

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK İNME HASTALARINDA
İNSULİN GROWTH FAKTÖR- 1 (IGF-1) ve İNSULİN GROWTH
FAKTÖR BAĞLAYICI PROTEİN-3 (IGFBP-3) DÜZEYLERİNİN
KLİNİK VE PROGNOZLA OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Hasan YAŞAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Temel TOMBUL

VAN-2008

İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ.....	2
2. ÖZET.....	3
3. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	5
4. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
5. GENEL BİLGİLER.....	8
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
7. BULGULAR.....	53
8. HASTA VE KONTROL GRUBU ÖZELLİKLERİ.....	66
9. TARTIŞMA.....	80
10. SONUÇ.....	86
11. KAYNAKLAR.....	87
12.ÖZGEÇMİŞ.....	91

1.ÖNSÖZ

Nöroloji ihtisasım boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve hiçbir özveriden kaçınmayan değerli hocalarım Doç.Dr.Temel TOMBUL ve Yrd.Doç.Dr.Refah SAYIN hocalarıma şükranlarımı sunarım.

İhtisasım süresince psikiyatri, dahiliye ve çocuk nörolojisi bölümlerinde deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

İstatistik çalışmalarında tecrübelerinden yararlandığım araştırma görevlisi Murat Boysan'a,

Tez hazırlamada her türlü yardımını esirgemeyen değerli asistan arkadaşım Etem Emre Çöğen'e,

Teşekkürlerimi sunarım.

2. ÖZET

İnme dünya toplumlarında en sık ölüm nedenlerinden biri, sakatlık ve özürlülük yapan hastalıklardan birinci nedendir. İnme tedavisine yönelik gelişmelerde risk faktörlerinden korunma ve inme sonrası oluşan komplikasyonların en aza indirgenmesi amaçlanmaktadır. İskemik inmede akut dönemde gelişen nekroz'dan sonra kronik dönemde apoptozisin süregiden bir durum olduğu artık bilinmektedir. İnme tedavisinde akut dönemde ve kronik dönemde bütün bu ilerleyişi azaltacak veya durduracak tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik araştırmalar sürmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda İnsulin Growth Faktör (IGF) sisteminin inme patogenezinde etkili olabileceği, IGF-1'in santral sinir sisteminin miyelinizasyonunu, maturasyonunu, hücre proliferasyonunu, nöronal yaşamı ve filizlenmesini arttırdığı, in vitro çalışmalarda apoptozisi engellediği bildirilmektedir. Serumdaki IGF'lerin çoğu karaciğerde olmak üzere bir kısmı beyin ve diğer dokular tarafından sentez edilmektedir. IGFBP-3 en önemli bağlayıcı proteindir ve serumdaki IGF-1'in %80'i IGFBP-3' bağlı bulunmaktadır.

Bu çalışmada akut iskemik inme tanısı ile kabul edilen hastalarda ilk 24 saatte, 5. gün ve 30. gün IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerini araştırarak iskemik inme patogenezindeki rolünü ve prognozla ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Hastaların klinik durumlarının değerlendirilmesi amacıyla National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ve fonksiyonel etkilenimin derecesini değerlendirmek için Modifiye Rankin Skalası (MRS) kullanıldı. İskemik inmenin klinik sınıflaması için Bamford, etiyolojik sınıflaması için ise TOAST sınıflaması kullanıldı. İnmenin büyüklüğü ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasındaki klinik ve etiyolojik ilişki araştırıldı.

68 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu ile çalışma yapıldı. Hastaların 1, 5, 30. günkü IGF-1, ve 1, 30. gün IGFBP-3 değerlerinde kontrol grubundan farklılık bulunmadı. Sadece 5. gün IGFBP-3 değerleri ortalamasında kontrol grubuna göre anlamlı azalma mevcuttu [$t(82)=2,598;p<0,05$]. Ancak hasta grubunda 1. ve 5. gün değerlerinde yapılan karşılaştırmada enfarktın büyüklüğü ile IGF-1 ve IGFBP-3 ilişkisinin ters orantılı olduğu görüldü. IGF-1 değerlerindeki azalma artmış ölüm riski ile ilişkiliydi ve klinik durumdaki artmış kötüleşme ve fonksiyonellikte azalma ile birliktiydi [$F(3,60)=3,404;p<0,05$]. Bir ay sonraki kontrollerde 27 hasta kontrole

çağırılabilmiş ve IGF-1 ve IGFBP-3'ün klinik ve fonksiyonellikle ilişkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. TOAST sınıflamasına göre etiyolojik olarak IGF-1 ve IGFBP-3 arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerindeki azalma iskemik inmede artmış fonksiyonel kayıp (sırasıyla, $r=-0,28$ ve $r=-0,26$) ve klinik kötüleşme (sırasıyla, $r=-0,35$ ve $r=-0,37$) ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca IGF-1 değerlerindeki düşüklük artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç olarak, IGF-1 ve IGFBP-3'ün iskemik inme ile başvuran hastalarda ölüm riski, klinik ve fonksiyonel durumun sonuçları üzerinde etkili olabileceği ve IGF-1'in tedavi üzerine etkilerini araştırmaya yönelik ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varıldı.

3. SUMMARY

Stroke is one of the most frequent causes of death and the leading disease that cause disability. The goal of the research on the treatment of stroke is to prevent the risk causes and to reduce the complications that arise after the stroke. It is now known that apoptosis continue to occur throughout the chronic phase following the necrosis that develops during the acute phase of the ischemic stroke. The research on the development of treatment strategies aiming to slow down or stop this progression during the treatment of stroke still continues.

In recent studies, it is reported Insulin Growth Factor (IGF) system to be effective on the stroke pathogenesis and IGF-1 to help increase myelination, maturation, cell proliferation, neural living and sprouting of central nervous system. Also, during in vitro research, it is reported IGF-1 to prevent apoptosis. While most of the IGF found in serum are synthesized in the liver, some are synthesized in the brain and in other tissues. IGFBP-3 is the most important binding protein and 80% of the IGF-1 in the serum is bound to IGFBP-3.

With this study, we aimed to observe the IGF-1 and IGFBP-3 levels during the first 24 hours, on 5th and 30th days, of the patients that are admitted with ischemic stroke diagnosis and find out its connection and role in the pathogenesis of ischemic stroke. We used National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) to evaluate the clinical status of the patients and Modified Ranking Scale (MRS) to evaluate the degree of the functional loss. Bamford and TOAST classification system is used for the clinical and etiologic classification of ischemic stroke, respectively. Relationship between the severity of stroke and IGF-1 and IGFBP-3 levels is researched.

The present study is performed on 68 patients and a control group of 20 healthy people. 1st, 5th, and 30th day IGF-1 levels as well as the 1st and 30th day IGFBP-3 levels of patients and healthy control group showed no difference. Only the 5th day average of IGFBP-3 levels of the patients showed some meaningful decrease in comparison to the control group [$t(82)=2,598;p<0,05$]. However, when the 1st and 5th day IGF-1 and IGFBP-3 levels of the patients are compared, an inverse relationship between the size of the stroke of IGF-1 and IGFBP-3 levels is observed. Decrease in the IGF-1 levels coincided with the increased risk of death, deterioration in the clinical

status, and functional loss [$F(3,60)=3,404;p<0,05$]. After a month, 27 patients are called back for the follow-up and a meaningful statistical correlation is not found in IGF-1 and IGFBP-3 levels both clinically and functionally. According to the TOAST classification, etiologically, no meaningful relationship is found between IGF-1 and IGFBP-3 levels.

Decrease in IGF-1 and IGFBP-3 levels and increased functional loss (respectively, $r=-0,28$ and $r=-0,26$) and clinical deterioration (respectively, $r=-0,35$ and $r=-0,37$) are found to be related. Furthermore, drop in the IGF-1 levels is also found to be interrelated to the increased risk of death ($p<0,05$).

As a result, the possible effects of IGF-1 and IGFBP-3 on the risk of death and the clinical as well as functional status of the patients with ischemic stroke and the need to do more research on the IGF-1's effects on the treatment is discovered.

4.GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin damarlarının çeşitli nedenlerle daralması veya tıkanması sonucu ortaya çıkan klinik tablolara iskemik beyin damar hastalıkları adı verilir. Damarda tam tıkanma oluşmuşsa buna serebral enfarkt denir. Tüm beyin damar hastalıklarının %85'ini iskemik olaylar oluşturur (1).

Dünya sağlık organizasyonu (WHO) inmeyi “hızla gelişen serebral işlevlerin fokal (veya global) bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürme veya ölüm gelişmesi” olarak tanımlamaktadır. İskemik inme, en sık inme nedeni olup, hemorajik inme, primer intraserebral kanama ve subaraknoid kanama olarak ikiye ayrılabilir (2).

İskemik inme tedavisinde son zamanlarda apoptozisi önleyici, beyin gelişiminde önemli etkisi olan, myelinizasyonu artıran ve beyni hipoksik, iskemik hasarlardan korumada rolü bulunan IGF-1 proteini ve onun etkileri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda IGF-1'in hasara uğramış beyin dokusunun üzerinde olumlu etkileri olduğu, ve hastalarda yapılan ölçümlerde bu proteinin hastaların prognozu, sağ kalımı, ve dizabilite durumlarını yansıtabileceği görüşleri ileri sürülmektedir (3).

Bu çalışmada akut iskemik inme şikayeti ile başvuran hastaların ilk başvurduklarında klinik durumları, etkilenen alan, dizabilite skorları ile, nöroprotektif bir ajan olan IGF-1 ve bağlayıcı proteini olan IGFBP-3 değerindeki değişim arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

5.GENEL BİLGİLER

5.1. İnme

WHO inmeyi “hızla gelişen serebral işlevlerin fokal (veya global) bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürme veya ölüm gelişmesi” olarak tanımlamaktadır (2).

5.2. İskemik İnme

Beyin damar hastalıkları ensik ölüm sebeplerinden ve morbidite yönünden de 1. sırada olan hastalıklar grubudur. Bu grubun %80-85'ini tıkaçıcı tip beyin damar hastalıkları, nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve en çok ölüme sebep olan grubu oluşturur. Gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin artması bu grup hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. Bu sebeple risk faktörlerinin tespiti, primer ve sekonder profilaksi, erken tanı, inme rehabilitasyon ünitelerinin devreye girmesi mortalite ve morbiditeyi azaltmada nöroloji pratiğinde önemli bir çalışma alanını oluşturmaktadır. Tıkaçıcı tip beyin damar hastalıklarında klinik özellik ani başlamalıdır. Bu özellik embolilerde daha belirgindir. Trombotik olgularda da klinik tablo saniyeler ve dakikalar içerisinde yerleşir. Nadiren bu süreç saatleri bulabilir (progresif inme). Klinik tablo tam oturduktan sonra beyin ödemi başlar. 4-5. günde maksimuma ulaşır ve sonra yavaş yavaş azalır. Bundan sonra hastanın hem genel durumunda (uyanıklık ve vital fonksiyonlar), hemde fokal bulgularda gerileme süreci başlar. Bu süreç hastalığın başlangıcının aksine çok yavaş seyreden bir dönemdir. Kranial sinir tutulmaları ve mental fonksiyon bozuklukları eşlik edebilir. Bu durum tıkanan beyin damarının beslediği beyin bölgesinin fonksiyonu ile ilgilidir (4).

5.3. Vasküler Anatomi

5.3.1. Arteryel dolaşım

Beyin arcus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını karotis interna dalları, infratentoriyel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoriyel yapılarından oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar. Supratentoriyel bölgeyi besleyen arteria carotis interna (ICA), a.carotis communis (CCA)'in dalıdır. A. Carotis communis solda doğrudan arcus aorta'nın dalı olarak çıkar, sağ a.carotis communis ise a.anonyma'nın dalıdır.

5.3.2. İnternal karotid arter(İCA)

A.carotis communis servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra tyroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. A.carotis eksterna ve arteria carotis interna dallarını verir. A. carotis interna servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakranial bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra orta kafa çukurundaki duramateri delerek kavernoöz sinüsün içine girer. Arter daha sonra kavernoöz sinüsü oluşturan dura yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. Subaraknoid aralıkta uç dallarına ayrılmadan önceki parçasına "supraklinoid segment" denir (5). İnternal karotid arter, beyin yüzeyine optik kiazmanın lateralinde çıkar ve iki terminal dallara ayrılır. Bunlar anterior serebral arter ve orta serebral arterlerdir. İnternal karotid arter bu seyrini başlıca 4 segmentte tamamlar.

Bunlar;

1. Servikal segment: Ana karotid arterden karotid kanala girişine kadar olan segmenttir. Bu bölgede dal vermez.

2. Petrozal segment: Temporal kemiğin petrozal parçası içindeki segmenttir.

Bu bölgede;

- Karotikotimpanik arter

- Pterigoid arter

dallarını verir.

3. kavernöz segment: Kavernöz sinüs içindeki segmenttir. Bu sinüs içinde internal karotid arter, 3, 4, 5'in oftalmik ve maksiller dalları ve 6. kranial sinirlerle komşudur.

Bu bölgede;

- Hipofizeal arter
- Anterior meningeal arter
- Oftalmik arter

dallarını verir.

4. serebral (supraklinoid segment): Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde, anterior serebral arter ve orta serebral arter dallarına ayrıldığı bifurkasyonuna kadar olan segmenttir.

Bu bölgede;

- Superior hipofizeal arter
- Posterir kommunikan arter
- Anterior koroidal arter

dallarını verir.

5.3.3. Arteria serebri media (MCA)

Bu arter internal karotid arterin en büyük dalıdır. Anterior perforans substansın ventralinde horizontal ve laterale doğru bir seyir göstererek lateral (sylvian) fissüre girer ve burada dallara ayrılır. Bu arterin başlıca 4 segmenti vardır;

- M1 (sfenoidal) segment: Sfenoid kanala paralel, posterior seyirlidir.
- M2 (insular) segment: İnsulada seyreder.
- M3 (opercular) segment: Frontal, parietal ve temporal operkulaların üzerinde seyreder.
- M4 (kortikal) segment: Lateral fissür içinde seyrederek frontal, parietal ve temporal lobların lateral yüzündeki kortekste yayılır.

Orta serebral arterin bu seyri boyunca verdiği santral (perforan) ve kortikal dalları vardır.

1. santral (perforan dallar): Bu dallar orta serebral arterden ilk ayrılan dallardır. Bunlar kaudat nukleus, putamen, internal kapsül, globus pallidus ve talamusun majör kısımlarının arteryel dolaşımını sağlayan lentikülostriat arterlerdir.

2. kortikal dallar;

- Anterior temporal arter: Sıklıkla posterior serebral arterin temporal dalları ile anastamoz yapar.
- Lateral orbitofrontal arter: Anterior serebral arterin frontopolar dalı ile anastomoz yapabilir.
- Asendan frontal arter
- Pre-rolandik (presantral) arter
- Rolandik (santral) arter
- Post-rolandik (anterior parietal) arter
- Posterior parietal arter
- Angular arter
- Posterior temporal arter

5.3.4. Anterior serebral arter (ACA)

ICA'dan optik kiazmanın lateralinde ayrılır ve optik sinirin dorsalinde seyrederek interhemisferik fissüre ulaşır. Bu arter hemisferin medial yüzünde korpus kallozumun genu'su etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Perikallosal arterin dallarında, vertebrobaziller sistemden posterior serebral arterin dalları ile anastamoz yaparak ön ve arka dolaşım sistemi ilişkisi sağlar. Her iki anterior serebral arter interhemisferik bölgede anterior kommunikan arter ile bağlanırlar. Böylece sağ ve sol karotis sistemi arasında önemli bir ilişki sağlanmış olur. Anterior serebral arterin sulama alanı serebral hemisferlerin medial yüzünde parieto-okspital fissüre kadardır. Bu arterin majör santral ve kortikal dalları şunlardır.

1. Medial striat arter (heubner'in rekürren arter'i): Bu arter, anterior kommunikan artere çok yakın olarak (proksimalinde veya distalinde) 1-3 adet olarak ayrılır. Sulama alanları, subkortikal olarak internal kapsülün anterior bacağı ve genu, kısmen kaudat nukleus'un baş kısmı, globus pallidum ve rostral putamen, kortikal olarak girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.
2. Medial orbitofrontal arter: Anterior kommunikan arterin distalinden ayrılır. Sulama alanı, frontal lobun orbital girusları ve kısmen septal alandır.
3. Frontopolar arter: Sulama alanı, frontal polustur ve orjini korpus kallozum 'un genu'su düzeyindedir.
4. Kallozomarjinal arter: Anterior serebral arterin majör dalıdır. Parasentral lobule giden 'parasentral arter' ile sonlanır ve yukarı, arkaya seyri esnasında internal frontal dallarını vererek süperior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arteriyel dolaşım sağlar.
5. Perikallozal arter: Korpus kallozum ile singulat girus arasındaki sulkusta seyreder. Anterior serebral arterin terminal dalıdır. Parietal lobdaki prekuneus girusunun arteriyel dolaşımını sağlayan pekuneal dalını verir ve sonra da hemisferin konvesitesini geçerek süperior parietal lobülün dolaşımını sağlar (6).

5.3.5. Vertebrobaziller sistem

Bu sistem sağ ve sol subklavian arterlerden ayrılan vertebral arterler ve bunların birleşimi ile oluşan baziller arter ve dallarından oluşmuştur. Sistemden ayrılan dallar spinal kord, beyin sapı, serebellum, talamus, internal kapsül, bazal ganglia, oksipital korteks ve inferomezial temporal korteksin arteriyel dolanımını sağlarlar (7).

5.3.5.1. Vertebral arter

Vertebral arter, subklavian arterden genellikle tiroservikal trunkus yanında nadiren arkus aortadan çıkar. Üst altı servikal vertebranın transvers foraminaları içinde yukarı doğru seyreder, atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kranium boşluğuna foramen magnumdan girer ve medullanın ventrolateralinde seyreder. Her iki vertebral

arter, ponsun anterior yüzü üzerine orta hatta bulunan baziller sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar. Bu birleşmeden önce vertebral arter 3 dal verir;

- Posterior spinal arter: Medullanın ve spinal kordun posterior yüzünün dolaşımını sağlar.
- Anterior spinal arter: Medullanın piramidleri ve paramedian strüktürlerin ve spinal kordun 2/3 anterior kısmının dolaşımını sağlar.
- Posterior inferior serebellar arter: Medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, 4. ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nukleusların dolaşımını sağlar.

5.3.5.2. Baziller arter

Ponsun ventral yüzünde kaudalden başlar ve rostral uçta ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri oluşturur. Baziller arterin kısa ve uzun sirkumferensiyal ve perforan dalları vardır.

Bunlar;

- Anterior inferior serebellar arter: Serebellumun anteroinferior yüzünün, brakium pontisin, restiform cismin, ponsun tegmentumu ve üst medullanın sulanmasını sağlar.
 - Oditer arter: Fasial sinirin kök lifleri ve iç kulağın sulanmasını sağlar.
 - Pontin arterler: Ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarının sulanmasını sağlar.
 - Süperior serebellar arter: Serebellumun süperior yüzü, nukleus dentatusun bir kısmı, brakium pontis ve konjuktivum, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikusların sulanmasını sağlarlar.
 - Posterior serebral arter: Kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü (temporal polus dışında) ve kaudal süperior parietal lobülün dolaşımını sağlar. Posterior serebral arterin posterior temporal ve internal oksipital olmak üzere başlıca iki dalı vardır.
1. Posterior temporal arter: Orta serebral arterin anterior temporal dalı ile anastamoz yapar ve sulama alanı oksipital temporal bölgeye kadar uzanır.

2. İnternal oksipital arter: Oksipital lobun medial yüzünün arteryel dolaşımı sağlar.

Posterior serebral arterin 2 adet perforan dalı vardır, bunlar talamogenikulat arter ve posterior koroidal arterlerdir. Serebral pedinkül, mamiller cisimler ve mesensefalonun dolaşımını sağlarlar. Ayrıca talamogenikulat arter, lateral genikulat cisim ve posterior talamusun dolaşımını sağlarken, posterir koroidal arter ise 3 ve 4. ventriküllerin koroid pleksusları, tektum ve talamusun dolaşımını sağlarlar.

5.3.5.3. Willis poligonu

Beyin kaidesinde sağ ve sol karotid sistemlerin hem birbirleri ile hemde vertebrobaziller sistemle anastomoz yapması ile oluşan poligondur. Bu poligonda anterior kommunikan arter, her iki anterior serebral arteri bağlar, posterior kommunikan arter ise internal karotid arteri posterior serebral artere bağlar. Bu poligonu oluşturan arterlerden çıkan küçük damarlar beyin parankimi içine penetre olurlar, bunlara perforan arterler denir

5.3.6. Arteryel anastomotik bağlantılar

Beyinde arteryel sirkülasyonda anastomotik bağlantılar vardır. Bu anastomozlar sayesinde, bir arterde stenoz veya oklüzyon olması halinde o arterin sulama alanında sabit kan akımı sağlanabilir. Ancak bu kollateral sirkülasyon kişiler arasında değişkendir. Yetersiz olabilir veya konjenital olarak olmayabilir. Beyinde başlıca 3 grup anastomotik bağlantı vardır.

1. İntrakranial anastomozlar: Esas olarak willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde serebellumda süperior, anterior-inferior ve posterior-inferior serebellar arterler arasında oluşur.

2. Ekstrakranial-intrakranial anastomozlar: İki gruptur;

- Eksternal karotid arter ile oftalmik arter arasındadır,

- Eksternal karotid arterin meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasındadır.

3. Estrakranial anastomozlar: Servikalde vertebral ve eksternal karotid arterler arasındadır (8).

5.4. Fیزیopatoloji

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku enfarktına yol açan bir dizi hücrel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölgesinde hücreler dakikalar içinde geri dönüşsüz olarak zedelenirler. Ancak iskemik bölgenin periferinde, kollaterallerce sağlanan rezidüel kan akımının olması, nöronların kısa bir süre için olsa da morfolojik ve biyokimyasal bütünlüğünü korur. Orta veya hafif derecede iskemik kalmış beyin dokusundaki nöronlar akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla birlikte yapısal bütünlüklerini sürdürürler. Bu bölgeye penumbra denir. Penumbra iskemik alanın, iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak enfarkta doğru ilerlediği dinamik bir süreçtir. Serebral kan akımının 2-3 saat süreyle normalin %18-20'sinin altına düşmesi enfarkt oluşumuna neden olmaktadır (9).

