



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

**VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ İLE SEREBROVASKÜLER
HASTALIK İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şenol ARSLAN

KAYSERİ – 2017



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

**VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ İLE SEREBROVASKÜLER
HASTALIK İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şenol ARSLAN

**Danışman
Prof. Dr. Nurullah GÜNAY**

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık eğitimim süresince, gerekse tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Nurullah GÜNAY'a;

Asistanlığım boyunca bana olan destekleri ve katkılarından dolayı Acil Tıp Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ö. Levent AVŞAROĞULLARI' na, Acil Tıp Anabilim Dalının öğretim üyesi Prof. Dr. Polat DURUKAN' a ve projemizde maddi desteklerini esirgemeyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm acil tıp araştırma görevlisi arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri, acil tıp teknisyenleri ve diğer tüm acil servis personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren ve her şeyimi borçlu olduğum aileme, evliliğimiz ve ihtisas sürem boyunca hiçbir zaman desteğini, yardımlarını ve sevgisini eksik etmeyen eşime sonsuz sevgiler ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Ekim 2017, KAYSERİ

Dr. Şenol ARSLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
KISALTMALAR.....	7
TABLolar LİSTESİ.....	9
RESİMLER LİSTESİ.....	10
ÖZET.....	11
THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR GENE AND SEREBROVASCULAR DISEASE.....	12
ABSTRACT.....	12
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2.GENEL BİLGİLER.....	15
2.1.Serebrovasküler Hastalıklar.....	15
2.1.1.Tanım.....	15
2.1.2.Epidemiyoloji.....	16
2.1.3.İnsidansı.....	16
2.1.4.Prevelansı.....	16
2.1.5.Sınıflamalar.....	17
2.1.5.1.NINDS sınıflandırması.....	17
2.1.5.2.TOAST Sınıflandırması.....	18
2.1.6.İskemik İnme.....	19

2.1.6.1.Giriş.....	19
2.1.6.2.İİ sınıflandırılması.....	19
2.1.7.SVH’da risk faktörleri:.....	21
2.2.D Vitamini.....	21
2.2.1.D vitamini sentez ve metabolizması.....	22
2.2.2.Vitamin D Bağlayıcı Protein.....	23
2.2.3.Vitamin D reseptörü.....	24
2.2.4.D vitamininin Fonksiyonları.....	25
2.2.5.D vitamini eksikliği, sebepleri ve eksikliğine yaklaşım:.....	26
2.3.Vitamin D ve İnme İlişkisi.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1.Araştırmanın Tipi ve Yeri.....	31
3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklem.....	31
3.2.1.Örneklem seçme kriterleri.....	31
3.3.Veritoplama Araçları.....	32
3.3.1.Total VitD ölçüm prensibi.....	32
3.3.2.Genetik çalışma.....	32
3.4.Araştırma Verilerinin Analizi.....	39
3.5.Araştırma Etiği.....	39
4.BULGULAR.....	40
4.1.Kontrol ve çalışma grubunda cinsiyet ve yaş analizi.....	40

4.2.Kontrol ve çalışma grubunda hastaların laboratuvar verilerinin analizi.....	41
4.3.VitD, VDBP, VDR ve EKG durumuna göre grupların değerlendirilmesi.....	42
4.4.Laboratuvar verilerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirilmesi.....	44
4.5.Çalışma grubunda vitD ile bazı kan değerlerinin (AST, ALT, BUN, Kreatinin, Ca) karşılaştırılması.....	45
4.6.Hasta grubunda vitD ile bazı kan değerleri (WBC, Notrofil, Lenfosit, Monosit, Eozinofil) arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.....	46
5.TARTIŞMA.....	47
6.SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	60
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA.....	62

KISALTMALAR

1,25 (OH) 2D3	: 1,25 Dihidroksi Vitamin D3
25 (OH) D	: 25 Hidroksi Vitamin D
AF	: Atriyal fibrilasyon
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BGOF	: Bilgilendirilmiş olur formu
BUN	: Kan üre nitrojen
Ca	: Kalsiyum
cDNA	: Komplomenter DNA
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FGF-23	: Fibroblast Growth Factor
GİA	: Geçici İskemik Atak
GKS	: Glaskow Koma Skoru
HDL	: Yüksek Dansiteli Protein
HT	: Hipertansiyon
İİ	: İskemik İnme
LACİ	: Laküner infarktlar
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCH	: Ortalama eritrosit hacmi
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit volümü

MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
mRNA	: Mesenger Ribonükleik asit
NIHSS	: National Institutes Of Health Stroke Scale
NINDS	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PACİ	: Parsiyel anterior dolaşım infarktları
PC	: Trombosit sayısı
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PCT	: Platekrit
PDW	: Platelet dağılım genişliği
PLT	: Platelet
POCİ	: Posterior dolaşım infarktları
Pro-vitamin D3	: 7-dehidrokolesterol
PTH	: Parathormon
RAA	: Renin-anjiyotensin-aldosteron
RNA	: Ribonükleik asit
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TACİ	: Total anterior dolaşım infarktları
Th	: T helper
TOAST	: Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment
VDBP	: Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VitD	: Vitamin D
VitD2	: Ergokalsiferol
VitD3	: Kolekalsiferol

TABLÖLAR LİSTESİ

RESİMLER LİSTESİ

VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ İLE SEREBROVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Serebro Vasküler Hastalık (SVH) 'lar arasında birinci sırada serebral iskemik inme (İİ) yer almaktadır. İnme “Ani gelişen, 24 saatten uzun süren ya da bu süre içerisinde ölümle sonlanan, vasküler nedenden başka bir neden ortaya konulamayan, fokal veya yaygın nörolojik defisitlerdir” şeklinde tanımlanır. Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Acil Serviste İİ tanısı almış hastalarda serum Vitamin D (vitD), Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ve vitD reseptör geninin ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda İİ tanısı konmuş hastalar prospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya, Aralık 2016–Şubat 2017 tarihleri arasında Acil servise başvuran, radyolojik görüntüleme sonucuna göre SVH ön tanısı alan hastalar değerlendirmeye alınmış ve İİ tanısı kesinleşen hastalar kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda SVH'ların erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu bulunmuş ve yaş ortalamasının 65 ± 14 olduğu görülmüştür. VitD, VDBP ve VDR gibi bazı değişkenlerinin çalışma grubunda ortalama-standart sapma değerleri sırasıyla $13.5\pm6.8/\text{mm}^3$, $316,9\pm233,7$ mg/dl ve $,70\pm,74$ olarak hesaplanmıştır. Diğer taraftan, hasta grubunda vitD ile National Institutes Of Health Stroke Scale (NIHSS) değerleri arasındaki ilişki durumuna bakılmıştır. Çalışma ve kontrol grubu arasında puan ortalaması açısından, monosit ve PDW için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Sonuç: Hasta ve kontrol grubunda İİ ile vitD, VDBP ve VDR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda VitD ve NIHSS arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. İİ ile PDW ve monosit değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, vitamin d, NIHSS, platelet dağılım genişliği, monosit.

THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR GENE AND SEREBROVASCULAR DISEASE

ABSTRACT

Objective: The most common cerebrovascular disease is cerebral ischemic stroke (IS). Stroke is defined as "focal or diffuse neurological deficits that can not find any other reason aside from vascular causes, develops suddenly, last longer than 24 hours, end in death within this period". In this study, it was evaluated whether serum Vitamin D (VitD), Vitamin D binding protein (VDBP) and VitD receptor gene were related to patients who were diagnosed as IS in Erciyes University Emergency Department.

Patients and Methods: This study was conducted prospectively on the patients who were diagnosed as IS in Erciyes University Emergency Medicine Department. Patients who applied for Emergency Services between December 2016 and February 2017 and who were diagnosed with SVH according to radiologic imaging results were evaluated and the patients with definite diagnosis of IS were recorded.

Results: In our study we found that SVH is more frequent in males than females and the mean age is 65 ± 14 . The mean-standard deviation values of some variables such as VitD, VDBP and VDR were calculated as 13.5 ± 6.8 / mm³, 316.9 ± 233.7 mg / dl and 70 ± 74 , respectively. On the other hand, the relationship between vitD and the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) values was examined in the patient group. A statistically significant difference was found between the study and control groups for the mean score, for monocytes and PDW.

Conclusion: There was no statistically significant difference between IS and VitD, VDBP and VDR expressions in patient and control groups. However, there was a negative correlation between VitD and NIHSS in our study. There is a significant relationship between IS and PDW and monocyte levels.

