) standard stok solüsyonu 10 mM HCl içinde hazırlanarak, 40 µM'lık bir solüsyon internal standard'dan PBS (10 mM sodyum fosfat, 140 mM NaCl, pH 7.0) ile dilüe edilerek elde edildi.

Derivatizasyon reageni: 10 mg orto-ftaldialdehid 0.2 ml metanol içinde çözündürülüp, 1.8 ml 200 mM potasyum borat tampon (pH 9.5) ve 10 µl 3-merkaptopropionik asit eklenerek bir stok solüsyon oluşturuldu. Derivatizasyondan kısa bir süre önce stok solüsyon borat tamponla 5 kez dilüe edilerek bir miktar çalışma solüsyonu hazırlandı.

Örneğin temizlenmesi ve derivatizasyon: Santrifüj (3000g x10 dakika) ile elde edilen serum örnekleri ve standartlara salin faz ekstraksiyonu uygulandı. 0.2 ml örnek veya Standard, 0.1 ml standard ve 0.7 ml PBS ile karıştırıldı, ön koşullama yapılmaksızın Oasis MCX SPE kolonları kullanıldı. Tüm yıkama basamakları vakumlama ile gerçekleştirildi. Örneklerin uygulanmasından sonra kolonlar sırayla 0.1 ml, 100 mM HCl ve 1.0 ml metanol ile yıkandı. Analitler 3.0 ml'lik tüplere, 1.0 ml konsantre amonyak/su/metanol (10/40/50) ile elüe edildi. Solvent 60-80 °C'de nitrojen ile uçurulup, kalan, 0.1 ml suda çözündürülerek; 0.1 ml orto-ftaldialdehid reageni eklendi ve karıştırılarak tüplere aktarıldı. Kromatografide örnek kompartmanı 4 °C'ye ayarlandı.

Kromatografi: Kromatografi Symmetry C18 kolon (3.9x150 mm; 5µm partikül büyüklüğü; 100 Å pore büyüklüğü) ve 3.9x20 mm Sentry Symmetry C18 guard kolon üzerinde alındı. Mobil faz A %8.7 asetonitril içeren 50 mM potasyum fosfat tampon (pH 6.5); mobil faz B ise asetonitril/su (50/50, v/v) bileşiminde; seperasyon izokratik koşullarda, %100 mobil faz A ile, 1.1 ml/dak hız ve 30 °C kolon sıcaklığı değerlerinde yapıldı. Son analitin çıkışından sonra güçlü bir şekilde retansiyona uğrayan bileşikler, güçlü solvent akımı (%50 B 20-22 dakikalar arası) ile dilüe edildi; 22. ve 23. dakikalar arasında gradient başlangıç

değerlerine döndürülerek kolon 7 dakika daha dengelenmeye bırakıldı; böylece toplam çalışma süresi 30 dakika oldu. Enjeksiyon hacmi 20 µl olarak seçildi, floresans eksitasyon ve emisyon dalga boyları sırasıyla 340 ve 455 nm olarak belirlendi. Elde edilen pikler, pik alanlarına göre değerlendirildi (şekil 3)

HPLC Yöntemi İle Total Plazma Homosistein Düzeyi Ölçümü (52)

Ekipman: Homosistein düzeyleri Waters Alliance 2690 XE separasyon modülü ve Model 474 floresan dedektör ve Millennium 32 Software kullanılarak ölçüldü.

Standart solüsyonlar: Sistein, sisteinil glisin, homosistein, GSH 0-50 µM konsantrasyonlarda hazırlandı, sistamin hidroklorür 100 µl assay hacminde 10 µM serbest tiyol konsantrasyonu oluşturacak şekilde internal standart olarak kullanıldı.

Derivatizasyon reageni: Derivatizasyon için ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulphonate kullanıldı.

Örneğin temizlenmesi ve derivatizasyon: 50 µL plazma, 25 µL internal standard ve 25 µL PBS (pH:7.4) ve 10 µL plazma 100 g/L TCEP ile karıştırıldı, oda sıcaklığında 30 dakika inkube edildikten sonra üzerine 90 µL 100 g/L trikloroasetik asit (1 mM EDTA içeren) eklendi. 13000 g'de 10 dakika santrifüj edilip 50 µL supernatant alındı, 125 µL 0,125 M borat tampon (pH 9.5) ve 10 µL 1,55 M NaOH ve 50 µL 1 g/L ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulphonate ile karıştırıldı; 60 °C'de 1 saat bekletildikten sonra 20 µL HPLC sistemine injekte edildi.

Kromatografi: Kromatografi Waters Spherisorb ODS2 kolon (4.6 x 150 mm; 5 µm) ve Waters Spherisorb ODS2 guard (4.6x30 mm) üzerinde alındı. Mobil faz A 0,1 M Asetik asit-asetat tampon (pH: 5,5) olarak; akış hızı 0,7 ml/dak olarak seçildi. Flöresan eksitasyon ve emisyon dalgaboyları sırasıyla 385 ve 515 nm olarak ayarlanıp, elde edilen pikler, pik alanlarına göre değerlendirildi (şekil 4).

İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD'da Statistica 7.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Sonuçlarda numerik değerler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla kategoriden oluşan değişkenler için ise tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal Wallis testi kullanıldı,

anlamlı fark bulunduğunda farklılığın hangi gruplar arasında olduğu uygun çoklu karşılaştırma testi (Tukey, Tamhane, ya da Bonferroni) ile değerlendirildi. Değişkenler arası ilişkileri incelemede Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sağ kalımı etkileyen faktörleri incelemede lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Tablo 1. Bamford sınıflaması (8)

Lİ	Pür motor inme Pür sensoriyel inme Sensori-motor inme Ataksik hemiparazi
TASİ	Yüksek serebral işlev bozuklukları (disfazi, diskalkuli, görsel, uzaysal defisitler) Homonim görsel alan defektleri İpsilateral motor ve/ veya duysal defisitler (en azından yüz, kol ve bacağın ikisinde)
PASİ	TASİ'nin iki komponenti (yalnızca yüksek serebral işlev bozukluğu veya sınırlı motor/ sensoriyel defisit)
PSİ	İpsilateral kranial sinir paralizisi ve kontrlateral motor ve/veya duysal defisit Bilateral motor ve/ veya duysal defisit Konjuge göz hareket bozukluğu Uzun traktus bulgusu olmaksızın sereballar bozukluk İzole homonim görme alanı defisiti

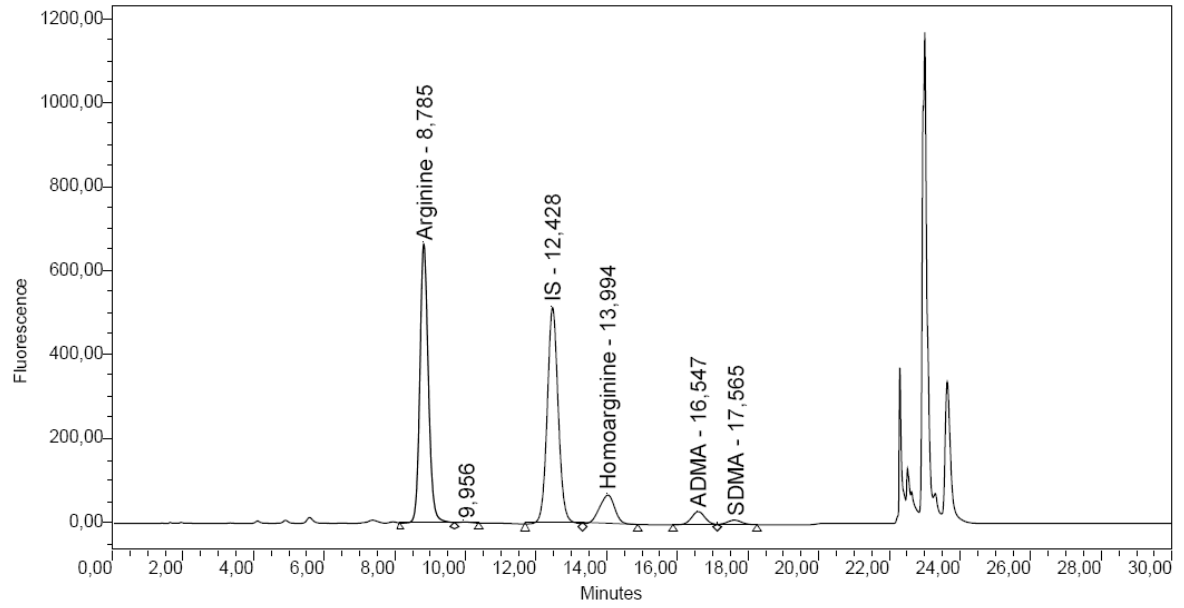
Lİ: Laküner infarkt, **TASİ:** Total anterior sirkülasyon infarktı, **PASİ:** Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, **PSİ:** Posterior sirkülasyon infarktı

Tablo 2. Modifiye Rankin Skalası (50)

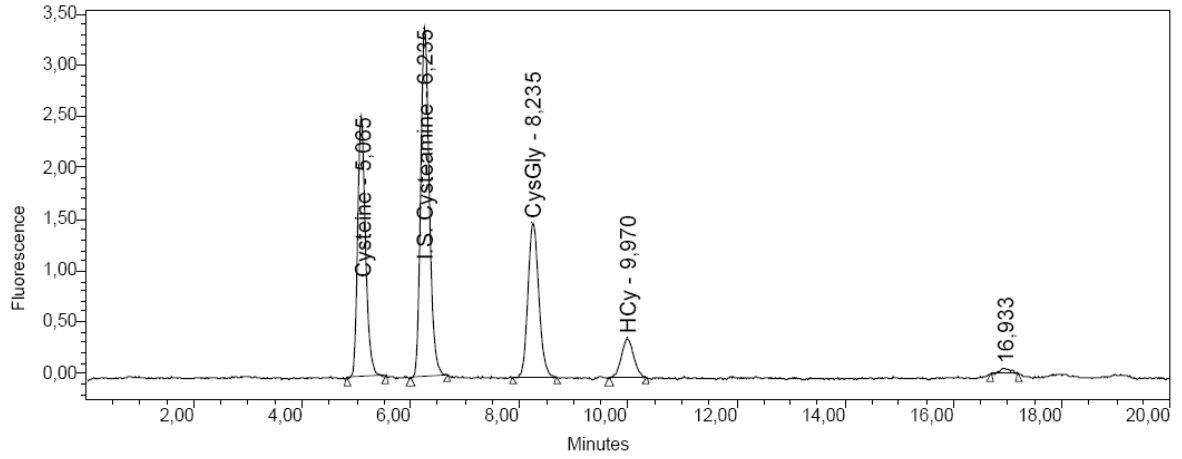
Skor	Fonksiyonel tanımlama
0	Hiçbir semptom yok
1	Semptomlara rağmen anlamlı özürlülük yok; tüm rutin işlerini ve aktivitelerini yapabilir
2	Hafif özürlülük; daha önceden yaptığı aktivitelerin hepsini yapamaz, fakat kendi özel işlerini başarabilir
3	Orta özürlülük; biraz yardıma gereksinim duyar fakat yardımsız da yürüyebilir
4	Orta-ağır özürlülük; yardımsız yürüyemez ve yardımsız kendi özel ihtiyaçlarını karşılayamaz
5	Ağır özürlülük; yatalak, inkontinansı var ve kalıcı hemşirelik bakımına gereksinim duyar
6	Ölüm

Tablo 3. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Sınıflaması (9)

1	Büyük arter ateroskleroza
2	Kardiyoembolizm
3	Küçük arter oklüzyonu (lakün)
4	Belirlenebilen diğer nedenlere bağlı inme
5	Etyolojisi belirlenemeyen inme a.İki veya daha fazla sayıda neden belirlenmiştir. b.Negatif değerlendirme c.Tamamlanamayan değerlendirme



Şekil 3. Asimetrik dimetil arjinin kromatogramı (hasta)



Şekil 4. Homosistein kromatogramı (hasta)

BULGULAR

Çalışmaya Nisan 2006 ve Kasım 2007 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na inme nedeniyle başvuran ve akut iskemik inme tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen 127 hasta alındı. Hastaların 64'ü (%50.4) erkek, 63'ü (%49.6) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 67.91 ± 11.56 (min-max;33-92) olarak bulundu.