Stres altındaki bu “kurtarılabılır doku” günümüz tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda iskemide, nörolojik kaybın ortaya çıktığı “fonksiyonel eşik” ve hücre ölümünün meydana geldiği “morfolojik eşik” olmak üzere iki farklı kan akımı değerinin olduğu görülmüştür. Fonksiyonel eşik ile morfolojik eşik arasındaki kan akımı değerlerine sahip olan bölge penumbra'dır (10).

Serebral iskemi'ye yol açan bir patolojik süreç sonunda beyin kan akımı 100gr beyin dokusu için dakikada 20 mililitrenin altına inerse elektrofizyolojik sessizlik ortaya çıkar. Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre içinde olsa hücre bütünlüğünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar bu sırada dokunun kandan aldığı oksijen miktarı artarken dokunun oksijen kullanma kapasitesi düşmeye başlar. Beyin kan akımı 100 gr beyin için 15ml/dak olduğunda elektroensefalografide aktivite kaydedilemez ve uyarılmış potansiyeller kaybolur. Beyin kan akımı 100 gr beyin dokusu için 10 ml/dak. olduğunda hücre içi harabiyeti

başlar. Normal şartlarda hücre içinde bulunan potasyum iyonu ile ekstraselüler bölgede bulunan sodyum ve kalsiyum iyonları arasındaki dengeyi sağlayan iyon pompasının ihtiyacı olan enerji sağlanamadığından potasyum hücre dışına çıkar. Bu sırada kalsiyum ve sodyum iyonu, su ile birlikte hücre içerisine girerek sitotoksik ödem ve giderek geriye dönüşümsüz hücre ölümü süreci başlamış olur. Elektriksel sessizlik ile hücre zarının iyon dengesini koruyamayacak duruma gelmesi için gereken zamanı iskeminin şiddeti ve süresi belirler (5).

Kan akımının ileri derecede azalmış olduğu penumbra bölgesi zaman içerisinde nekroza dönüşür. Bu dönüşümde rol oynayan önemli bir faktör hemodinamik bozukluklardır ve özellikle kan basıncındaki ufak oynamalar, otonöregülasyonun bozulduğu, dolayısıyla bölgesel kan akımının perfüzyon basıncına bağımlı hale geldiği iskemik alanlarda, kan akımının fonksiyonel ile morfolojik eşikler arasındaki küçük aralığı aşmasına neden olur. Doku perfüzyonunun en önemli belirleyicileri, serebral perfüzyon basıncı (sistolik ile diastolik kan basınçları arasındaki fark), kan viskozitesi ve ilgilenilen bölgelerdeki arteriollerin yarıçapıdır. Normalde, serebral damarlar perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda vazodilatasyon mekanizması ile kan akımını sabit tutmaya çalışırlar (otoregülasyon). Ancak iskemik beyin bölgelerinde, otonöregülasyon mekanizması hemen bozulur. Bu bozulma, damarların dilatasyon kapasitelerinde azalma ve maksimum dilatasyon durumunda bulunan damarların azalan kan ihtiyacını karşılamak için daha fazla genişleyememesi ile karakterizedir. Bu durum elastik özellikleri olan canlı damar dokusunun metal bir su borusuna dönüşmesi şeklinde ifade edilebilir. Sonuç olarak, penumbra bölgesindeki kan akımı, sistemik kan basıncına ve kan viskozitesine bağımlı hale gelir. Kan basıncındaki azalma veya kan viskozitesindeki artış bölgesel kan akımında azalmaya ve penumbra dokusunun kaybedilmesine yol açar. Ayrıca serebral iske mi sonrasında, endotel lökosit adezyon molekülü (ELAM-1), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve birçok inflamatuvar aracı moleküllerin (TNF-a, IL-6) aktivitesinde artış olmaktadır. Damar içerisinde inflamatuvar hücre aktivasyonu, lökositlerin damar duvarına yapışmasına ve agregasyonuna neden olarak, kan akımının daha da azalmasına yol açabilirler. İskemik bölgelerde, eritrosit deformabilitesinin azalması ile yavaş akıma bağlı pıhtılaşma odaklarının ortaya çıkması sonucunda da mikrodolaşım bozulur.

İnflamatuar hücre aktivasyonunun en önemli sonuçlarından birisi lizozomal enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin ortama salınmasıdır. Lizozomal enzimler, direk doku harabiyetine yol açar ve hücre membranı yıkım ürünlerinden yeni serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesine neden olur. Serbest oksijen radikalleri de kalıcı hasarın büyümesine neden olur. Yapılan çalışmalarda deneysel modellerden farklı olarak insan penumbra dokusu daha uzun süre mevcudiyetini koruyabilmektedir.

Penumbra dokusunun en geniş olduğu dönem inmeyi takiben en erken dönem olduğu için, tedavi yaklaşımları sabit bir tedavi penceresine bağlanmamalı ve mümkün olan en erken dönemde yapılmalıdır. Günümüzde tedavi penceresi genellikle ilk 6 saat olarak ayarlanmaktadır. İntravenöz ve intraarteryel yollardan yapılan reperfüzyona yönelik işlemlerde, tedavi penceresi sırasıyla 3 ve 6 saat olarak belirlenmiştir. Bu zaman noktaları aşıldığında, kabul edilebilir sınırların dışında semptomatik kanama meydana gelir. Bu nedenle tedavi penceresi, "penumbral pencere" ve "reperfüzyon penceresi" olarak iki farklı başlık altında ele alınmalıdır. İnsanlarda penumbral tedavi penceresini belirleyen en önemli unsur, kollateral dolaşımın miktarıdır. Kollateral dolaşım kişiler arasında önemli farklılıklar gösterir (10).

Serebral iskemi fizyopatolojisinde yer alan serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, eksitotoksisite ve aşırı kalsiyum yüklenmesi gibi mekanizmaların aydınlatılması inme tedavisinin hedefleri arasındadır. Bu mekanizmalar birbirleriyle karmaşık bir ilişki içindedir ve programlanmış hücre ölümü, nekroz gibi hücre ölüm mekanizmalarını tetikler. Nekrotik hücre ölümüne ek olarak programlanmış hücre ölümünün iskemideki nöron kaybı ile ilişkili olduğu artık bilinmektedir. Beyin yüksek oksidatif metabolizma ve yoğun glutamaterjik sinaptik aktivite nedeniyle diğer dokulara göre özellikle eksitotoksisiteye ve serbest radikal hasarına duyarlıdır. İskemide kan akımının tekrar sağlanmasından sonrada bu mekanizmalarla hücre hasarı oluşabilmektedir (reperfüzyon hasarı)(9).

5.4.1. Hücre ölümü mekanizmaları

5.4.1.1. Eksitotoksisite

İskemi sırasında ekstraselüler glutamatın artışı NMDA ve non-NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olur. Bu durum hücre içine fazla Na, Cl ve su girişine, böylece akut dönemde hücrede hızlı bir şişmeye yol açar. Aşırı miktarda glutamata maruz kalınması durumunda NMDA reseptörü aracılı gecikmiş hücre ölümü ortaya çıkar. Hücre içine NMDA reseptörlerinden aşırı Ca girişi gerçekleşir. Ca, fosfolipaz A2, kalpain gibi enzimlerin aktivasyonuna ve serbest radikal oluşuma ve sonuçta gecikmiş hücre ölümüne yol açar.

5.4.1.2. Ca sitotoksisitesi

İskemi sırasında nöronlarda hücre içi serbest Ca düzeyinde hızlı bir artış olurken hücre dışı kalsiyum düzeyinde hızlı bir azalma olur. Hücre içinde kalsiyum hem NMDA reseptörünün iyon kanalı, hem voltaj kapılı kalsiyum kanalları, hemde asıl hücre içinde kalsiyum artışında sorumlu hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ile artar. Hücre içinde artan kalsiyum lipazları, proteazları, endonukleazları, nitrik oksit oluşturan NOS enzimini aktif hale getirir ve serbest radikal oluşumuna neden olur. Serbest radikal oluşumu kalsiyum atılımını engelleyerek kısır bir döngü oluşturur.

5.4.1.3. Serbest radikaller

En dış yörüngesinde tek sayılı elektron içeren atom veya moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikaller normal fizyolojik koşullarda hücre sinyal iletiminde, biyolojik olaylarda rol oynar, birçok hücrel enzim ve elektron taşıma sisteminde ara ürün olarak sınırlı miktarda oluşurlar. Oluşan serbest radikaller, normal fizyolojik koşullarda biyolojik korunma mekanizmaları ile ortamdaki uzaklaştırılırlar. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerle zararsız hale getirilirler. Serbest radikallerin hücre hasarı oluşturabilmesi için aşırı miktarda oluşması veya detoksifikasyon mekanizmalarının yetersiz olması gereklidir. Oksijen serbest

radikallerinden olan hidroksil radikali ve süperoksit iyonu aşırı reaktiftir ve nükleik asitlere, lipidlere, karbonhidratlara ve proteinlere bağlanarak onları zedeler. İskemi sırasında, serbest radikal tutan enzimlerin ve okside glutasyonun seviyesi azalır. Reperfüzyon sırasında serbest radikal oluşumu tekrar alevlenir. Serbest radikallerin kan beyin bariyerini yıkarak beyin ödemeine, iskemik bölgeye enflamatuvar hücrelerin girmesine ve kan akımında değişikliklere neden olmaktadır.

5.4.1.4. Nitrik oksit

Nitrik oksit dokularda yaygın olarak bulunan gaz yapısında bir mediyatördür. L-arjininden nitrik oksit sentaz aracılığıyla sentezlenir. Nitrik oksit sentetaz enziminin 3 izoformu vardır. Bunlar; nöronal tip, indüklenen tip, endotelial tip'tir. Nöronal ve endotelial formu hücre içindeki kalsiyum artışı ile aktive olur. İskemiye takip eden erken dönemde endotelden salınan nitrik oksit kan akımını artırarak koruyucu olabilirken fazla nöronal nitrik oksit üretimi nörotoksik etki göstermektedir. Yüksek miktardaki nitrik oksit mitokondrial solunumu inhibe eder, glikolizi baskılar, hücre içi glutasyon seviyelerini azaltır ve sitotoksositeye neden olur. Ribonükleotid redüktaz enzimini baskılayarak DNA sentezini inhibe eder. DNA nitrazyonu, deaminasyonu ve oksidasyonu yolu ile DNA yapısını zedeler (9).

5.4.1.5. Enflamasyon

Serebral iskemi sonrasında, endotel lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1), hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve birçok inflamatuvar aracılı moleküller (TNF-ALFA, IL-6) aktivitesinde artış olmaktadır. Damar içerisinde inflamatuvar hücre aktivasyonu, lökositlerin damar duvarına yapışmasına ve agregasyonuna neden olarak, kan akımının daha da azalmasına yol açar. İskemik bölgelerde, eritrosit deformabilitesinin azalması ile yavaş akıma bağlı pıhtılaşma odaklarının ortaya çıkması sonucunda mikrodolaşım bozulur. İ inflamatuvar hücre aktivasyonlarının en önemli sonuçlarından birisi lizozomal enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin ortama salınmasıdır. Lizozomal enzimler,

direkt doku harabiyetine yol açar ve hücre membranı yıkım ürünlerinden yeni serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesine neden olur. Serbest oksijen radikalleride kalıcı hasarın daha fazla büyümesine neden olur (10).

5.4.1.6. İskemik hücre ölümü mekanizmaları

Fokal iskemi oluştuğunda bazı hücreler eksitotoksik şişme, osmotik parçalanma ve nekroz ile hızla ölürken, bazılarıda apopitotik mekanizmalarla daha yavaş ölmekte, diğerleri ise apopitoz ve nekroz kombinasyonu ile ölmektedir. Nöronlardaki nekrozun klasik morfolojik bulgusu, erken hücrel şişme, plazma ve nükleer membran bütünlüğünün kaybı ile en sonunda ortaya çıkan hücrel parçalanmadır. Apopitozda ise nükleer büzülme, kromatin öbeklenmesi, nükleer segmentasyon ve apopitotik cisimcikler görülmektedir. Mitokondri apopitoz ve nekroz arasında zedelenmenin şiddetine karar verilmesinde rol oynar. Çok kısa süreli (10-20 dakika) iskemiden sonra dokuya kan sağlandığında nöronlar canlılıklarını başlangıçta kazansada izleyen günler içinde (yaklaşık 3 gün) yavaş yavaş ölürler (gecikmiş hücre ölümü). Hücre ölüm fenotipi; yaşa, hücre tipine, tetikleyen faktörlere ve dokunun o sırada bulunduğu koşullara göre belirgin olarak değişebilir (9).

5.5. İnme Epidemiyolojisi

İnme, dünya toplumlarında ensık ölüm nedenlerinden biri, sakatlık ve özürlülük yapmada birinci nedendir. Endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan bir hastalık grubudur. Türkiye’de inmenin prevalansı (belirli bir zamanda bir popülasyondaki olguların total sayısı) veya insidansına (belirli bir zaman periyodunda bir popülasyondaki ortaya çıkan yeni inme olguları) ait sağlıklı veriler yoktur. Bugün için epidemiyolojik bilgilerimiz batı kaynaklarından gelmektedir. İnmenin epidemiyolojisinde coğrafya, toplumların kendine ait özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi) önem kazanmaktadır. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası erkeklerde serebrovasküler olaylardan dolayı ölüm oranı 40-250/100 000 ve kadınlarda

20-160/100 000 'dir. Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar 100/100 000 'den yüksektir. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, ABD, Kanada ve İsviçre'de oranlar 100/100 000 'nin altındadır.

İnmeden dolayı, ölümlerin coğrafi dağılımı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. ABD'de batıdan doğuya doğru inme oranı artmaktadır. Irklar açısından da bazı farklılıklar vardır. Amerika'da zencilerde beyazlara göre ölüm oranı her iki cinsiyette de 2,5 kat fazladır. İnme açısından İngiltere'de ve Galler'deki Hintli toplumlarda, ülkenin geneline göre %53 daha fazla ölüm oranı görülmüştür. Tüm ülkelerde en sık görülen gerçek, yaş ve erkek cinsiyetiyle ölüm riskinin artmasıdır. Yapılan çalışmalar neticesinde 55-64 yaşlar arasındaki yıllık inme insidansı 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası yıllık inme insidansı 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1000 kişidir. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır, 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir. 45 yaştan önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü tüm inmelerin ancak %3-5'ini oluşturmaktadır. Nencini ve ark. (1988) 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100 000 kişi olarak bildirmişlerdir. 15 yaşından önce travmatik olmayan ve perinatal dönem dışında inme insidansı 2.7/100 000 kişi olarak tahmin edilmektedir.

İnmenin coğrafi dağılımının incelenmesinde, Japonya'da yüksek, Libya'da düşük insidans bulunmuştur. ABD'de siyahlarda beyazlara göre inme riski erkeklerde 1.4, kadınlarda 2.7 kat daha fazla bulunmuştur. Kaliforniya ve Hawai'ye yerleşmiş Japonlar'da beyazlara göre eşite yakın fakat Japon'lara göre üç defa daha az oranda inme insidansı saptanmıştır. Fransa'da Dijon'da yapılmış çalışmada, erkeklerde inme insidansı 170/100 000 kişi, kadınlarda 126/100 000 kişi olarak saptanmıştır.

İnme prevalansı inmesi olan olguların insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlıdır. Yaşla birlikte artar. Örneğin inmeli olguların %75'i 65 yaş üzerindedir. Coğrafi değişikliklerde gösterebilir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya 'da 20/1000 'dir.

Ülkemizde Ege inme veri tabanında, iskemik inme tüm inmelerin %77'sini oluşturmaktadır. Bununda %37 'sini ateroskleroza bağlı inmeler oluşturmaktadır. Ege inme taban verisine göre iskemik inmelerde 40 yaş altı ve 75 yaş üstü hariç tüm yaş gruplarında erkeklerde daha belirgin inme sıklığı görülmektedir.

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik inmeler tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır. İskemik inmelerde aterosklerozun rolü %27-43 arasındadır. Laküner enfarktların frekansı %13-20 arasında değişmektedir. Kardiyak kökenli inmelerin frekansı ise %22-33 arasındadır. Belirtilen frekanslar ülkelere ve etnik gruplara göre değişmektedir. Örneğin, ABD'de siyahlarda laküner enfarktlar, beyazlara göre iki kat fazla, fakat kardiyojenik emboliye bağlı inmeler 3 kat daha azdır.

Aterotrombozis toplumda en sık rastlanan hastalık olup, en fazla sakatlanmaya ve ölüme yol açan hastalıktır. Ana belirtilerini koroner arter hastalıkları ve iskemik inme olarak yapar ve Kuzey Amerika ve Avrupa'daki ölümlerin üçte birinden sorumludur. ABD ve Avrupa'da (17 Batı Avrupa Ülkesinde) yıllık iskemik inme insidansı 1.75 milyondur. Ancak aterotrombotik olaylara bağlı gelişen komplikasyonlar bir bölgeden diğerine değişmektedir. İskemik aterotrombotik inmeler açısından bu ülkelerdeki insidans benzer olup, 120-180/100 000/ yıl olarak değişmektedir. Son on yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere inmelerden dolayı ölüm oranının düştüğünü göstermektedir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, inme sonrası yaşam oranının da yükseldiğini göstermektedir. Nedeni olasılıkla, sağaltım yöntemlerinin ve bakım koşullarının gelişmesi, sekonder komplikasyonların önlenmesi ve iyi bakımın sağlanmasıdır (2).

İnmelerin toplumsal yükü çok ağırdır. İnmeli hastaların %20'si erken dönemde olmak üzere %30'u bir yıl içinde ölmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Böylece inme, toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olmasının yanısıra, erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir. Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır. Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde de inmenin çok önemli ve önlenebilir bir sağlık sorunu olduğu açıktır (11).

5.6. İnme Risk Faktörleri

Bir etkene risk faktörü denebilmesi için, hastalıkla nedensel ilişkinin gösterilmiş olması gerekir (12). Risk faktörleri ya nöronal doku elemanlarını, ya kan-beyin bariyerini veya vasküler sistem elemanları olan endotel, damar çapı, koagülasyon dengesi, fibrinolitik denge ve perfüzyon basıncındaki dengeyi etkileyerek inmeye yol açmaktadır (13).

5.6.1. Değiştirilemez risk faktörleri

5.6.1.1. Yaş

Yaş inme ile ilgili en önemli risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir. İnme riski 55 yaşından sonra her dekatta hem erkek hemde kadınlarda iki kattan daha fazla artar (14). İnmenin etiyojiside yaşla değişir. 45 yaşın altında kardiyembolik inme sıklığında artış görölürken, 65 yaşından sonra aterosklerotik ve küçük arter oklüzyonuna bağlı inme daha sıktır. İnmede yaş, prognozu da etkiler (15).

5.6.1.2. Cinsiyet

İNme erkekler de kadınlara göre daha fazla görölmele birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir.

5.6.1.3. Irk

Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı daha yüksektir. İnme insidansındaki bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur.

5.6.1.4. Aile öyküsü

Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigotik ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda inmenin genetik temeli olmakla birlikte, tek bir "inme geni"nin sorumlu olmadığını ve çevresel faktörlerle ilişkinin önemli olduğunu göstermektedir.

5.6.2. Değiştilebilir risk faktörleri

5.6.2.1. Kesinleşmiş risk faktörleri

5.6.2.1.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon toplumda prevalansı en yüksek olan, hem serebral enfarkt hemde intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür. Yaş, atrial fibrilasyon gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi ve kan basıncının düzeyi ile riskin artması nedeniyle, gerçek relatif risk değerinin belirlenmesi oldukça güçtür. Bununla birlikte, antihipertansif tedavinin inme riskini belirgin şekilde azalttığı ortaya konmuştur (16).

Hipertansiyon serebral ve servikal büyük damarlarda ateroskleroz oluşumunu indüklemekte ve arteriyel embolik ve hemodinamik tipte iskemik inmelere neden olmaktadır (17).

5.6.2.1.2. Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı

Çeşitli çalışmalarda diabetin, iskemik inme riskini 2-6 kat artırdığı gösterilmiştir. Honolulu heart programda iskemik inme riski 2.45 olarak hesaplanmıştır.” UK prospective diabetes steady” ve “The diabetes control and complication trial research grup” çalışmalarında uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken inme riskinde bir düşme görülmemiştir. Glukoz intoleransının ve serum insülin konsantrasyonunun inme riskini artırdığına ilişkin bazı çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bu artış muhtemelen oldukça düşüktür.

5.6.2.1.3. Kalp hastalıkları

İskemik inmelerin %20’si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise, kriptojenik inmelerin %40’ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerdeki en önemli embolijenik kalp hastalıkları, atrial fibrilasyon ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına veya interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regurjitasyon veya atrial fibrilasyon ile

birlikte olan mitral valv prolapsusu, Libman-Sack endokarditi, dilate kardiyomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde en sık görülen kardiyemboli sebebi myokard enfarktüsüdür. Myokard enfarktüsünden sonra inme gelişme riski ilk 2 hafta içerisinde yüksek olup ileri yaş ve ventriküler disfonksiyon riski artırmaktadır. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvüler atrial fibrilasyondur.

5.6.2.1.4. Hiperlipidemi

Prevalansı 65 yaş üzerindeki kadınlarda %40'a kadar çıkan hiperlipidemi'nin, koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmekle birlikte, 450.000 kişiyi kapsayan 45 çalışmada, serum lipidleri ile inme arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (16).

Statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda, koroner kalp hastalığının yanı sıra iskemik inme insidansında da önemli bir azalma sağlanabildiği gösterilmiştir (11).

5.6.2.1.5. Sigara

Sigara içilmesi, prevalansı oldukça yüksek olması (ortalama %25) nedeni ile önemli bir risk faktörüdür. Sigara içilmesi inme riskini yaklaşık 2 kat artırır. İçilen miktar arttıkça riskte artmaktadır. Sigaranın bırakılması ile inme riski hızla azalır ve 2-4 yıl içinde normale yaklaşır.

5.6.2.1.6. Asemptomatik karotis stenozu

% 50'den fazla 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. Özellikle stabil darlıklara göre hızlı progresyon gösteren darlıklarda bu risk daha yüksektir.

5.6.2.1.7. Orak hücreli anemi

Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük (zencilerde % 0.25) olmakla birlikte rölatif riski 200-400'dür. Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı ise %11'dir. "Stroke Prevention Trial "(stop) çalışmasında sık kan tranfüzyonları uygulanan grupta, inme riskinin yılda %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir (16).