Key Words: Ischemic stroke, vitamin D, NIHSS, platelet distribution width, monocyte.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebro Vasküler Hastalık (SVH) 'lar arasında birinci sırada yer alan serebral iskemik inme olup, bu tablonun çeşitli nedenleri ve farklı kullanım ifadeleri bulunmaktadır. Ana nedenlerden birisi olan hemorajik olmayan iskemiye bağlı SVH bu tezin konusu olduğundan, çalışma hastaları için “iskemik inme” (İİ) tabiri kullanılacaktır. İskemi nedeniyle tutulan arter alanına göre; güç kaybı, duyu kusuru, görme alanı defekti, konuşma bozukluğu, denge bozukluğu gibi çeşitli bulgular ortaya çıkmaktadır. Risk faktörleri hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), dislipidemi, metabolik sendrom, hiperkoagülabilitate ve inflamasyon olarak bilinmektedir (1).

D vitamini (vitD)'nin kemik metabolizmasındaki etkileri dışında başka fonksiyonları da olabileceği ilk defa 1979 yılında memedeki neoplastik hücrelerde Vitamin D Reseptörü (VDR)'nün keşfedilmesiyle fark edilmiştir. Daha sonra yapılan çeşitli araştırmalar, vitD'nin 470'ten fazla geni kontrol ettiğini ve hücre farklılaşması, çoğalması, apoptozis, angiogenez, immünmodülasyon gibi çeşitli fizyopatolojik süreçler üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde vitD eksikliğinin; çeşitli enfeksiyon, otoimmün hastalık, malignite, endokrin patoloji, HT, dislipidemi, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve bu tezin konusu olan SVH ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (2).

Bu çalışma ile bugün için bilinen ve çoğunlukla alım yetersizliğine bağlanan düşük vitD düzeyleri ile İİ risk faktörleri ilişkisinin bir ileri aşama daha sorgulanması yapılacaktır. İİ'li hastalar hem serum vitD ve VDBP hem de vitD gen ifadeleri ile değerlendirilecektir. Diğer bir ifade ile bu çalışmada İİ'li hastalarda vitD alım

yetersizliği ve/veya genetik ifade durumlarının aynı anda değerdendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

2.1.1. Tanım

Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) (NINDS) SVH tanımı “bir beyin bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojisi” şeklindedir. SVH genel bir terim olmasına karşın, inme, başlangıcının akut olması nedeni ile sınırlı bir anlam içerir ve SVH’lar içinde birinci sırayı inme alır. Diğer hastalıklar arasında vasküler demans, vasküler parkinsonizm, serebral konjesyon ve HT ile aterosklerozun serebral etkileri bulunur. İnme, SVH’ların bir çeşit prototipi olup, Dünya Sağlık Örgütü inmenin tanımını “Ani gelişen, 24 saatten uzun süren ya da bu süre içerisinde ölümle sonlanan, vasküler nedenden başka bir neden ortaya konulamayan, fokal veya yaygın nörolojik defisitlerdir” şeklinde yapmaktadır. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama ve serebral iskemiye bağlı geçici ataklar (GİA) bu tanımın dışında tutulmuştur. SVH’daki patoloji; damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombüs ile tıkanması, damar rüptürü, kan viskozitesindeki artış veya diğer kan içeriğindeki değişiklikler, ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda gelişir (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

İnme, kanser ve kalp hastalıklarından sonra üçüncü sıradaki ölüm nedeni olarak bildirilmektedir. Altmışbeş yaş üstü popülasyonda ikinci en sık ölüm nedeni iken, sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise ilk sırada yer aldığı söylenmektedir. Türkiye’de SVH epidemiyolojisi ile ilişkili çalışmalar yeterli olmamakla birlikte, bu konuda yapılan en büyük çalışma Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Enstitüsünün 2002-2004 yılları arasında yaptığı Türkiye Hastalık Yüğü Çalışmasıdır. Buna göre SVH’dan ölüm ülke çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda %16 civarında bulunmuştur. Kentsel alanda SVH incelendiğinde 15-59 yaş grubu erkeklerde %11, kadınlarda %7 oranında ölüm sebebi olduğu, 60 yaş üzerinde bu oranın erkeklerde %21, kadınlarda %20’ye yükseldiğı görülmüştür. Kırsalda ise hastalık erkeklerde %15, kadınlarda %16 ölüm nedeni olarak kaydedilmiştir. Ülkemizde ölüme sebep olan ilk 10 hastalık incelendiğinde kanser birinci sırada, SVH’lar ise kardiyovasküler hastalıklar içinde ikinci, travma ise üçüncü sırada ölüm sebebi olarak bildirilmektedir. Türkiye’de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD’ye göre farklılık göstermekte olup, hemorajik inme sıklığının ülkemizde dünya genelinde bildirilen verilerden daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Türk Çok Merkezli İnme Çalışmasında bu oranlar %29 hemoraji, %71 iskemi olarak tanımlanmıştır (4).

2.1.3. İnsidansı

Yapılan bir çok çalışmaya göre inmenin insidansı 55-64 yaş arasında binde 2-4, 65-74 yaş arasında binde 5-9 ve 75 yaşın üstünde binde 14-19 olarak tespit edilmiştir. Genç İİ 45 yaşın altında görülen İİ olup, insidansı 3-11/100,000 arasındadır. 55-64 yaş arasında inmenin kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla olduğunu belirtilirken, ileri yaşlarda bu fark azalmakta ve 85 yaştan sonra bu oran tam tersine dönmektedir. Kış aylarında inmenin diğér mevsimlere göre arttığı iddia edilmektedir (5).

2.1.4. Prevelansı

İnme prevalansı 8/1000 olarak bildirilmiştir. İntraserebral kanamaya bağı inmede İİ’ye göre hayatta kalma oranının daha iyi olduğu bulunduğundan, İİ’de öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesi ve primer korumaya yönelik çalışmaların önemi artmıştır (6).

2.1.5. Sınıflamalar

Geleneksel olarak iskemik ya da hemorajik olarak iki ana gruba ayrılan SVH'da günümüzde ileri teknik tetkik ve yöntemler kullanılarak lezyonun fizyopatolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizması önüne alınarak NINDS ve Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflamaları yapılmıştır (7).

2.1.5.1. NINDS sınıflandırması

A- Asemptomatik SVH

B- Fokal beyin disfonksiyonu

1) GİA

2) İnme

a) Serebral infarkt

b) Serebral hemoraji

c) Subaraknoid kanama

d) Arteriovenöz malformasyona bağlı serebral kanama

C- Vasküler demans

D- Hipertansif ensefalopati

Asemptomatik SVH, vasküler hastalığa ait serebral ve retinal semptomlar olmaksızın, beyin enfarktı veya ekstrakranial arterlerde asemptomatik darlık saptanan olguları kapsamaktadır. Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH'lardan GİA İskemik kökenli olduğu düşünülen ve en fazla 24 saat süren, nörolojik defisiti açıklayacak başka bir neden bulunmayan, fokal beyin disfonksiyonu epizodları olarak tanımlanmaktadır. İİ, hızlı gelişen ve 24 saatten uzun süren veya ölümle sonlanabilen, SVH dışında nedeni olmayan fokal, nörolojik defisitle giden bir tablodur. Vasküler demans, alzheimer tipi demanslardan sonra %25 gibi oranla en sık görülen demans tipi olup, beyinde multipl iskemik lezyonların varlığı ile karakterizedir. Hipertansif ensefalopati, sistemik kan basıncının aniden yükselmesi ve sürekliliği sonucu gelişebilir. Kan basıncının hızla yükselmesi ile birlikte baş ağrısı, bilinç bozukluğu, epileptik nöbetler ve bazen geçici

nörolojik defisitler görülür. En önemli patolojik özelliği fokal veya yaygın beyin ödemi (7)

2.1.5.2. TOAST Sınıflandırması

A. SVH

a. İskemik (%60-80)

b. Hemorajik (Subaraknoid kanama %3–10, İntraserebral kanama %10–15)

B. Mekanizmalarına göre;

a. Trombotik infarkt

b. Embolik infarkt

c. Hemodinamik infarkt

C. Klinik kategorilerine göre;

a. Büyük arter ateroskleroza (Tromboz veya emboli)

b. Kardioembolizm

c. Küçük damar oklüzyonu

d. Diğer belirlenen etiyolojiler

e. Nedeni saptanamayanlar

D. Arter alanına göre;

a. Total anterior dolaşım infarktları (TACİ)

b. Parsiyel anterior dolaşım infarktları (PACİ)

c. Posterior dolaşım infarktları (POCİ)

d. Laküner infarktlar (LACİ)

E. Klinik gidişe göre;

a. Tamamlanmış inme

b. İlerleyen inme

Ülkemizde yapılan bir çalışmada İİ, % 77 ile tüm inmelerin arasında birinci sırada olup, % 37 ile aterosklerozun altta yatan en önemli neden olduğu bildirilmektedir. Başka bir

kaynakta İİ etiyolojisinde aterosklerozun %27-43, LACİ %13-20, kardiyak kökenin %22-33 arasında rol aldığı rapor edilmiştir (8).