Çalışmaya alınan 127 hasta Bamford sınıflamasına göre dört gruba ayrıldı. Tüm hastaların 28'i (%22.0) Lİ, 32'si (%25.2) TASİ, 39'u (%30.7) PASİ, 28'i (%22.0) PSİ kliniği ile başvurdu. Gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.115$, $p=0.203$) (Tablo 4).

Tablo 4. Bamford sınıflamasına göre olguların yaş ve cinsiyet özellikleri

	Lİ (n=28) X±SS	TASİ (n=32) X±SS	PASİ (n=39) X±SS	PSİ (n=28) X±SS	P*
Yaş	63.33±12.14	69.15±12.75	68.30±10.35	70.35±10.48	0.115
Cinsiyet (E/K)	16/32	14/18	16/23	18/10	0.203

*: Tek yönlü Varyans Analizi

Lİ: Laküner infarkt, **TASİ:** Total anterior sirkülasyon infarktı, **PASİ:** Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, **PSİ:** Posterior sirkülasyon infarktı

Çalışmaya alınan olgular inme etyolojilerine göre 83'ü (%65.4) aterotrombotik, 44'ü (%34.6) kardiyoembolik olarak sınıflandırıldı. Aterotrombotik gruptaki hastaların yaş ortalaması 67.59 ± 11.56 (min-max;38-92) ve kardiyoembolizm grubundaki hastaların yaş

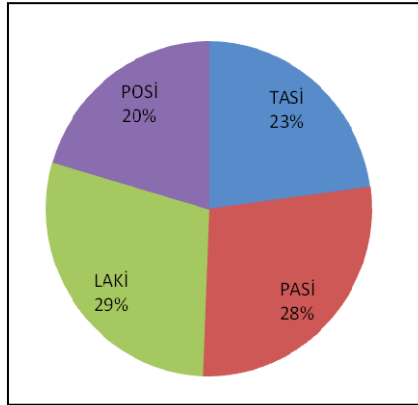
ortalaması 68.53 ± 11.65 (min-max;33-85) olarak hesaplandı. İki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla; $p=0.662$, 0.839) (Tablo 5).

Tablo 5. Etiyolojilerine göre (aterotrombotik, kardiyembolik) olguların, yaş ve cinsiyet özellikleri

	Aterotrombotik (n=83)	Kardiyembolik (n=44)	P*
Yaş	67.59 ± 11.56	68.53 ± 11.65	0.662
Cinsiyet (E/K)	43/40	21/23	0.839

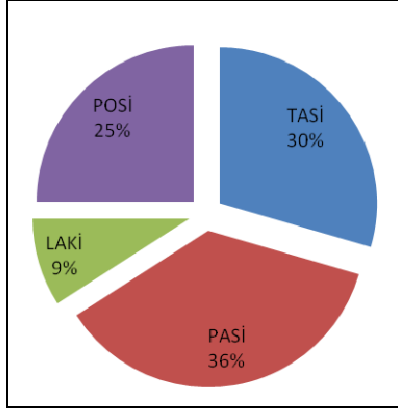
*: Student t testi

Aterotrombotik gruptaki hastaların 19'u (%22.9) TASI, 23'ü (%27.7) PASİ, 24'ü (%28.9) Lİ, 17'si (%20.5) PSİ kliniği ile başvurdu (Şekil 5).



Şekil 5. Aterotrombotik gruptaki hastaların başvuru inme klinik özelliklerine göre dağılımı

Kardiyembolik gruptaki hastaların 13'ü (%30) TASI, 16'sı (%36) PASİ, 4'ü (%9) Lİ, 11'i (%25.0) PSİ kliniği ile başvurdu (Şekil 6).



Şekil 6. Kardiyoembolik gruptaki hastaların başvuru inme klinik özelliklerine göre dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların 25'inde (%19.7) DM, 96'sında (%75.6) HT, 56'sında (%44.1) kalp hastalığı, 30'unda (%23.6) hiperlipidemi, 26'sında (%20.5) sigara içimi, 10'unda (%7.9) alkol kullanımı, 34'ünde (%26.7) inme/GİA öyküsü saptandı. Tüm hastaların hastaneye geliş sistolik kan basınçlarının ortalama değeri 150 ± 29 mmHg, diyastolik kan basınçlarının ortalama değeri 88 ± 17 mmHg, başvuru kan şekeri ortalama değerleri ise 160 ± 60 mg/dl idi. Bamford sınıflamasına göre inme alt tiplerinde inme risk faktörlerinin dağılımı (HT, DM, kalp hastalığı, sigara içimi, alkol kullanımı, hiperlipidemi ve inme/GİA öyküsü) değerlendirildi (Tablo 6).

Tablo 6. Bamford sınıflamasına göre inme alt tiplerinde risk faktörlerinin dağılımı

	TAsİ (n=32) N(%)	PASİ(n=39) N(%)	Lİ(n=28) N(%)	PSİ(n=28) N(%)
Hipertansiyon	25 (78.1)	29 (74.4)	19 (70.4)	23 (82.1)
Diyabet	5 (15.6)	6 (15.4)	7 (25.0)	7 (25.0)
Kalp Hastalığı	22 (68.8)	18 (46.2)	8 (28.6)	8 (29.6)
Sigara içimi	5 (15.6)	7 (17.9)	11 (39.3)	3 (10.7)
Alkol	1 (3.1)	3 (7.7)	3 (10.7)	3 (10.7)
Hiperlipidemi	11 (34.4)	6 (15.4)	10 (35.7)	3 (10.7)
İnme/GİA öyküsü	6 (18.8)	14 (33.3)	4 (14.3)	10 (35.7)

TAsİ: Total anterior sirkülasyon infarktı, **PASİ:** Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı,

Lİ: Laküner infarkt **PSİ:** Posterior sirkülasyon infarktı

Aterotrombotik ve kardiyembolik grupların inme risk faktörleri açısından karşılaştırılmasında, kalp hastalığı kardiyembolik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Etiyolojilerine göre olgulardaki inme risk faktörlerinin dağılımı

	Aterotrombotik (n=83)	Kardiyembolizm (n=44)	P*
Hipertansiyon	61	35	0.517
Diyabet	18	7	0.436
Kalp hastalığı	24	32	0.001**
Sigara içimi	20	6	0.164
Alkol	8	2	0.311
Hiperlipidemi	20	10	0.039**
İnme/GİA öyküsü	19	15	0.129

*: Pearson χ^2 analizi; **: İstatistiksel yönden anlamlı

Tüm hastalarda ortalama plazma ADMA konsantrasyonu 0.56 ± 0.29 $\mu\text{mol/L}$ (0.16-2,47 $\mu\text{mol/L}$), ortalama plazma SMDA konsantrasyonu 0.62 ± 0.31 $\mu\text{mol/L}$ (0.16-2.02 $\mu\text{mol/L}$), ortalama plazma L-arjinin konsantrasyonu 85.40 ± 31.29 $\mu\text{mol/L}$ (30-261 $\mu\text{mol/L}$.) ve ortalama plazma homosistein konsantrasyonu 7.88 ± 4.44 $\mu\text{mol/L}$ (2.29-30.25 $\mu\text{mol/L}$) bulundu.

Kadın ve erkek hastalar arasında ortalama serum ADMA, SMDA ve L-arjinin konsantrasyonları açısından fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0.490$, $p=0.447$, $p=0.616$) (Tablo 8).

Tablo 8. Erkek ve kadın olgularda plazma Asimetrik dimetil arjinin, Simetrik metile dimetil arjininve L-arjinin konsantrasyonları

	Erkek (n=64) X$\pm$SS	Kadın (n=63) X$\pm$SS	P*
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.56 $\pm$ 0.35	0.56 $\pm$ 0.23	0.490
SMDA ($\mu\text{mol/L}$)	0.63 $\pm$ 0.28	0.62 $\pm$ 0.34	0.447
L-ARJİNİN ($\mu\text{mol/L}$)	0.87 $\pm$ 0.31	0.84 $\pm$ 0.31	0.616

*: Student t testi

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, **SMDA:** Simetrik metile dimetil arjinin

Tüm hastalarda plazma ADMA ve SMDA konsantrasyonları ile inme risk faktörleri ve plazma L-arjinin, L-arjinin/ADMA oranı arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastaların tamamında plazma ADMA konsantrasyonu, plazma SMDA ve L-arjinin konsantrasyonları ile pozitif ilişkili olarak bulundu (sırasıyla: $p<0.001$, $p<0.001$). ADMA konsantrasyonunun, yaş ($p=0.006$), trigliserit seviyesi ($p=0.023$), serum kolesterol ($p=0.011$) ve DDL kolesterol ($p=0.031$) ile istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir ilişkisi vardı. Fakat kan basıncı (sistolik ve diyastolik), kan şekeri, kreatin seviyesi ve plazma total homosistein seviyesi ile plazma ADMA konsantrasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0.068$, $p=0.096$, $p=0.518$, $p=0.491$, $p=0.229$). ADMA ve L-arjinin/ADMA oranı arasında anlamlı negatif bir ilişki bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5).

Plazma SMDA konsantrasyonunun yaş ($p<0.001$), sistolik kan basıncı ($p=0.024$), serum total kolesterolü ($p=0.040$), kreatin seviyesi ($p<0.001$) ve serum homosistein konsantrasyonu ($p<0.001$) ve ile ilişkisi anlamlıydı. SMDA ile L-arjinin ve ADMA arasında pozitif bir ilişki varken , SMDA ile L-arjinin/ADMA oranı arasında negatif bir ilişki vardı ($p<0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Plazma asimetrik dimetil arjinin ve simetrik metile dimetil arjinin seviyeleriyle inme risk faktörleri arasındaki ilişki

	ADMA		SMDA	
	r	p	r*	p**
Yaş	0.242	0.006**	0.355	0.001**
SKB	0.162	0.068	0.201	0.024**
DKB	0.148	0.096	0.155	0.082
Kan şekeri	0.058	0.518	0.060	0.500
Trigliserit	0.206	0.023**	0.174	0.056
Total kolesterol	0.231	0.011**	0.186	0.040**
DDL kolesterol	0.209	0.031**	0.118	0.227
YDL kolesterol	0.088	0.351	0.091	0.334
Kreatin	0.062	0.491	0.500	0.001**
Homosistein	0.113	0.229	0.336	0.001**
L-Arjinin	0.337	0.001**	0.214	0.016**
L-Arjinin/ADMA	-0.641	0.001**	-0.449	0.001**

*: Spearman korelasyon analizi **: İstatistiksel yönden anlamlı.

SKB: Sistolik kan basıncı, **DKB:**Diastolik kan basıncı, **DDL:** Düşük dansiteli lipoprotein **YDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **ADMA:** Asimetrik dimetil arjinin, **SMDA:**Simetrik metile dimetil arjinin

Bamford sınıflamasına göre inme alt tiplerinde, plazma ADMA, SMDA, L-arjinin ve homosistein konsantrasyonlarının dağılımı değerlendirildi. Plazma ADMA konsantrasyonunun gruplar arasındaki dağılımı anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.037$). Bu fark TAsİ ile Lİ grupları arasındaki farktan kaynaklanıyordu ve TAsİ grubunda daha yüksek bulundu. Plazma SMDA, L-arjinin ve homosistein konsantrasyonları açısından fark yoktu (sırasıyla; $p=0.100$, $p=0.832$, $p=0.924$) (Tablo 9). Aterotrombotik ve kardiyembolik gruplar arasında plazma ADMA, SMDA, L-arjinin ve homosistein konsantrasyonlarının dağılımı da değerlendirildi. L-arjinin konsantrasyonu aterotrombotik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Plazma SMDA konsantrasyonu kardiyembolik grupta daha yüksek olarak bulundu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.052$). Plazma ADMA ve homosistein konsantrasyonları açısından iki grup arasında fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0.089$, $p=0.530$) (Tablo 10).