5.6.2.2. Kesinleşmemiş risk faktörleri

5.6.2.2.1. Alkol kullanımı

Alkol hipertansiyonu indüklemekte, koagulasyon sistemini aktive etmekte ve trombosit agregasyonunu artırmaktadır. Serebral kan akımını azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada geçmişte alkol kullanmış hastalarda, hiç kullanmayanlara göre inme riskinde artış olduğu görülmüştür (18).

Günde 2 kadehe kadar kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürülmektedir. Ancak daha yüksek miktarlarda riski artırmakta olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur (16).

5.6.2.2.2. Obezite

Obezite; kan basıncında, glisemide ve aterojenik kan lipitlerinde artışa yol açabilir ve bazı çalışmalarda bağımsız olarak inme insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Santral obezite (abdominal bölgede yağ toplanması) genel obeziteye göre aterojenik hastalıklar açısından daha önemli olabilir. Sebze, meyve ve liflerden zengin; yağ, özellikle de doymuş yağlardan fakir bir diyet genel olarak sağlığı korumak için tavsiye edilmektedir.

5.6.2.2.3. Fiziksel inaktivite

Orta derecede fizik aktivite (haftanın çoğu günlerinde 30-60 dakika hızlı yürüyüş eşdeğeri) kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL

kolesterolde azalma, insülin duyarlılığında artış, glikoz tolerans testinde düzelme, trombosit agregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir. Fizik aktivitede artışın koroner kalp hastalığı sıklığını azaltmanın yanısıra, bir çalışmaya göre sadece erkeklerde, bir başka çalışmaya göre ise her iki cinsten inme riskini azalttığı gösterilmiştir.

5.6.2.2.4. Hiperhomosisteinemi

Kan homosistein düzeyi genetik faktörler ile B6, B12 vitaminleri ve folik asit alımı tarafından belirlenir. Yüksek kan homosisteininin hem aterojenik hemde tromboza meyil yaratan etkileri vardır. Hiperhomosisteinemi varlığında koroner kalp hastalıkları ve iskemik inme sıklığı artar. B6, B12 ve folik asit suplementasyonu ile kan homosistein değerleri düşürülebilir. Ancak bu girişim ile iskemik inme veya myokard enfarktüsü sıklığında azalma henüz gösterilmiş değildir (11).

5.6.2.2.5. İlaç kullanımı ve bağımlılığı

Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının, hemorajik ve iskemik inmeye yol açtığı bilinmekte ancak bu durumla ilgili geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Sınırlı çalışmalarda inme riskinin 7 kat arttığı bildirilmektedir.

5.6.2.2.6. Hormon tedavisi

5.6.2.2.6.1. Oral kontraseptif kullanımı

Oral kontraseptiflerin inme riski, içeriklerindeki estradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlar ile yapılan çalışmalarda inme riskinde hafif bir artış gözlenmiştir. 35 yaşın üzerinde sigara içen, migren,

hipertansiyonu bulunan ve ailede subaraknoid kanama öyküsü bulunan kadınlarda diğer kontraseptif yöntemler önerilmektedir.

5.6.2.2.6.2. Hormon replasman tedavisi

Çeşitli hormon replasman tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda inme ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

5.6.2.2.7. Hiperkoagülabilité

Bu duruma yol açan trombofililer (protein C, S eksikliği, aktive protein C rezisansı, antitrombin 3 eksikliği, protrombin 20210 mutasyonu) öncelikle venöz tomboza yol açmakla birlikte, iskemik inmelere de neden olabilirler, ancak diğer risk faktörleri elemine edildiğinde, gerçek risk değerleri oldukları kuşkuludur. Antifosfolipid antikör sendromu ile yapılan çalışmalarda bu sendromunda prevalansı ve inme riski tartışmalıdır.

5.6.2.2.8. Fibrinojen

Yapılan çalışmalarda fibrinojen'in inme riskinde bağımsız bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur.

5.6.2.2.9. İnflamasyon

Akut inflamatuvar cevabın plak destabilizasyonuna neden olduğu ve bu nedenle semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşünülmektedir. Aterosklerotik karotis plaklarında *Chlamydia pneumoniae* bakterisinin bulunması yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir. Yapılan çalışmalarla elde edilen bilgiler enfeksiyonun, ateroskleroza hızlandığını veya uygun bir çevre hazırladığını düşündürmektedir.

5.6.2.2.10. Migren

Migren ile birlikte iskemik inmenin birlikte görüldüğü CADASIL ve antifosfolipid sendromu gibi nadir hastalıklar dışında, migrenin iskemik inmede bir risk faktörü olup olmadığına yönelik yapılan çalışmalarda migrenin iskemik inme için bir risk faktörü olduğu ve auralı migrenlilerde bu oranın aurasız migrenlilere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu risk ilerleyen yaşla birlikte düşmektedir (16).

5.7. İskemik İnme Sınıflaması

İskemik inmelerde klinik alt grupların belirlenmesi, inmede tedavi stratejilerinin seçimi, erken ve geç dönem prognoz hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Özellikle tedavini yarar ve zararı arasındaki denge, iskemik inme alt gruplarında ayrı özellikler taşımaktadır. Oxfordshire community stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilmiş olan Bamford Klinik Klasifikasyonu'na göre inmeli olgular; total anterior sirkülasyon enfarktı, parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı (PACI), posterior sirkülasyon enfarktı (POCI), laküner enfarkt (LACI) olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırılmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), ektrakranial damar doppler ultrasonografi, anjiyografi, transtorasik ve transözofajial ekokardiyografi ile inceleme yöntemlerine dayalı etiyolojik sınıflama pahalı ve zaman alıcıdır. Bütün incelemeler tamamlandığı halde etiyolojisi belirlenemeyen olguların oranı % 20-% 40 arasında değişmektedir. Bamford ve arkadaşlarının tanımladığı OCSP klinik sınıflaması ile henüz BT ve MRG normalken bile olgular klinik olarak değerlendirilebilmektedir. Bu klinik sınıflama akut dönemde maksimum defisit bulguları göz önüne alınarak, görüntüleme özelliklerinden bağımsız olarak yapılır (19).

5.7.1. Bamford klinik sınıflaması

5.7.1.1. TACİ (total anterior sirkülasyon enfarktı)

Arteria Carotis İnterna veya Arteria Serebri Media'nın tıkanması sonucu oluşur.

Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, viziyoşpasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

5.7.1.2. PACİ (parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı)

Arteria Serebri Medianın dallarından birinin veya arteria Serebri Anterior'un tıkanması sonucu oluşur.

Üç Taci komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontralateral motor/duysal defisit bulunmasıdır.

5.7.1.3. POCİ (posterior sirkülasyon enfarktı)

Vertebrobaziller sistemin suladığı bulbus, pons, mesensefalon ve oksipital loblar'ın etkilenimi sonucu oluşur.

Wallenberg sendromu, sınırlı beyin sapı tutulumu, serebellar enfarkt, geniş beyin sapı tutulumu, baziller tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir.

5.7.1.4. LACİ (laküner enfarkt)

Derin penetran arterlerden sadece birinin tıkanmasına bağlı olarak oluşur.

Pür motor, pür duysal inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır.

Bamford ve arkadaşları bu sınıflamanın prognoz hakkında da bilgi verdiğini ileri sürmüşlerdir. Yukarıda tanımlanmış klinik sınıflamalar arasında prognoz yönünden farklılıklar görülmüştür. TACI grubu önemsenmeyecek derecede olumlu fonksiyonel

sonuç şansına sahipken bu grupta mortalite ve ağır dizabilitenin yüksek olduğu saptanmıştır. Yine bu grupta, immobilizasyona bağlı gelişen komplikasyonlar sonucu ölümler, nörolojik sekellere bağlı gelişen ölümlerden iki kat daha fazla bulunmuştur. PACI grubundaki hastalarda diğer gruplara göre erken rekürrens eğilimi gözlenmiştir. POCI grubundakilerde nüksün meydana gelme riski olaydan 1 yıl içinde daha yüksek olmasına rağmen olumlu fonksiyonel sonuç açısından en iyi şansa sahiptir. LACI grubunda, enfarkt büyüklüğü sınırlı olmasına rağmen enfarktın lokalizasyonu nedeniyle ağır motor defisitli hastalar bulunabilir. İnme tedavisinin planlanmasına bu bulgular önemlidir ve alt gruplara spesifik olarak farklı tedaviler önerilmektedir (19, 20).

5.7.2. İskemik inmelerin etiyolojik sınıflaması

Adams ve arkadaşları ilk iskemik inmeli olguları, klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi, anjiyografi, doppler ultrasonografi ve diğer laboratuvar sonuçlarını değerlendirerek TOAST sınıflamasını (The Trial of Org 10172 in Acute İschemic Stroke Treatment) geliştirmişlerdir. Etiyolojik sınıflama tedavi ve profilaksinin belirlenmesinde önemlidir (21).

Bu sınıflama klinik bulguların yanında etiyolojide yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Başlıca 5 grupta incelenmektedir.

5.7.2.1. Geniş arter aterosklerozu

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

parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter aterosklerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte, sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arası süren geçici iskemik ataklar, intermittant kladikasyon gibi şikayetler bulunur.

Muayenede karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması önemlidir. Özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. Bilgisayarlı tomografi (BT), ve kranial magnetik rezonans (MR) da, bir arter alanına veya dalına uyan 1.5 cm'den büyük enfarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge enfarktları göze çarpar. Doppler ultrasonografi (USG) 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 (16).

5.7.2.2. Kardiyembolizm

Akut maksimal defisit; multipl damar alanlarında geçici iskemik atak veya enfarkt; izole afazi, izole homonim hemianopsi gibi kortikal dal oklüzyonlarını düşündüren tablolar; görüntüleme yöntemleri ile hemorajik enfarkt görülmesi; sistemik embolizasyon; inme semptomları ile birlikte baş ağrısı ve epileptik nöbet gibi özelliklerin kardiyembolik enfarktlarda daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte bunların hiç biri kardiyak emboliye bağlı enfarktları kesin olarak aterotrombotik enfarktlardan ayırmaya yetmez. Kardiyembolik beyin enfarktının temeli, kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanmış olmasına (klinik-radyolojik olarak nonlaküner enfarkt, büyük damarlara ait anlamlı aterosklerotik darlık bulgusu yok) dayanır.

Emboli kaynağı olabilecek kalp hastalıkları ve bunların tüm kardiyembolik enfarktlar içindeki sıklıkları;

5.7.2.2.1. Hastalıklar (Tablo 1)

sıklıkları

Nonvalvuler atrial fibrilasyon	%45
Akut miyokard enfarktüsü	%15
Geç dönem miyokard enfarktüsü (anevrizma, akinetik segment vb.)	%10
Romatizmal kalp hastalığı	%10
Protez kalp kapakçığı	%10
Diğer nedenler*	%10

*Diğer nedenler; (mitral kapakçık prolapsusu, mitral anulus kalsifikasyonu, nonbakteriyel trombotik endokardit, kalsifiye aort stenozu, kardiyak miksuma, paradoksal emboli, noniskemik dilate kardiyomyopati, infektif endokardit).

Burada belirtilen hastalıklar hem hastalığın toplumda görülme sıklığı hemde kardiyak hastalığın emboliye yol açma potansiyeline bağlıdır. Kardiyak emboli kaynakları emboliye yol açma açısından yüksek ve orta dereceli riskli olarak da ayrılabilirler. Geçici iskemik atak veya inme nedeni olarak atrial fibrilasyon başta olmak üzere yüksek riskli emboli kaynağı olan kalp hastalılarının saptanması durumunda yeni bir inmeden korunmak için oral antikoagulan kullanımını gündeme getirmektedir.

5.7.2.2.2. Yüksek riskli kardiyak emboli kaynakları (Tablo 2)

Mekanik protez kapakçık
Mitral stenoz ve atrial fibrilasyon
Atrial fibrilasyon (AF)-“İone” AF hariç
Sol atrium/ atrium appendiksinde trombüs
Taze miyokard enfarktüsü (<4 hafta)
Sol ventriküler trombüs
Dilate kardiyomyopati
Akinetik sol ventrikül segmenti
Atrial miksuma
İnfektif endokardit

5.7.2.2.3. Orta riskli kardiyak emboli kaynakları (Tablo 3) (22).

Mitral kapakçık prolapsusu
Mitral anulus kalsifikasyonu
Atrial fibrilasyon olmaksızın mitral stenoz
Sol atrial türbülans (smoke)
Atrial septal anevrizma
Patent foramen ovale
Atrial flutter
“lone” AF
Bioprotetik kalp kapakçığı
Hipokinetik sol ventrikül segmenti
Miyokard enfaktüsü (>4 hafta, <6 ay), konjestif kalp yetmezliği
Nonbakteriyel trombotik endokardit

5.7.2.3. Küçük damar oklüzyonları (laküner enfarktler)

Genellikle, hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Bu hastalık için karakteristik klinik sendromlar (pür motor, pür sensöriyel, sensörimotor inme ve ataksik hemiparezi vb.) ve nöroradyolojik olarak 1.5 cm'den küçük, derin enfarktlerin gözlenmesi tanı koydurur. Bu vakalarda, potansiyel kardiyembolizm veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmaktadır.

5.7.2.4. Diğer belirlenebilen nedenler

Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondrial hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutarlar. Anjiyografi, leptomeningial biyopsi

ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konulur. Potansiyel kardiyembolizm ve geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir.

5.7.2.5. Sebebi belirlenemeyenler

Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyojisi bulunamayan serebral enfarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etiyojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir (16).

5.8. İnme Tanısı

İnmeden şüphelenilen bir hasta ile karşılaşıldığında cevaplanması gereken ilk soru semptomların gerçekten vasküler kaynaklı olup olmadığıdır. İkinci soru ise inmenin patolojik tipinin (iskemik/hemorajik) ne olduğudur. İnme tanısında öykünün yeri çok önemlidir. Öykü alınırken semptomların başlangıç şekli ve seyri, hangi vücut parçalarının ve fonksiyonlarının etkilendiği, fokal /nonfokal semptomların ayırımı, vasküler orijin düşündürülen negatif (motor, duysal, veya vizüel fonksiyon kaybı) semptomların büyük olasılıkla nonvasküler kaynaklı pozitif (istemsiz hareket, hallüsinasyon gibi) semptomlardan ayırt edilmesi, eşlik edebilecek semptomlar (baş ağrısı, epileptik nöbet, panik ve anksiyete, kusma, hıçkırık, bilinç bozukluğu, göğüs ağrısı, pulsatil tinnitus), varsa geçirilmiş inme ve geçici iskemik atak özellikleri, özellikle vasküler olmak üzere özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, angina pectoris, myokard enfarktüsü, intermittant kladikasyo, arterit), alışkanlıklar (sigara, alkol, diyet, fizik aktivite, ilaçlar) belirlenmelidir. İnmelerin çoğunda semptomlar herhangi bir presipitan faktör olmaksızın aniden başlar. Bazı hastalarda sonradan saatler, nadiren günler süren düzgün veya merdivenvari bir progresyon görülsede başlangıç anidir. Progresyon süresi arttıkça semptomların vasküler kaynaklı olma olasılığı azalır. Fokal serebral iskemi fokal serebral semptomlara yol açar. Baş ağrısı iskemilerin ¼'ünde bulunabilir. Yaklaşık %2 oranında inmeli hasalarda epileptik nöbetler eşlik edebilir.

Klinik olarak inme tanısı konduktan sonra ikinci adım inmenin patolojik tipini belirlemektir. Bu tanının konması için görüntüleme yöntemlerine başvurulur (23).

Akut enfarkt bulgusunun olmadığı, klinik semptomların bir saatten kısa sürdüğü, fokal serebral ya da retinal iskemiye bağlı nörolojik disfonksiyona geçici iskemik atak denir ve çoğu kez bir inme'nin öncülü kabul edilmektedir (24).

Son 30 yılda gelişen görüntüleme teknolojisi ile görüntüleme yöntemleri akut inmede sadece tanı aşamasında kullanılmamakta, yapılacak medikal veya girişimsel (endovasküler veya cerrahi) müdahaleler ile klinik araştırmalarda yön vermektedir.

Difüzyon ve perfüzyon görüntüleme gibi yeni manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin kullanılması ile serebral enfarkt tanısının daha erken ve kesin konmasının yanısıra, sadece enfarktın gelişeceği alan değil tüm iskemik risk alanındaki dokuyu belirlemek mümkün olmuştur. Manyetik rezonans anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi anjiyografi tekniklerinin gelişmesi ile de serebral enfarkt nedenleri ortaya konulabilmektedir.

İlk 24 saate akut inmenin saptanmasına manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografiye (BT) göre çok daha hassas olduğu gösterilmiş olmasına karşın BT halen hızlı, ucuz, invazif ve tüm hastalar için kolay uygulanabilir olduğundan primer tarama yöntemi olmaya devam etmektedir.

5.8.1. Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT akut iskemik olay'da çoğu kez ilk birkaç saate normaldir ve bu dönemdeki çekim amacı intraserebral kanama olasılığını ekarte etmektir. Akut iskemik olay olduğunda BT de bu dönemde majör arteryel oklüzyon, erken parankimal ödem olup olmadığı değerlendirilir. Majör arterlerde asimetrik hiperdensite BT de erken bulgulardan biridir ve arterin emboli veya trombüsle tıkanması sonucu oluşur. Bu görünüm pıhtının lizisi ve damarın rekanalizasyonu sonucunda bir hafta içinde kaybolur. Bu görünüm daha çok orta serebral arter ve baziller arter için tanımlanmıştır. BT'de parankimal değişikliklerin ne kadar erken saptanabileceği iskeminin süresi, şiddeti, etkilenen alan genişliği ve lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir. Bazı durumlarda sitotoksik ödem inme başlangıcından bir saat içinde bile görünür hale gelebilirken vazojenik ödem sıklıkla inme başlangıcından 6 saat veya daha fazla süre

geçmeden tespit edilemez. Ödem arttıkça BT'deki hipodansite belirginleşir. Erken BT 'de belirgin ödemin varlığı hipoperfüzyonun daha ağır ve kollaterallerin yetersiz olduğunu göstereceğinden prognozun daha kötü olacağına işaret eder. İskemik değişiklik ilerlediğinde sitotoksik ve vazojenik ödem gelişecektir, buda dokunun hipodens görülmesine neden olur, geniş enfarktlarda kitle etkisi daha fazla olup sulkuslarda silinme ve ventriküllere bası bulgusu oluşturur.

5.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Akut inmede MRG'de en erken sinyal değişikliği sıklıkla gri cevherde olur; vasküler dağılım alanına uyan kortikal sinyal intensite değişikliği (T1 ağırlıklı serilerde hipo, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens olmak üzere) ve giruslarda hafif şişme şeklinde kendini gösterebilir.

5.8.3. Manyetik rezonans-Difüzyon görüntüleme (DG)

Manyetik rezonans (MR) –Difüzyon görüntüleme, su moleküllerinin mikroskobik rastgele hareketlerine hassas bir MRG tekniği olup dokuları su difüzyonu hızlarını esas alarak karakterize eder. En önemli kullanım alanlarından biri serebral iskemik alanların değerlendirilmesidir. Henüz bilgi edinilemeyen akut inme'nin ilk birkaç saatinde bile var olan değişiklikleri gösterebilmektedir. DG'de prensip iki seri gradient pulsusunun uygulanmasından sonra dokuda oluşacak sinyal kaybının esasına dayanır. Serbest difüzyon gösteren su molekülleri daha sonra uygulanan gradient ile durağan dokular kadar refaze olmazlar. Sinyal kaybı en belirgin BOS'ta olup hipointens görünür. Sitotoksik ödem olan dokuda (örneğin enfarkt, travmatik hasar) sinyal kaybı en azdır çünkü su hareketi tamamen sınırlanmıştır. Dolayısı ile bu alanlar normal beyin dokusuna göre hiperintens görülürler. DG'de farklı gradient güçlerinin uygulanması ile (yani farklı b değerleri) 'apparent diffusion coefficient' (ADC) haritaları elde edilir. Bu değerler sitotoksik ödem alanında azalmış olup, DG 'de düşük ADC değerleri olan alanlar (örneğin akut enfarkt alanları) hiperintens, ADC görüntülerin de ise hipointens olarak görülürler (25).

5.9. Akut İskemik İnme Tedavisi

Beyni besleyen bir damarın tromboembolik mekanizmayla tıkanması ve bu damarın beslediği dokunun kan akımının kesintiye uğraması, iskemiye yol açan en önemli nedendir. Bu amaçla trombolitik, antikoagulan, antiplatelet tedaviler uygulanabilir.

Trombolitik tedavi doku plazminojen aktivatörü ile intravenöz yolla yapılır. Tedavi iskemik inmenin ilk 3 saatinde yapılırsa hastaların prognozlarında iyileşmeye yol açar. Ancak bu tedavinin erken döneminde intrakranial hemoraji ve buna bağlı artmış ölüm riski vardır.

İskemik inmeli hastada akut dönemde rutin ve etkin dozda heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinlerle yapılan antikoagulan tedavinin yararı yoktur. Ayrıca serebral ve sistemik kanama riskini artırmakta ve prognozu kötüleştirmektedir.

Akut iskemik inmede asetilsalisilik asit tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Asetilsalisilik asit tedavisi herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça inmenin ilk 48 saatinde BT'de hemorajik inme dışlandıktan sonra 160-300mg dozunda uygulandığında küçükde olsa anlamlı bir yarar sağlamaktadır. Tedavi edilen hastalarda ilk haftalarda ölüm veya ölümcül olmayan inme sıklığı azalmaktadır. Birkaç hafta veya birkaç aylık bir izleme dönemi sonunda bu tedavi ile ölüm veya sakatlık riski azalmaktadır

Akut iskemik inmede cerrahi endikasyonlar çok sınırlıdır. Geniş serebellar enfarktler beyin sapına basıya yol açarak ölüme yol açabilir. Bu tip enfarktlarda arka çukur dekompresyon cerrahisi hayat kurtarıcıdır.

İskemik inme geçiren bir hastayı ikinci inmeden korumada aterotrombotik inme için antiplatelet tedavi, kardiyombolik inmede antikoagulan tedavi, ekstrakranial karotis hastalığında ise cerrahi tedavi yararı kanıtlanmış tedavi yöntemleridir.