2.1.6. İskemik İnme

2.1.6.1. Giriş

Beyin kan akımı 60 ml/100 gr/dakika civarındadır. İnme durumunda bu oran normal kan akımının 1/3'üne kadar düşebilir, bunun sonucunda beynin elektriksel aktivitesi yetersiz kalır ve nörolojik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Nöron hasarı ile karakterize bu tabloya “serebral infarkt” denir. Klinik bulgular arasında motor güç kaybı, duyu kusurları, görme alanı defektleri, konuşma bozuklukları ve denge bozuklukları bulunmaktadır. Beyni besleyen tüm damarlarda kan akımı kesildiği zaman, iskemiye hassas bölgelerde 6–8 dakika içerisinde geri dönüşümsüz hasarlar meydana gelirken, fokal iskemide kalıcı hasar saatler hatta günler gibi daha uzun sürelerde meydana gelmektedir. Akut İİ esnasında kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı beyin bölgesine “*kurtarılabilir doku (penumbra)*” adı verilmekte olup, acil tedavi yaklaşımlarında önem arz etmektedir (1).

2.1.6.2. İİ sınıflandırılması

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında, klinik bulgular üzerinden aşağıdaki sınıflandırmayı yapmışlardır.

1- Total anterior sirkülasyon infarktları

2- Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları

3- Posterior sirkülasyon infarktları

4- Laküner infarktlar

1-Total Anterior Sirkülasyon infarktları: Beyinde yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalkuli, vizyospasyal bozukluk), homonim görme alanı defekti ve yüz, kol ve bacağın en az ikisinde motor ve/veya duyu bulgularının bir arada olmasıdır.

2-Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları:Üç TACI komponentinden ikisi, tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya LACİ'dekinden daha sınırlı kontralateral motor veya duysal defisit (bir kola veya yüz ve ele sınırlı) varlığını içerir.

3-Posterior Sirkülasyon infarktları: Oksipital loblar ile beyin sapı ve serebellum tutulur. Bu bölge vertebrobaziler sistemin suladığı alandır ve bu bölgeyi oluşturan arterlerin proksimal veya distal oklüzyonuna işaret eder.

4-Laküner infarktlar: Pür motor inme, pür duysal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi, dizatri-beceriksiz el sendromu gibi sendromlar bu gruptadır (9).

Klinik kategoriye göre sınıflama; TOAST

- a. Büyük arter ateroskleroza (Tromboz veya emboli)
- b. Kardioembolizm
- c. Küçük damar oklüzyonu
- d. Diğer belirlenen etiyolojiler
- e. Nedeni saptanamayanlar

1-Büyük Arter Ateroskleroza (tromboz veya emboli): Tüm İİ hastalarının %14-40 civarını oluşturmakta olup, ana karotis arter bifurkasyonu ile eksternal ve internal karotis arterler en sık aterosklerotik tıkanmanın görüldüğü bölgelerdir.

2- Kardioembolizm: İİ'lerin % 15-20'sini oluşturan kardiyak kökenli emboli için kraniyal görüntülemelerde bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktların görülmesi tipiktir.

3. Küçük damar oklüzyonu: HT ve DM'li olan ileri yaş hastalarda görülen ve tüm İİ'lerin %25'ini oluşturan gruptur.

4. Diğer bilinen nedenler İİ: Vazospazm ve sistemik hipotansiyon, primer ya da sekonder vaskülit, hiperkoagulabilite, hiperviskozite, arteriyal diseksiyon, ven oklüzyonu, moya moya hastalığı, fibromusküler displazi ve tümör olarak sıralanabilir.

5. Nedeni belirlenemeyen İİ: Yeterli ileri incelemeye rağmen etyolojisi belirlenemeyen ya da yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar bu grupta değerlendirilmektedir (10).

2.1.7. SVH'da risk faktörleri:

Değiştirilemeyen ve değiştirilebilen olarak ele alınan risk faktörleri arasında, yaş, cinsiyet, ırk, genetik değiştirilemez özellikler olarak bilinmektedir. Sigara, HT, DM, GİA, kardiyak patoloji ise kontrol edilebilir belli başlı risk faktörleridir. Dislipidemi, asemptomatik karotis stenozu ve orak hücreli anemi diğer risk faktörleri arasındadır. Başka risk faktörleri olduğu iddia edilen alkol, obezite, fiziki aktivite azlığı, homosistein yüksekliği, madde bağımlılığı, oral kontraseptif kullanımı, özellikle auralı migren ve inflamasyon da suçlanan etyolojiler arasındadır (11)

2.2. D Vitamini

VitD insan vücudunda birçok düzenleyici ve fonksiyonel etkileri olan steroid yapılı bir hormon olup, kolekalsiferol (vitD3) ve ergokalsiferol (vitD2) olmak üzere iki ana kaynağı vardır. VitD2 ve VitD3'ün her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, vitD olarak adlandırılır. Kemik ve kalsiyum (Ca) dengesi kontrolünde önemli işlevleri olan vitD, ya diyet ve takviyeler ile alınır ya da endojen olarak üretilebilir. Diyet ile alınan vitD ihtiyaç duyulanın yalnızca %30'unu karşılayabilmekte olup, biyolojik olarak aktif değildir, asıl olarak özellikle yaz aylarında daha yoğun olarak oluşan 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole B ışınları ile temas sonucu elde edilir. Biyolojik olarak aktif formu 1.25 dihidroksivitamin D3 (1,25 (OH)₂D3) formudur (12). 1979 yılında memedeki neoplastik hücrelerde VDR keşfedilmesiyle vitD'nin kemik metabolizmasındaki klasik etkileri dışında özellikleri olabileceği fark edilmeye başlanmıştır. Vit D'nin 470'ten fazla geni kontrol ettiği daha sonra yürütülen araştırmalar ile gösterilmiştir ve hücre farklılaşması, çoğalması, apoptozis, angiogenez, immünmodülasyon üzerinde önemli etkileri olduğu ortaya konmuştur. Günümüzde vitD eksikliğinin birçok enfeksiyonla, otoimmün hastalıkla, maligniteyle, DM gibi endokrin bozuklukla, artmış kan basıncıyla, bozulmuş lipid profili ile metabolik sendromla ve birçok kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (13). Yapılan çalışmalarda vitD eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser, inme, kognitif yıkım ve demans gelişimi arasında ilişki tespit edilmiştir. Erişkinlerde hedeflenen optimal vitD

serum düzeyi 32 ng/mL olarak kabul edilirken, çocuklarda bu değer en az 20 ng/mL olarak kabul edilmektedir (2).

2.2.1. D vitamini sentez ve metabolizması

VitD'nin deride sentezlenen vitD3 ve besinlerle alınan vitD2 olmak üzere iki kaynağı vardır. Normalde insan vücudunda bulunan vitD'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Ultraviyole B (UVB) ışınlarının insan derisine geçişini engelleyen herhangi bir durum vitD eksikliğine neden olur, ayrıca derideki melanin pigment yoğunluğu UVB ışınlarını aşırı derecede absorbe ederek vitD sentezinin azalmasına neden olabilir. 290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'un (pro-vitamin D3) nonenzimatik fotolizi sonucu önce pre-vitamin D3 sentezlenir. Derideki pro-vitamin D3'den vitamin D3'ün sentezi organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. Kısa bir sürede pro-vitamin D3'ten pre-vitamin D3 sentezi gerçekleşir ve en yüksek düzeye ulaşır. Pre-vitamin D3 ten vitD3'e dönüşüm ise oldukça yavaş, ısıya duyarlı olarak izomerizasyon ile gerçekleşir ve bu durum da organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. UV ışığa veya solar radyasyona uzun bir süre maruz kalınması durumunda pre-vitamin D3, biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım inaktif yan ürünlerine dönüşür. Özetle bir kere deride pre-vitamin D3 oluştuğu zaman sonucunda ya vitD3 ya da inaktif metabolitler ortaya çıkacaktır. Diğer yandan vücutta gereksiz vitD sentezini engellemek ve insanı vitD intoksikasyonundan koruyan bir mekanizma da bulunmaktadır. Bu mekanizma, sentezlenen vitD'nin fazlasının yine ultraviyole (UV) etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmesiyle işlemektedir (14).