Tablo 10. Bamford sınıflamasına göre inme alt tiplerinde plazma asimetrik dimetil arjinin, simetrik metile dimetil arjinin, L-arjinin ve homosistein konsantrasyonlarının dağılımı

Değişken	TAsİ (n=32)	PAsİ (n=39)	Lİ (n=28)	PSİ (n=28)	P*
	X±SS	X±SS	X±SS	X±SS	
ADMA (μmol/L)	0.67±0.39	0.51±0.15	0.48±0.12	0.60±0.29	0.037**
SMDA (μmol/L)	0.71±0.40	0.58±0.25	0.54±0.19	0.67±0.35	0.100
L- arjinin (μmol/L)	0.89±0.49	0.83±0.28	0.87±0.17	0.82±0.21	0.832
Homosistein (μmol/L)	7.81±3.68	7.89±4.39	8.30±5.52	7.47±4.07	0.924

*: Tek yönlü Varyans Analizi; **: İstatistiksel yönden anlamlı fark

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, SMDA: Simetrik metile dimetil arjinin

TAsİ: Total anterior sirkülasyon infarktı, PAsİ: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı,

Lİ: Laküner infarkt PSİ: Posterior sirkülasyon infarktı

Tablo 11. Etiyolojilerine göre inme alt tiplerinde plazma asimetrik dimetil arjinin, simetrik metile dimetil arjinin, L-arjinin ve homosistein konsantrasyonlarının dağılımı

	Aterotrombotik (n=83)	Kardiyembolik (n=44)	P*
	X±SS	X±SS	
ADMA (μmol/L)	0.55±0.28	0.59±0.32	0.089
SMDA (μmol/L)	0.59±0.30	0.68±0.32	0.052
L arjinin (μmol/L)	92±34	74±22	0.001**
Homosistein (μmol/L)	8.41±4.85	6.83±3.31	0.530

*: Student t testi; **: İstatistiksel yönden anlamlı

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, SMDA: Simetrik metile dimetil arjinin

İlk kez iskemik inme kliniği ile başvuran hastalar ve geçirilmiş BDH (inme/GİA) öyküsü olan hastalar arasında, plazma ADMA, SMDA ve L-arjinin konsantrasyonlarının dağılımı değerlendirildi. İlk kez inme geçiren hastalarda serum ADMA konsantrasyonu anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.004$). İki grup arasında plazma SMDA ve L-arjinin konsantrasyonları açısından fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0.094$, $p=0.813$) (Tablo 12).

Tablo 12. Eski beyin damar hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında asimetrik dimetil arjinin, simetrik metile dimetil arjinin, L-arjinin ve homosistein konsantrasyonlarının dağılımı

	Eski BDH		P**
	Yok (n= 94) X±SS	Var (n=33) X±SS	
ADMA (μmol/L)	0.59±0.33	0.46±0.13	0.004**
SMDA (μmol/L)	0.65±0.33	0.55±0.26	0.094
L-ARJİNİN (μmol/L)	87±34	82±22	0.813

*: Student t testi; **: istatistiksel yönden anlamlı

BDH: Beyin damar hastalığı, ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, SMDA: Simetrik metile dimetil arjinin

Tüm hastalar taburculuk anında hesaplanan mRS puan değerine göre iyi (0-3 puan) ve kötü (4-6 puan) prognoz açısından iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında plazma ADMA, SMDA ve L- arjinin konsantrasyonlarının dağılımı değerlendirildi. Plazma ADMA konsantrasyonu kötü prognoz gösteren hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.022$). Plazma SMDA ve L-arjinin konsantrasyonları açısından iki grup arasında fark yoktu (sırasıyla; $p=0.564$, $p=0.315$) (Tablo 13).

Tablo 13. İyi ve kötü prognoz gösteren gruplar arasında asimetrik dimetil arjinin, simetrik metile dimetil arjinin ve L-arjinin konsantrasyonlarının dağılımı

	mRS		p*
	İyi (0 -3) X±SS	Kötü (4-6) X±SS	
ADMA (μmol/L)	0.45±0.10	0.51±0.15	0.022**
SMDA (μmol/L)	0.54±0.18	0.57±0.26	0.564
L- arjinin (μmol/L)	80.3±18.8	85.0±23.7	0.315

*: Student t testi; **: istatistiksel yönden anlamlı

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, SMDA: Simetrik metile dimetil arjinin, mRS: Modifiye rankin skalası

Çalışmaya alınan toplam 127 hastanın 23'ü nöroloji servisinde yattıkları sırada öldü. Plazma ADMA konsantrasyonu sağ kalan ve ölen hastalar arasında karşılaştırıldı. Ölen hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Çalışmaya alınan hastaların ADMA değeri ≥ 0.61 $\mu\text{mol/L}$ olan 31 hastadan %58'i sağ iken %42'i öldü, ADMA değeri ≥ 0.792 $\mu\text{mol/L}$ olan 12 hastadan %25'i sağ iken %75'i öldü, ADMA değeri ≥ 1.108 $\mu\text{mol/L}$ olan 6 hastanın hepsi öldü. ADMA'nın persantil değerlerine göre sağ kalan ve ölen hastalardaki oranları Tablo 14'da gösterilmiştir.

Tablo 14. Sağ ve ölen hasta grupları arasında serum asimetrik dimetil arjinin konsantrasyonu

	Sağ Kalan (n=104)	Ex olan (n=23)	P
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)[*] X$\pm$SS	0.50 $\pm$ 0.14	0.86 $\pm$ 0.53	0.001 ^{****}
75 persantil (%)^{**} ≥ 0.61 $\mu\text{mol/L}$	18 (58)	13 (42)	0.001 ^{****}
90 persantil (%)^{***} ≥ 0.792 $\mu\text{mol/L}$	3 (25)	9 (75)	0.001 ^{****}
95 persantil (%)^{***} ≥ 1.108 $\mu\text{mol/L}$	0 (0)	6 (100)	0.001 ^{****}

*: Student t testi; **: Pearson χ^2 analizi; ***: Fisher's χ^2 analizi; ****: İstatistiksel yönden anlamlı

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin

Yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kan şekeri, kolesterol, DDL kolesterol, DM, eski BDH, kalp hastalığı, sigara içimi, alkol kullanımı ve ADMA'yı içeren 13 etkenin sağkalım üzerine olan etkileri çok değişkenli lojistik regresyon analizi (enter metodu ve geriye dönük adımsal lojistik regresyon metodu) ile incelendi. ADMA ($p=0.012$) ve kreatinin ($p=0.019$) değişkenleri kötü prognoz ile ilişkili bulundu. (Tablo 15 ve Tablo 16).

Tablo 15. Çok değişkenli lojistik regresyon modeli (Enter metodu)

	Enter metodu		
	OR	%95 CI	P**
Yaş	1.061	0.983-1.144	0.127
Cinsiyet	0.745	0.152-3.657	0.717
Kreatin	19.469	1.618-234.290	0.019**
Total kolesterol	0.993	0.973-1.014	0.510
Diyabet	2.832	0.468-17.141	0.257
HT	0.257	0.052-1.283	0.098
Eski BDH	0.349	0.049-2.482	0.293
Kalp hastalığı	1.879	0.450-7.849	0.387
Hiperlipidemi	3.007	0.432-20.923	0.266
Sigara içimi	1.109	0.137-8.957	0.923
ADMA	213.646	3.331-703.291	0.012**
SMDA	0.709	0.040-12.436	0.814

Cinsiyet: erkek referans kategori ** : istatistiksel yönden anlamlı

HT: Hipertansiyon, **BDH:** Beyin damar hastalığı, **ADMA:** Asimetrik dimetil arjinin, **SMDA:** Simetrik metile dimetil arjinin

Tablo 16. Çok değişkenli lojistik regresyon modeli

(Geriye dönük adımsal lojistik regresyon modeli)

	OR	%95 CI	p*
Kreatin	8.904	1.776-44.654	0.008*
ADMA	134.962	7.214-2524.919	0.001*

*: istatistiksel yönden anlamlı

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin

Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları toplu olarak Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA NO	İSİM	PROT.NO	YAŞ	CİNS	HT	DM	KBY	HL	KALP HST	ALKOL	MALİNİTE	SİGARA	ESKİ BDH
1	V.Ş	236220	80	K	+	-	-	-	-	-	-	-	+
2	İ.K	50308	66	E	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3	İ.K	183364	67	E	+	-	-	+	+	-	-	-	+
4	Z.S	236880	77	K	+	-	-	+	-	-	-	-	+
5	S.A	236986	72	K	+	-	-	-	-	-	-	-	-
6	A.D	237367	66	K	+	+	-	+	+	-	-	-	+
7	A.A	237576	53	K	+	-	-	-	+	-	-	-	+
8	O.U	237583	74	E	+	-	-	-	-	-	-	+	+
9	A.K	237479	56	E	+	+	-	-	-	-	-	-	-
10	M.K	237437	66	K	+	-	-	-	-	-	-	-	-
11	K.B	237732	76	K	+	-	-	-	-	-	-	-	-
12	A.K	238068	59	K	+	+	-	+	-	-	-	-	-
13	F.Ç	125238	76	K	-	-	-	+	+	-	-	-	-
14	S.K	238802	33	K	-	-	-	+	-	-	-	-	+
15	S.Ç	238937	72	K	-	-	-	+	-	-	-	-	-
16	F.B	239050	87	K	+	+	-	-	+	-	-	-	-
17	M.D	239593	74	K	+	+	-	-	+	-	-	-	-
18	M.G	141384	39	E	+	+	-	+	+	-	-	+	+
19	Ş.G	204218	70	K	+	+	-	+	+	-	-	-	-
20	S.K	239935	65	K	+	+	-	+	+	-	-	-	+
21	M.Y	5484	84	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	E.A	239954	65	E	+	+	-	-	-	-	-	+	-
23	A.Ö	240556	77	E	+	-	-	+	-	-	-	-	-
24	Ş.I	226537	78	K	+	-	-	-	+	-	-	-	-
25	A.T	240762	76	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	H.G	57796	80	E	+	-	-	-	-	-	-	-	-
27	G.D	240903	69	K	+	-	-	-	-	-	-	-	+
28	K.M	240948	62	E	+	-	-	-	-	-	-	-	-
29	H.Y	31570	56	E	+	-	-	+	-	+	-	+	-
30	S.S	241118	76	E	+	-	-	-	-	-	-	-	+
31	H.O	241314	68	E	-	-	-	+	+	-	-	-	-
32	F.E	241506	60	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	Z.U	241908	72	K	+	-	-	+	+	-	-	-	-
34	R.Ş	242862	67	K	+	-	-	+	+	-	-	-	-
35	M.D	1225	53	E	+	+	-	+	+	-	-	+	-
36	G.E	15179	80	K	+	-	-	+	-	-	-	-	+

HT: Hipertansiyon **DM:** Diyabetes mellitus **HL:** Hiperlipidemi **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **BDH:** Beyin damar hastalığı