İskemik inme geçiren hastalarda uzun süreli oral antikoagulan kullanımının hastayı yeni bir inmeden koruduğu sadece non valvuler atrial fibrilasyona (NVAf) bağlı kardiyembolik inme geçiren hasta grubunda gösterilmiştir. Klinik yararına rağmen antikoagulan kullanılacak hasta grubunun iyi seçilmesi gerekir. Tedavi süresince INR değerinin 2.0-3.0 arasında tutulması hedeflenmelidir. Kanama riski gibi yan etkilerin önlenmesi bakımından hasta ve yakınları ile hekim arasında yakın işbirliği ve hastanın en az ayda bir kez hekim tarafından kontrol edilmesi gereklidir. Kalbinde

yüksek riskli emboli kaynağı (romatizmal mitral stenoz, taze myokard enfarktüsü, akinetik segment, protez kapak, dilate kardiyomyopati) olan ve kardiyoembolik inme geçiren hastalarda da koruyucu olarak antikoagulan tedavi uygulanır.

Karotis endarterektomisi, karotis alanına ait iskemik atak veya hafif sekelle düzelen inme geçiren hastaları yeni bir inmeden koruyan bir tedavi yöntemidir. Tedavinin yararı Avrupa ve Kuzey Amerika (ECST-European Carotid Surgery Trial, NASCET-North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) yürütülen iki randomize çalışmada gösterilmiştir. Bu iki çalışmada semptomatik karotis hastalığı olan hastalarda Kuzey Amerika çalışmasında kullanılan ölçme yöntemi ile %50'nin üzerinde darlık saptanan hastaların cerrahiden yararlandıkları görülmüştür. Asemptomatik %60'ın üzerinde karotis darlığı saptanan olguların da endarterektomiden yararlandığı görülmüştür. Ancak bu grupta semptomatik karotis darlığına göre inme riski düşük olduğundan (yılda %2 gibi) asemptomatik karotis darlığı olup endarterektomi uygulanan hastalarda tedavinin yararı oldukça düşüktür. Son yıllarda karotis endarterektomisine uygun olan hastalarda endovasküler tedavi (balon anjioplasti ve/veya stent) ile endarterektomiyi karşılaştıran klinik çalışmalar yürütülmektedir. Cerrahi olarak ulaşılamayan (a.bazillaris, a.cerebri media gibi) intrakranial aterosklerotik darlıklara da endovasküler tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

İskemik inmeden primer korumada ve hastayı yeni bir inmeden korumada en önemli faktörlerin başında vasküler risk faktörlerinden hastanın korunmasıdır. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve sigara gelmektedir ve bu risk faktörlerinden hastanın korunması primer ve sekonder korumada en önemli basamaktır. İskemik inmeli hastalarda erken dönemden başlamak üzere motor rehabilitasyona başlanmalıdır. Bu bütün inme tipleri için geçerlidir. Genellikle ilk 24 saatte yatak istirahatine alınan hastalar sonraki 2-3 gün içinde tolere edebildikleri kadar mobilize edilmelidir. Mobilizasyon, hastada gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde de en önemli yollardan biridir (26).

5.9.1. Akut iskemik inmede nöroprotektivite ve yeni tedavi yaklaşımları

Akut iskemik inmelerde tedavi yaklaşımlarından biriside son zamanlarda üzerinde çok fazla durulan nöroprotektif tedaviler olup, yetersiz kan akımı sırasında oluşan doku hasarını minimuma indirmeyi, reperfüzyon için gerekli zaman penceresini uzatmayı, reperfüzyon hasarını minimuma indirmeyi amaçlamaktadır (27).

5.9.1.1. Glutamat antagonistleri

Serebral iskemide eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın presinaptik aşırı salınımı, postsinaptik NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörlerini uyararak iyon kanallarının açılmasını sağlar, sodyum ve kalsiyumun hücre içine girmesine, potasyumun hücre dışına çıkmasına yol açar. Kalsiyumun hücre içinde birikmesi ölümcül kaskadı başlatır. NMDA antagonistleri kompetitif olanlar ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kompetitif olanlar NMDA bağlanma yerine geriye dönüşlü olarak bağlanıp glutamatın etkisini azaltırlar. Selfotel bu gruptadır. Bununla ilgili klinik çalışma, tedavi grubundaki anlamlı mortalite nedeniyle durdurulmuştur. Kompetitif olmayan glutamat antagonistleri; phencyclidine, ketamine, dizocilpine (MK-801), dextrometorphane ve dextrorphan'dır. Pozitif bir klinik çalışma yoktur.

5.9.1.2. Glisin antagonistleri

Glisin santral sinir sisteminin inhibitör bir nörotransmitteridir. Nöronlardaki bu inhibitör aktiviteden ayrı olarak, NMDA glutamat reseptör iyonoforunda glisin bağlanma yeri bulunur. Bu kanal glutamata yanıt olarak açılmadan önce, glisin bu modulator noktaya bağlanmak zorundadır. Bu açıdan glisin bir glutamat agonisti olarak görev yapar. Glisin antagonistleri'de dolaylı yoldan iyon kanallarının aktivasyonunu engeller. Akut iskemik inme olgularında glisin antagonisti olan gavestinel ile yapılan çalışmada üç ayın sonunda ilaç ve plasebo grupları arasında mortalite oranları birbirine yakın bulunmuş, istatistiki anlamı olan bir prognoz farkı gözlenmemiştir.

5.9.1.3. Kalsiyum kanal antagonistleri

Kalsiyum kanal antagonisti olan nimodipine, subaraknoid kanamadan sonra gelişen sekonder iskemik olaylara karşı yararlı etki gösterdiği için, akut serebral iskemide de denenmiş, ancak sonuç alınamamıştır.

5.9.1.4. Sodyum kanal antagonistleri

Sodyumun hücre içine girişi glutamat salınımına yol açar ve hücre içi kalsiyum birikimine katkıda bulunur. Glutamat salınımı sodyum kanal antagonistleriyle azaltılabilir. Sodyum kanal antagonisti olan Lubeluzole ile yapılan çalışmalar negatif sonuçlanmıştır.

5.9.1.5. GABA agonistleri

GABA (gama aminobutirik asit), inhibitör bir nörotransmitterdir ve etkisini klorür kanallarını açarak gösterir. GABA agonistleri, nöronları hiperpolarize etmek ve intraselüler kalsiyum miktarını azaltmak amacıyla denenmiştir. Clomethiazole, GABA reseptör aktivitesini artırır, nöron membranında hiperpolarizasyona yol açar, glutamatın eksitotoksik etkisini azaltır ve kalsiyumun hücre içine girişini engeller. Total anterior sirkülasyon sendromu ile gelen majör iskemik inme olgularında Clomethiazole ve plasebonun karşılaştırıldığı CLASS-I çalışması negatif sonuçlanmıştır.

5.9.1.6. Membran lipid prekürsörü

Citicoline (CDP-coline), normalde vücutta bulunur ve eksojen olarak verildiğinde nöroprotektif etki gösterir. Membran fosfatid biyosentezinde rolü vardır. Serebral iskemide membran tamirine yönelik olarak araştırılmıştır. İlk çalışmalar negatif bulunduğu halde, citicoline ile yapılan bütün prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarını birleştirerek analiz eden bir araştırma, orta ve ağır

iskemik inme olgularında ilk 24 saat içinde verilen oral citicoline'in üç ay sonunda tam iyileşme olasılığını artırdığını göstermiştir.

5.9.1.7. Serbest radikal gidericiler

İskemik reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan serbest radikaller, hücre komponentleriyle reaksiyona girerek nöron ölümünde rol oynarlar. Güçlü antioksidan etkiye sahip ajanlarla (trilazad, ebselen, süperoksit dismutaz) bu hasar mekanizmalarının önüne geçilmeye çalışılır. Çoklu etkiye sahip bir nöroprotektif ajan olan sodyum kanal blokeri Lubeluzole, nitrik oksit sentaz inhibitörü olarak görev yapar. Lubeluzole ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü, faz-III çalışmasında serebral hemisferik iskemik inme olgularına sekiz saat içinde Lubeluzole verilmiş, ancak olumlu bir sonuç elde edilememiştir.

5.9.1.8. Anti-inflamatuar ajanlar

İnflamasyonun aktive olması lökositlerin adezyonuna, ekstrasvazasyonuna ve agregasyonuna neden olur. Bu şekilde kan akımı daha da bozulur. Hayvan çalışmalarında enfarkt hacminin küçülmesini sağlayan anti-inflamatuar ajanlar, klinik çalışmalarda aynı başarıyı gösterememişlerdir.

5.9.1.9. Magnezyum

Kalsiyum ve glutamat antagonistidir. NMDA reseptörünü bloke edici etkisi nedeniyle serebral iskemide nöroprotektif olarak kullanılmış, hayvan çalışmalarında enfarkt hacmini küçülttüğü gösterilmiştir (28).

5.9.1.10. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler)

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetikler. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF 'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlı olarak dolaşır. IGF'ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. IGF-1 molekül ağırlığı yaklaşık 7 kDa olan peptid bir hormondur. IGF'ler insülin, proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı bakımından proinsüline büyük oranda benzerlik gösterir. IGF-1'in kompleks bir gen yapısı vardır. Geni 12. kromozomun uzun bacağına olup 95 kb boyundadır, 67 aminoasitten oluşur, 6 eksonu vardır.

IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojen faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etki ederler. Bu etkileri gerek in vivo gerekse invitro için geçerlidir. IGF'lerin hücre çoğalmasında etkili ayrıca önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Beyin, kemik, prostat, kas, meme dokusu ve diğer bazı dokularda lokal sentezlenen IGF'ler gösterilmiş ve bunların dokuların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Serumdaki IGF'lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. Bu, karaciğerin IGF'nin önemli etki alanlarından biri olduğunu gösterir (29).

5.9.1.10.1. IGF reseptörleri (IGF-R)

IGF'ler etkilerini özel reseptörleri aracılığı ile gösterirler. İki tip IGF reseptörü vardır. Tip-1 ve 2, yapı olarak insülin reseptörüne benzerler. Tip -1 IGF reseptörü IGF-1'e büyük afinite gösterir. IGF-2'ye daha az, insüline çok daha az afinitesi vardır. Tip-1 IGF reseptörü ve çok yakın yapıda olan insülin reseptörü iki çift alfa ve beta alt ünitelerinden oluşan heterotetramer biçimindedir. İki alfa subuniti disülfid bağları ile irtibatlıdır. İntraselüler trozinkinaz gibi fonksiyon görür ve reseptörler, ligandları ile

bağlandığında bir dizi hazırlayıcı değişimlerin eşliğinde otofosforilasyona giderler. Bundan sonra bu kinazlar sitoplazmik moleküller olan insülin responsiv substratları (IRS) fosforile eder. IRS-ler, 1'den 4'e kadar olup en önemlileri IRS-1 ve IRS-2 'dir. İnsülin ve IGF'lerin birçok etkisini gerçekleştirirler. IGF'lerin mitojenik etkisi tip-1 IGF reseptörünün etkisi ile oluşur.

Son zamanlarda IGF-1 reseptörüne benzerlik gösteren bir grup reseptörün varlığı gösterilmiştir. Bu reseptör bir alfa, beta insülin reseptörü dimer'i ile bir alfa, beta tip-1 IGF reseptörü dimerinden oluştuğu gösterilmiştir. Bu reseptöre hibrit reseptör denir ve gerek insüline ve gerekse IGF'lere yüksek afinite gösterir. IGF-1 insülin reseptörüne bağlandığında insülinlerin %1-2'si kadar afinite gösterirken, IGF-1 hibrit reseptöre yapışarak invivo insülinin %7-10'u kadar etki gösterir ve hipoglisemiye yol açar.

Bu reseptör ailesinde gelen insülin reseptörü ile büyük benzerlik gösteren insülin reseptör –related reseptör (IRR) denilen bir reseptör daha klonlanmıştır. Özellikle böbrek ve sinir dokusunda eksprese edildiği görülmüş ve hücre proliferasyonunda çok güçlü mediatör etkisi olduğu gösterilmiştir (29).

5.9.1.10.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler)

IGF 'lere büyük afinite gösteren önemli bir grup proteindir ve IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Bu moleküller, serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler.

İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşur. IGFBP'ler 1 den 6 ya kadar numaralandırılmıştır. IGFBP-1 25 kDa büyüklüğünde bir proteindir. IGFBP-2 molekül ağırlığı 31 kDa'dur ve serumda, serebrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunur. Birçok hücre tarafından salgılanır, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunur. IGFBP-3 postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Serumda bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok farklı hücreler tarafından sentez edilir. Plazmada 150 kDa'lık bir kompleks olarak bulunur. IGFBP-4 24 kDa'lık bir proteindir. Serumda ve seminal plazmada bulunur ve birçok hücre tarafından sentezlenir. IGFBP-5 serebrospinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. IGFBP-6 serebrospinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından sentez edilir. Bağlayıcı proteinler

önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenirler. IGFBP'ler, IGF'ler ve reseptörleri arasındaki ilişki de üç muhtemel etkileşim söz konusudur. Birinci mekanizma; IGFBP'lerin, serbest IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle etmesidir. IGFBP'ler fazla olduğunda IGF etkisini baskılayıcı etki göstermektedir. Bu durum IGFBP'lerin baskılanması veya uyarılmasının hücre büyümesini baskıladığı veya uyardığı şeklinde yorumlanmaktadır. IGFBP-3'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nükleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Gen transkripsiyonunda rol oynayabildiği sanılmaktadır.

Her ne kadar IGFBP'ler IGF'lerin etkisini artırabilirse de, IGF'lerde IGFBP'lerin yapımında hücre düzeyinde etkili olabilir. Bu artırıcı etki IGFBP-1, IGFBP-3, IGFBP-5 'de gösterilmiştir.

Sonuçta bazı invitro sistemlerde görüldüğü gibi IGFBP'ler IGF'den bağımsız bir hücre inhibisyonuna sahiptir (29).

5.9.1.10.3. IGFBP proteazlar

IGF etkisini, potansiyel olarak yönlendiren bir grup enzim tanımlanmıştır. Bu enzimler IGFBP'leri parçalayabilme özelliğindedir. İlk defa gebe serumunda tanımlanmış ve IGFBP-3 üzerinde proteolitik aktivite göstererek gebelerin serumunda intakt IGFBP-3'ün kaybolmasına yol açtığı gösterilmiştir. Bu durumda IGFBP-3 'ün immün reaktivitesi bozulmamıştır. Ayrıca IGFBP proteazlar kaşeksiye girmiş ağır hastalarda, büyüme hormonu reseptör eksikliği olan hastalarda, prostat kanseri ve diğer malign hastalıklarda da gösterilmiştir. Bu proteaz kallikrein ailesindedir. Malign hastaların serebrospinal sıvılarında, böbrek yetersizliği olan hastaların idrarında da IGFBP proteazlar vardır. IGFBP'lerin tümü için proteazlar tanımlanmıştır. IGFBP proteazların, IGF'nin biyoaktivitesi ve biyoyararlılığı için önemli düzenleyiciler olduğu ve IGF taşıyıcı proteinleri modifiye ederek bu etkiyi gösterdikleri düşünülmektedir. Proteolitik aktivite, doku düzeyinde IGF etkisini, bağlayıcı proteinlerin büyüme faktörlerine olan afinitesini değiştirerek sağlayabilir, serbest IGF'ler açığa çıkarak reseptöre bağlanmasını artırabilir (29).

5.9.1.10.4. IGF-1 (İnsülin-like growth faktör-1)

IGF-1 doku onarımında ve hücre proliferasyonunda oynadığı rol nedeni ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkta rol oynuyor gözükmektedir. IGF-1 aynı zamanda elastin sentezini de indüklemekte vasküler düz kas hücrelerinde apoptozu engellemektedir. Bu nedenle IGF-1'deki düşük seviye inme için bir risk faktörü teşkil edebilir. Nöron kaybı sahasında hipoksik hasar sonrası IGF-1 ekspresyonu artar ve hayvan çalışmalarında, IGF-1 uygulamasının enfarkt sahasını küçülttüğü ve iskemi sonrasında nörolojik işlevi düzelttiği gösterilmiştir. Bu durum IGF-1'in inme sonrasında sonlanımda görev alabileceğini düşündürmektedir (30).

Santral sinir sisteminde IGF-1, oligodendrositlerin myelinizasyon, maturasyon ve proliferasyonunun artırılması, astrositlerde timidin birleşmesinin artırılması, in vitro olarak nöronların mitozunun, farklılaşmasının ve maturasyonunun artırılması ve in vitro sempatik, sensoryel, kortikal ve motor nöronlarda protein sentezi, nöronal yaşam ve nörit filizlenmesini artırır. İn vitro olarak deneysel apoptozisi, in vivo olarak ta gelişimsel apoptozisi bloke ettiği gösterilmiş güçlü bir antiapoptotiktir. IGF-1'in bu nöronal sağ kalım özellikleri fosfatidilinozitol-3-kinaz ve mitojen aktive edici protein kinazı içeren çoklu sinyal dönüştürücü yolakların aktivasyonu ile ayarlanır.

Hipoksik hasardan sonra histolojik hücre ölümü nekroz ve apoptozis olmak üzere iki morfolojik yapı gösterir. Bu iki morfolojik paternin altında yatan hücre ölüm süreçlerinin açık bir şekilde birbirinden ayıramayacağı açıktır. IGF-1'in hem in vitro hemde in vivo olarak antiapoptotik bir ajan olduğu kanıtlanmıştır. IGF-1'in apoptozisi engelleme yöntemi üzerinde birçok mekanizma ileri sürülmüştür. IGF-1 caspase-1-like ve caspase-3-like aktivitesini önleyerek ve fosfatidilinositol 3-kinaz aktivasyonu yaparak nitrik oksit nedeni apoptozisi inhibe etmektedir. Bcl-2 proteinleri mitokondrial membran seviyesinde kontrol edilmektedir ve apoptozisin önlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bax proteinleri apoptozisi uyarmaktadır. IGF-1 nitrik oksit bağımlı bcl-2 down regülasyonunu ve bax upregülasyonunu bloke ederek apoptozisin önlenmesinde kritik rol oynamaktadır.

Yapılan çalışmalarda IGF-1'in glutamat asit dekarboksilaz (GAD)'ın post iskemik kaybını engellemektedir ve GAD immünoaktivitesini artırmaktadır. Beyin hasarı sırasında ekstraselüler glutamat kümeleşmesi iskemik nöronal ölüm

patogenezinde anahtar rol oynar. Glutamatı GABA'ya dönüştürebilme yeteneği sayesinde artmış GAD ekspresyonu, eksitotoksinlerin toplanmasını azaltır ve böylece nöronları glutamat'ın uyardığı eksitotoksinlerden korur. Bu nedenle iskemi sonrası GABA artışı ve glutamatın eksitotoksik etkilerinin yatışması, IGF-1'in nöronal kurtarmaya ait mekanizmalarından biridir.

IGF-1 hem periferik hemde santral kolinerjik aktivitenin regülasyonunda rol alır. İskemi sonrasında kolin asetiltransferaz kaybını engellemekte, periferik kolinerjik blokaj yapmakta ve bu periferik blokaj dolaşımdaki IGF-1 ve IGFBP-3' seviyelerinde artışla sonuçlanmaktadır. Asetil kolin salınımı üzerine olan etkisini IGF-1 reseptörleri üzerinden yapmaktadır.

Serumdaki IGF-1'in %80'i IGFBP-3'e bağlı bulunmaktadır. IGFBP-3, IGF-1'in yarı ömrünü uzatmakta, doku dağılımını düzenlemektedir. Hedef dokularda hücresele seviyede IGF-1'in biyoyararlanımını regüle etmektedir. IGFBP-3, IGF-1'in reseptörlerine bağlanmasını engelleyebilir veya hedef dokuda daha uzun süre kalarak daha yavaş salınımlarla etkisini göstermesine neden olur. IGFBP-3 muhtemelen integrin gibi yüzey reseptörü aracılığıyla IGF'lerden bağımsız yollarla direkt hücresele etkilerde gösterebilmektedir. IGF-1'in nöroprotektif etkinliği'nin bağlayıcı proteinlere bağlı olduğuna yönelik deliller mevcuttur. Bu etki kısmen IGF-1'in nöron yüzeyi hedeflemesini artırmaya yardımcı olmak şeklinde değerlendirilebilir (3, 31, 32).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde akut iskemik inme nedeni ile yatarak tedavi gören hastalar dahil edildi. Hastalar akut serebral iskemik inme'nin ilk 24 saatinde, beşinci günde, iskemik inme'den otuz gün geçtikten sonra değerlendirildi ve bu dönemlerde IGF-1 ve IGF-BP-3 düzeyleri serumda çalışıldı. Oral alabilen hastalar oral olarak, alamayanlarda nazogastrik tüpten beslendi.

Hastalardan biyokimya tüplerine alınan venöz kan örneği santrifüj edilerek buzdolabında +4 derecede saklandı ve ilk 24 saatte hormon laboratuvarında çalışıldı. Örnekler BİO DPC firmasının İmmülite 2000 cihazında, İmmülite 2000 cihazına uyumlu ticari kitlerle çalışıldı. IGF-1'in YYÜ Tıp Fakültesi hormon laboratuvarındaki ölçüm aralığı 25ng/mL-1600ng/mL değerleri arasındadır. IGFBP-3'ün aynı laboratuvardaki ölçüm aralığı 0.5µg/mL-1.40µg/mL'dir. Akut iskemik inme gelişen hastaların klinik durumlarını değerlendirmek için NIH inme skalası kullanıldı. Bu skala ile hastalar akut inmenin ilk 24 saatinde, beşinci günde ve otuzuncu günde değerlendirildi. Yine aynı dönemlerde iskemik inmenin nasıl bir fonksiyon kaybına neden olduğunu değerlendirmek amacıyla hastalar MRS (modifiye rankin skalası) ile değerlendirildi. İskemik inme bamford klinik ve 'TOAST etiyojik sınıflaması' ile sınıflandırıldı.

6.1. Bamford klinik sınıflandırması;

1. Total anterior sirkülasyon enfarktı (TACİ)
2. Parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı (PACİ)
3. Posterior sirkülasyon enfarktı (POCİ)
4. Laküner enfarkt (LACİ)

Bamford sınıflaması ilk kez 1991 yılında OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project) çalışmasında kullanılan bir sınıflama olup temel bazı nörolojik bulgular değerlendirilerek (motor, duysal, kortikal bulgular, hemianopsi) enfarktın yerini ve genişliğini değerlendirerek alttipleri belirlemek ve prognoz tahmini yapılmasında kullanılmıştır (20).