Vit D hedef dokular üzerindeki etkisini biyolojik olarak aktif formuna dönüşerek göstermektedir. Vit D karaciğere Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ile bağlanarak taşınır. Burada bir sitokrom p450 enzimi olan 25-hidroksilazlarla C-25 bölgesinden hidroksilasyonu gerçekleştirilerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) oluşturulur. 25(OH)D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. 25(OH)D, VDBP ile böbreğe taşınır ve vitD'nin kanda bulunan esas formunu oluşturmaktadır. Böbrekte renal proksimal tübülde 1 alfa-hidroksilaz enzimi ile C-1 bölgesinden hidroksilasyonu ile hormonal aktif formu olan 1,25(OH)2D3'e dönüşür. 1,25(OH)2D3'ün yarı ömrü 6-8 saattir. 1,25(OH)2D3 sentezindeki hız kısıtlayıcı enzim 1-alfa hidroksilaz enzimi olup, renal 1-alfa

hidroksilaz da parathormon (PTH) ve fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) ile kontrol edilmektedir. 25(OH)D'nin proksimal renal tübüler hücrelere girmesi için VDBP ve 25(OH)D'nin reseptör ilişkili olarak hücre içine alınması, legumain enzimi ile parçalanması, ardından da 25(OH)D'nin endositoz ile içeri alınması gerekmektedir. VDBP'ne bağlanmış 25(OH)D'nin içeri alınması için düşük molekül ağırlıklı lipoprotein ailesinden olan megalin de gerekmektedir. PTH sekresyonunda artış ve hipofosfatemi, 1-alfa hidroksilaz enzimini uyararak 1,25(OH)2D3 üretimini arttırırken, baskılamaktadır. Ayrıca, 1,25(OH)2D3'de 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinde negatif bir geri bildirim mekanizması oluşturarak kendi sentezini sınırlamaktadır. 1,25(OH)2D3, FGF-23 yapımını uyarır, FGF-23 fosfatürik bir hormondur ve proksimal renal tübül hücrelerinde 1-alfa-hidroksilaz enziminin mesenger Ribonükleik Asit (mRNA) ekspresyonunu inhibe ederek renal 1,25(OH)2D3 yapımını baskılamaktadır. FGF-23 ve vitD arasında negatif geri bildirim mekanizması mevcuttur. VitD metabolizmasındaki önemli enzimlerden birisi de 24 hidroksilaz enzimidir. Bu enzim 1,25(OH)2D3'ü inaktif metabolitlerine dönüştürür. Dolayısıyla 24 Hidroksilaz vitD'in inaktivasyonundan sorumludur (15).

2.2.2. Vitamin D Bağlayıcı Protein

VDBP karaciğerde östrojen bağımlı olarak sentezlenen, polimorfik tek zincirli serum glikoproteini olup, sağlıklı bireylerin serumlarında 300-600 mg/L konsantrasyonunda bulunur. Dolaşımda 25(OH)D'nin yaklaşık %90'ı VDBP'ye, %10'u albumine bağlı iken, %1'den azı da serbest dolaşmaktadır. VDBP, vitD için rezerv görevi görür ve yarı ömrünü uzatır. VDR'ye bağlanarak etki gösteren formu 1,25(OH)2D3 olmasına rağmen, vitD durumunu değerlendirmek için serum 25(OH)D düzeyleri ölçülmektedir (16). Bikle ve arkadaşları VDBP ve albumin düzeylerinin serum 25(OH)D düzeyini etkilediğini yaptıkları çalışmayla göstermişlerdir (17). VDBP düzeyleri vitD eksikliğinin düzeltilmesiyle değişmez, yaşa bağlı değişiklik gösterilmemiştir. Yapılan çalışmalarda kandaki düzeyinin sabah saatlerinde düşüş ve gün içinde hızlı bir yükselme ile karakterize diurnal ritm gösterdiği gözlenmiştir. Batı Afrika kökenlilerde VDBP düzeyleri daha düşük bulunmuştur, bu da etnik veya genetik özelliklerin VDBP düzeyini etkilediğini göstermektedir. Ayrıca oral kontraseptif kullanımı ve lipid parametrelerinin normal olması ile VDBP düzeylerinin pozitif yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada siyah ırkta 25(OH)D düzeyleri beyaz ırka göre

daha düşük bulunmuştur ancak VDBP düzeyleri kullanılarak hesaplanan biyoaktif vitD düzeyleri beyaz ırk ile benzer bulunmuştur. Yakın zamanda, biyoaktif vitD düzeyini ölçen, fakat pratikte çok kullanışlı olmayan ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi geliştirilmiştir (18). Serbest ve biyoaktif vitD düzeyini belirlemede, VDBP ve albumin bağlanma katsayılarına dayanarak yapılan ölçümlerin direk ölçümlerle kıyaslandığında iyi korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (17).

VDBP polimorfizmleri (Gc1F, Gc1S, Gc2), vitD'ye bağlanma afinitelerini etkiler gözükmemektedir. Bu polimorfizmlerden Gc1F en yüksek afiniteye, Gc2 en düşük afiniteye sahiptir. Bu aleller etnik farklılık göstermektedir. Düşük serum 25(OH)D seviyesine sahip bir kişinin VDBP seviyesinin düşük olması ya da vitD'ye daha düşük afiniteye sahip bir Gc genotipine sahip olması sebebiyle serbest vitD düzeyleri normal sınırlarda olabilir. VitD düzeyinin tip 1 DM tanılı hastalarda normal sağlıklı popülasyona göre daha düşük olduğu yapılan bir çok çalışma ile gösterilmiştir. VDBP'den yoksun farelerde yapılan çalışmalar neticesinde, farelerin sağlıklı ve fertil olduğu gözlenmiştir, bu da göstermektedir ki normal gelişim için VDBP zorunlu değildir fakat vitD'ye bağlanma, C5a ilişkili kemotaksis, makrofaj aktivasyonu gibi fonksiyonları sebebiyle çevresel değişikliklere inflamatuvar ve immunmodulatuvar yanıtta gereklidir. VDBP osteoklastik aktiviteyi uyararak kemik döngüsünde de rol oynamaktadır. İmmünolojik açıdan nötrofil kemotaksisini direkt olarak pozitif bir şekilde kontrol eder ve endojen kemotaksis inhibitörlerini nötralize ederek ikili rol oynar. VDBP septik şok, hepatik nekroz, respiratuvar distress sendromu gibi durumlarda ölü hücrelerden salınan G-aktin ve F-aktin gibi prokoagülan faktörlerin damar içinde temizlenmesinde rol almaktadır. Birçok çalışma aktin temizleme sisteminin ciddi sepsis, karaciğer yetmezliği, solunum yetmezliği durumlarındaki önemini göstermektedir (19).

2.2.3. Vitamin D reseptörü

VDR steroid/tiroid nükleer reseptör ailesine mensup intraselüler bir reseptör olup, retinoid X reseptörünün (RXR) de heterodimer formudur. Çekirdekte bulunan VDR, vitD'nin genomik etkilerine, sitoplazma zarında bulunan VDR ise genomik olmayan etkilerine yol açar. VDR'ler vücutta gastrointestinal sistem, böbrek, kemik, mide, kalp,

pankreas, cilt, overler, meme, prostat dokusu, beyin, periferik monositler, timüs dokusu ve periferik T hücreleri gibi birçok yerde bulunmaktadır. VDR kalsitriol ile bağlanınca gen ekspresyonunu regüle eden transkripsiyon faktörü gibi davranır. Kalsitriol VDR/RXR'ye bağlanarak kompleks bir yapı oluşturur. Bunun sonucunda hücre içerisinde heterodimer oranı artar ve hedef genlerde artmış transaktivasyona sebep olarak hücre proliferasyonunu, diferansiyasyonunu, immunomodülasyonu da içeren birçok işlem gerçekleştirilir (20).

VDR geni 12q12-14'de haritalanmıştır ve 75 kb uzunluğundadır. 11 ekzondan oluşan genin 1A, 1B, 1C ekzonları 5'UTR bölgesini kodlar ve VDR transkriptlerinde polimorfik olarak bulunur. Diğer 8 ekzon yapısal gen ürünü olan proteini kodlamaktadır. VDR genindeki olası genetik değişiklikler Ca metabolizması, hücre proliferasyonu ve immün fonksiyonların etkilendiği önemli defektlere neden olabilir. Aktif vitD, plazma membran reseptörüne bağlanmak sureti ile mitojenle aktiflenen protein (MAP) veya siklik adenosin monofosfat (cAMP) gibi ikincil habercileri aktive ederek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, bağırsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (21).