Tablo 17. (devam) Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA NO	İSİM	PROT. NO	YAŞ	CİNS	HT	DM	KBY	HL	KALP HST	ALKOL	MALİNİTE	SİGARA	ESKİ BDH
37	Z.M	243041	75	K	+	+	-	+	+	-	-	-	-
38	H.A	107236	67	K	+	+	-	+	-	-	-	-	-
39	A.B	122002	81	E	+	-	-	-	-	-	-	-	-
40	İ.G	243615	69	E	-	-	-	-	+	+	-	-	-
41	R.T	240745	51	E	+	+	-	+	+	-	-	-	-
42	B.A	244186	72	K	+	+	-	+	-	-	-	-	+
43	A.S	247394	54	E	+	+	-	+	-	-	-	-	-
44	C.B	247594	61	E	+	-	-	-	-	-	-	-	-
45	Y.T	247696	76	E	+	-	-	+	-	-	-	-	-
46	R.S	247839	83	K	+	-	-	-	-	-	-	-	-
47	N.Y	189446	73	K	+	+	-	+	+	-	-	-	+
48	H.K	248299	76	K	+	-	-	+	-	-	-	-	-
49	M.Y	248651	66	E	+	-	-	+	-	-	-	-	-
50	N.H	194208	53	K	+	-	-	-	+	-	-	-	+
51	R.Ş	249364	44	E	-	+	-	-	+	-	-	+	-
52	Ç.K	131401	62	E	+	+	-	-	+	-	-	-	+
53	F.B	19039	57	K	-	-	-	+	+	-	-	-	-
54	E.U	250548	52	K	-	-	-	+	-	-	-	-	-
55	H.Y	237968	77	K	-	-	-	+	-	-	-	-	+
56	R.Y	96815	63	E	+	-	-	+	-	-	-	+	-
57	E.Y	251451	56	E	-	-	-	-	+	-	-	-	-
58	H.A	20604	72	K	+	-	-	+	-	-	-	-	-
59	M.T	251943	64	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	E.K	252089	60	K	+	-	-	-	-	-	-	+	-
61	A.Ç	187667	82	K	+	-	-	-	+	-	-	-	+
62	Y.E	252292	78	E	-	-	-	-	+	+	-	+	-
63	F.E	252554	78	K	+	+	-	-	+	-	-	-	-
64	S.Ö	252574	38	E	-	-	-	-	-	+	-	+	-
65	H.T	244931	78	K	+	-	-	+	+	-	-	-	-
66	M.K	65344	76	K	+	-	-	+	+	-	-	-	+
67	Z.E	252895	79	K	+	+	-	-	+	-	-	-	-
68	M.Y	150353	66	E	+	-	-	-	-	-	-	-	+
69	M.K	252874	65	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	H.S	252922	61	K	+	-	-	+	+	-	-	-	+
71	H.E	253245	53	E	+	-	-	+	+	-	-	+	+
72	R.B	253729	65	K	+	+	-	-	+	-	-	-	-

HT: Hipertansiyon **DM:** Diyabetes mellitus **HL:** Hiperlipidemi **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **BDH:** Beyin damar hastalığı

Tablo 17. (devam) Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA	İSİM	PROT. NO	YAŞ	CİNS	HT	DM	KBY	HL	KALP HST	ALKOL	MALİNİTE	SİGARA	ESKİ BDH
73	A.K	42834	79	E	-	-	-	-	-	+	-	-	-
74	L.İ	253918	72	K	+	-	-	-	-	-	-	-	-
75	G.Ç	27658	47	K	+	-	-	+	-	-	-	+	+
76	A.K.G	207417	53	E	+	-	-	+	-	+	-	+	-
77	H.Ö	248329	78	E	+	-	-	-	-	-	-	-	-
78	S.G	205663	52	E	-	-	-	+	-	-	-	+	-
79	N.Ç	258236	68	K	+	+	-	+	+	-	-	-	-
80	S.T	258614	78	K	+	-	-	+	+	-	-	-	+
81	Y.Ö	144763	44	E	+	+	-	-	-	-	-	+	-
82	H.R.G	259013	78	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83	H.Y	259234	56	E	+	-	-	-	+	-	-	+	-
84	R.Ö	259250	72	K	+	-	-	+	+	-	-	-	+
85	İ.U	259412	77	E	+	-	-	+	+	-	-	-	-
86	E.U	259613	92	K	+	-	-	-	+	-	-	-	-
87	A.K	259610	74	E	+	-	-	+	-	-	-	-	-
88	H.A	163600	77	E	+	-	-	+	+	-	-	+	-
89	A.A	259997	50	K	+	-	-	+	+	-	-	-	+
90	A.K	260528	70	E	+	-	-	+	-	-	-	-	+
91	A.O.C	260640	60	E	+	-	-	+	+	+	-	+	+
92	N.O	260638	73	E	-	+	-	+	-	-	-	-	+
93	H.K	260714	77	E	+	+	-	+	-	-	-	-	+
94	N.B	260814	65	K	+	+	-	+	+	-	-	-	+
95	C.S	261000	80	E	+	-	-	+	-	-	-	-	-
96	H.T	261539	72	E	+	-	-	-	-	-	-	+	-
97	H.H.Y	95082	60	E	+	-	-	+	-	+	-	-	-
98	A.Ş	261860	70	E	+	-	-	-	-	-	-	-	+
99	K.İ	261856	70	E	+	+	-	-	+	-	-	-	-
100	F.Ö	261870	59	K	+	+	-	+	+	-	-	-	+
101	H.D	262487	46	E	-	-	-	+	-	+	-	+	-
102	C.G.Y	262500	67	K	+	-	-	+	+	-	-	-	-
103	M.K	262490	85	E	+	-	-	-	-	-	-	-	-
104	R.F	262512	56	E	+	-	-	+	-	-	-	+	-
105	S.E	196325	58	K	+	-	-	+	-	-	-	-	+
106	E.Ö	262954	63	K	+	+	-	+	-	-	-	-	-
107	R.A	262938	42	E	-	-	-	-	-	+	-	+	-
108	İ.D	1165	61	E	+	-	-	-	+	-	-	-	-

HT: Hipertansiyon **DM:** Diyabetes mellitus **HL:** Hiperlipidemi **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **BDH:** Beyin damar hastalığı

Tablo 17. (devam) Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA	İSİM	PROT. NO	YAŞ	CİNS	HT	DM	KBY	HL	KALP HST	ALKOL	MALİNİTE	SİGARA	ESKİ BDH
109	D.Y	231343	-	E	-	-	-	-	+	+	-	+	-
110	A.D	263874	78	K	+	+	-	+	+	-	-	-	-
111	A.K	263869	76	K	+	-	-	+	-	-	-	-	-
112	F.Ş	23599	73	K	+	-	-	-	+	-	-	-	-
113	Ş.Ö	264480	80	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-
114	S.K	264635	87	E	+	+	-	-	-	+	-	-	-
115	K.Ü	264471	63	K	+	+	-	+	-	-	-	-	-
116	M.Ç	120114	57	E	-	-	-	-	-	-	-	+	-
117	A.D	47254	71	E	+	-	-	+	-	-	-	-	-
118	M.A	65491	59	E	+	-	-	+	-	-	-	+	-
119	S.M	265885	76	E	+	-	-	-	-	-	-	+	-
120	A.A	264349	72	K	+	-	-	+	+	-	-	-	-
121	F.T	304214	73	K	+	+	-	+	+	-	-	-	-
122	Ö.B	139612	72	E	+	-	-	+	+	-	-	-	-
123	H.K	307884	77	K	+	-	-	+	-	-	-	-	-
124	K.B	305665	83	K	+	-	-	+	+	-	-	-	-
125	E.A.S	306754	83	E	+	-	-	+	+	-	-	-	-
126	N.Y	307665	85	K	+	-	-	+	+	-	-	-	-
127	M.T	140688	77	E	+	-	-	-	+	-	-	+	-

HT: Hipertansiyon **DM:** Diyabetes mellitus **HL:** Hiperlipidemi **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **BDH:** Beyin damar hastalığı

Tablo 17. (devam) Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA	SİS KB	DİA KB	K.Ş	TOAST	BAMFORD	ADMA	SMDA	L-ARJİNİN	HOMOSİSTEİN	mRS
1	110	80	128	AT	PSİ	0,70	1,08	105,26	9,24	2
2	120	70	140	AT	PASİ	0,34	0,49	58,08	5,94	2
3	160	120	167	AT	Lİ	0,44	0,39	105,72	8,38	1
4	160	100	127	AT	PSİ	0,35	0,35	76,35	2,99	5
5	150	80	164	AT	PSİ	0,50	0,38	98,56	7,32	4
6	170	90	201	KE	PASİ	0,75	1,46	113,35	5,44	5
7	160	100	111	KE	PSİ	0,43	0,32	40,37	5,46	5
8	160	100	118	AT	PASİ	0,34	0,40	55,19	-	4
9	140	100	134	AT	Lİ	0,43	0,32	83,50	3,50	2
10	190	90	156	AT	TASİ	1,221	0,522	64,512	-	6
11	200	120	124	AT	PASİ	0,77	0,85	115,55	11,76	4
12	130	80	297	AT	TASİ	0,37	0,33	70,67	6,48	5
13	140	80	135	AT	PASİ	0,54	1,25	123,18	11,31	4
14	140	80	174	KE	TASİ	0,30	0,17	63,37	-	4
15	110	60	103	AT	PSİ	0,30	0,31	57,93	4,55	5
16	170	80	252	AT	TASİ	0,67	0,45	92,36	6,15	5
17	120	70	305	AT	TASİ	0,34	0,54	74,74	4,05	5
18	130	80	222	AT	PSİ	0,49	0,47	74,87	4,51	4
19	180	100	132	KE	PASİ	0,41	0,54	44,15	9,32	4
20	110	70	209	AT	TASİ	0,41	0,59	71,56	4,12	5
21	120	80	178	AT	PASİ	0,54	0,59	100,73	8,56	4
22	150	80	266	AT	PASİ	0,90	1,36	81,27	14,42	4
23	200	100	139	AT	TASİ	0,49	0,43	88,54	10,45	5
24	170	100	160	KE	TASİ	0,59	0,69	76,78	5,18	6
25	140	80	186	KE	PSİ	0,55	0,96	55,50	4,69	6
26	160	100	142	AT	PASİ	0,50	0,61	134,58	13,37	5
27	140	80	96	KE	PASİ	0,62	0,41	71,71	5,35	4
28	180	110	128	KE	PASİ	0,49	0,69	67,98	-	3
29	180	100	98	AT	PASİ	0,36	0,36	83,58	12,61	4
30	130	50	123	KE	PSİ	0,35	0,33	73,46	5,10	2
31	140	80	152	AT	TASİ	0,36	0,37	57,87	4,56	6
32	110	70	200	AT	PASİ	0,52	0,32	85,87	4,38	4
33	180	120	129	KE	TASİ	0,73	0,50	34,83	6,38	5
34	130	90	103	KE	PASİ	0,41	0,34	79,03	4,67	4
35	130	70	235	KE	TASİ	0,62	0,48	55,63	4,83	5

SİS KB: Sistolik kan basıncı; **DİA KB:** Diyastolik kan basıncı; **KŞ:** Kan şekeri; **mRS:** Modifiye rankin skalası, **ADMA:** Asimetrik dimetil arjinin, **SMDA:** Simetrik metile dimetil arjinin, **TASİ:** Total anterior sirkülasyon infarktı, **PASİ:** Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, **Lİ:** Laküner infarkt **PSİ:** Posterior sirkülasyon infarktı, **KE:** Kardiyoembolizm, **AT:** Ateroskleroz