6.2. TOAST sınıflaması (Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke Treatment) (21)

1. Geniş arter aterosklerozu
2. Kardiyoembolizm
3. Laküner enfarkt
4. Diğer belirlenebilen etiyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler

6.3. NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (33)

Hastalarda NIHSS ile bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıt, emirlere karşı yanıtılık, ekstraokuler hareketler, görme alanı, fasial paralizi, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremitate ataksisi, duyu, ihmal, dizartri, ve dil fonksiyonları değerlendirildi.

<u>Nörolojik muayene</u>	<u>bulgular</u>	<u>skor</u>
Bilinç düzeyi	Uyanık	0
	Uykuya meyilli.....	1
	Güçlü uyarı gerekiyor	2
	Refleks veya otonomik yanıtlar veriyor.....	3
Sorulara bilinçli yanıt	Doğru yanıt veriyor	0
	Tek tük doğru yanıt	1
	Yanlış yanıt veriyor veya konuşmıyor.....	2
Emirlere karşı yanıtılık	Doğru itaat ediyor.....	0
	Ara sıra doğru itaat ediyor	1

	Yanlış yanıtlar veriyor.....	2
Ekstraoküler hareketler	Normal.....	0
	Parsiyel bakış paralizisi.....	1
	Gözler deviye, total bakış paralizisi.....	2
Görme alanı	Görme alanı kaybı yok.....	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Tam hemianopsi	2
Fasial paralizi	Normal	0
	Minimal.....	1
	Parsiyel.....	2
	Tam.....	3
Kol, motor	Kolu 90 derecede 10 sn tutuyor.....	0
	Kolu 90 derecede 10 sn'den az tutuyor.....	1
	Kolu 90 derecede tutamıyor.....	2
	Kol düşüyor, yerçekimini yenemiyor.....	3
Ayak, motor	Ayak 30 derecede 5 sn tutulabiliyor.....	0
	Ayak 30 derecede 5 sn'den az tutuluyor.....	1
	Ayak 30 derecede tutulamıyor.....	2
	Ayak yerçekimini yenemiyor.....	3
Ekstremitte ataksisi	Yok.....	0
	Bir ekstremitede var.....	1
	İki ekstremitede var.....	2
Duysal	Duyu kaybı yok.....	0
	Orta derecede duyu kaybı var.....	1
	Ciddi veya tam duyu kaybı var.....	2

İhmal	Yok.....0
	Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni.....1
	Belirgin dikkat bozukluğu.....2
Dizartri	Normal.....0
	Orta derecede, ancak anlamada zorluk.....1
	Ciddi, anlaşılmaz artikülasyon.....2
Dil	Normal.....0
	Konuşmada orta derecede bozukluk, parafazi.....1
	Ciddi broka veya wernicke afazisi.....2
	Müt veya global afazik.....3

6.4. MRS (Modifiye Rankin Skalası)(34).

skor	Bulgular
0	Hiç semptom yok
1	Belirgin defisit yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor.
2	Hafif defisit; geçmişte yaptığı bütün olağan aktiviteleri ve görevleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor.
3	Orta derecede defisit; kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor.
4	Ağır defisit; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
5	Çok ağır defisit; yatağa bağımlı, inkontinan ve sürekli hemşire bakımına ve dikkatine muhtaç.

İstatistiksel analiz

Yapılan çalışma sonunda istatistikler SPSS istatistik programı ile değerlendirildi. Çalışmadaki hastalar ve kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı istatistikler verildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında birinci, beşinci ve 30. gün IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri t-testiye karşılaştırıldı ve %95 güven aralığı analizi yapıldı. Birinci ve beşinci gün IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin ölüm oranlarına etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve %95 güven aralığı analizi yapıldı. Birinci gün ve beşinci günlerdeki zamana göre klinik durumla kan parametrelerindeki değişim tekrarlı t-testi yapılarak araştırıldı ve %95 güven aralığı analizi yapıldı. Birinci gün, beşinci gün ve 30. gün klinik durumla kan parametreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonları ile analiz edildi. Bamford iskemik inme alt tipleri arasında birinci ve beşinci gün NIHSS, MRS, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki farklar ANOVA analizi yöntemi ile incelendi. Önemli fark bulunan değerlerde gruplar arası karşılaştırmalar Tukey Çoklu Gruplar Arası Karşılaştırma Testi kullanarak analiz edildi.

7. BULGULAR

Bu çalışmada 68 hasta ve 20 kontrol grubu incelenmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 60,07 (SS=15,65) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 56,45 (SS=11,50)'dir. Hasta grubunda en yüksek yaş 90, en düşük yaş 22'dir. Kontrol grubunda ise en yüksek yaş 77 ve en düşük yaş 30'dur. Hasta grubunda kadın sayısı 31 (%45,59), erkek sayısı 37 (%54,41)'dir. Kontrol grubunda ise kadın sayısı 9 (%45), erkek sayısı 11 (%55)'dir.

Tablo 1. Hasta grubunun risk faktörlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

		n	Yüzde (±)
Hipertansiyon	Yok	24	35,29
	Var	44	64,71
Diabetes Mellitus	Yok	55	80,88
	Var	13	19,12
Sigara Kullanımı	Yok	42	61,76
	Var	26	38,24
Kalp Hastalığı öyküsü	Yok	42	61,76
	Var	26	38,24
Atrial Fibrilasyon	Yok	58	85,29
	Var	10	14,71
*Gia Öyküsü	Yok	58	85,29
	Var	10	14,71

*Geçici iskemik atak

Çalışmaya katılan iskemik enfarkt tanısı alan hastaların klinik öykülerinde yer alan diğer hastalıklar Tablo 4'te verilmiştir. Çalışmada yer alan hasta grubunun %64,71'inde (n= 44 kişi) hipertansiyon bulundu. 13 olguda (%19,12) diabetes mellitus varlığı tespit edildi. Sigara kullanan 26 hasta (%38,24), sigara kullanmayan 42 hasta (%61,76) vardı. Kardiyak semptomlara sahip olan 26 (%38,24), kardiyak semptomlara sahip olmayan 42 (%61,76) olgu saptandı. Atrial fibrilasyonu olan 10 (%14,71) ve atrial fibrilasyonu olmayan 58 (%85,29) olgu mevcuttu. Geçici iskemik atak geçirmiş olma öyküsü 10 (%14,71) olguda varken 58 (%85,29) olguda Geçici iskemik atak geçirme öyküsü yoktu (Tablo 1).

Tablo 2. Bamford'a göre iskemik inme alt tiplerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	n	Yüzde (±)
Laküner enfarkt	13	19,12
PACİ	18	26,47
POCİ	20	29,41
TACİ	17	25,00
Total	68	100,00

Bamford sınıflamasına göre laküner enfarkt'ı olan hasta sayısı 13 (%19,12), PACİ (parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı) grubunda 18 (%26,47) hasta, POCİ (posterior sirkülasyon enfarktı) grubunda 20 (%29,41) hasta, TACİ (total anterior sirkülasyon enfarktı) grubunda 17 (%25,00) hasta mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 3. TOAST'a göre iskemik inme alt tiplerin ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	n	Yüzde (±)
TOAST'a göre sınıflama		
Diğer belirlenebilen nedenler: F5 leiden mutasyonu, heterozigot	1	1,47
Diğer belirlenebilen nedenler: hiper homosisteinemi	2	2,94
Geniş arter ateroskerozu	30	44,12
Kardiyoembolik enfarkt	16	23,53
Laküner enfarkt	13	19,12
Sebebi belirlenemeyenler	6	8,82
Toplam	68	100,00

TOAST sınıflandırmasına göre geniş arter ateroskerozu olan 30 (%44,12) hasta, kardiyoembolik enfarktı olan 16 (%23,53) hasta, laküner enfarktı olan 13 (%19,12) hasta, sebebi belirlenemeyen 6 (%8,82) hasta, diğer belirlenebilen nedenler grubunda; F5 leiden mutasyonu heterozigot olan 1 (%1,47) hasta ve yine diğer belirlenebilen nedenler grubunda hiperhomosisteinemi olan 2 (%2,94) hasta mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 4. Kalp hastalığı öyküsüne göre tanımlayıcı istatistikler

	n	Yüzde(±)
Kalp Hastalığı		
ASD, ileri triküspit darlığı	1	1,47
Koroner arter hastalığı	16	23,53
Öyküsü		
Mitral stenoz	1	1,47
Romatizmal mitral kapak hastalığı	2	2,94
Yapay aort kapak	3	4,41
Yapay mitral kapak	3	4,41
Yok	42	61,76
Toplam	68	100,00

Çalışmada yer alan hastalarda kalp hastalığı olanlar kendi içinde ayrıca gruplandırıldı. Buna göre ASD (atrial septal defekt), ileri triküspit darlığı olan 1 (%1,47) hasta, koroner arter hastalığı olan 16 (%23,53) hasta, mitral stenozu olan 1 (%1,47) hasta, romatizmal mitral kapak hastalığı olan 2 (%2,94) hasta, yapay aort kapağı olan 3 (%4,41) hasta ve yapay mitral kapağı olan 3 (%4,41) hasta mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 5. Hastaların ölüm oranlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	n	Yüzde(±)
İlk 5 gün içinde ex	4	5,88
30. günden önce ex	9	13,24
Tetkikleri tamamlanamadan ex	3	4,41
Hayatta, kontrole gelemeyen	25	36,76
Hayatta	27	39,71
Toplam	68	100,00

Hastalardan 4'ü (%5,88) ilk 5 gün içinde ex olmuştur. Hastalardan 9 tanesi (%13,24) servisimizden taburcu edilmiş ancak 30 gün dolmadan ex olmuştur. Hastaların 3'ü (%4,41) serviste tedavi görürken 5.günden sonra ex olmuştur. Buna göre hastalardan toplam 16'sı (%23,53) ex olmuştur. Yaşayan ve 30 gün sonra kontrole gelen hastalar 27 (%39,71) iken yaşayan ancak kontrole gelemeyen hasta sayısı 25 (%36,76) idi (Tablo 5).

Tablo 6. Kontrol grubuyla hasta grubu arasında IGF-1 (ng/mL) ve IGFBP-3 (µg/mL) değerlerine ilişkin farkların t-testiyle karşılaştırılması

	Gruplar							
	Kontrol		Hasta		Serbestlik	t	%95 G. A.	
	M	SD	M	SD				
1.gün IGF-1 değeri	107,70	29,29	120,70	59,06	86	-0,948	-40,26	14,26
1.gün IGFBP-3 değeri	3,62	,86	3,31	1,14	86	1,130	-0,24	0,86
5.gün IGF-1 değeri	107,70	29,29	111,18	56,91	82	-0,262	-29,89	22,93
5.gün IGFBP-3 değeri	3,62	,86	2,84	1,25	82	2,598*	0,18	1,38
30. gün IGF-1 değeri	107,70	29,29	135,42	59,57	44	-1,908	-57,00	1,56
30.gün IGFBP-3 değeri	3,62	,86	3,78	1,30	44	-0,456	-0,83	0,53

*:p<0,05

*G.A: Güven Aralığı

Hasta grubunda kandaki 5.gün IGFBP-3 değerlerinin ortalaması normal gruba göre istatistik olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur [t (82)=2,598; p<0,05] (Tablo 6). Diğer zamanlarda ölçülen IGF-1 değerleri ve IGFBP-3 değerlerinin ortalamaları bakımından kontrol ve hasta grubu arasında önemli bir fark bulunmamıştır. kontrol grubunda, hasta grubunda birinci, beşinci, otuzuncu günlük IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinde %95 güven aralığı hesaplaması yapılmıştır.

Tablo 7. Kontrol grubuyla, hasta grubunda ex olan ve yaşayan hastalarda 1. gün ve 5. gün IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin genel görünümü

	Normal (N=20)		5 gün içinde ex (N=4)		5. günden sonra ex (N=12)		Yaşayan (N=52)	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
1.gün IGF-1 değeri	107,70	29,29	111,60	48,27	100,23	41,70	126,13	62,73
1.gün IGFBP-3 değeri	3,62	,86	3,22	,43	3,42	1,13	3,30	1,19
5.gün IGF-1 değeri	-	-	-	-	76,55	53,74	119,18	55,05
5.gün IGFBP-3 değeri	-	-	-	-	2,26	1,04	2,98	1,27

Tablo 8. Hasta grubunda serum IGF-1 (ng/mL) ve IGFBP-3 (µg/mL) değerlerinin ölüm oranlarına etkisinin lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmesi

	B	Standart hata	Wald	Serbestlik	P	Risk Oranı	%95 G.A.
1.gün IGF-1değeri	-,008	,006	1,805	1	,179	0,992	0,98-1,04
1.gün IGFBP-3 değeri	,058	,250	,054	1	,816	1,060	0,65-1,73
5.gün IGF-1 değeri	-,017	,008	4,980	1	,026	0,983	0,96-0,98
5.gün IGFBP-3 değeri	-,543	,308	3,105	1	,078	0,581	0,32-1,06

*G.A: Güven Aralığı

Hasta grubunda kandaki 5.gün IGF-1 değerlerindeki düşüşün hastaların ölüm oranları üzerine etkisinin istatistik olarak önemli olduğu görülmüştür ($p<0,05$). 1.gün IGF-1 değerlerindeki yükseklik hastanın kaybedilme riskini %2 azaltmaktadır. Birinci ve beşinci günlerdeki IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin ölüm oranlarına etkisinin %95 güven aralığı hesaplaması yapılmıştır (Tablo 8).

Tablo 9. Hasta grubunda NIHSS, MRS, serum IGF-1(ng/mL) ve IGFBP-3 (µg/mL) değerlerinin akut dönemde farklı zamanlarda t-testiyle karşılaştırılması

	Hasta Grubu					Serbestlik	t	%95 G.A
	1. Gün		5. Gün					
	M	SD	M	SD				
NIHSS değeri	10,52	6,51	9,19	6,98	64	2,996**	0,44-2,21	
MRS değeri	3,89	1,13	3,51	1,45	64	4,277**	0,20-0,55	
IGF-1 değeri	120,70	59,06	111,18	56,91	64	2,279*	1,24-18,94	
IGFBP-3 değeri	3,31	1,14	2,84	1,25	64	3,398**	0,20-0,76	

*G.A: Güven Aralığı

Farklı günlerde hastalardan elde edilen ölçüm değerlerinin zamana göre değişimi tekrarlı t-testiyle analiz edilmiştir. Bu test sonucunda birinci gün NIHSS puanlarının 5. günden yüksek olduğu bulunmuştur [$t(64) = 2,996$; $p<0,01$]. Yine birinci gün MRS puanları 5. günden yüksektir [$t(64) = 4,277$; $p<0,01$]. Beşinci gün IGF-1 değerleri 1. günden önemli düzeyde düşüktür [$t(64) = 2,279$; $p<0,05$]. Beşinci günde IGFBP-3 değerleri 1. günden önemli düzeyde düşük bulunmuştur [$t(64) = 3,398$; $p<0,01$]. Birinci ve beşinci gün NIHSS, MRS, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri açısından %95 güven aralığı hesaplaması yapılmıştır (Tablo 9).

Tablo 10. Birinci günde klinik durum (NIHSS ve MRS değeri) ile serum IGF-1 (ng/mL) ve IGFBP-3 (µg/mL) parametreleri arasında Pearson korelasyonları

	1.gün: MRS	1.gün IGF-1 değeri	1.gün IGF-BP3 değeri
1.gün: NIHSS değeri	,833 **	-,185	,070
1.gün: MRS değeri	1	-,191	,121
1.gün IGF-1 değeri	-,191	1	,589 **
1.gün IGFBP-3 değeri	,121	,589 **	1

Hastalarda birinci günde kanda bakılan IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin NIHSS ve MRS değerleri ile önemli bir ilişki görülmemiştir (Tablo 10). Hastalık ciddiyetini gösteren MRS ve NIHSS skorları arasında $r = 0,83$ düzeyinde korelasyon vardır.

Tablo 11. Beşinci günde klinik durum (NIHSS ve MRS değeri) ile serum IGF-1 (ng/mL) ve IGFBP-3 (µg/mL) parametreleri arasında Pearson korelasyonları

	5.gün MRS değeri	5.gün IGF-1 değeri	5.gün IGF-BP3 değeri
5.gün NIHSS değeri	,800 **	-,352 **	-,366 **
5.gün MRS değeri	1	-,282 *	-,257 *
5.gün IGF-1 değeri	-,282 *	1	,786 **
5.gün IGFBP-3 değeri	-,257 *	,786 **	1

**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

NIHSS değeri ile ilişki: 5.gün IGF-1 ve IGF-BP3 değerlerindeki düşüş NIHSS değerinde önemli düzeyde artışla ilişkilidir sırasıyla, ($r = -0,35$ ve $r = -0,37$).

MRS puanı ile ilişki: 5. gün IGF-1 değerlerindeki azalma MRS puanlarındaki artışla $r = -0,28$ düzeyinde ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda 5.gün IGFBP-3 değerlerindeki düşüşte MRS puanlarında artışla önemli düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür ($r = -0,26$).

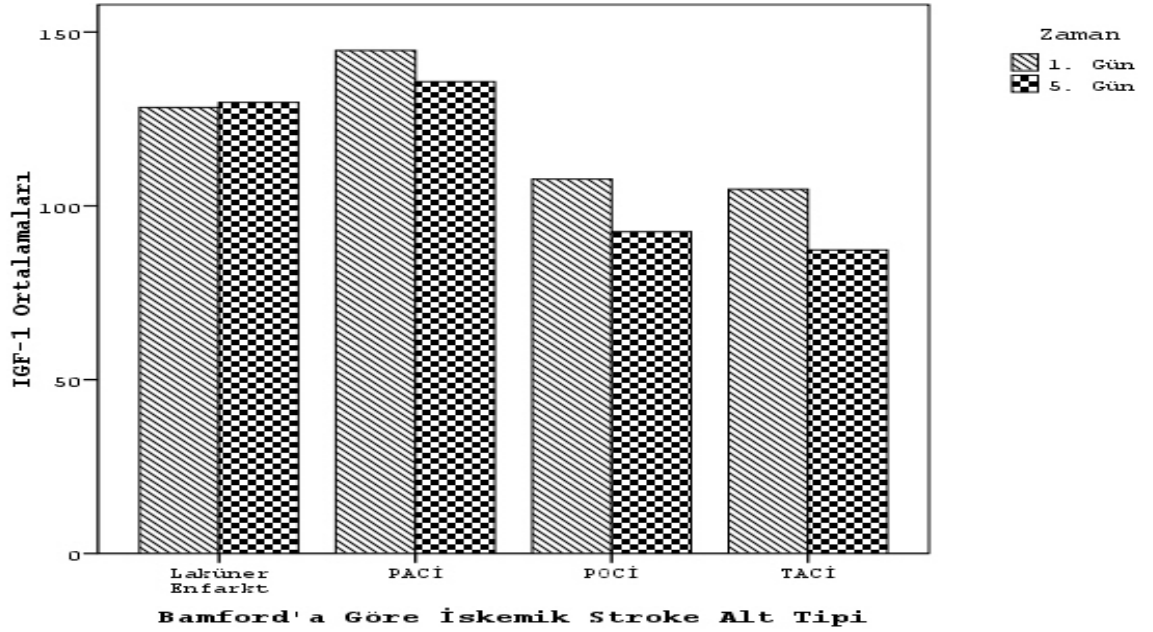
IGF-1 ve IGFBP-3'ün birbiri ile ilişkisi: Bu zaman dilimindeki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri birbiriyle $r = 0,79$ düzeyine korelasyon göstermiştir (Tablo 11).