2.2.4. D vitamininin Fonksiyonları

VitD'nin VDR aracılı fonksiyonları ve bazı hastalıklarla ilişkisine aşağıda değinilmiştir (22).

- 1) Plazma Ca ve fosfat düzeylerinin normal seviyelerde olmasına önemli katkısı bulunmaktadır.
- 2) T helper (Th) hücrelerini uyarak anti-enflamatuar sitokinleri (TGF-beta-1, IL-1, IL-4, IL-5) ürettiği ve hem in vivo hem de in vitro olarak antienflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine pro-enflamatuar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek antienflamatuar etki gösterebilmektedir. Aktif vitD kazanılmış immüniteyi baskılar. Bunu da (a) dendritik hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması, (b) CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu (c) Th2 ve Treg hücrelerinin üretiminin artması yolu ile yapmaktadır. VitD eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan

proenflamatuar sitokinler aslında tip 1 DM, multiple skleroz, romatoid artirit ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiopatojenezinde de görev almaktadırlar. Aktif vitD; Th17 üzerine inhibitor etki yaparak otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar bulunmaktadır.

3). Keratinositlerin büyümesi ve diferansiyasyonunda da regülatör rol oynayan vitD3, fare keratinositlerinde büyümeyi süprese eder ve terminal diferansiyasyonu stimüle eder. İn vitro ortamda dermal fibroblastlar ve melanositler de VitD3'e duyarlıdır.

4) Yüksek farmakolojik konsantrasyonlarda VitD3 hızlı proliferen olan sebosit hücrelerini G1 fazında durdurarak inhibe ettiğini, yavaş çoğalan sebosit hücrelerini ise stimüle ettiğini gösterilmiştir. Ayrıca, vitD'nin sebositlerden IL-6 ve IL-8 salınımını azalttığı gösterilmiştir.

5) Yapılan çalışmalarda aktif VitD ve analoglarının regülatuar T hücre miktarını arttırarak, dendritik hücreler ve T hücreleri üzerinden immün toleransın uzamasını sağlayarak DM'nin kontrolüne fayda sağladığı ve ortaya çıkışını engellediği gösterilmiştir. Glukoz intoleransı ve tip 2 DM gelişme sürecinde de VitD ve Ca'nın etkili olduğu bildirilmiştir.

6) Antihipertansif etkisi olduğu iddia edilmiştir. Yüksek doz vitD'nin makrofajlarda gen ekspresyonunu arttır bunun sonucunda da vitD aterosklerotik plaklarda birikebilir. Fizyolojik sınırın üzerindeki 1,25(OH)2D3 düzeyleri normal ve malign hücrelerin hücre siklusunu durdurur.

8) VitD eksikliği ile nöropsikiyatrik hastalıklar arasında ilişki olduğu bildirilmektedir.

2.2.5. D vitamini eksikliği, sebepleri ve eksikliğine yaklaşım:

VitD eksikliğine yol açan sebepler;

1) VitD3'ün yetersiz endojen yapımı; Güneş ile yetersiz temas, cilt pigmentasyonu, ileri yaş ve deri grefti bilinen cilt kaynaklı eksiklik nedenleridir. Azalmış 25-(OH)D sentezi karaciğer yetmezliğinde beklenirken, yetersiz 1,25 (OH) 2D3 sentezi kronik böbrek

hastalıklarında ortaya çıkmaktadır. Artmış üriner 25-(OH)D kaybı da nefrotik sendrom ile ilişkilendirilmektedir.

2) Diyetle yetersiz alım ve/veya vitD emilim bozukluğu malabsorbsiyon sendromlarında görülürken, obezite, vitD'in yağ dokusuna sekestre olması nedeniyle biyoyararlanımını azaltmaktadır.

Sağlıklı bireylerde vitD eksikliğinin gelişmesini önleyebilmek için 51 yaş altı erişkinlerde 200 İU, 51-70 yaş arası 400 İU, 70 yaş üzerinde 600 İU alım önerilmektedir. Postmenapozal kadınlar ve güneş ışığı maruziyetinin olmadığı çocuk ve erişkin yaş gruplarında 800-1000 İU/gün vitD önerilmektedir (23).

2.3. Vitamin D ve İnme İlişkisi

Bazı araştırmalar sonucunda vitD eksikliğinin İİ'nin meydana gelmesinde ve erken dönem inme sonuçları üzerinde anlamlı derecede etkisinin olduğunu öne sürülmüştür.

İlk olarak Kilkinen ve ark. vitD ile hemorajik ve İİ arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışma sonucunda 25(OH)D düzeyi ile fatal İİ gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır, fakat hemorajik inme ile anlamlı bir ilişki iddia edilmemiştir (24).

Jacobsen ve ark da Kilkinen ve ark. gibi 25(OH)D düzeyinin dereceli olarak İİ riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu, ancak 25(OH)D düzeyi ve hemorajik inme arasında buna benzer bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Bu farklılık İİ'nin geleneksel risk faktörleri ve azalmış 25(OH)D konsantrasyonu arasındaki ilişkiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Düşük 25(OH)D düzeyi, renin gen transkripsiyonu üzerinden HT gelişimine katkıda bulunur. Aynı zamanda bu durumun serebral emboliye neden olan ateroskleroz ve atriyal fibrilasyona da neden olduğu belirtilmektedir. VitD'nin antihipertansif etkisi, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sisteminin supresyonu, renoprotektif, vasküloprotektif ve antiinflamatuvar etkileri aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca vitD'nin otokrin ve parakrin etkileri de vardır. VitD desteğinin endotel bağımlı vasküler relaksasyonu arttırdığı, vasküler düz kas büyümesini inhibe ettiği, insülin direncini ve beta hücre disfonksiyonunu iyileştirdiği, inflamatuvar sitokin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. VitD replasman tedavisi alan hastalarda görülen tromboembolizm ve

inflamasyon yan etkilerinin, düşük vitD düzeyi olan hastalara göre neden daha az sıklıkla ortaya çıktığı VitD'nin bu etkileri ile açıklanabilir (25).

VitD eksikliğinin HT dışında, metabolik sendromla da alakalı olduğu bildirilmiştir. VitD eksikliğinin ateroskleroz gelişimine katkısı şu mekanizmalarla açıklanır: endotelial disfonksiyon, makrofajların köpük hücreye dönüşümünde artma, vasküler düz kasta proaterosklerotik değişiklikler. Ayrıca vitD'nin trombomodulin upregülasyonu, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ-1), trombospondulin 1 ve prokoagulan doku faktör supresyonu yoluyla trombozisi önleyebileceğini ve pıhtılaşma bozukluğuna neden olabileceği birçok çalışmayla gösterilmiştir (26).

VitD'nin eksikliğinde serum Ca düzeyi azalır. Azalmış serum Ca düzeyi PTH salınımında artışa neden olur. Artmış PTH düzeyleri inme ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kadın inmeli hastalarda serum PTH düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve PTH'nın proaterosklerotik özelliğinin olduğu ve arteriyel HT ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir.

İnflamasyon inmenin kesinleşmemiş de olsa risk faktörleri arasındadır ve vitD'nin antiinflamatuvar etkilerinin olduğuna dair kanıtlar vardır. Ayrıca, vitD eksikliği'nin serebrovasküler olayları tetikleyen enfeksiyonları da tetiklediği vurgulanmaktadır (27).

VitD serum düzeyi kış ayları ve düşük rakım bölgelerinde daha düşük bulunmuştur. Bazı çelişkiler olmakla birlikte inme sıklığının bu durumlarda daha yüksek olması, vitD ve inme arasındaki ilişkiyi kuvvetlendirir bir kanıt olarak düşünülmüştür (28).

Düşük serum 25(OH)D düzeyi ile İİ'nin ilişkisini araştıran, 464 kadın hastada yapılmış bir çalışmada; en güçlü ilişkinin LACİ ile olduğu gösterilmiştir (28). Laküner inmenin majör risk faktörleri arasında DM ve HT'nin olduğuna inanılmaktadır. Düşük vitD düzeyi HT ve DM ile alakalı bulunmuştur. Buradan yola çıkarak vitD ile LACİ ilişkisinin güçlü olduğu sonucuna varılabilir. Fakat yapılan bir metaanalizde HT ve DM varlığının laküner ve non-laküner inme ile aynı oranda alakalı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu da bize vitD düzeyi ve inme alt grupları arasında daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini göstermektedir (29).