Tablo 17. (devam) Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA NO	SİS KB	DİA KB	K.Ş	TOAST	BAMFORD	ADMA	SMDA	L-ARJİNİN	HOMOSİSTEİN	mRS
36	150	80	86	AT	PASİ	0,42	0,46	99,23	12,97	4
37	190	80	304	KE	PASİ	0,52	0,88	30,02	14,36	3
38	110	50	252	AT	Lİ	0,40	0,35	64,93	5,18	3
39	130	80	118	AT	Lİ	0,44	0,81	106,77	12,25	2
40	140	90	177	KE	TASİ	0,79	0,90	66,26	7,95	6
41	150	80	219	KE	PASİ	0,67	0,55	86,91	4,42	2
42	190	100	90	AT	PSİ	0,46	0,70	68,20	8,82	3
43	160	110	439	AT	PSİ	0,49	0,53	83,60	3,93	1
44	200	100	189	AT	PSİ	0,68	0,96	71,23	6,42	5
45	180	100	163	AT	PSİ	0,56	0,81	99,88	7,15	4
46	150	100	197	KE	TASİ	0,73	1,27	42,13	13,80	6
47	170	100	206	KE	PASİ	0,51	0,50	92,55	3,61	4
48	200	100	129	AT	PSİ	0,54	0,56	74,04	12,13	4
49	180	90	184	AT	PASİ	0,50	0,50	77,23	7,11	4
50	160	90	177	KE	PASİ	0,75	1,00	92,27	2,85	5
51	120	70	228	KE	TASİ	0,50	0,55	74,32	5,87	5
52	180	100	208	KE	TASİ	0,65	1,14	112,37	5,30	6
53	110	80	101	AT	Lİ	0,56	0,50	103,16	6,37	1
54	140	80	165	AT	PASİ	0,30	0,24	50,18	4,32	4
55	120	80	96	KE	PASİ	0,42	0,43	81,53	7,43	4
56	130	80	109	AT	Lİ	0,16	0,19	50,10	30,25	3
57	120	80	137	AT	PASİ	0,36	0,43	92,58	12,16	2
58	150	80	178	AT	PASİ	0,61	0,44	91,36	3,99	4
59	140	80	114	KE	PSİ	0,46	0,54	71,33	7,26	3
60	110	70	186	AT	Lİ	0,65	0,59	100,13	4,82	1
61	200	100	115	KE	PASİ	0,63	0,66	76,87	3,34	4
62	130	80	160	AT	PASİ	0,39	0,46	62,70	4,79	3
63	180	90	190	AT	Lİ	0,44	0,60	104,08	3,39	2
64	130	80	200	AT	TASİ	2,049	0,656	260,679	9,05	6
65	130	80	108	AT	TASİ	0,61	1,11	71,34	6,25	6
66	160	80	199	KE	PASİ	0,29	0,40	36,50	2,29	4
67	120	80	191	AT	PASİ	0,87	0,56	105,22	4,99	4
68	140	70	171	AT	PSİ	0,43	0,49	103,98	2,93	3
69	140	70	116	AT	PSİ	0,66	0,50	94,88	6,06	4

SİS KB: Sistolik kan basıncı; **DİA KB:** Diyastolik kan basıncı; **KŞ:** Kan şekeri; **mRS:** Modifiye rankin skalası, **ADMA:** Asimetrik dimetil arjinin, **SMDA:** Simetrik metile dimetil arjinin, **TASİ:** Total anterior sirkülasyon infarktı, **PASİ:** Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, **Lİ:** Laküner infarkt **PSİ:** Posterior sirkülasyon infarktı, **KE:** Kardiyoembolizm, **AT:** Ateroskleroz

Tablo 17. (devam) Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA NO	SİS KB	DİA KB	K.Ş	TOAST	BAMFORD	ADMA	SMDA	L-ARJİNİN	HOMOSİSTEİN	mRS
70	165	110	133	AT	TASİ	0,31	0,22	90,15	4,16	5
71	130	90	155	AT	PASİ	0,53	0,46	127,44	8,91	4
72	140	70	189	AT	Lİ	0,44	0,46	81,88	6,44	2
73	110	60	100	AT	PSİ	0,54	0,46	79,85	5,71	4
74	200	120	105	AT	PASİ	0,50	0,53	100,54	5,00	4
75	145	80	73	AT	Lİ	0,43	0,50	81,43	11,70	3
76	120	80	88	AT	Lİ	0,38	0,42	79,15	5,81	3
77	140	90	82	KE	PASİ	0,51	0,61	64,61	10,26	3
78	120	90	160	AT	Lİ	0,49	0,80	75,10	9,39	3
79	300	190	137	KE	PSİ	0,80	1,37	45,32	16,04	6
80	170	80	156	KE	PASİ	0,46	1,11	99,54	6,44	4
81	160	90	180	AT	Lİ	0,37	0,43	65,82	8,10	1
82	140	70	157	KE	Lİ	0,57	0,75	93,12	9,36	3
83	180	110	93	KE	PASİ	0,67	0,76	85,13	7,45	5
84	130	90	150	KE	PASİ	0,40	0,48	68,97	7,59	4
85	180	80	200	KE	TASİ	0,35	0,38	58,91	9,14	5
86	140	80	128	AT	Lİ	0,59	1,00	79,35	12,20	4
87	110	70	106	KE	PSİ	0,56	1,30	109,86	14,07	5
88	190	80	106	AT	TASİ	0,44	1,10	82,48	13,63	6
89	130	90	102	KE	Lİ	0,45	0,34	87,24	4,01	2
90	120	80	174	AT	TASİ	0,48	1,10	93,98	9,41	5
91	170	100	195	KE	PSİ	0,43	0,53	71,08	4,95	2
92	130	70	320	AT	TASİ	0,32	0,43	50,26	15,39	6
93	150	70	223	AT	PSİ	0,50	0,59	102,52	12,76	4
94	160	100	236	KE	PSİ	0,41	0,61	116,42	5,50	5
95	150	90	113	AT	Lİ	0,38	0,58	57,89	8,38	2
96	160	90	167	AT	Lİ	0,61	0,40	119,10	9,95	4
97	190	100	174	AT	Lİ	0,42	0,82	75,40	6,96	4
98	200	100	115	AT	PASİ	0,47	0,64	52,57	23,39	4
99	150	90	250	AT	PSİ	0,53	0,44	92,70	10,00	5
100	160	100	210	AT	PASİ	0,31	0,27	68,62	5,16	5
101	140	80	93	AT	Lİ	0,60	0,56	92,40	6,70	4
102	140	90	174	KE	PSİ	0,53	0,54	92,91	5,82	4
103	170	90	96	KE	PSİ	0,57	0,57	73,05	3,96	5
104	160	100	113	AT	Lİ	0,37	0,43	101,65	6,06	3
105	140	90	126	AT	Lİ	0,76	0,68	81,40	6,87	4

SİS KB: Sistolik kan basıncı; **DİA KB:** Diyastolik kan basıncı; **KŞ:** Kan şekeri; **mRS:** Modifiye rankin skalası, **ADMA:** Asimetrik dimetil arjinin, **SMDA:** Simetrik metile dimetil arjinin, **TASİ:** Total anterior sirkülasyon infarktı, **PASİ:** Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, **Lİ:** Laküner infarkt **PSİ:** Posterior sirkülasyon infarktı, **KE:** Kardiyoembolizm, **AT:** Ateroskleroz

Tablo 17. (devam) Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

HASTA NO	SİS KB	DİA KB	K.Ş	TOAST	BAMFORD	ADMA	SMDA	L-ARJİNİN	HOMOSİSTEİN	mRS
106	130	80	119	AT	PASİ	0,37	0,38	79,31	-	4
107	110	80	109	AT	PASİ	0,48	0,54	167,73	8,61	4
108	130	90	155	KE	TASİ	0,49	0,69	62,72	6,58	6
109	130	90	156	KE	Lİ	0,59	0,55	66,52	10,06	3
110	180	100	185	KE	Lİ	0,52	0,64	78,26	2,96	2
111	140	100	165	AT	TASİ	0,57	0,65	99,80	16,50	6
112	140	80	147	KE	TASİ	0,47	0,71	62,54	7,13	5
113	130	70	142	AT	PASİ	0,410	0,41	75,30	5,22	4
114	160	100	213	AT	PSİ	0,811	0,854	71,273	5,51	6
115	130	80	89	AT	Lİ	0,54	0,41	103,66	2,55	4
116	140	80	107	AT	Lİ	0,42	0,41	105,54	3,45	3
117	150	90	102	AT	Lİ	0,57	0,72	77,04	17,80	4
118	140	100	97	AT	Lİ	0,28	0,36	110,62	9,56	4
119	100	80	188	AT	PSİ	0,60	0,51	80,05	18,87	6
120	150	70	96	AT	TASİ	0,40	0,16	54,13		6
121	190	60	395	AT	TASİ	1,30	0,99	196,03		6
122	140	80	129	AT	TASİ	1,03	0,98	110,35		5
123	160	110	156	AT	TASİ	1,39	1,33	205,93		6
124	150	80	149	KE	TASİ	0,68	0,66	68,50		6
125	140	80	133	KE	PSİ	2,47	1,74	124,99		5
126	140	90	116	AT	TASİ	1,16	2,02	135,40		6
127	190	120	102	KE	TASİ	0,88	0,75	77,35		6

SİS KB: Sistolik kan basıncı; **DİA KB:** Diyastolik kan basıncı; **KŞ:** Kan şekeri; **mRS:** Modifiye rankin skalası, **ADMA:** Asimetrik dimetil arjinin, **SMDA:** Simetrik metile dimetil arjinin, **TASİ:** Total anterior sirkülasyon infarktı, **PASİ:** Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, **Lİ:** Laküner infarkt **PSİ:** Posterior sirkülasyon infarktı, **KE:** Kardiyoembolizm, **AT:** Ateroskleroz

TARTIŞMA

İskemik inme çeşitli patofizyolojik mekanizmalara bağlı olarak oluşan heterojen bir hastalıktır. Ekstrakranyal veya geniş arterlerin ateroskleroza, kalpten kaynaklanan emboli, intrakranyal küçük damar hastalığı (laküner infarkt), diğer belirlenen etyolojiler (CADASIL, santral sinir sistemi vaskülit, serebral amiloid anjiopati, diseksiyon, kan hastalıkları gibi) ve sebebi belirlenemeyen (etyolojinin bulunamaması, yeterli tetkik edilemeyen vakalar, birden fazla etyolojik nedenin olması gibi) olmak üzere birçok mekanizmadan biriyle oluşmaktadır. Aterotrombotik vasküler tıkanma yaygın bir iskemik inme nedenidir (7). Beyin ve serebral arterlerde bulunan nöronal NOS'un keşfinden beri, beyin perfüzyonunun regülasyonunda kritik bir role sahip olan NO'ya ait kanıtlar artmıştır (53). ADMA NOS'un endojen bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Daha önceki çalışmalarda, bazı klinik durumlarda ve kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında ADMA seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu risk faktörleri; kan basıncı, serum kolesterol, serum trigliserit, gestasyonel DM, insülin rezistansı, sigara içimi gibi geleneksel risk faktörlerini içerir (30,54-58). Ayrıca homosistein, C-reaktif protein ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) gibi geleneksel olmayan kardiyovasküler risk markırları ile de ADMA arasında ilişki gösterilmiştir (34,45,59-61). Artmış ADMA konsantrasyonu ile periferik vasküler hastalık (62), artmış karotis intima-media kalınlığı, kronik kalp yetmezliği, anstabil anjina, hipertroidizm, preeklamsi, koroner arter kalsiyum skoru ve yoğun bakım ölümlerini içeren klinik durumların ilişkili olduğu gösterilmiştir (60-69).

Nitrik oksit sentaz inhibitörü olan ADMA'nın artmış plazma seviyesi iskemik inme için bir risk faktörüdür (6,7). İlk kez Yoo ve ark. (7) Asya popülasyonunda iskemik inmeli hastalarda yükselmiş ADMA seviyelerini göstermişlerdir. Biyolojik kanıtlar, serebrovasküler

hastalıklar ve ADMA arasında nedensel bir ilişkiyi desteklemektedir (7). Bizim çalışmamızda, akut iskemik inmenin alt tiplerinde ADMA düzeylerinin dağılımı değerlendirildi ve yüksek serum ADMA seviyesinin iskemik inmenin prognozu ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamıza akut iskemik inme nedeni ile takip edilen 127 hasta alındı. Hastaların inme risk faktörleri (HT, DM, HL, sigara içimi, alkol kullanımı ve eski BDH/GİA geçirme öyküsü) ve demografik özellikleri araştırıldı. Taburculuk sırasında modifiye rankin skorları hesaplandı.