Tablo 12. 30.gün klinik durum (NIHSS ve MRS değeri) ile serum IGF-1 (ng/mL) ve IGFBP-3 (µg/mL) parametreleri arasında Pearson korelasyonları

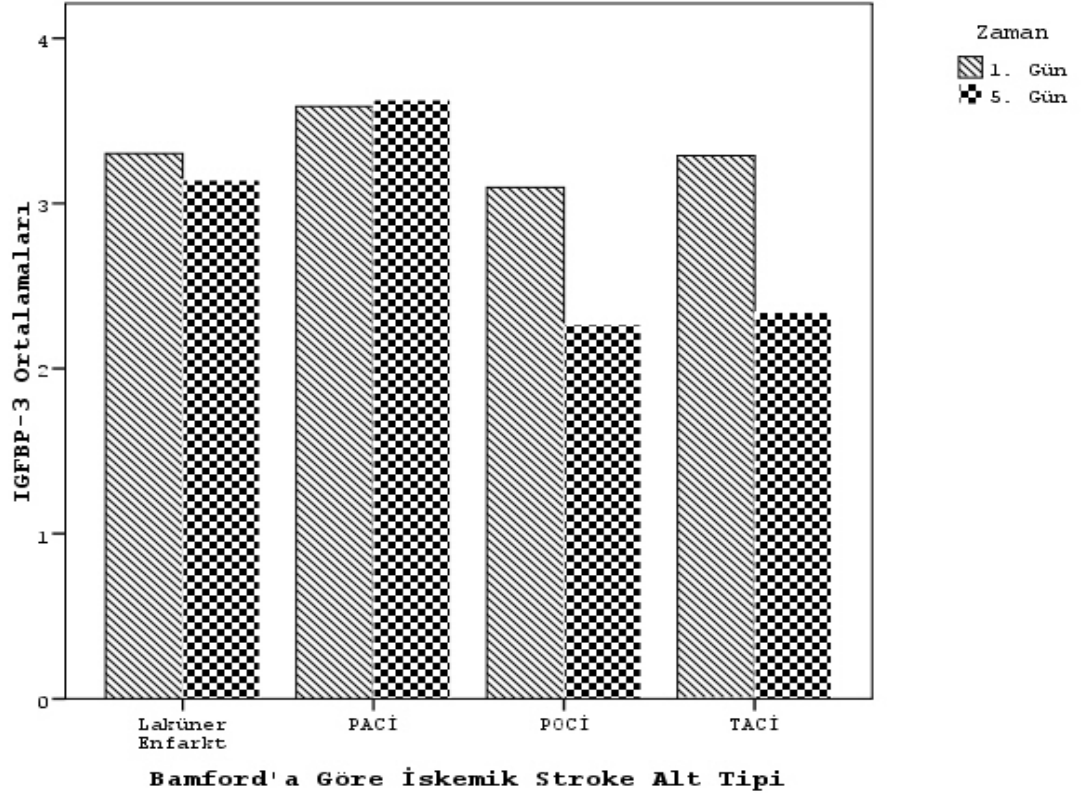
	30.gün MRS değeri	30.gün IGF1 değeri	30.gün IGF-BP3 değeri
30.gün NIHSS değeri	,829 **	,049	,136
30.gün MRS değeri	1	-,186	-,006
30.gün IGF-1 değeri	-,186	1	,741 **
30.gün IGFBP-3 değeri	-,006	,741 **	1

**: $p < 0,01$

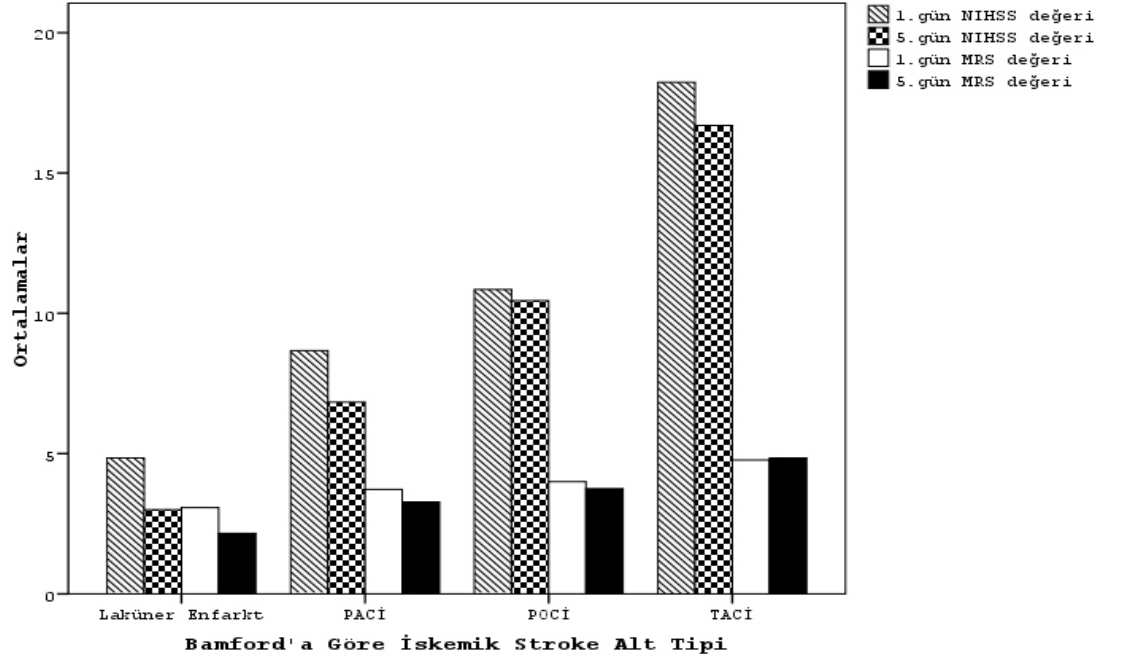
30. günde hastaların serumunda bakılan IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin NIHSS ve MRS değerleri ile ilişkisi önemli bulunmamıştır (Tablo 12). Hastalık ciddiyetini gösteren MRS ve NIHSS skorları arasında $r = 0,83$ düzeyinde korelasyon vardır ($p < 0,01$).



Şekil 1. Bamford iskemik inme alt tiplerine göre iki ayrı zamanda IGF-1 ortalamaları (ng/mL).



Şekil 2. Bamford iskemik inme alt tiplerine göre iki ayrı zamanda IGFBP-3 ortalamaları (µg/mL).



Şekil 3. Bamford iskemik inme alt tiplerine göre iki ayrı zamanda NIHSS ve MRS ortalamaları.

Tablo 13. Hastalarda Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri arasında ANOVA analizi sonuçları

1. Gün parametreleri	Bamford'a göre İskemik inme alt tipleri				F (3, 64)	P
	Laküner	PACI	POCI	TACI		
	Enfarkt (N=13)	(N=18)	(N=20)	(N=17)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
1.gün: NIHSS değeri	4.85±2.34 A	8.67±4.37 AB	10.85±7.04 B	18.82±2.98 C	23.617	.000
1.gün: MRS değeri	3.08±.95 A	3.72±1.23 AB	4.00±1.08 BC	4.82±.39 C	8.345	.000
1.gün IGF-1 değeri	128.32±63.60	144.71±84.42	107.68±33.82	104.80±38.27	1.868	.144
1.gün IGFBP-3 değeri	3.30±.73	3.59±1.57	3.10±.93	3.29±1.10	.582	.629
5. Gün parametreleri	Laküner	PACI	POCI	TACI	F (3, 60)	P
	Enfarkt (N=13)	(N=18)	(N=20)	(N=13)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
5.gün NIHSS değeri	3.00±1.83 A	6.83±3.68 AB	10.45±8.13 B	16.69±3.90 C	15.941	.000
5.gün MRS değeri	2.15±1.21 A	3.28±1.41 AB	3.75±1.29 BC	4.85±.38 C	11.620	.000
5.gün IGF-1 değeri	129.75±53.56	135.72±62.80 A	92.55±46.17 AB	87.31±51.96 B	3.404	.023
5.gün IGFBP-3 değeri	3.14±.83 A	3.63±1.38 A	2.27±1.08 AB	2.34±1.09 B	5.772	.002

F değerlerinin istatistiksel olarak önemli çıktığı parametrelerde gruplar arası karşılaştırmalar Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi ile yapılmıştır (p<0,05).

Grup ortalamaları arasındaki önemli farklar büyük harflerle gösterilmiştir. Bu büyük harf değerleri A'dan C'ye doğru istatistiki olarak daha fazla farklılığı ifade etmektedir.

Enfarkt Lokalizasyonu (Bamford), Klinik Şiddet (NIHSS), ve Fonksiyonel Kayıp düzeyleri (MRS) ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasındaki ilişkinin analizi: Bamford sınıflamasına göre kategorize edilen hastalardan elde edilen parametreler arasında varyansların önemliliği testi (ANOVA) yapılmıştır. Önemlilik test edilirken test istatistiği olarak F değerleri kullanılmıştır. Hastalarda Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri arasında;

1.gün:

NIHSS puanları bakımından istatistiksel olarak önemli farklar bulunmuştur [$F(3, 64) = 23,617$; $p < 0,001$]. Gruplar arasındaki farklara bakıldığında Laküner enfarkt grubu ve PACİ grubunun 1. gün NIHSS puanları arasında fark yoktur. Aynı günde POCİ grubunda yer alan hastaların ortalama NIHSS değerleri PACİ sınıfında yer alanlardan önemli düzeyde farklılık göstermemesine karşın POCİ ve Laküner enfarkt grubu arasındaki farklar önemlidir. Gruplar içinde en yüksek 1. gün NIHSS puanlarını TACİ grubunda sınıflanan hastalar almıştır. Bu grubun ortalama puanları bütün gruplardan yüksektir.

MRS puanları Hastalarda Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri arasında 1. gün MRS puanları bakımından istatistiksel olarak önemli farklar bulunmuştur [$F(3,64)=8,345$; $p < 0,001$]. Birinci günde en düşük MRS puanı Laküner enfarkt ve PACİ grubunda görülmüştür. PACİ ve POCİ grupları arasında MRS skorları bakımından fark yoktur. Ancak TACİ grubu puanları diğer gruplardan önemli düzeyde yüksektir ($p < 0,05$). En yüksek MRS ortalama puanları birinci günde TACİ grubundadır.

Birinci gün hasta ve kontrol grubunda **IGF-1 ve IGFBP-3** değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5.gün:

NIHSS puanları bakımından 5. gün istatistiksel olarak gruplar arasında önemli farklar bulunmuştur [$F(3, 60) = 15,941$; $p < 0,001$]. Beşinci günde NIHSS değeri en düşük olan Laküner enfarkt grubudur. PACİ grubunun NIHSS puanları Laküner enfarkt ve POCİ grubunun puanlarıyla önemli farklılık göstermemiştir. Ancak POCİ grubu NIHSS puanları bakımından Laküner enfarkt grubundan yüksektir ($p < 0,05$). TACİ grubu puanları bütün gruplardan önemli düzeyde yüksektir ($p < 0,05$). 5. günde en yüksek NIHSS ortalama puanları TACİ grubundadır.

MRS puanları bakımından 5.gün istatistiksel olarak gruplar arasında önemli farklar bulunmuştur [$F(3, 60) = 11,620$; $p < 0,001$]. Beşinci günde MRS değeri en düşük olan Laküner enfarkt grubudur. PACİ grubunun MRS puanları Laküner enfarkt grubu puanlarıyla önemli farklılık göstermemiştir. Ancak ve POCİ grubunun MRS puanları bakımından Laküner enfarkt grubundan yüksektir ($p < 0,05$). TACİ grubu puanları bütün

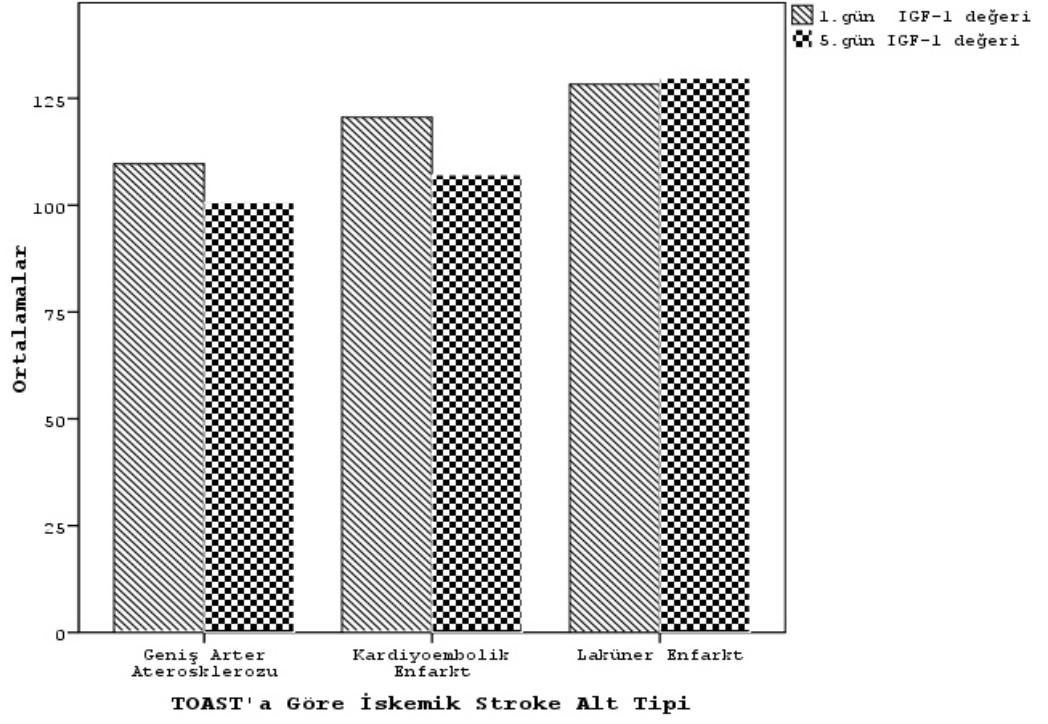
gruplardan önemli düzeyde yüksektir ($p<0,05$). 5. günde en yüksek MRS ortalama puanları TACİ grubundadır.

5.gün IGF-1 değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklar bulunmuştur ($F(3,60) = 3,404$; $p<0,05$). Laküner enfarkt, PACİ ve POCİ grupları arasında IGF-1 değeri bakımından fark yoktur. Bununla birlikte PACİ, POCİ ve TACİ grupları da IGF-1 değeri bakımından aynı kategori de yer almıştır. 5. günde en düşük IGF-1 değeri TACİ ve en yüksek IGF-1 değeri PACİ grubunda görülmüştür.

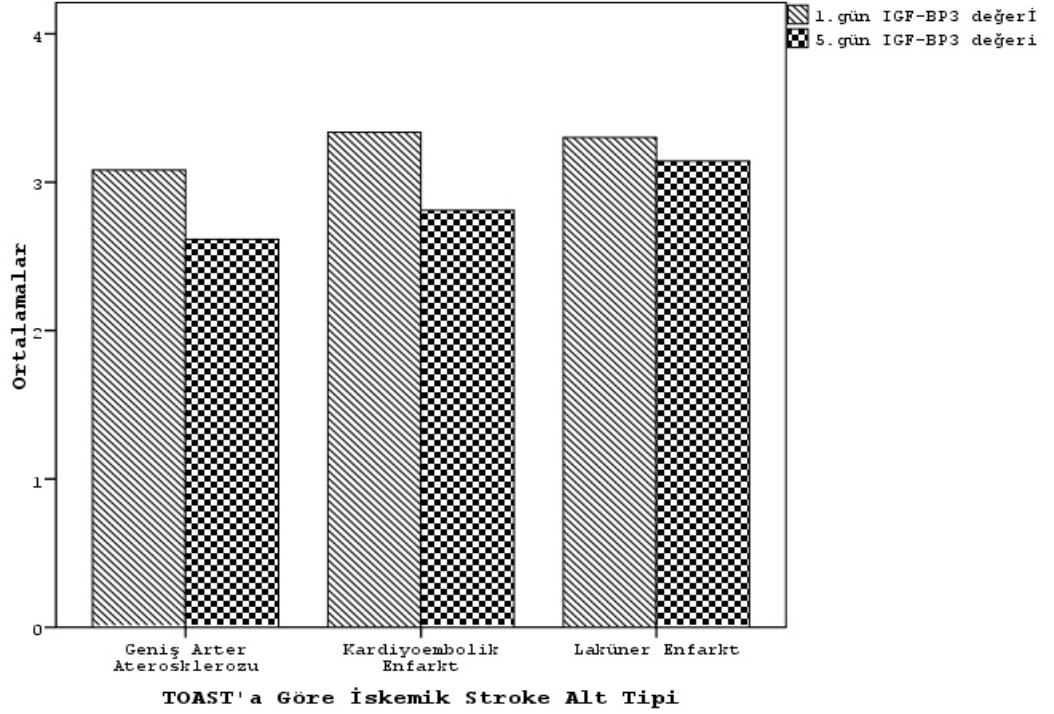
5.gün IGFBP-3 değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklar bulunmuştur ($F(3, 60) = 5,772$; $p<0,01$). Laküner enfarkt, PACİ ve POCİ grupları arasında IGFBP-3 değeri bakımından fark yoktur. Bununla birlikte POCİ ve PACİ grupları arasında da IGFBP-3 değeri bakımından fark yoktur. 5. günde en düşük IGFBP-3 değeri ortalama puanları TACİ ve POCİ grubundadır.

Tablo 14. Hastalarda TOAST'a göre iskemik Stroke alt tipleri arasında ANOVA analizi sonuçları

	TOAST			F (2,56)	P
	Geniş Arter Ateroskleroza M±SD	Kardiyoembolik Enfarkt M±SD	Laküner Enfarkt M±SD		
1.gün IGF-1 değeri	107,57±53,88	120,54±66,58	128,32±63,60	,622	,540
1.gün IGFBP-3 değeri	3,10±,93	3,34±1,49	3,30±,73	,320	,728
	M±SD	M±SD	M±SD	F (2,53)	P
5.gün IGF-1 değeri...	100,66±50,95	107,12±59,46	129,75±53,56	1,288	,284
5.gün IGFBP-3 değeri...	2,61±1,00	2,81±1,63	3,14±,83	,872	,424



Şekil 4. TOAST sınıflamasına göre iki ayrı zamanda IGF-1 (ng/mL) ortalamaları.



Şekil 5. TOAST sınıflamasına göre iki ayrı zamanda IGF-BP-3 (µg/mL) ortalamaları.

TOAST sınıflamasına göre geniş arter ateroskleroza, kardiyoembolik enfarkt ve laküner enfarkt gruplarının birinci ve beşinci gün değerleri arasında istatistikî açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

8. Hasta ve Kontrol Grubu Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 68 hasta ve 20 kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri tablolarla sunuldu. Hasta grubu yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, kalp hastalığı, geçici iskemik atak bulunup bulunmamasına göre, atrial fibrilasyonun varlığı veya yokluğu, NIHSS, IGF-1, IGFBP-3, MRS değerleri Bamford ve TOAST sınıflamasına göre hastalar tablolarla gösterildi.

Kontrole gelemeyen, ancak kendilerine ulaşılan hastalar 'yaşıyor' olarak verildi.

Kontrol gruplarının özellikleri ve IGF-1, IGFBP-3 değerleri tablolarla gösterildi.

Tablo 15.

Hasta özellikleri	1.hasta	2.hasta	3.hasta	4.hasta	5.hasta	6.hasta
Yaş	69	52	65	75	85	85
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın	Kadın	Erkek
Hipertansiyon	var	var	var	var	var	var
Diabetes mellitus	yok	var	yok	var	yok	yok
Sigara	var	yok	var	yok	var	yok
Kalp hastalığı öyküsü	Koroner arter hastalığı	Koroner arter hastalığı	yok	Koroner arter hastalığı	Koroner arter hastalığı	yok
Atrial fibrilasyon	yok	yok	yok	var	yok	yok
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	yok	yok	yok	yok	yok
1.gün NHSS değeri	22	4	24	16	22	25
1.gün MRS değeri	5	2	5	5	5	5
1.gün IGF-1 değeri	164	116	64.6	83.6	80.4	107
1.gün IGFBP-3 değeri	4.43	4.12	2.29	2.21	4.29	2.74
5.gün NHSS değeri	17	3	24	24	13	-
5.gün MRS değeri	5	1	5	5	4	-
5.gün IGF-1 değeri	50.3	151	58.6	38.4	71	-
5.gün IGFBP-3 değeri	1.61	2.875	1.73	0.846	2.13	-
30.gün NHSS değeri	-	2	-	12	-	-
30.gün MRS değeri	-	1	-	5	-	-
30.gün IGF-1 değeri	-	125	-	49.1	-	-
30.gün IGFBP-3 değeri	-	4.59	-	1.12	-	-
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	TACİ	Laküner enfarkt	POCİ	POCİ	POCİ	TACİ
TOAST'a göre sınıflama	Geniş arter ateroskleroza	Laküner enfarkt	Geniş arter ateroskleroza	Kardiyoembolik enfarkt	Kardiyoembolik enfarkt	Geniş arter ateroskleroza
Takip	Kontrolle gelemeyen ex	-	Kontrolle gelemeyen ex	-	Kontrolle gelemeyen ex	2.gün ex.
Öykü	-	-	-	-	2 yıl önce MI öyküsü	-

Hasta özellikleri	7.hasta	8.hasta	9.hasta	10.hasta	11.hasta	12.hasta
Yaş	42	80	70	57	65	56
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın	Kadın
Hipertansiyon	var	var	var	Var	var	var
Diabetes mellitus	yok	yok	yok	var	var	var
Sigara	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Kalp hastalığı öyküsü	yok	yok	yok	Koroner arter hastalığı	yok	Koroner arter hastalığı
Atrial fibrilasyon	yok	yok	var	yok	yok	var
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	yok	var	yok	yok	yok
1.gün NHSS değeri	11	2	4	18	15	14
1.gün MRS değeri	5	2	4	5	4	5
1.gün IGF-1 değeri	177	118	92	138	91	261
1.gün IGFBP-3 değeri	3.4	3.17	3.26	3.2	3.16	7.02
5.gün NHSS değeri	11	1	2	18	18	6
5.gün MRS değeri	4	1	4	4	5	4
5.gün IGF-1 değeri	173	114	117	150	36.3	151
5.gün IGFBP-3 değeri	4.24	3.94	3.79	2.9	1.83	6.23
30.gün NHSS değeri	7	-	-	3	-	-
30.gün MRS değeri	3	-	-	3	-	-
30.gün IGF-1 değeri	149	-	-	120	-	-
30.gün IGFBP-3 değeri	3.37	-	-	3.86	-	-
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	PACİ	POCİ	POCİ	POCİ	TACİ	PACİ
TOAST'a göre sınıflama	Diğer belirlenebilen nedenler: hiperhomosisteinemi	Geniş arter ateroskleroza	Geniş arter ateroskleroza	Kardiyoembolik enfarkt	Sebebi belirlenemeyenler	Kardiyoembolik enfarkt
Takip	-	Yaşıyor , kontrole gelemedi.	Yaşıyor , kontrole gelemedi	-	Tetkikleri tamamlanmadan ex.	Yaşıyor , kontrole gelemedi
Öykü	-	-	10 yıl önce MI öyküsü	-	-	Daha önceden bir kez MI öyküsü

Hasta özellikleri	13.hasta	14.hasta	15.hasta	16.hasta	17.hasta	18.hasta
Yaş	36	65	64	56	56	47
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek
Hipertansiyon	yok	var	var	var	yok	var
Diabetes mellitus	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Sigara	var	yok	var	var	var	var
Kalp hastalığı öyküsü	yok	yok	Yapay Aort kapak	yok	ASD, ileri triküspit darlığı	Yapay mitral kapak
Atrial fibrilasyon	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	yok	yok	yok	yok	Var
1.gün NHSS değeri	10	5	20	4	4	2
1.gün MRS değeri	4	3	5	4	3	1
1.gün IGF-1 değeri	228	58.3	89.5	114	139	164
1.gün IGFBP-3 değeri	5.78	1.28	2.58	2.92	3.31	3.81
5.gün NHSS değeri	10	3	20	5	4	1
5.gün MRS değeri	4	1	5	4	3	1
5.gün IGF-1 değeri	221	73.5	102	136	128	166
5.gün IGFBP-3 değeri	5.82	1.29	2.07	2.41	3.05	4.5
30.gün NHSS değeri	7	-	-	1	-	1
30.gün MRS değeri	4	-	-	1	-	1
30.gün IGF-1 değeri	215	-	-	66	-	172
30.gün IGFBP-3 değeri	5.81	-	-	3.45	-	4.56
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	PACİ	PACİ	TACİ	Laküner enfarkt	POCİ	Laküner enfarkt
TOAST'a göre sınıflama	Diğer belirlenebilen nedenler: hiperhomosisteinemi	Geniş arter ateroskleroza	Kardiyoembolik enfarkt	Laküner enfarkt	Kardiyoembolik enfarkt	Laküner enfarkt
Takip	-	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Yaşıyor, kontrole gelemedi	-	Yaşıyor, kontrole gelemedi	-
Öykü	-	-	-	-	-	-