İn vitro olarak vitD'nin rat kortikal nöronlarını, retinal ganglion hücrelerini glutamat bağlı nörotoksisiteden koruduğu gösterilmiştir. VitD'nin indüklediği nöroprotektif mekanizmalardan bahsedilmektedir. Ayrıca, vitD'nin gama-glutamil transpeptidaz gibi endojen yolakları ve nitrik oksit (NO) sentezini arttırdığı belirtilmektedir. Ek olarak vitD birçok nörotrofik faktörün (Nöronal büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3, nörotrofin-4, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF- 1), gliyal hücre derive nörotrofik faktör (GDNF)) üretimini artırır. VitD IGF-1 üzerinden aksonal, dendritik filizlenmeyi ve büyümeyi arttırarak santral sinir sistemi iyileşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. VitD'nin santral sinir sistemindeki nöronlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve antioksidan özellikler gösterdiğine dair çalışmalar vardır. Ancak inmenin ciddiyeti veya inme sonrası fonksiyonellik üzerine etkisini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (30).

VitD eksikliği olan ratlarda infarkt hacminin daha büyük ve inme sonrası daha ciddi davranış yetersizlikleri olduğunu Balden ve ark. yaptıkları bir çalışmayla belirtmişlerdir. VitD eksikliği olan grupta IGF-1 ve antiinflamatuvar sitokin düzeyi daha düşük saptanmıştır. İnme sonrası akut dönemde verilen vitD tedavisinin inmenin hacmi ve hastanın davranışsal performansı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

VitD'nin inme riskini öngördüğü düşünülmektedir. Ancak vitD desteğinin SVH riskini ve mortaliteyi azaltıp azaltmayacağı araştırılmış olup, azaltmadığı yönünde metaanaliz sonuçları mevcuttur. Yine de vitD desteğinin SVH ve mortalite riskini azalttığı ve sağlıklı insanlara kıyasla özellikle riskli grupta bu etkisinin daha önemli olduğunu gösteren veriler de mevcuttur.

İnme hastalarında vitD eksikliğinin kemik yıkımında hızlanma ve kemik mineral yoğunluğunda azalmayla alakalı olduğunu gösteren birçok veri vardır. Buna rağmen İİ olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda vitD desteğinin prognostik rolünü inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Son yıllarda vitD ile İİ ilişkisini ve vitD'nin nöroprotektif özelliklerini vurgulayan çalışmaların sayısı artmıştır. VitD'nin inme sonrası prognoz ve mortalite üzerinde olası etkisini araştırmak için yeni çalışmalar yapılmış olup, bu konuda düşük serum 25(OH)D düzeyinin hastaneye girişte daha ciddi klinik durum ve hastane sonrası daha fazla özürlülükle alakalı olduğunu Daubail ve ark. yaptıkları bir çalışmayla göstermişlerdir (31). Tu ve ark. 220 İİ'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmayla,

hastaların akut dönem ve kısa dönem fonksiyonel durumlarını (90. günde) incelemişlerdir. Bu çalışmada akut İİ'li hastaların serum 25(OH)D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda 25(OH)D düzeyinin, erken dönemde inme ciddiyetini ve 90. gündeki fonksiyonel durumu ile mortaliteyi öngörmeye bağımsız prognostik bir belirteç olduğu söylenmektedir. Düşük vitD düzeyleri beyinde kognitif ve fonksiyonel bozukluğa neden olabilir, ayrıca aterosklerotik plaklarda makrofaj ve lenfosit aktivitesini etkileyerek arteriyel duvarda kronik inflamasyonu hızlandırabilir denmektedir. Tu ve ark.'nın elde ettiği sonuçlar Daubail ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu saptanmıştır (32).

Etiyolojik olarak inme, güçlü genetik unsurları olan kompleks ve heterojen bir hastalıktır. Bu hastalığın genetik incelemesi, pek çok araştırmanın hedefi olmuştur. Bu amaçla incelenen potansiyel aday genler: apolipoprotein E (APOE), metillenetetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), faktör V leiden, sitokrom P450 4F2, beta-fibrinojen ve fosfodiesteraz 4D dır. Bu genlerin seçilmesi, koagülasyon, lipid metabolizması, RAA sistemi, endotelial disfonksiyon, inflamasyon ve homosistein metabolizmasındaki bozukluklar gibi inme patofizyolojisiyle ilişkili olan metabolik yollara bağlı olmalarından kaynaklanmaktadır. Ancak, inme riskine katkıda bulunabilecek birkaç tane daha fonksiyonel aday gen bulunmaktadır ve bunlardan biri de VDR'dir. VDR'nin inme patogeneziindeki rolü henüz keşfedilmemiştir. VDR bir fosfoproteindir ve vitD'nin tüm biyolojik aktivitelerinden sorumlu nükleer bir reseptördür. Ligand yoluyla aktivasyonundan sonra, bu nükleer reseptör, hedef genlerin regülatör alanlarına lokalize olur ve vitD cevabı veren elementlerini bağlar ve transkripsiyonel çıktıları modüle eder. VDR aktivasyonunun, ateroskleroza yavaşlattığı, endotelial fonksiyonu arttırdığı, RAA sistemini baskıladığı ve geniş çapta vazoprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, VDR ekspresyonu oldukça yaygın olarak raporlanmıştır. En çok ince bağırsakta olmak üzere, kolon, böbrek, kemik, vasküler sistem, deri, endokrin organlar, immün sistem, beyin ve kas dokusu gibi vücudun pek çok yerinde bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak vitD'nin birçok fizyopatolojik olayda olduğu gibi İİ ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu ilişkinin önemli bir parçası olan VDR ekspresyonunun İİ'deki rolü araştırılmaya aday görülmüştür (33).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Yeri

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda İİ tanısı konmuş hastalarda prospektif olarak yapılmıştır. Yerel Etik Kurul onayı (Karar No 2016/336) alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Çalışmaya, Aralık 2016–Şubat 2017 tarihleri arasında Acil servise başvuran ve radyolojik görüntüleme sonucuna göre SVH ön tanısı alan hastalar değerlendirmeye alınmış ve İİ kesin tanısı alan hastalar kaydedilmiştir. Hasta ve kontrol grubu için oluşturulan standart form (Ek 1), araştırma için görevlendirilen acil tıp asistanı tarafından doldurularak hastanın tıbbi bakımından bağımsız olacak şekilde tüm bilgileri toplanmıştır. Bu formda hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişi, elektrokardiyografi (EKG) bulguları, glaskow koma skoru (GKS) National Institutes Of Health Stroke Scale(NIHSS), laboratuvar sonuçları ve beyin tutulum bölgesi gibi veriler yer almıştır. Tüm hasta grubu ve kontrol grubuna bilgilendirilmiş olur formu (BGOF) okutulup, kişilerin onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.1. Örneklem seçme kriterleri

Bu çalışma için çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 18-90 yaş aralığında 51 kişi çalışma grubu, sağlıklı 39 kişi kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışma grubu için araştırmaya alınmama kriterleri olarak: 18 yaş altı olmak, hemorajik inme, nöral

enfeksiyona sekonder inme, şuur değişikliği olan hastalar, malignensi veya diğer terminal hastalık tanısı alan hastalar olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerden seçilmiştir. Araştırmaya dâhil edilen hastaların klinik ve demografik verileri standart prosedürler dahilinde kayıt altına alınmıştır. Demografik ve klinik veriler şunları içermiştir: yaş, cinsiyet, özgeçmiş (DM, HT, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı öyküsü), ateş, nabız, Tansiyon arteriyel, EKG bulguları belirlendi. Çalışmaya katılan hastaların görüntüleme BT veya MR bulguları ve tutulum bölgesi kaydedildi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundan alınan kan numunelerinde beyaz küre, PLT, Ca, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, MCV, MCH, MCHC, PCT, PDW, AST, ALT, BUN, kreatinin, total bilirubin düzeyleri, VDR gen ekspresyonu, VDBP ve VitD düzeylerine bakıldı. Ayrıca hasta grubunda HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri de çalışılmıştır.

3.3. Veri Toplama Araçları

Hasta ve kontrol grubunun kan numuneleri, VitD düzeyleri için jelli tüpe 3cc tam kan numunesi alınarak, santrifüj cihazında 10 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj edilip serum kısmı ayrıldıktan sonra serum kısmından 500 mikrolitresi epandüf tüplerine aktararak -80 °C de saklama koşullarında muhafaza edilmiştir. Ayrıca VDBP için de jelli tüpe 3 cc kan numunesi alınıp uygun kit kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle çalışılmıştır. Toplanan örnekler -80 C derecede ve karanlık ortamda ölçüm gününe kadar saklanmıştır.