Asimetrik dimetil arjinin düzeyi ile KKH, HT, KBY, hiperkolesterolemi ilişkisini araştıran çalışmalara literatürde rastlanmakla birlikte ADMA düzeyi ile inme ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça azdır. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda; intravenöz ADMA verilmesiyle arteriyel kan basıncı ve sistemik damar rezistansında artış ve sistolik kan basıncı ile ADMA arasında ilişki bulunmuştur (70-72). Ancak bu bulgular bütün çalışmalarla doğrulanmamıştır. Sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışmada, ortalama plazma ADMA düzeyinde artışa yol açan ADMA'nın akut infüzyonunun, ortalama kan basıncını yükselttiği gösterilmiştir (73). Ayrıca DDH enziminin over ekspresyonu sonucu ADMA'nın azalması ile kan basıncında ılımlı bir düşüş gösterilmiştir (74). Kielstein ve ark. (4) yaptıkları çalışmada, insanlarda ADMA'nın kan basıncı değişikliklerinden bağımsız olarak serebral kan akım hızını azalttığını ve damar kompliansını düzenlediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda plazma ADMA konsantrasyonu ile kan basıncı arasında ilişki bulunmadı. Plazma SMDA konsantrasyonunun ise sistolik kan basıncı ile arasında zayıf bir ilişki saptandı. ($r=0.201$, $p=0.024$). Daha önce inmeli hastalarda yapılan çalışmalarda da ADMA ile kan basıncı arasında ilişkinin zayıf olduğu gösterilmiştir (6,7). Bu sonuçlar altında kan basıncı üzerinde ADMA'nın etkisinin minör olduğu söylenebilir.

Birkaç çalışmada NO prekürsörü olan L-arjinin verilmesi ile kardiyovasküler risk artışı olan kişilerde endotel disfonksiyonunun düzeldiği ve NOS inhibitörlerinin aktivitesini tersine çevirebileceği gösterilmiştir (34,75,76). L-arjinin infüzyonu ile önceki inme veya GİA öyküsü olan hastalarda serebral perfüzyonun arttığı gösterilmiştir (77). Perticone ve ark. (78), hiç tedavi almamış esansiyel hipertansiyonu olan 36 hasta ve normotansif 8 kişi ile yaptıkları çalışmada endotel bağımlı vazodilatasyon ile plazma ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Hipertansif kişilerde plazma ADMA ve L-arjinin konsantrasyonlarını normotansiflerden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için, tek başına ve L-arjinin ile birlikte intraarteriyel asetilkolin infüzyonu sırasında önkol kan akım hızını ölçmüşler. Hipertansif hastalarda asetilkolinin yaptığı vazodilatasyonun, birlikte verilen L-arjinin intraarteriyel infüzyonu ile anlamlı olarak arttığını gözlemlemişlerdir.

ADMA'nın ise önkol kan akımındaki pik artışı ile güçlü ve zıt ilişkili olarak bulmuşlar. Sonuç olarak; esansiyel hipertansiyondaki endotel fonksiyonu ile L-arjinin ve endojen NOS inhibitörü olan ADMA'nın ilişkisinin ters olduğunu gözlemlemişlerdir.

Leong ve ark. (79), sağlıklı kadınlarda popülasyon-bazlı kohort çalışması ile prospektif olarak kardiyovasküler hastalıklar (fatal/non-fatal Mİ ve inme) ve ADMA arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sekiz yüz seksen sağlıklı kadında plazma bazal ADMA düzeylerini HPCL yöntemi ile ölçmüşler ve 24 yılda ADMA seviyesinde 0.15µmol/L artış için kardiyovasküler hastalık gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak bulmuşlardır. Hastalarda 58 Mİ ve 43 inme olmak üzere toplam fatal/nonfatal 101 olay gelişmiştir. Bunlardan, 24 hasta Mİ ve 28 hasta inme nedeniyle (toplam 52 hasta) ölmüştür. Sonuç olarak; bazal ADMA seviyesinde 0.15µmol/L artışın, kadınlarda 24 yıldaki kardiyovasküler risk insidansında yaklaşık %30 artış ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Kadınlarda plazma ADMA seviyesinin ≥ 0.71 µmol/L değerinde olmasını kardiyovasküler risk artışı olarak değerlendirmişlerdir.

Yakın zamanda Meinitzer ve ark. (80), anjiyografi ile tespit edilen koroner arter hastalığı olan 2543 hastada, ortalama 5.45 yıl takip süresince gelişen kardiyovasküler mortalite ve ADMA ilişkisini değerlendirmişlerdir. Sonuçta; yüksek plazma ADMA konsantrasyonunun diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda mortalite için prediktör olduğunu göstermişlerdir. ADMA ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışma AtheroGene çalışmasıdır (81). Bu çalışma koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılmış bir prospektif kohort çalışmasıdır ve ADMA ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Schulman ve ark. (82) ST-segment elevasyonu olan toplam 153 Mİ tanısı alan hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaları iki gruba ayırmışlardır. altı ay boyunca bir gruba plasebo ve diğer gruba L-arjinin vererek takip etmişlerdir. L-arjinin alan hastalardan 6'sı (%8.6) ölmüştür. Plasebo alan grupta ise ölüm görülmemiştir. Aterosklerotik hastalarda NOS'un uyarılabilir izoformu (iNOS) salınımı artmaktadır. Sonuçta peroksinitrit üretimini ve NO tüketimini arttırarak ateroskleroza kötüleştirdiği bilinmektedir (83-85). Schulman ve ark. (82) çalışmalarında L-Arginin düzeylerindeki azalmanın iNOS'u inhibe ettiğini, L-Arginin hücresel alanındaki artışı iNOS protein salınımına ve enzim aktivitesi artışına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Böylece yüksek düzeyde iNOS, NO ve peroksinitritin myokard disfonksiyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda aterotrombotik etyolojiye bağlı inme geçiren hastalarda L-arjinin düzeyleri kardiyembolik gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bulgularımız Mİ'li hastalarda yapılan ve L-arjinin düzeyindeki artışın endotelial disfonksiyonu

ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalara benzer şekilde aterotrombotik etyolojiye bağlı inme geçiren hastalarda da L-arjinin yüksekliğinin etkisini göstermiştir.

Mittermayer ve ark. (86) ilerlemiş periferik arter hastalığı olan hastalarda, gelişebilecek olan major kardiyovasküler olayların varlığında (Mİ, perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter by-pass greft (KABG), inme, karotis revaskülarizasyonu, ölüm) yükselmiş ADMA konsantrasyonunu araştırmışlardır. Toplam 496 hastanın bazal serum ADMA ve L-arjinin düzeyleri değerlendirilmiş ve ortalama 19 ay boyunca major kardiyovasküler olaylar açısından takip edilmiştir. Takipler sırasında 141 kişide (%28); 18 Mİ (%3.6), 41 PKG (%8.3), 7 KABG (%1.4), 27 karotis revaskülarizasyonu (%5.4), 25 inme (%5) ve 64 ölüm (%12.9) olmak üzere toplam 182 major kardiyovasküler olay gelişmiştir. İlerlemiş periferik arter hastalığı olan hastalarda, L-arjinin ve kardiyovasküler prognoz arasında ilişki gözlenmezken, yüksek bazal plazma ADMA konsantrasyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Kielstein ve ark.(4) yaptıkları çalışmada, sağlıklı insanlarda ADMA infüzyonu sonrası serebral perfüzyonun azaldığını göstermişlerdir. Cengel ve ark. (87) ilk 24 saat içinde AF gelişen ve bir yıl ve daha uzun süreden beri AF'si olan hastalarda plazma ADMA konsantrasyonunu karşılaştırmışlar ve akut AF gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bizim hastalarımızda da inme başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde serum ADMA konsantrasyonları ölçüldü. Kardiyembolik gruptaki hastamızın uzun süreden beri AF'leri vardı. Dolayısıyla bizim bulgularımız bu iki çalışma ile korele olup, ADMA'nın akut vasküler olaylarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu durum serum yüksek ADMA düzeylerinin, endotel disfonksiyonu ve protrombotik sürecin varlığını gösteren erken dönemde akut faz reaktanı gibi bir belirteç olabileceğini düşündürdü. Daha önceki çalışmalarda, C-reaktif protein ve vasküler hücre adezyon molekülü gibi geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri ile ADMA arasında ilişki bulunması da bu düşüncemizi desteklemektedir (60,61).

Busch ve ark. (88) KBY olan 200 hastayı 24 ay takip etmişlerdir. Takipler sırasında 47 hastada kardiyovasküler olaylar gelişmiş ve 35 hasta ölmüştür (7 hasta BDH nedeniyle). Kardiyovasküler olay gelişen hastalarda plazma ADMA ve SMDA seviyelerini yüksek bulmuşlardır.

Zocalli ve ark. (42) KBY olan ve hemodialize giren 225 hasta ile yaptıkları çalışmada plazma ADMA konsantrasyonu ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Ortalama 33.4 aylık takip süresince 81 hastada, 120 kardiyovasküler olay (fatal ve non-fatal) gelişmiştir. Toplam ölen 83 hastanın 53'ünde (%64) ölüm nedeni, inmenin de (16 hasta) içinde bulunduğu kardiyovasküler olaylar olarak tespit edilmiştir. Ölen hastalarda

yaşayanlara kıyasla ve kardiyovasküler olay gelişen hastalarda diğerlerine göre plazma ADMA konsantrasyonu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Plazma ADMA konsantrasyonundaki 1 µmol/L bir artışın mortalite riskinde %26 oranında bir artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Endojen dimetilarjinin böbrekle atılır. Vallance ve ark.(41) kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ADMA konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir. Böbrek yetmezlikli hastalardaki artmış ADMA seviyeleri renal atılımın azalmasına bağlanabilir. Bunun bir nedeni de; ADMA'yı metabolize eden DDH enziminin aktivitesinde ki azalma olabilir. DDH'nin aktivitesi, ADMA seviyelerinin regülasyonunda kritik bir role sahiptir (89). DDH'nin aktivitesi artmış kolesterol, hiperglisemi ve homosistein seviyeleri ile inhibe edilebilir (30,37,45). Bizim bulgularımızda ADMA ve kreatin arasında bir ilişki bulunamazken, SMDA ve kreatin arasında anlamlı bir korelasyon vardı. Busch ve ark. (88) ise kronik böbrek yetmezlikli hastalarda SMDA ile kreatin arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Bu da, ADMA'nın SMDA gibi yalnız böbrekle atılmayıp, karaciğerde de metabolize olduğunu destekler (90).

Boger ve ark. (30), hiperkolesterolemisi olan 49 kişi ile yaptıkları çalışmada, ADMA ve DDL arasında ilişki bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da plazma ADMA konsantrasyonu, serum trigliserit, kolesterol ve DDL seviyeleriyle pozitif ilişkili olarak bulundu.

Wanby ve ark. (6) 239 aterotrombotik infarkt, 71 kardiyoembolik infarkt, 22 intraserebral kanama ve 31 GİA olmak üzere toplam 363 inmeli hasta ve 48 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, serum ADMA düzeylerini iki grup arasında karşılaştırmışlardır. Fizik muayene ile saptanan nörolojik defisitinin 24 saatten kısa sürmesi durumunda GİA, uzun sürmesi halinde ise hastaları akut inme olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada akut inme başlangıcından ne kadar sonra kan alındığı belirtilmemiştir. Bizim ADMA düzeylerini inme başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde ölçtüğümüz çalışmamızda, GİA, intraserebral kanama ve hemorajik infarktlı hastalar çalışma dışında bırakıldı ve böylece daha homojen bir grupta ADMA düzeylerinin inme alt tiplerindeki dağılımının ve prognoza olan etkisinin çalışılması amaçlandı.

Wanby ve ark. (6) hasta grubunda serum ADMA düzeylerini kontrol grubuna kıyasla yüksek bulmuşlardır. İnme alt tiplerinin analizinde ise kontrollerle karşılaştırıldığında GİA ve kardiyoembolik infarktlarda ADMA düzeyindeki artışın anlamlı olduğunu ancak non-kardiyoembolik veya hemorajik infarktlı hastalarda ADMA düzeyindeki artışın anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Biz, GİA'lı ve hemorajik infarktlı hastaları dahil etmediğimiz çalışmamızda kardiyoembolik ve aterotrombotik infarktlı olan hastalar arasında, ADMA ve SMDA konsantrasyonları açısından fark bulmadık. Bizim iki grup arasında ADMA açısından

fark bulmamamızın nedeni ise, inme başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde başvuran hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir.