Hasta özellikleri	19.hasta	20.hasta	21.hasta	22.hasta	23.hasta	24.hasta
Yaş	72	80	75	80	60	67
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın	Kadın	Erkek
Hipertansiyon	var	var	var	var	var	yok
Diabetes mellitus	yok	yok	yok	yok	var	yok
Sigara	var	yok	yok	yok	yok	yok
Kalp hastalığı öyküsü	Koroner arter hastalığı	yok	Koroner arter hastalığı	Koroner arter hastalığı	yok	yok
Atrial fibrilasyon	yok	yok	var	yok	yok	yok
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	yok	var	yok	yok	yok
1.gün NHSS değeri	5	6	22	22	13	4
1.gün MRS değeri	4	4	5	5	4	3
1.gün IGF-1 değeri	138	132	116	180	132	114
1.gün IGFBP-3 değeri	4.02	2.52	3.83	3.1	3.48	2.18
5.gün NHSS değeri	2	4	22	-	8	3
5.gün MRS değeri	2	4	5	-	4	2
5.gün IGF-1 değeri	156	99	127	-	169	89.8
5.gün IGFBP-3 değeri	3.52	1.96	3.09	-	3.88	2.53
30.gün NHSS değeri	-	-	-	-	-	-
30.gün MRS değeri	-	-	-	-	-	-
30.gün IGF-1 değeri	-	-	-	-	-	-
30.gün IGFBP-3 değeri	-	-	-	-	-	-
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	Laküner enfarkt	POCİ	TACİ	TACİ	POCİ	POCİ
TOAST'a göre sınıflama	Laküner enfarkt	Sebebi belirlenemeyenler	Geniş arter ateroskleroza	Sebebi belirlenemeyenler	Geniş arter ateroskleroza	Geniş arter ateroskleroza
Takip	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Tetkikleri tamamlanamadan ex.	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Tetkikleri tamamlanamadan ex.	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Yaşıyor, kontrole gelemedi.
Öykü	-	-	-	-	-	-

Hasta özellikleri	25.hasta	26.hasta	27.hasta	28.hasta	29.hasta	30.hasta
Yaş	52	22	52	66	69	70
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Hipertansiyon	var	yok	yok	var	yok	var
Diabetes mellitus	var	yok	var	yok	yok	yok
Sigara	yok	var	yok	var	Var	yok
Kalp hastalığı öyküsü	yok	Romatizmal mitral kapak hastalığı	Koroner arter hastalığı	Koroner arter hastalığı	yok	yok
Atrial fibrilasyon	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Geçici iskemik atak öyküsü	var	yok	var	yok	yok	yok
1.gün NHSS değeri	2	1	9	21	5	8
1.gün MRS değeri	2	2	4	5	3	4
1.gün IGF-1 değeri	107	288	221	84	118	142
1.gün IGFBP-3 değeri	2.61	3.91	4.21	2.75	3.13	3.13
5.gün NHSS değeri	2	1	6	21	3	6
5.gün MRS değeri	2	1	4	5	2	4
5.gün IGF-1 değeri	74.7	253	173	93.9	124	152
5.gün IGFBP-3 değeri	2.04	3.55	4.2	2.36	2.75	3.61
30.gün NHSS değeri	1	-	-	-	-	-
30.gün MRS değeri	1	-	-	-	-	-
30.gün IGF-1 değeri	155	-	-	-	-	-
30.gün IGFBP-3 değeri	3.84	-	-	-	-	-
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	POCİ	Laküner enfarkt	Laküner enfarkt	TACİ	Laküner enfarkt	PACİ
TOAST'a göre sınıflama	Geniş arter ateroskleroza	Laküner enfarkt	Laküner enfarkt	Kardiyoembolik enfarkt	Laküner enfarkt	Geniş arter ateroskleroza
Takip	-	Yaşıyor , kontrole gelemedi.	Yaşıyor , kontrole gelemedi	Yaşıyor , kontrole gelemedi	Yaşıyor , kontrole gelemedi	Yaşıyor , kontrole gelemedi
Öykü	-	-	-	2 kez MI öyküsü	-	-

Hasta özellikleri	31.hasta	32.hasta	33.hasta	34.hasta	35.hasta	36.hasta
Yaş	66	50	56	62	58	67
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın	Kadın
Hipertansiyon	var	yok	yok	var	var	yok
Diabetes mellitus	yok	yok	yok	var	var	yok
Sigara	yok	yok	var	yok	yok	var
Kalp hastalığı öyküsü	Koroner arter hastalığı	yok	yok	yok	yok	yok
Atrial fibrilasyon	yok	yok	yok	yok	yok	var
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	yok	yok	yok	var	yok
1.gün NHSS değeri	16	14	15	7	5	17
1.gün MRS değeri	5	5	4	4	3	5
1.gün IGF-1 değeri	90.4	109	152	106	68.5	91
1.gün IGFBP-3 değeri	3.92	2.44	3.56	4.01	2.92	3.77
5.gün NHSS değeri	16	14	10	23	3	-
5.gün MRS değeri	5	5	4	5	2	-
5.gün IGF-1 değeri	59.4	76.8	182	65.7	67.2	-
5.gün IGFBP-3 değeri	1.81	1.43	2.83	2.25	3.56	-
30.gün NHSS değeri	9	13	-	-	1	-
30.gün MRS değeri	4	5	-	-	1	-
30.gün IGF-1 değeri	95	96.7	-	-	88	-
30.gün IGFBP-3 değeri	3.28	2.55	-	-	3	-
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	TACİ	POCİ	TACİ	POCİ	Laküner enfarkt	TACİ
TOAST'a göre sınıflama	Geniş arter ateroskleroza	Sebebi belirlenemeyenler	Geniş arter ateroskleroza	Geniş arter ateroskleroza	Laküner enfarkt	Geniş arter ateroskleroza
Takip	-	-	Kontrolle gelemeyen ex.	Kontrolle gelemeyen ex.	-	İlk 5 gün içinde ex.
Öykü	-	-	-	-	-	-

Hasta özellikleri	37.hasta	38.hasta	39.hasta	40.hasta	41.hasta	42.hasta
Yaş	67	40	43	29	27	55
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Hipertansiyon	var	yok	yok	yok	yok	var
Diabetes mellitus	yok	yok	yok	yok	yok	var
Sigara	yok	var	var	var	yok	yok
Kalp hastalığı öyküsü	yok	yok	yok	yok	Yapay Aort kapak	Koroner arter hastalığı
Atrial fibrilasyon	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	yok	yok	yok	var	var
1.gün NHSS değeri	4	13	1	12	1	7
1.gün MRS değeri	3	4	2	5	1	4
1.gün IGF-1 değeri	103	81.7	89.4	147	286	126
1.gün IGFBP-3 değeri	3.52	2.09	2.08	4.03	2.71	2.79
5.gün NHSS değeri	2	4	1	10	1	8
5.gün MRS değeri	1	4	1	5	1	4
5.gün IGF-1 değeri	122	66.8	138	203	253	125
5.gün IGFBP-3 değeri	3.81	0.578	2.28	4.07	5.45	2.24
30.gün NHSS değeri	-	-	0	8	0	5
30.gün MRS değeri	-	-	0	2	0	4
30.gün IGF-1 değeri	-	-	163	203	207	114
30.gün IGFBP-3 değeri	-	-	3.32	5.82	5.95	4.07
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	Laküner infarkt	POCİ	POCİ	PACİ	PACİ	PACİ
TOAST'a göre sınıflama	Laküner enfarkt	Kardiyoembolik enfarkt	Geniş arter ateroskleroza	Diğer belirlenebilen nedenler: FV leiden mutasyonu, heterozigot.	Kardiyoembolik enfarkt	Geniş arter ateroskleroza
Takip	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	-	-	-	-
Öykü	-	-	-	-	-	Koroner stent

Hasta özellikleri	43.hasta	44.hasta	45.hasta	46.hasta	47.hasta	48.hasta
Yaş	65	57	59	65	78	83
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın
Hipertansiyon	var	var	var	var	var	var
Diabetes mellitus	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Sigara	var	yok	yok	yok	var	yok
Kalp hastalığı öyküsü	yok	yok	yok	Koroner arter hastalığı	yok	yok
Atrial fibrilasyon	yok	yok	var	yok	var	yok
Geçici iskemik atak öyküsü	var	yok	yok	yok	yok	yok
1.gün NHSS değeri	10	8	19	6	19	16
1.gün MRS değeri	4	4	4	3	5	5
1.gün IGF-1 değeri	295	198	148	165	59.9	140
1.gün IGFBP-3 değeri	5.38	4.17	3.2	2.84	1.11	3.66
5.gün NHSS değeri	10	8	13	5	19	15
5.gün MRS değeri	4	4	4	3	5	5
5.gün IGF-1 değeri	206	190	176	154	25	103
5.gün IGFBP-3 değeri	3.69	4.3	4.39	3.99	0.655	1.74
30.gün NHSS değeri	2	-	-	-	-	7
30.gün MRS değeri	2	-	-	-	-	4
30.gün IGF-1 değeri	220	-	-	-	-	212
30.gün IGFBP-3 değeri	3.39	-	-	-	-	5.26
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	PACİ	POCİ	TACİ	PACİ	TACİ	POCİ
TOAST'a göre sınıflama	Geniş arter aterosklerozu	Geniş arter aterosklerozu	Kardiyoembolik enfarkt	Geniş arter aterosklerozu	Kardiyoembolik enfarkt	Geniş arter aterosklerozu
Takip	-	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Kontrole gelemeden ex.	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Yaşıyor, kontrole gelemedi	-
Öykü	-	-	-	-	-	-

Hasta özellikleri	49.hasta	50.hasta	51.hasta	52.hasta	53.hasta	54.hasta
Yaş	59	26	26	32	64	29
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın
Hipertansiyon	yok	var	yok	var	var	yok
Diabetes mellitus	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Sigara	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Kalp hastalığı öyküsü	yok	yok	Romatizmal mitral kapak hastalığı	Yapay mitral kapak	yok	Yapay Aort kapak
Atrial fibrilasyon	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	yok	yok	yok	yok	yok
1.gün NHSS değeri	6	7	8	18	6	6
1.gün MRS değeri	3	3	4	5	4	3
1.gün IGF-1 değeri	77.8	212	128	119	103	59.6
1.gün IGFBP-3 değeri	3.21	6.06	4.45	5.68	3.13	2.05
5.gün NHSS değeri	5	7	5	18	5	2
5.gün MRS değeri	3	2	4	5	4	1
5.gün IGF-1 değeri	123	163	152	108	94.4	93.3
5.gün IGFBP-3 değeri	2.98	4.79	4.45	2.61	3.08	3.17
30.gün NHSS değeri	-	-	3	13	3	-
30.gün MRS değeri	-	-	1	4	3	-
30.gün IGF-1 değeri	-	-	245	180	122	-
30.gün IGFBP-3 değeri	-	-	4.18	5.52	3.72	-
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	Laküner enfarkt	PACİ	PACİ	TACİ	Laküner enfarkt	PACİ
TOAST'a göre sınıflama	Laküner enfarkt	Sebebi belirlenemeyenler	Kardiyoembolik enfarkt	Kardiyoembolik enfarkt	Laküner enfarkt	Kardiyoembolik enfarkt
Takip	Yaşıyor, kontrole gelemedi	Yaşıyor, kontrole gelemedi	-	-	-	Yaşıyor, kontrole gelemedi
Öykü	-	SLE hastası	-	-	-	-

Hasta özellikleri	55.hasta	56.hasta	57.hasta	58.hasta	59.hasta	60.hasta
Yaş	70	90	65	48	71	60
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Erkek
Hipertansiyon	yok	yok	yok	var	yok	var
Diyabetes mellitus	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Sigara	yok	yok	var	var	yok	var
Kalp hastalığı öyküsü	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Atrial fibrilasyon	yok	var	yok	yok	yok	yok
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	yok	yok	yok	yok	yok
1.gün NHSS değeri	17	19	17	17	19	13
1.gün MRS değeri	5	5	5	5	5	5
1.gün IGF-1 değeri	74.4	74.8	67.3	108	43.1	112
1.gün IGFBP-3 değeri	2.04	2.88	3.52	5.57	1.17	3.19
5.gün NHSS değeri	12	14	14	21	19	11
5.gün MRS değeri	4	5	5	5	5	4
5.gün IGF-1 değeri	50.5	60.2	95.6	25	33.5	103
5.gün IGFBP-3 değeri	0.927	2.4	4.18	1.39	1.1	2.68
30.gün NHSS değeri	-	-	-	-	-	-
30.gün MRS değeri	-	-	-	-	-	-
30.gün IGF-1 değeri	-	-	-	-	-	-
30.gün IGFBP-3 değeri	-	-	-	-	-	-
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	POCİ	PACİ	TACİ	POCİ	TACİ	PACİ
TOAST'a göre sınıflama	Geniş arter ateroskleroza	Geniş arter ateroskleroza	Geniş arter ateroskleroza	Sebebi belirlenemeyenler	Geniş arter ateroskleroza	Geniş arter ateroskleroza
Takip	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Yaşıyor, kontrole gelemedi.	Kontrole gelemeden ex.	Tetikikleri tamamlanamadan ex.	Kontrole gelemeden ex.	Yaşıyor, kontrole gelemedi.
Öykü	-	-	-	-	-	-

Hasta özellikleri	61.hasta	62.hasta	63.hasta	64.hasta	65.hasta	66.hasta
Yaş	66	57	57	67	66	80
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek
Hipertansiyon	var	yok	yok	var	var	yok
Diabetes mellitus	yok	yok	yok	var	yok	yok
Sigara	var	yok	yok	yok	var	var
Kalp hastalığı	Koroner arter hastalığı	Yapay mitral kapak	Mitral stenoz	yok	yok	yok
Atrial fibrilasyon	yok	var	var	yok	yok	yok
Geçici iskemik atak	yok	yok	yok	yok	yok	yok
1.gün NHSS değeri	19	2	14	9	3	9
1.gün MRS değeri	5	1	5	4	3	4
1.gün IGF-1 değeri	68.4	60	111	46.4	89.1	67.7
1.gün IGFBP-3 değeri	3.25	2.6	4.14	3.36	2.13	1.89
5.gün NHSS değeri	-	2	10	8	0	3
5.gün MRS değeri	-	1	5	4	1	2
5.gün IGF-1 değeri	-	59.5	46	25.6	62.7	58.5
5.gün IGFBP-3 değeri	-	2.2	1.88	1.65	2.09	1.6
30.gün NHSS değeri	-	0	8	-	0	2
30.gün MRS değeri	-	1	4	-	0	2
30.gün IGF-1 değeri	-	56.9	149	-	130	95.2
30.gün IGFBP-3 değeri	-	1.74	5.35	-	2.1	3.23
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	TACİ	PACİ	TACİ	POCİ	Laküner enfarkt	Laküner enfarkt
TOAST'a göre sınıflama	Geniş arter ateroskleroza	Kardiyoembolik enfarkt	Kardiyoembolik enfarkt	Geniş arter ateroskleroza	Laküner enfarkt	Laküner enfarkt
Takip	İlk 5 gün içinde ex.	-	-	Kontrolle gelemeden ex.	-	-
Öykü	Daha önceden 2 kez MI öyküsü.	-	-	-	-	-

Hasta özellikleri	67.hasta	68.hasta			
Yaş	75	60			
Cinsiyet	Erkek	Kadın			
Hipertansiyon	yok	var			
Diabetes mellitus	yok	var			
Sigara	var	yok			
Kalp hastalığı öyküsü	yok	Koroner arter hastalığı			
Atrial fibrilasyon	yok	yok			
Geçici iskemik atak öyküsü	yok	var			
1.gün NHSS değeri	6	11			
1.gün MRS değeri	4	4			
1.gün IGF-1 değeri	48	25			
1.gün IGFBP-3 değeri	1.71	3.27			
5.gün NHSS değeri	4	8			
5.gün MRS değeri	4	4			
5.gün IGF-1 değeri	63.2	37.3			
5.gün IGFBP-3 değeri	2.27	2.73			
30.gün NHSS değeri	2	2			
30.gün MRS değeri	2	4			
30.gün IGF-1 değeri	63.5	29.5			
30.gün sonra IGFBP-3 değeri	2.63	2.52			
Bamford'a göre iskemik inme alt tipleri	PACİ	PACİ			
TOAST'a göre sınıflama	Geniş arter aterosklerozu	Geniş arter aterosklerozu			
Takip	-	-			
Öykü	-	By-pass operasyonu geçirmiş.			

*MI: myokard enfarktüsü

	Yaş	Cinsiyet	IGF-1 değeri (ng/mL)	IGFBP-3 değeri (µg/mL)
N1	50	Erkek	130	4.53
N2	51	Erkek	136	4.66
N3	74	Erkek	122	3.15
N4	53	Erkek	125	2.96
N5	48	Kadın	154	3.32
N6	77	Erkek	91.2	2.35
N7	57	Erkek	118	4.06
N8	55	Kadın	82	3.77
N9	60	Kadın	91.6	2.91
N10	60	Kadın	114	3.87
N11	75	Kadın	130	4.32
N12	65	Kadın	143	4.6
N13	30	Kadın	99.1	5.26
N14	43	Erkek	156	4.18
N15	63	Erkek	68.8	3.29
N16	51	Erkek	93.3	3.26
N17	54	Kadın	67.7	3.71
N18	43	Erkek	70.3	2.89
N19	57	Erkek	100	3.71
N20	63	Kadın	62	1.69

*Kontrol grubu hastaları özellikleri, (N=20) hasta tabloda gösterilmiştir.

9. TARTIŞMA

İnsülin-like growth faktör-1 (IGF-1), normal beyin gelişimi ve olgunlaşması esnasında hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunu düzenlemede önemli rol oynayan ve doğal olarak oluşan anti-apoptotik ve nörotrofik bir faktördür. Beyin hücrelerinin birçok tipinin proliferasyon ve yaşamasını düzenleyerek santral sinir sisteminin gelişim ve maturasyonunda kritik bir rol oynar. IGF ailesi IGF-1 ve IGF-2 olarak nitelendirilen iki biyolojik aktif peptit, altı bağlayıcı protein (IGFBP-1, 6) ve iki bilinen reseptörden oluşur (IGF-1R ve mannoz-6-fosfat/IGF-2R) (3).

IGF-1 serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Tüm majör organlar tarafından sentezlenmesine rağmen serum IGF-1'inin büyük kısmı karaciğer tarafından sentezlenmektedir. Esas olarak IGF-1'in bos'a geçiş yolu koroid pleksus epitelyumudur. Beyin ve bos yüksek oranda IGFBP'leri içerir (35).

Son yıllarda iskemik inme patogeneğinde IGF-1'in rolüne ilişkin deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Bununla birlikte konu tam olarak aydınlatılamamıştır.

IGF-1 hücre proliferasyonunda oynadığı rol nedeniyle aterosklerozun gelişiminde de etkili gibi gözükmektedir. IGF-1 aynı zamanda elastin sentezini de indüklemekte ve vasküler düz kas hücrelerinde apoptozisi engellemektedir. Bu nedenle düşük seviye inme için bir risk faktörü teşkil edebilir. Öte yandan nöron kaybı sahasında hipoksik hasar sonrası IGF-1 ekspresyonu artar ve hayvan çalışmalarında, IGF-1 uygulamasının enfarkt hacmini küçülttüğü ve iskemi sonrasında nörolojik işlevi düzelttiği gösterilmiştir. Bu durum IGF-1'in inme sonrasında sonlanımda görev alabileceğini düşündürmektedir (30).

IGF-1'in iskemik inme üzerine etkisi ile ilgili birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Schabitz ve ark. (36) ratlarda sağ karotid arteri bir saat süre ile oklüze etmişler, 13 rat'ı intraventriküler olarak 33,33µg IGF-1 ile 3 gün boyunca tedavi etmişler, 10 rat'ı da subcutan 200 µg IGF-1 ile 7 gün boyunca tedavi etmişler, subcutan olarak tedavi edilenlerin 6. saat, 1, 2, 5 ve 7 günde difüzyon, perfüzyon ve T2 serilerde görüntülerini almışlardır. İntraventriküler olarak tedavi edilen grubun 3 ve subcutan olarak tedavi edilen grubun 7. günde beyin kesitlerini almışlar ve tedavi uygulanan grubun uygulanmayan gruba göre enfarkt volümünde azalma bulmuşlardır.

Diğer bir deneysel çalışmada, Guan ve ark. (31) erişkin rat'larda karotid arter ligasyonu yoluyla 10 dakika süreyle hipoksi oluşturmuşlar ve 2 saat sonrasında tek dozluk 50µg IGF-1 uygulamışlardır. Ratlarda bilateral taktik stimülasyon yöntemiyle 3, 5, 10 ve 20. günde somatosensorial fonksiyonları değerlendirmişler ve 20. günde rat'ların beyin kesitlerini incelemişlerdir. Ratlarda tedavi edilen grubun somatosensorial fonksiyonlarının edilmeyenlere göre daha iyi olduğu ve yapılan beyin kesitlerinin incelenmesinde kortikal enfarkt boyutlarında küçülme, selektif nöronal kayıpta anlamlı oranda azalma, doku kavitasyonunda ve doku atrofisinde azalma bulmuşlardır.

Xin-Feng Liu ve ark. (37) rat'larda orta serebral arter oklüzyonu uygulamışlar ve 2, 4, 6 saat sonra intranasal olarak 150µg IGF-1 uygulamışlardır. Bir ve yedinci günlerde ratlar değerlendirilmeye alınmış bu değerlendirmede motor, duyuşal, somatosensorial sistem testleri uygulamışlardır. Tedavi alan grubun almayanlara göre enfarkt volümlerinde ikinci saatteki uygulamada %54, dördüncü saatteki uygulamada %39 oranında azalma tespit etmişlerdir. Altıncı saatteki uygulamada istatikselsel olarak anlamlı olmayan ancak %19 oranında enfarkt volümünde azalma bulmuşlardır. İkinci saatlik uygulamada motor ve duyuşal sistem testlerinde anlamlı klinik iyileşme tespit edilirken dördü ve altıncı saatlerde anlamlı klinik iyileşme tespit edememişlerdir. İkinci saatlik uygulamada somatosensorial sistem fonksiyonlarında anlamlı klinik iyileşme görülürken dördü ve altıncı saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tespit edememişlerdir. IGF-1 tedavisi uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre mortalitede azalma görülmüş ancak istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır. 2, 4, 6. saatlerdeki uygulamada uygulanmayan gruba göre apoptotik potansiyel içeren hücrelerde anlamlı azalma görülmüştür.