3.3.1. Total VitD ölçüm prensibi

25(OH) D Total testi ölçümleri, serum total 25(OH) D seviyelerinin kantitatif tayinine yönelik paramanyetik partikül, kemilüminesans immunoanaliz yöntemi ile Beckhman Coulter Access 2 Immunoassay analizöründe (California, USA) aynı lot numaralı orijinal kit, kontrol ve kalibratörleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Metodun çalışmalar arasında ve çalışma dahilindeki CV'si $\leq$ %10 olarak verilmektedir.

3.3.2. Genetik çalışma

Çalışmanın Laboratuvar Aşaması:

Erciyes Üniversitesi Kök Hücre ve Genom merkezine getirilen kanlar için kullanılan malzemeler ve genetik çalışma basamakları ayrıntılı şekilde aşağıda sıralı olarak açıklanmıştır.

1. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar:

2. Demirbaş Malzemeler:

1. Mikropipet (Gilson)

2. Hettich Mikrosantrifüj

3. Vorteks Cihazı (Heidolph)

4. BioSpec Nano (Shimadzu)

5. Buzdolabı (+4 °C ve -20°C)

6. Thermal Cycler PCR (Polymerase Chain Reaction) Cihazı (SensoQuest, Qiagen)

7. Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazı

3. Sarf Malzemeleri:

1. 1,5 ml ependorf tüpleri

2. 0,5 ml pcr tüpleri

3. Pipet Uçları (filtreli 10-100-1000'lik)

VDR GEN EKSPRESYONUNUN ÇALIŞILMASI

1. KANDAN RNA İZOLASYONU

1. 500 µl kana 500µl TriZOL eklenip vortekslenir ve buza alınır.

2. 200 µl kloroform eklenip vorteklenir ve tekrar buza alınır.

3. 12000 rpm'de 30dk santrifüj edilir. Aköz faz yeni tüpe alınır.

4. 1:1 oranında izopropanol eklenir alt-üst edilip yaklaşık 3 saat -20'de bekletilir.
(bu süre over night olabilir)

5. 14000 rpm 30dk +4 ya da oda ısısında santrifüj edilir.

6. Supernatant atılır pellet çok az ya da görünmüyor olabilir.

7. %70'lik ethanol tüpe full doldurulur. (yıkama başladı)

8. 14000 rpm 5 dk santrifüj edilir.
9. Supernatant atılır. 500 µl dH₂O eklenip vortekslenir ve 25 µl 5M NaCl eklenir.
10. 1ml absolute ethanol eklenip alt-üst edilir. -20 ‘de overnight bekletilir.
11. 14000 rpm 30 dk santrifüj edilir. Supernatant dökülüp tüpün ağzı ters çevrilerek kurutulur.
12. %70’lik ethanol tüpe full doldurulur. 14000 rpm 5dk santrifüj edilir. Supernatant atılır ethanol uzaklaşsın diye beklenir (damla olsa bile tüpte mineral kirliliği vermez).
13. 50 µl nükleaz free water ile resüspanse edilir vortex yapıp buza alınır. Eğer resüspanse olmazsa 56 °C ‘de 3 dk bekletilebilir.
14. 1/10 seyreltip nanodropta ölçüm yapılır.

2. cDNA SENTEZİ

Çalışmaya başlamadan önce hastalara ve kontrollere ait bütün RNA örnekleri numaralandırıldı. PCR tüpleri üzerine bu numaralar yazıldı. cDNA sentezi için ROCHE marka Transcriptor High Fidelity cDNA sentez Kit (05091284001) kullanıldı.

(NOT: cDNA sentezi yapabilmek için RNA konsantrasyonları 10ng–100ng arasında olmalıdır.)

cDNA sentezi ROCHE marka Transcriptor High Fidelity cDNA Kit protokolüne göre yapıldı.

1. Reaksiyon Miksinin hazırlanması

Random Primer	1 µl
Oligo Primer	1 µl
dH ₂ O	4,4 µl
RNA	5 µl

Hazırlanan miks çok kısa süre vortekslendikten sonra, tekrar çok kısa süre santrifüj edildi. Ardından her bir PCR tüpüne 6,4 µl miks mikropipet aracılığı ile dağıtıldı. Daha sonra her bir tüpün üzerine 5’er µl RNA örneği eklendi ve hazırlanan tüpler PCR cihazına konuldu.

PCR Programı;

65 °C	10 dakika
-------	-----------

2. Miks Hazırlanışı;

Reaction Buffer	4 µl
Protector RNase İnhibitör	0,5 µl
Deoxynucleotide Mix	2 µl
DTT	1 µl
Reverse Transcriptase	1,1 µl
Toplam Miks	8,6 µl

PCR sonunda çıkan ürünler üzerine hazırlanan 2. miks daha önceki tüpler üzerine 8,6 µl dağıtıldı. Bu işlemin ardından tekrar PCR cihazına konuldu.

PCR Programının devamı;

29 °C	10 dakika
48°C	60 dakika
85°C	5 dakika
4°C	∞

PCR işlemi sonunda her bir örnek için 20µl cDNA ürünü oluşmuştur.

3. PREAMPLİFİKASYON AŞAMASI

PreAmplifikasyon için Roche marka cDNA Pre-AMP Master Kit (06720455001) kullanıldı. Elde ettiğimiz cDNA'lar 1:5 oranında RNase Free Water ile sulandırıldı. Ekspresyon için çalışılacak olan her bir gen yeni bir ependorf tüpte %10 seyretildi. Sonrasında seyreltilen herbir genden 1,4 µl alındı ve ependorf tüpe primer miks hazırlandı.

		Primer mix
Primerler	%10 Actin	1,4 µl
	%10 VDR	1,4 µl
Pre-AMP Master Mix	5 µl	
dH ₂ O	5,2 µl	
cDNA	5 µl	

Miks hazırlandıktan sonra vortekslendi ve kısa santrifüj yapıldı. Ardından her bir PCR tüpüne 20 µl miks dağıtıldı. Daha sonra üzerlerine 5 µl cDNA eklendi ve aşağıda programı belirtilen PCR aşaması gerçekleştirildi.

PCR Programı;

95 °C	1 dakika	
95 °C	15 saniye	
60 °C	4 dakika	13 döngü
4 °C	∞	

PCR sonunda 25µl PreAMP cDNA ürünü elde edildi.

4. REAL-TIME PCR

Real Time PCR’da belirlenen genlerin mRNA ekspresyonlarını belirleyebilmek için Roche marka LightCycler® 480 Probes Master Kit (04707494001) kullanıldı. Daha önceden elde ettiğimiz PreAMP cDNA ürünleri 1/40 oranında sulandırıldı.

	Her bir örnek için
Probes Master	10µl
Primer Prob	1µl
dH2O	4µl
PreAMP cDNA örneği(1/40)	5µl
Toplam Hacim	20µl

PreAMP cDNA ürün hariç diğer malzemeler (hasta sayısı X tablodaki miktarlar) 1,5ml’ lik ependorf tüpe konuldu ve reaksiyon miksi hazırlandı. Hazırlanmış olan miks 96’ lık plate içine 15’er µl dağıtıldı. Daha sonra üzerlerine hastalara ait PreAMP ürünlerden 5 µl eklendi. Ardından plate üzeri şeffaf kapatıcı (seal) ile kapatılıp spin yapıldı. Daha sonra Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazına yerleştirildi.

House-keeping gen olarak β-Actin (*ACTB*) kullanıldı. Bütün örnekler manipulasyondan dolayı doğabilecek hataları önleyebilmek için çift çalışıldı.

Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR Programı;

Pre-İnkübasyon	95 °C	10 dakika	
----------------	-------	-----------	--

Amplifikasyon	95 °C	10 saniye	45 Döngü
	60 °C	30 saniye	
	72 °C	1 saniye	
Soğutma	40 °C	30 saniye	

ANALİZ

Elde edilen CT değerleri Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazında normalize edildi.