Wanby ve ark.(6) ise hasta grupları arasında, ADMA ve önceki inme/GİA öyküsü arasında ilişki bulamazken, hemorajik infarktlı hastaları dışladıklarında anlamlı bir ilişki gözlemlemişlerdir. Ayrıca SMDA'yı önceki inme/GİA ile ilişkili bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda, akut iskemik inmeli 127 hastanın 33'ünde (%26.7) geçirilmiş inme/GİA öyküsü vardı. Bamford sınıflamasına göre dağılım ise, TASİ grubunda 6, PASİ grubunda 14, Lİ grubunda 4 ve PSİ grubunda 10 hastada önceki inme/GİA öyküsü vardı. Biz, ilk kez inme geçiren hastalarda ADMA seviyesini anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bununla birlikte önceki inme ile SMDA seviyesi ilişkili bulunmadı.

Yoo ve ark.(7) 52 inmeli hasta ve 36 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, serum ADMA düzeyini hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. İnmeli hastaları önceki yıllarda geçirilmiş ilk veya tekrarlayıcı inmesi olan poliklinik vakalarından seçtikleri çalışmalarında, 25 tekrarlayıcı inme ve 27 ilk inmeli hastayı karşılaştırmışlar ve ADMA seviyesini tekrarlayıcı inmesi olan hastalarda yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamıza ise Yoo ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak akut inmeli hastalar dahil edildi ve önceki inme/GİA öyküsü olan ve olmayanlar arasında karşılaştırma yapıldı.

Bamford sınıflamasına göre inme alt tiplerinde ADMA dağılımı değerlendirildi ve TASİ grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu fark TASİ ve Lİ arasındaki farktan kaynaklanıyordu. Çünkü TASİ grubunda lezyon yükü daha fazlaydı. Aynı zamanda ADMA ve endotel bağımlı dilatasyonun tespitinde kullanılan L-arjinin/ADMA oranı arasında anlamlı negatif bir ilişki bulundu. L-arjinin/ADMA oranı Bamford sınıflamasına göre gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Bu nedenle Post Hoc analizi yapıldığında, Lİ grubu ile karşılaştırıldığında TASİ grubunda L-arjinin/ADMA oranı anlamlı olarak düşük bulundu. Bu da bulgularımızın doğruluğunu desteklemektedir. Plazma ADMA konsantrasyonunun TASİ grubunda yüksek, Lİ grubunda düşük olması, ADMA seviyelerinin akut iskemik inmenin şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda Bamford sınıflaması kullanılmadığından, bizim çalışmamız bu anlamda ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda akut iskemik inmeli 127 hastanın 23'ü (%18.1) öldü. Ölen hastalar Bamford sınıflamasına göre TASİ ve PSİ grubunda idi. Serum ADMA düzeyi ölen hastalarda, sağ kalanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti. ADMA'nın persantil değerlerine (%75, %90, %95) göre sağ kalan ve ölen hastalardaki oranları hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastaların ADMA değeri ≥ 0.61 $\mu\text{mol/L}$ olan 31 hastadan %58'i sağ iken %42'si öldü, ADMA değeri ≥ 0.792 $\mu\text{mol/L}$ olan 12 hastadan %25'i sağ iken %75'i öldü,

ADMA değeri ≥ 1.108 $\mu\text{mol/L}$ olan 6 hastanın hepsi öldü. Bu bulgular altında, plazma ADMA konsantrasyonunun 0.61 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olması ile akut iskemik inmeye bağlı ölüm riskinde artış olabileceği düşünüldü.

Taburculuk sırasında tüm hastaların son nörolojik muayeneleri göz önüne alınarak mRS hesaplandı. 0-3 puan arası iyi, 4-6 puan arası ise kötü prognoz olarak sınıflandırıldı. Bu iki grup karşılaştırıldığında serum ADMA değeri, kötü prognostik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum SMDA ve L-arjinin konsantrasyonları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Daha önceki çalışmalarda serum ADMA yüksekliğinin akut inmenin prognozu üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Sonuç olarak ADMA, akut iskemik inmenin prognozunu belirlemede diğer risk faktörlerinden bağımsız bir göstergedir diyebiliriz.

İskemik inme risk faktörleri (yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kan şekeri, kolesterol, DDL kolesterol, DM, eski BDH, kalp hastalığı, sigara içimi, alkol kullanımı) ve ADMA'yı içeren 13 etkenin akut iskemik inmede sağ kalım üzerine olan etkileri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde plazma ADMA ve serum kreatin seviyelerinin yüksekliği anlamlı bulundu.

Daha önceki çalışmalarda ADMA ile yaş arasındaki anlamlı ilişki, inmeli ve kardiyovasküler hastalığı olan ve inmeli hastalarda gösterilmiştir (6,80). Bizim çalışmamızda da plazma ADMA konsantrasyonu yaş ile pozitif ilişkili olarak bulundu.

Tüm hasta gruplarında ADMA seviyesi, SMDA ve L-arjinin ile pozitif ilişkili, L-arjinin/ADMA oranı ile negatif ilişkili olarak bulundu.

Simetrik metile dimetil arjinin, ADMA'nın inaktif yapısal bir izomeridir ve NOS inhibisyonu yapmaz (25,28). Aslında L-arjinin, ADMA ve SMDA hücre içine giriş için ortak yolları kullanırlar. Böylece, yüksek plazma SMDA konsantrasyonu hücre içine alımda, L-arjininin ile yarışarak dolaylı olarak NO üretimini azaltabilir (41). Wanby ve ark. (6) kardiyembolik grupta plazma SMDA seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da plazma SMDA konsantrasyonu, kardiyembolik grupta aterotrombotik gruptan yüksek olarak bulundu fakat istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi.

Yoo ve ark. (7) nın çalışmasında, ADMA konsantrasyonu plazma total homosistein seviyeleriyle pozitif olarak ilişkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmada SMDA seviyeleri ölçülmemiştir. Bizim çalışmamızda, SMDA seviyeleri homosistein ile anlamlı olarak pozitif ilişkiliydi. Ancak ADMA ve homosistein arasında ilişki bulmadık. Wanby ve ark.(6) nın çalışmasında ise homosistein düzeyleri değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, akut iskemik inmenin Bamford ve TOAST sınıflamasına göre yapılan alt tiplerinde serum ADMA seviyelerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışma sonuçları ile serum ADMA yüksek değerlerinin akut iskemik inmenin prognozunu gösteren bir belirteç olabileceğini ileri sürmek mümkündür. Bu konuda daha çok sayıda ve seçilmiş inmeli hasta gruplarında çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim alışmamızda, özellikle ölen ve kötü prognoz gösteren hastalarda serum ADMA seviyelerinin yüksek olması, ADMA'nın akut inmenin tedavisinin planlanmasında önemli bir parametre olabileceğini göstermiştir.

Bunun dışında geleceğe yönelik olarak; özellikle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda, hasta seçimi için ADMA'nın bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisinde akut iskemik inme nedeni ile izlenen 127 hastada yapılan bu çalışmada, serum ADMA seviyelerini Bamford ve TOAST sınıflamasına göre yapılan inme alt tiplerinde karşılaştırıldı. Aynı zamanda serum ADMA yüksekliğinin hastaların prognozunu gösterip göstermediği araştırıldı. Serum ADMA ölçümü, inme başlangıcından sonraki ilk 12 saat içinde alınan venöz kandan elde edilen serumda "high performance liquid chromatography" yöntemi kullanılarak, Trakya Üniversitesi Farmakoloji AD laboratuvarında yapıldı. Bu çalışmada;

1. Serum ADMA konsantrasyonları, Bamford sınıflamasına göre yapılan karşılaştırmada, TASİ grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu farkın TASİ ve Lİ grupları arasındaki farktan kaynaklandığı düşünüldü. TOAST sınıflamasına göre, aterotrombotik ve kardiyoembolik gruplar arasında fark bulunmadı.

2. Taburculuk esnasında hesaplanan mRS puanına göre, kötü prognostik grupta serum ADMA konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek bulundu.

3. Ölen hastalarda, yaşayanlarla karşılaştırıldığında serum ADMA konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek saptandı.

4. İnme risk faktörlerinden sadece serum ADMA ve kreatinin yüksekliği lojistik regresyon yöntemiyle sağ kalım üzerine etkili olduğu bulundu.

5. İlk kez inme geçiren hastalarda serum ADMA seviyesi, inme/GİA öyküsü olan hastalardan anlamlı olarak yüksek saptandı.

6. Serum homosistein ve ADMA konsantrasyonları arasında ilişki bulunmadı.

7. İskemik inme risk faktörlerinden; yaş, trigliserit, kolesterol ve DDL-kolesterol yüksekliği ile ADMA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulundu.

ÖZET

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içimi, hiperlipidemi ve hiperhomosisteinemi gibi inme risk faktörleri, endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Endotel-derive nitrik oksitin inhibisyonu aterotrombotik süreçte önemli rol oynar. Asimetrik dimetil arjinin, nitrik oksit sentetazın endojen bir inhibitörüdür ve aterosklerotik hastalıklar ile ilişkilidir. Önceki çalışmalarda asimetrik dimetil arjininin inme için bir gösterge olduğu raporlanmıştır. Biz bu çalışmada akut iskemik inme alt tiplerinde asimetrik dimetil arjinin dağılımını ve asimetrik dimetil arjininin inmenin prognozunu göstermesi açısından değerini çalışmayı planladık.

Çalışmamıza akut iskemik inmeli 127 hasta alındı ve hastalar Bamford sınıflamasına göre dört gruba ayrıldı: 28'i (%22.0) laküner infarkt, 32'si (%25.2) total anterior sirkülasyon infarktı, 39'u (%30.7) parsiyel sirkülasyon infarktı, 28'i (%22.0) posterior sirkülasyon infarktı. İnme başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde alınan venöz kanda asimetrik dimetil arjinin, simetrik metile dimetil arjinin ve L-arjinin seviyeleri ölçüldü. Hastaların klinik durumları modifiye rankin skalası ile değerlendirildi.

Çalışma popülasyonundaki hastalarda, serum asimetrik dimetil arjinin ve L-arjinin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunurken, asimetrik dimetil arjinin ve inme risk faktörleri (kan basıncı, glukoz seviyeleri, hiperlipidemi) arasında ilişki yoktu. Serum asimetrik dimetil arjinin düzeyi, modifiye rankin skalası puanı >3 olanlarda anlamlı olarak yüksekti ($p=0.022$). Asimetrik dimetil arjinin ve simetrik metile dimetil arjininin her ikisi bakımından sağ kalanlar ve ölenler arasında anlamlı bir fark olup, her iki değişken açısından ölenlerde daha yüksekti ($p<0.001$). L-arjinin/ asimetrik dimetil arjinin oranındaki azalma, total anterior sirkülasyon infarkt altgrubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$).

Bizim sonuçlarımız, akut inme için bir risk faktörü olan asimetrik dimetil arjinin yüksekliğinin, iskemik inmenin prognozu ile ilişkili olduğunu ve inme sonrası mortaliteyi tahmin etmede bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Asimetrik dimetil arjinin, akut iskemik inme, prognoz

THE EFFECT OF SERUM ADMA LEVELS ON INFARCT VOLUME AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

SUMMARY

Stroke risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, smoking, hyperlipidemia, hyperhomocysteinemia, are associated with endothelial dysfunction. Inhibition of endothel derived nitric oxide plays an important role in atherothrombosis. Asymmetric dimethylarginine is an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis and is associated with atherosclerotic diseases. Asymmetric dimethylarginine was reported as a predictor for stroke in previous studies. The aim of present study is to evaluate the distribution of asymmetric dimethylarginine in stroke subtypes and to evaluate the prognostic value of asymmetric dimethylarginine in stroke.

We examined 127 patients with acute ischemic stroke, and the patients were divided into four groups according to Bamford classification: lacunar infarction (28 patients), total anterior circulation infarction (32 patients), partial anterior circulation infarction (39 patients) and posterior circulation infarction (28 patients). Serum asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and L-arginine levels were measured within 12 hours after stroke onset. Clinical status of the patients was determined with modified Rankin Scale. The modified Rankin Scale ≤ 3 was accepted as good prognosis.