Sarah ve ark (38) beyinde endojen IGF-1 havuzunu artırmanın nöroprotektif olup olmayacağını araştırmışlardır. IGFBP'ler IGF-1'i bağlar ve bağlı durumda IGF-1 aktif olamayacağı için IGF-1'i IGFBP 'lerden ayırmanın iskemide nöroprotektif etkinliği öne sürülmüştür. Buradan yola çıkarak IGFBP ligand inhibitörleri ile IGF-1'leri bağlayıcı proteinlerinden ayırmışlardır ve çalışmanın sonucunda beyin endojen serbest IGF-1 düzeylerindeki artışın inmenin klinik modellerinde, iskemik hasardan bir saat sonra dahi verilse koruyucu etkinliği olduğunu göstermişlerdir.

İskemik serebrovasküler hastalık ve IGF sistemi ilişkisini araştırmaya yönelik prospektif ve retrospektif klinik çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmıştır. Johnsen

ve ark (39) IGF sistemi ve iskemik inme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada iskemik inmeli 254 hasta ve 254 kontrol grubu karşılaştırmışlar, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve inme riski arasında ters ilişki bulmuşlardır. Serumda azalmış IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Schwab ve ark. (40) akut iskemik inmeli 20 hastada ilk 24 saatte, 3.gün, 5.gün ve 10.günde serumda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini incelemişlerdir. Analiz için enfarkt boyutu, beyin tomografisindeki çapa göre değerlendirilmiştir ve enfarkt çapı 5 cm'den büyük olanlar geniş, 1.5 cm ve 5 cm arasında olanlar orta, 1.5 cm'den küçük çapı olanlarda küçük iskemik inme olarak gruplandırılmıştır. Hastalardaki birinci, üçüncü, beşinci ve onuncu günlerdeki serum IGF-1 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. IGF-1 değeri en düşük geniş inme grubunda bulunmuştur. Ancak altgruplar arasında farklılık tespit edilememiştir. Hastalarda bakılan serum IGFBP-3 değerlerinde birinci ve üçüncü gün değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiki anlamda farklılık görülmemesine karşın beşinci gün ve onuncu gün değerlerinde, kontrol grubuna göre istatistiki anlamda düşüklük tespit edilmiştir. En fazla düşük değerler geniş enfarktı olan grupta görülmüştür. Alt gruplara bakıldığında beş ve onuncu günde geniş ve orta dereceli enfarktı olan grupta IGFBP-3 değerlerinde anlamlı düşüklük tespit edilmiştir. Serumda IGF-1 ve IGFBP-3'ün akut inme sonrasında kan-beyin bariyeri bozulması sonrasında rahatça beyine geçebildiği, bu nedenle serumda saptanan düşük IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin bu proteinlerin periferden beyine kaymasının bir parçası olarak yorumlamışlardır.

Öte yandan son yıllarda IGF -1 gen polimorfizminin iskemik inme gelişimi üzerine etkisini inceleyen ilginç ve geniş kapsamlı bir araştırma yapılmıştır. Bu çalışmada Van Rijn ve ark. (30) daha önceden inme öyküsü olmayan 6808 kişi üzerinde inme riskini ve IGF-1 gen promoter polimorfizması arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sekiz yıllık takip sürecinde 357 iskemik inme gerçekleştiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada düşük IGF-1 konsantrasyonları ile birlikte, 192 bp IGF-1 aleli taşımayanlarda, taşıyanlarla karşılaştırıldığında inmede artmış ölüm riski belirlemişlerdir. İnme sonrasında sağ kalımda önemli bir belirleyici olduğunu bulmuşlar ve düşük IGF-1 düzeylerinin hastalık sonlanımının bir sonucu değil nedeni olduğunu öne sürmüşlerdir.

Denti ve ark (41) akut iskemik inme tanılı 85 hastada IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Hastaneye başvuran akut iskemik inme tanılı hastalardan ilk 24 saatte IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini, 1. ay veya taburcu olurken, 3. ay ve 6. ayda NIHSS ve Barthel indeksini değerlendirmişlerdir. Akut dönemde ölçülen IGF-1 değerleri iskemik inme tanılı hastalarda yaş grubu uyumlu kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur, ancak IGFBP-3 değerleri inmeli hastalarda azalmaya eğilimli olmasına karşın istatistiki açıdan anlamlı olarak bulunmamıştır. Bamford iskemik inme skalasına göre, alt gruplara bakıldığında IGF-1 açısından anlamlı farklılık olmadığını bulmuşlardır. Ancak medyan değerlerde farklılık görülmüş ve en yüksek IGF-1 değeri POCI grubunda bulunurken en düşük IGF-1 değeri TACI grubunda bulunmuştur. İlk günkü nörolojik tablonun ağırlığı ile IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında ilişki bulunmamıştır. Birinci, üçüncü ve altıncı aydaki değerlendirmelerde ise zayıf sonuçlarla IGF-1 arasında ters ilişki bulunurken, IGFBP-3 arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. IGF-1 düzeyleri ve mortalite arasında da ilişki bulunmuştur, fakat dizabilite ile ilişkili bulunmamıştır. IGF-1 düşüklüğü yüksek derecede artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmada IGF-1'in inme öncesinde hasta grubunda zaten düşük seviyede olup olmadığı dışlanamamıştır. Akut dönemde mortalite ile düşük IGF-1 arasında da ilişki bulunmuştur.

Bondanelli ve ark. (42) akut iskemik inme sonrası rehabilitasyon programına alınan hastalarda IGF-1 düzeyleri ve inme sonuçları üzerinde etkisini araştırmışlardır. Akut iskemik inme sonrası başvuran 42 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve akut olaydan sonra 19-209 gün arasında hastalar değerlendirilmiştir. Başlangıçta IGF-1 düzeyleri değerlendirilmiş, ortalama 40.5 gün süre ile yoğun rehabilitasyon programına alınmışlardır. Başlangıçta NIHSS, kognitif durumun değerlendirilmesi amacıyla Rancho Los Amigos Skalası (LCFS), fonksiyonel durum değerlendirmesi için Functional Independence Measure (FIM) skalası ve MRS kullanılmıştır. IGF-1 seviyeleri ve NIHSS arasında korelasyon belirlenmemiştir. MRS ve NIHSS arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. IGF-1'in LCFS ve FİM ile pozitif korelasyonu bulunmuştur. IGF-1 seviyesi başlangıçta yüksek saptanan hastalarda, daha düşük olanlara göre rehabilitasyon sonrasında FİM, MRS ve LCFS testlerinde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda; ilk 24 saatte kontrol grubu ve hasta grubu arasında IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında istatistiki anlamda farklılık bulunmamıştır. Bu açıdan daha önceden yapılan ve ilk 24 saatte hasta serumunda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyini kontrol grubuna anlamlı oranda düşük bulan Schwab ve ark. (40) ve Denti ve ark. (41) çalışmalarıyla uyumsuzdu. Johnsen ve ark (39) yapmış oldukları düşük IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin iskemik inme riskini artırdığını öne süren çalışmalarıyla karşılaştırıldığında hastalarda inme riski kontrol grubuna göre anlamlı farklılık sergilemiyordu.

Hastaların beşinci gün değerlerinde ise sadece IGFBP-3 değerinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüklük tespit edilmiştir [$t(82)=2,598;p<0,05$]. Bu bulgu Schwab ve ark. (40) bulguları ile uyumluydu. Beşinci gün IGF-1 değeri ise kontrol grubundan istatistiki anlamda farklı değildi, bu durum sözedilen çalışmadaki bulgular ile uyumlu değildi.

Yaptığımız çalışmada inmeler Bamford iskemik inme skalasına göre değerlendirilmişti ve alt gruplara bakıldığında kendi içinde istatistiki olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştı. Hasta grubunda parametrelerin zamanlar arasında tekrarlı t-testiyle yapılan karşılaştırmada beşinci gün IGF-1 değerleri birinci günden anlamlı oranda düşük bulunmuştur [$t(64)=2,279;p<0,05$]. Beşinci günde ölçülen serum IGFBP-3 düzeyleri yine birinci günden anlamlı oranda düşük bulunmuştur [$t(64)=3,398;p<0,01$]. Hastalarda Bamford'a göre iskemik inme alt grupları arasında yapılan ANOVA analizi sonuçlarına göre birinci günde ölçülen IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile iskemik inme alt grupları arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Bu bulgu Denti ve ark. (41) bulguları ile uyumludur. Beşinci günde bakılan değerlerde en geniş enfarkt olan TACİ grubunda IGF-1 değerlerinin en düşük olduğu görülmüştür. PACİ, POCİ ve TACİ grupları IGF-1 değeri bakımından laküner enfarktlardan farklı olarak aynı kategoride yer almışlardır. TACİ grubunda olan ve IGF-1 değerleri düşük 4 hasta ilk beş gün içinde ex olmuştur. En düşük IGF-1 değerinin TACİ grubunda bulunduğu bu bulgular Schwab ve ark (40)'nın geniş enfarkt grubunda en düşük IGF-1 değerleriyle uyumluydu. Denti ve ark (41) TACİ grubunda IGF-1'i en düşük buldukları değerler ile benzerlik göstermekteydi ve düşük IGF-1 değerlerinin akut dönem artmış mortalite ile ilişkisini gösteren sözüedilen çalışmanın bulguları ile uyumluydu. Çalışmamızda beşinci gün IGFBP-3 değerlerinde en düşük değerler TACİ ve POCİ gruplarında görülmüştür.

Nörolojik tablonun klinik ağırlığını yansıtan NIHS skalasına göre ilk günkü IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu Denti ve ark. (41) bulguları ile benzerlik göstermektedir. İlk günkü IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile MRS değerleri arasında ilişki bulunmamıştır. Beşinci gün IGF-1 düzeyi en düşük grup olan TACİ grubunda NIHSS ve MRS puanları en yüksek bulunmuş ve bu durum Denti ve ark. (41) ve Bondanelli ve ark. (42) yaptığı ve kötü klinik gidişle ilişkisini gösteren çalışmalarla uyumludur.

Bir ay sonraki değerlendirmede hastalardan yalnızca 27 kişi ile kontrol çalışma yapılabildiği görülmüştür. Ancak yapılan 30. gün testlerinde IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile MRS ve NIHSS arasında anlamlı klinik ilişki görülmemiştir. Bu bulgu akut dönem düşük IGF-1 düzeylerinin bir ay sonraki değerlendirmede kötü klinik gidişle ilişkisini gösteren Denti ve ark. (41) sonuçları ile paralellik göstermemesine karşın hastaların tamamını yansıtmaması açısından gerçek sonuçlarımızı da göstermemektedir.

Hastaları TOAST 'a göre sınıflandırdığımızda gruplar ile IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında istatistikî açıdan anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Literatürde kardiyembolik enfarkt tipi ve IGF-1 ve IGFBP-3 ilişkisini gösteren yayına rastlanılmadı.

10. SONUÇ

Akut dönem iskemik inme tanısı alan hastalarda klinik durumun şiddeti, fonksiyonel durum, serumdaki IGF-1, IGFBP-3 değerleri, Bamford iskemik inme ve TOAST'a göre iskemik inme sınıflamaları arasındaki ilişkiler incelendi. 68 hasta, 20 kontrol grubu ile çalışma yapıldı. Hastalar ilk 24 saat içinde serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri, 5. gün değerleri ve 30. gün değerleri ölçüldü. Belirtilen günlerde NIHSS, MRS değerleri ölçüldü. Hastalar enfarkt hakkında daha ayrıntılı bilgi veren Bamford, etyoloji hakkında fikir veren TOAST'a göre sınıflandırıldı. Bamford ve TOAST alt grupları arasında IGF-1 ve IGFBP-3 ilişkisi değerlendirildi.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada inmeli olgularda 5. gün IGFBP-3 değerinde istatistiki olarak azalma mevcuttu. Hasta grubunda zamanlar arasında tekrarlı t-testiyle yapılan karşılaştırmada 5.günde IGF-1 ve IGFBP-3 değerinde düşüklük saptanmış ve bu düşüklük artmış enfarkt hacmi ile ters orantılı bulunmuştur. Klinik ağırlığı yansıtan NIHSS ve fonksiyonel durumu yansıtan MRS değerleri incelendiğinde, IGF-1 ve IGFBP-3 düşüşü NIHSS ve MRS değerlerindeki artış ile ters orantılı bulunmuştur. Enfarkt lokalizasyonu açısından değerlendirilen Bamford sınıflamasına göre, IGF-1 değerinde en fazla düşüş TACİ grubunda gözlenmiş ve bu gruptan 4 hasta ilk 5 gün içinde ex olmuştur.

Bir ay sonra hastaların ancak 27'si son değerlendirmeye gelebilmiştir ve bu durum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin ileri dönemdeki klinik gidişle ilişkisini değerlendirebilmemizi kısıtlamıştır. Bununla birlikte 1. ayın sonundaki gerçek IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinde kayda değer farklılık saptanmamıştır.

IGF-1 ve IGFBP-3'ün iskemik inme ile başvuran hastalarda ölüm riski, klinik ve fonksiyonel durumun sonuçları üzerinde etkili olabileceği ve IGF-1'in tedavi üzerine etkilerini araştırmaya yönelik ileri çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

11. KAYNAKLAR

1. Oğul E: İskemik Beyin Damar Hastalıkları, Klinik Nöroloji, S:16, Nobel &Güneş Tıp Kitabevleri, 1. Baskı, 2002.
2. Kumral E: İnme Epidemiyolojisi, Serebrovasküler hastalıklar, Balkan S (ed), S:39, Güneş Kitabevi, 2. Baskı, 2005.
3. Guan J, Bennet L, Gluckman P.D, Gunn A.J: İnsulin-Like Growth Factor and Post-İschemic Brain İnjury, Progress in Neurobiology 70 (2003) 443-462.
4. Bakar M, Oğul E: Tıkayıcı Tıp Beyin Damar Hastalıkları (Nörovasküler Sendromlar), Balkan S (ed), S:83, Güneş Kitabevi, 2. Baskı, 2005.
5. Bahar S.Z: Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitabı, ÖGE A.E (ed), S:199-203-204, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
6. Balkan S: Serebral vasküler Anatomi, Serebrovasküler Hastalıklar, Balkan S (ed), S:1-2-3-4-5, Güneş Kitabevi, 2. Baskı, 2005.
7. Balkan S: Serebral Vasküler Anatomi, Klinik Nöroloji, Oğul E (ed), S:3, Nobel ve Güneş Kitabevi, 2002.
8. Balkan S: Serebral vasküler Anatomi, Serebrovasküler Hastalıklar, Balkan S (ed), S:7-8-9-10-11, Güneş Kitabevi, 2. Baskı, 2005.
9. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T: İskemik İnmede Gelişen Fizyopatolojik Olaylar, Türkiye Klinikleri, Nöroloji Dergisi, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı, Özdemir G (sed), S:22-23-24-25-26, Nisan 2004.
10. Ay H, Dalkara T: İskemik Penumbra ve Terapotik Zaman Aralığını Etkileyen Faktörler, Serebrovasküler Hastalıklar, Balkan S (ed), S:29-30-31-35, Güneş Kitabevi, 2. Baskı, 2005.
11. Çoban O: Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk faktörleri, İstanbul Tıp Fakültesi Temel Bilimler Ders Kitabı, Öge E.A (ed), S:194-195-196, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
12. Kutluk K: İskemik İnme, Nobel Kitabevi, 2004.
13. Özdemir G: Serebrovasküler Hastalıklarda Strok'a Yaklaşım, Türkiye Klinikleri, 2004; Vol:2, No:1:1-14.
14. Öge AE: İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Kitabı, Nobel Kitabevi, 2004.

15. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP.: Risk Factors, AHA Conference Proceedings. Stroke 1997; 28:1507-1517.
16. Utku U, Çelik Y: İnmede Etiyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri, Serebrovasküler Hastalıklar, Balkan S(ed), S:57-58-59-60-61-62-63-65-66, Güneş Kitabevi, 2. Baskı, 2005.
17. Balkan S, Topçuoğlu A: İnme ve Hipertansiyon, Türkiye Klinikleri, 2004; 2 (1): 41-47.
18. Djouse L, Ellison RC, Beisler A.: Alcohol Consumption and Risk of Ischemic Stroke, The Framingham Study, Stroke 2002;33(4):907-912.
- 19 Lindley RI, Warlow C.P: İnterobserver Reliability of Clinical Classification of Acute Cerebral Infarction, Stroke 1993; 124 (12):1801-1804.
20. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow CP: Classification and Naturel History of Clinically Identifiable Subtypes of Serebral Infarction. The Lancet 1991; 337:1521-1526.
21. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ: Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Stroke 1993; 24(1):35-41.
22. Çoban O: İskemik İnme, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitabı, ÖGE A.E (ed), S:225-226, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
23. Çoban O: İnme Sendromunun Ayırıcı Tanısı, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitabı, ÖGE A.E (ed), S:221-222, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
24. Kutluk K: Geçici İskemik Atak, Balkan S(ed),S:73,Güneş Kitabevi, 2.Baskı, 2005.
25. Saatci I: İnmede Görüntüleme Yöntemleri , Serebrovasküler Hastalıklar, Balkan S (ed), S:217-238,Güneş Kitabevi, 2.Baskı, 2005.
26. Krespi Y, Bahar S.Z: İskemik Beyin Damar Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitabı,ÖGE A.E (ed), S:270-276, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
27. Sarıbaş O, Arsava E.M: Akut İskemik İnmelerde Nöroprotektif Yaklaşımlar, Türkiye Klinikleri, Nöroloji Dergisi, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı, Özdemir G (sed), S:71, Nisan 2004.
28. Kutluk K: Akut İskemik İnmede Tedavi İlkeleri, Türkiye Klinikleri, Nöroloji Dergisi, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı, Özdemir G (sed), S:79-80, Nisan 2004.

29. Günöz H: Büyüme Bozuklukları, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, S:68-73, 1.Basım, 2003.
30. Rijn M.J.E, Slooter A.J.C, Bos M.J, Catarino C.F.B.S, Koudstaal P.J, Hofman A, Breteler M.M, Van Duijn C.M: Insulin-Like Growth Factor-1 Promoter Polymorphism, Risk of Stroke, and Survival After Stroke: the Rotterdam Study, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2006;77:24-27.
31. Guan J, Miller O.T, Waugh K.M, Mccarthy D.C, Gluckman P.D: Insulin-Like Growth Factor-1 Improves Somatosensory Function and Reduced the Extend of Cortical Infarction and Ongoing Neuronal Loss After Hypoxia-Ischemia in Rats, *Neuroscience* Vol.105, No.2, pp.299-306,2001.
32. Kooijman R: Regulation of Apoptosis by Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1, *Cytokine&Growth Factor Reviews* 17 (2006) 305-323.
33. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Grup: Tissue Plasminogen Activator for Akut Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995; 335: 1581-1587.
34. Van Swieten J.C, Koudstaal P.J, Visser M.C, Schouten H.J, van Gijin J: Interobserver Agreement for The Assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke*. 1988;19:604-607.
35. Eva Carro, Inacio Torres-Aleman: Serum Insulin-Like Growth Factor 1 in Brain Function, *Keijo J Med* 55(2):59-63,June 2006.
36. Schabitz W.R, Hoffmann T.T, Heiland S., Kollmar R., Bardutzky J., Sommer C.,Schwab S: Delayed Neuroprotective Effect of Insulin-Like Growth Factor-1 After Exprimental Transient Focal Cerebral Ischemia Monitored With MRI, *Stroke* 2001;32;1226-1233.
37. Liu F.X, Fawcett J.R, Leah R.H, Frey W.H: The Window of Opportunity for Treatment of Fokal Cerebral Ischemic Damage With Noninvasive Intranasal Insulin-Like Growth Factor-1 in Rats, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*, Vol.13, No.1 (january-February), 2004: pp16-23.
38. Loddick S.A, Liu X.J, Lu Z.X, Liu C, Behan D.P, Chalmers D.C, Foster A.C, Vale W.W, Ling N, Souza B.D: Displacement of Insulin-like Growth Factors from Their Binding Proteins as a Potantial Treatment for Stroke, *Pharmacology*, vol.95, pp.1894-1898, February 1998.
39. Johnsen S.P, Hundborg H.H, Sorensen H.T, Orskov H, Tjonneland A. Overad K, Jorgensen J.O.L: Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1, -2, and IGF Binding Protein-3 and Risk of Ischemic Stroke, *The journal of Clinical Endocrinology&Metabolizm* 90 (11):5937-594, 2005.

40. Schwab S, Spranger M, Krempien S, Hacke W, Bettendorf M: Plasma Insulin-Like Growth Factor 1 and IGF Binding Protein 3 Levels in Patient With Acute Cerebral Ischemic Injury, *Stroke*.1997;28:1744-1748.
41. Denti L, Annoni V, Cattadory E, Salvagnini M.A, Visioli S, Merli M.F, Corradi F, Ceresini G, Valenti G, Hoffman A.R, Ceda G.P: Insulin-Like Growth Factor 1 as a Predictor of Ischemic Stroke Outcome In the Elderly, *Am J med*.2004;117:312-317.
42. Bondalelli M, Ambrosio M.R, Onofri A, Bergonzoni A, Lavezzi S, Zatelli C.M, Vale D, Basaglia N, Uberti E.C: Predictive Value of Circulating Insulin-Like Growth Factor 1 Levels in Ischemic Stroke Outcome, *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 91(10):3928-3934, 2006.

12. ÖZGEÇMİŞ

11.02.1976 yılında Trabzon'un Şalpazarı ilçesi Geyikli beldesinde doğdum. İlkokulu Geyikli ilkokulunda, ortaokulu Hamsiköy ortaokulunda, liseyi Trabzon Anadolu Teknik Lisesi bilgisayar bölümünde ve üniversiteyi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamlayarak 2001 yılında mezun oldum. Trabzon Düzköy sağlık ocağında yaklaşık 15 ay çalıştıktan sonra 29.01.2003 tarihinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji bölümünde uzmanlık eğitimine başladım, halen devam etmekteyim.