In the entire study population, although positive association between asymmetric dimethylarginine and L-arginine was found, there was no association between asymmetric dimethylarginine and stroke risk factors (such as blood pressure, glucose levels, hyperlipidemia). Asymmetric dimethylarginine was found significantly higher in patients with

modified Rankin Scale >3 ($p=0,022$), and asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine were found significantly higher in patients who died ($p<0,001$). A decreased L-arginine/ asymmetric dimethylarginine ratio was significantly associated with total anterior circulation infarction subgroup.

Our results indicate that asymmetric dimethylarginine, a risk factor for ischemic stroke, may be a prognostic factor for death after acute ischemic stroke.

Keywords: Asymmetric dimethylarginine, ischemic stroke, prognostic factor

KAYNAKLAR

1. Kutluk K. İskemik inme. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. s.1-45.
2. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363(9425):1925-33.
3. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar'da*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.57-72.
4. Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke* 2006;37(8):2024-9.
5. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005;46(2):186-202.
6. Wanby P, Teerlink T, Brudin L, Brattström L, Nilsson I, Palmqvist P, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a risk marker for stroke and TIA in a Swedish population. *Atherosclerosis* 2006;185(2):271-7.
7. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001;158(2):425-30.
8. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337(8756):1521-6.
9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 ;24(1):35-41.
10. Sudlow M, Warlow CP. Comparing Stroke Incidence Worldwide What Makes Studies Comparable? *Stroke* 1996;27:550-8.

11. Kumral E. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. 2. baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2005. s.39-56.
12. Doshi S, McDowell I, Goodfellow J, Stabler S, Boger R, Allen R, et al. Relationship between S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, asymmetric dimethylarginine, and endothelial function in healthy human subjects during experimental hyper- and hypohomocysteinemia. *Metabolism* 2005;54(3):351-60.
13. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 1995;75(2):132-6.
14. Townsend J, O'Sullivan J, Wilde JT. Hyperhomocysteinemia and vascular disease. *Blood Rev* 1998;12(1):23-34.
15. Tokgözoğlu L. Aterosklerozun genetiği. Kumral E, İnce B (Editör) Ateroskleroz ve serebrovasküler hastalıklar. İstanbul: ARGOS; 2005. s.15-26.
16. Giroud M, Gras P, Milan C. Natural history of lacunar syndromes. Contribution of the Dijon registry of cerebrovascular complications. *Rev Neurol* 1991;147:566-72.
17. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 1:1-6.
18. Hankey G. The risk of vascular ischaemic events in patients various clinical manifestations of atherothrombosis: Data from CAPRIE. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(suppl 4):30.
19. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000;247(3):349-58.
20. De Graba T, Fisher M, Yatsu FM. Atherogenesis and Stroke. In Bennett MJM, Mohr JP, Stern P, Yatsu FM (editor): *Strokes. Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2.Ed. Churchill Livingstone, New York, 1992:28-48.
21. Yemişçi M, Dalkara T. Beyin damarlarının aterosklerozunda endotel, mezankimal kök hücresi, anjiyogenez. Kumral E, İnce B (Editör) Ateroskleroz ve serebrovasküler hastalıklar. İstanbul: ARGOS; 2005. s.43-54.
22. Keaney JF Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med* 2000;21(4-5):99-166.
23. Lüscher TF. Endothelium in the control of vascular tone and growth: role of local mediators and mechanical forces. *Blood Press Suppl* 1994;1:18-22.
24. Shireman PK, Pearce WH. Endothelial cell function: biologic and physiologic functions in health and disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(1):7-13.
25. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta* 2004;348(1-2):9-17.

26. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315(17):1046-51.
27. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1336-44.
28. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002;45(12):1609-16.
29. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS, Chaudhuri G. Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244(1):181-9.
30. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98(18):1842-7.
31. Yatsu FM, Villar-Cordova C. Atherosclerosis. In: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (editors). Churchill Livingstone Pres, USA. 1998:29-39.
32. De Meyer GRY, Herman AG. Nitric oxide and vascular endothelial dysfunction. In: *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*, Ignarro LJ (editor). Academic press, San Diego. 2000:547-67.
33. Cross JM, Donald A, Vallance PJ, Deanfield JE, Woolfson RG, MacAllister RJ. Dialysis improves endothelial function in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(9):1823-9.
34. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001;100(2):161-7.
35. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, Setola E, Lucotti P, Fermo I, et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003;107(3):429-36.
36. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104(21):2569-75.
37. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002;106(8):987-92.

38. Jin JS, D'Alecy LG. Central and peripheral effects of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthetase inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996 ;28(3):439-46.
39. Faraci FM, Brian JE Jr, Heistad DD. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1995;269(5 Pt 2):1522-7.
40. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(6):1023-30.
41. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992 ;339(8793):572-5.
42. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9299):2113-7.
43. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem J* 1999;343 Pt 1:209-14.
44. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996;119(8):1533-40.
45. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, Schmölder I, Upson BM, Kapoor O, et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003;108(8):933-8.
46. Dayal S, Devlin AM, McCaw RB, Liu ML, Arning E, Bottiglieri T, et al. Cerebral vascular dysfunction in methionine synthase-deficient mice. *Circulation* 2005;112(5):737-44.
47. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325(7374):1202.
48. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(16):2015-22.
49. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, Brunner D, Behar S, Sela BA. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003;34(3):632-6.
50. Rankin J. Cerebral vascular accident in patient over the age of 60. *Scott Med J* 1957;2:200-15.
51. Teerlink T, Nijveldt RJ, de Jong S, van Leeuwen PA. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and

- other biological samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 2002;303(2):131-7.
52. Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clin Chem* 1999;45(2):290-2.
 53. Iadecola C, Zhang F, Xu X. Role of nitric oxide synthase-containing vascular nerves in cerebrovasodilation elicited from cerebellum. *Am J Physiol* 1993;264(4 Pt 2):738-46.
 54. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1455-9.
 55. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003;107(14):1891-5.
 56. Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):111-6.
 57. Mittermayer F, Mayer BX, Meyer A, Winzer C, Pacini G, Wagner OF, et al. Circulating concentrations of asymmetrical dimethyl-L-arginine are increased in women with previous gestational diabetes. *Diabetologia* 2002;45(10):1372-8.
 58. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287(11):1420-6.
 59. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1557-64.
 60. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):490-6.
 61. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajar D, Spijkerman A, Schalkwijk C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int* 2005;68(5):2230-6.
 62. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997;95(8):2068-74.

63. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, Enomoto M, Satoh A, Hino A, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007;191(1):206-10.
64. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Klein G, Graf S, Haller H, Fliser D. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors and renal perfusion in patients with heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33(5):370-5.
65. Krempl TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Böger RH, Kähler J. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J* 2005;26(18):1846-51.
66. Hermenegildo C, Medina P, Peiró M, Segarra G, Vila JM, Ortega J, Lluch S. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5636-40.
67. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003;361(9368):1511-7.
68. Iribarren C, Husson G, Sydow K, Wang BY, Sidney S, Cooke JP. Asymmetric dimethyl-arginine and coronary artery calcification in young adults entering middle age: the CARDIA Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):222-9.
69. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B, Siroen MP, Kuik DJ, Rauwerda JA, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 2003;22(1):23-30.
70. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1455-9.
71. Curgunlu A, Uzun H, Bavunoglu I, Karter Y, Genc H, Vehid S. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:629-33.
72. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
73. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004;109:172-7.
74. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, Jacobi J, Stuehlinger MC, Wang BY, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003;108:3042-7.

75. Bode-Böger SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Böger RH, Frölich JC. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc Med* 2003;8(2):77-81.
76. Wolzt M, Schmetterer L, Ferber W, Artner E, Mensik C, Eichler HG, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on renal hemodynamics in humans: reversal by L-arginine. *Am J Physiol* 1997;272(2 Pt 2):F178-82.
77. Zimmermann C, Wimmer M, Haberl RL. L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(2-3):128-33.
78. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):518-23.
79. Leong T, Zylberstein D, Graham I, Lissner L, Ward D, Fogarty J, et al. Swedish-Irish-Norwegian Collaboration. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(5):961-7.
80. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem* 2007;53(2):273-83.
81. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005;97:53-9.
82. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295(1):58-64.
83. Loscalzo J. What we know and don't know about L-arginine and NO. *Circulation* 2000;101:2126-9.
84. Loscalzo J. Adverse effects of supplemental L-arginine in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:3-5.
85. Chen J, Kuhlencordt P, Urano F, Ichinose H, Astern J, Huang PL. Effects of chronic treatment with L-arginine on atherosclerosis in apoE knockout and apoE/inducible NO synthase double-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:97-103.
86. Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(11):2536-40.

87. Cengel A, Sahinarslan A, Biberoğlu G, Hasanoğlu A, Tavil Y, Tulmaç M, Ozdemir M. Asymmetrical dimethylarginine level in atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2008;63(1):33-7.
88. Busch M, Fleck C, Wolf G, Stein G. Asymmetrical (ADMA) and symmetrical dimethylarginine (SDMA) as potential risk factors for cardiovascular and renal outcome in chronic kidney disease-possible candidates for paradoxical epidemiology? *Amino Acids* 2006;30(3):225-32.
89. MacAllister RJ, Fickling SA, Whitley GS, Vallance P. Metabolism of methylarginines by human vasculature; implications for the regulation of nitric oxide synthesis. *Br J Pharmacol* 1994;112(1):43-8.
90. Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MP, van Lambalgen AA, Rauwerda JA, van Leeuwen PA. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clin Nutr* 2003;22(1):17-22.

EKLER

EK 1



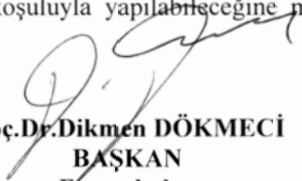
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı:

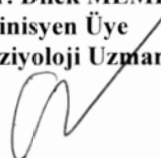
Karar Tarihi:

6-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.02.2006 tarihinde; “**Farklı Etyolojik Beyin Damar Hastalığı Alt Tiplerinde Serum ADMA ve Homosistein Düzeylerinin Klinik ve İnfarkt Büyüklüğüne Olan Etkisinin Araştırılması**” adlı TÜTFEK 2006/018 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Fatma SAĞLAM’ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalında yapılacağı, Yrd.Doç.Dr.Yahya ÇELİK’in yürütücüsü olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına, TÜBAP tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabilmesine mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

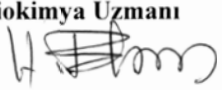

Doç.Dr.Dikmen DÖKMECİ
BAŞKAN
Farmakolog


Doç. Dr. Betül BİNER
ÖRHANER
Üye
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanı


Doç. Dr. Dilek MEMİŞ
Klinisyen Üye
Anesteziyoloji Uzmanı


Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı


Yrd.Doç.Dr.Ümit Nusret
BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı


Yrd.DoçDr.Hakan ERBAŞ
Üye
Biokimya Uzmanı


Yrd. Doç. Dr. Ufuk ÖSTA
Üye
Patoloji Uzmanı


Emine SAKMAN
Eczacı

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Farklı Etyolojik Beyin Damar Hastalığı Alt Tiplerinde Serum ADMA ve Homosistein Düzeylerinin Klinik ve İnfrakt Büyüklüğüne Olan Etkisinin Araştırılması ’dır.

Bu araştırmanın amacı farklı Beyin damar Tıkanması olan hastaların erken dönemde (ilk 12 saat) serumlarındaki Arginin ve metabolizması ile ilişkili olan Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) ve homosistein düzeylerinin hastalığın klinik ve prognozuna etkisini araştırmaktır. Bu araştırmada size Beyin Damar Hastalığı için alacağınız tedaviler dışında farklı bir ilaç tedavisi veya cerrahi girişim yapılmayacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizin herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve rahatsızlık söz konusu değildir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05333514023 no.lu telefondan Dr. Yahya Çelik’e başvurabilirsiniz. Çalışmaya alınması planlanan gönüllü hasta sayısı yaklaşık olarak 150’ dir

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma TÜBAP tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır**. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.