Şekil 3.1. *VDR* geninin Roche LightCycler® 480 II cihazındaki Real Time PCR görüntüsü

3.4. Araştırma Verilerinin Analizi

Verilerin değerlendirilmesinde yorumlayıcı (bağımsız örneklem t-test, Mann-Whitney U, ki-kare test) ve tanımlayıcı (Yüzde, frekans, standart sapma, vb.) istatistikler kullanılmıştır. Çalışma kontrol grubu hastalarından elde edilen ortalamaların karşılaştırılmasında t-testi ve parametrik olmayan Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Mann-Whitney U testi uygulanan analizlerde, verilerin normal dağım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılmış ve elde edilen verilerin normal dağılım göstermediği tesbit edilmiştir. Ayrıca kategorik değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistik paket programlarında değerlendirilmiş ve istatistiksel farklar ve korelasyonlarda analizlerin anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.5. Araştırma Etiği

Araştırmanın yürütölmesi için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Bilimsel etik kurulundan yazılı izin alınmıştır (EK-2). Çalışmaya katılan hastalardan araştırma konusu ve yapılacak çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilmiş ve bilgilendirme sonucu araştırmaya katılmak istemeyenler çalışmadan çıkarılmıştır. Araştırmaya katılanlardan yazılı onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları 61 ve standart sapması 16.7 olan kontrol grubu ile, ortalamaları 65 ve standart sapması 14 olan çalışma grubu olmak üzere, 19 ile 86 yaş aralığında toplam 90 kişi dahil edilmiştir. Kontrol grubunda kadın ve erkek hastaların sayısı ve yüzdesi sırasıyla, 15 (%38) ve 24'tür (%62). Çalışma grubunda kadın hastaların sayısı 19 (%38), erkek hastaların sayısı 32' dir (%63). Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1' de detaylarıyla yer almaktadır.

Tablo 41 Hastaların cinsiyet, Yas ve EKG durumlarının sayısal ve yüzde dağılımları.

	Kontrol Grubu		Çalışma Grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Cinsiyet				
Kadın	15	%39	19	%37
Erkek	24	%62	32	%63
Yas	Ortalama	SS	Ortalama	SS
	61.12	16.71	65,23	14.27
EKG	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
AF	0	%0	10	%20
NSR	39	%100	41	%80

4.1. Kontrol ve çalışma grubunda cinsiyet ve yaş analizi

Kontrol ve çalışma grubu arasında cinsiyet açısından bir farklılık olup olmadığını tespit etmek için ki-kare testi yapılmıştır ve analiz sonucunda cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2 = 0.14$, $p=0.907$). Benzer şekilde, gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek üzere t-testi

yapılmış ve grupların anlamlı biçimde farklılaşmadığı görülmüştür ($t(88)=1.25$, $p=0.213$).

4.2. Kontrol ve çalışma grubunda hastaların laboratuvar verilerinin analizi

WBC, vitD, VDBP ve VDR gibi bazı değişkenlerinin çalışma grubunda ortalama-standart sapma değerleri sırasıyla $9,8\pm3,1$ mg/dl, $13.5\pm6.8/\text{mm}^3$, $316,9\pm233,7$ mg/dl ve , $70\pm,74$ olarak bulunmuştur. WBC, vitD, VDBP ve VDR oranı için en düşük ve en yüksek değerler sırasıyla 3.9-16.4 mg/dl, 1,3-30,7/ mm^3 , 100,4-1167.1 mg/dl ve 0-2.6 olarak elde edilmiştir. Hastaların tam kan ve bazı serum parametreleri bulguları, kontrol ve çalışma gruplarında ortalama, standart sapma ve minimum, maksimum değerleriyle Tablo 2'de detaylıca sunulmuştur.

Tablo 42 Tam Kan ve bazı serum parametreleri

Değişkenler	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS	Minimum-Maksimum
WBC	Çalışma	9.84 $\pm$ 3.14	3.90-16.40
	Kontrol	10.26 $\pm$ 5.32	3.50-27.70
Hemoglobin	Çalışma	14.54 $\pm$ 1.44	10.00-16.80
	Kontrol	13.79 $\pm$ 2.30	7.30-17.60
MCV	Çalışma	90.25 $\pm$ 6.37	68.00-105.90
	Kontrol	87.44 $\pm$ 5.70	70-96.60
MCH	Çalışma	29.40 $\pm$ 2.46	20.50-32.60
	Kontrol	28.80 $\pm$ 2.80	20-34
MCHC	Çalışma	33.07 $\pm$ 3.69	27.10-55
	Kontrol	32.86 $\pm$ 1.74	28.90-36.50
PLT	Çalışma	247.86 $\pm$ 70.09	91.00-512.00
	Kontrol	264.77 $\pm$ 93.50	87.00-617.00
PCT	Çalışma	2100 $\pm$ 06713	00-44
	Kontrol	2300 $\pm$ 08773	00-47
PDW	Çalışma	53.07 $\pm$ 12.23	00-75.20
	Kontrol	33.21 $\pm$ 21.85	00-61.90
Ca	Çalışma	9.26 $\pm$ 48652	8.40-10.50
	Kontrol	8.97 $\pm$ 1.61	20-10.14
AST	Çalışma	26.33 $\pm$ 12.17	9.00-82.00
	Kontrol	26.22 $\pm$ 13.69	10.00-80.00
ALT	Çalışma	21.95 $\pm$ 16.66	6.00-100.00

Değişkenler	Gruplar	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum
	Kontrol	26.00±35.44	6.00-227.00
BUN	Çalışma	20.17±8.31	50.00-40.70
	Kontrol	17.60±8.37	.60-40.00
Kreatinin	Çalışma	.97±.262	.55-1.80
	Kontrol	.91±.31	.50-1.90
Total Bilirubin	Çalışma	.54±.45	.11-3.10
	Kontrol	.55±.34	.15-1.66
HDL	Çalışma	30.24±19.34	0-67
	Kontrol		
LDL	Çalışma	87.97±56.36	0-168
	Kontrol		
Trigliserid	Çalışma	119.40±90.31	0-349
	Kontrol		
VitD	Çalışma	13.53±6.88	1.32-30.71
	Kontrol	14.59±9.49	2.70-46.39
VDBP	Çalışma	316.92±233.72	100.41-1167.10
	Kontrol	404.06±520.27	103.11-2425.74
VDR	Çalışma	.70±.74	0-2.68
	Kontrol	.99±1.21	0-5.71

4.3. VitD, VDBP, VDR ve EKG durumuna göre grupların değerlendirilmesi

Tablo 3’de görüldüğü gibi, çalışma ve kontrol gruplarının vitD, VDBP ve VDR dağılımları grup sayıları, ortalama, standart sapma ve yüzdeleriyle birlikte verilmiştir. VitD, VDBP ve VDR değerlerinin çalışma ve kontrol gruplarında farklılaşıp farklılaşmadığını test etmek için bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır. Bu test uygulanmadan önce bütün analizlerde testin yapılabilmesi için gerekli bütün varsayımlar test edilmiştir. Bunlar sırasıyla, analizde yer alan bağımsız değişken kategorik ve bağımlı değişken sürekli. Bağımlı değişkenler her iki grupta da normal

dağılım göstermektedir (Kolmogorov-Smirnov, $p>0.05$). Ve son olarak her bir bağımlı değişken için gruplar arası varyans eşittir (Levene's Test, $p>0.05$). Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılığını test etmek için hata payı üst sınırı 0,05 kabul edilmiştir. Tablo 3 de yer alan sonuçlara göre çalışma grubu vitD değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında ortalama açısından bir fark görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde, VDBP ve VDR değerlerinin ortalamaları çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen her iki değişken içinde fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hasta ve Kontrol grubu arasında EKG değerlerinde AF (Atriyal fibrilasyon) sıklığını karşılaştırmak için bağımsız ki-kare testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda, 0.01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2 (1)=8.18$, $p=0.004$). Buna göre, çalışma grubunda, AF olan hastaların oranı, kontrol grubundaki hastaların oranından anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 43 Çalışma ve kontrol gruplarında vitD, VDBP, VDR ve EKG parametrelerinin karşılaştırılması

	Çalışma (n=51) -%	Kontrol (n=39) -%	p
VitD (ng/ml)*	13.5 ± 6.9	14.6 ± 9.5	0.96
VDBP (mg/L)*	306.8 ± 226.2	389.6 ± 502.6	0.97
VDR*	0.93 ± 1.20	0.95 ± 1.17	0.68
EKG**			
AF (n,%)	10 (%20)	0 (%0)	
NSF	41 (%80)	39 (%100)	0.004***

*bağımsız örneklem t-test

** ki-kare testi

*** ($p<0.01$)

Diğer taraftan, hasta grubunda vitD ile VDBP, VDR, NIHSS değerleri arasındaki ilişki durumunu tespit için Pearson korelasyon testine ve dağılım saçılım grafiğine bakılmıştır. Testler sonucunda, vitD değerleri ile VDBP ve VDR arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, 0.05 anlamlılık düzeyinde vitD ile NIHSS değerleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur ($r=-0.32$, $n=51$, $p=0.034$).

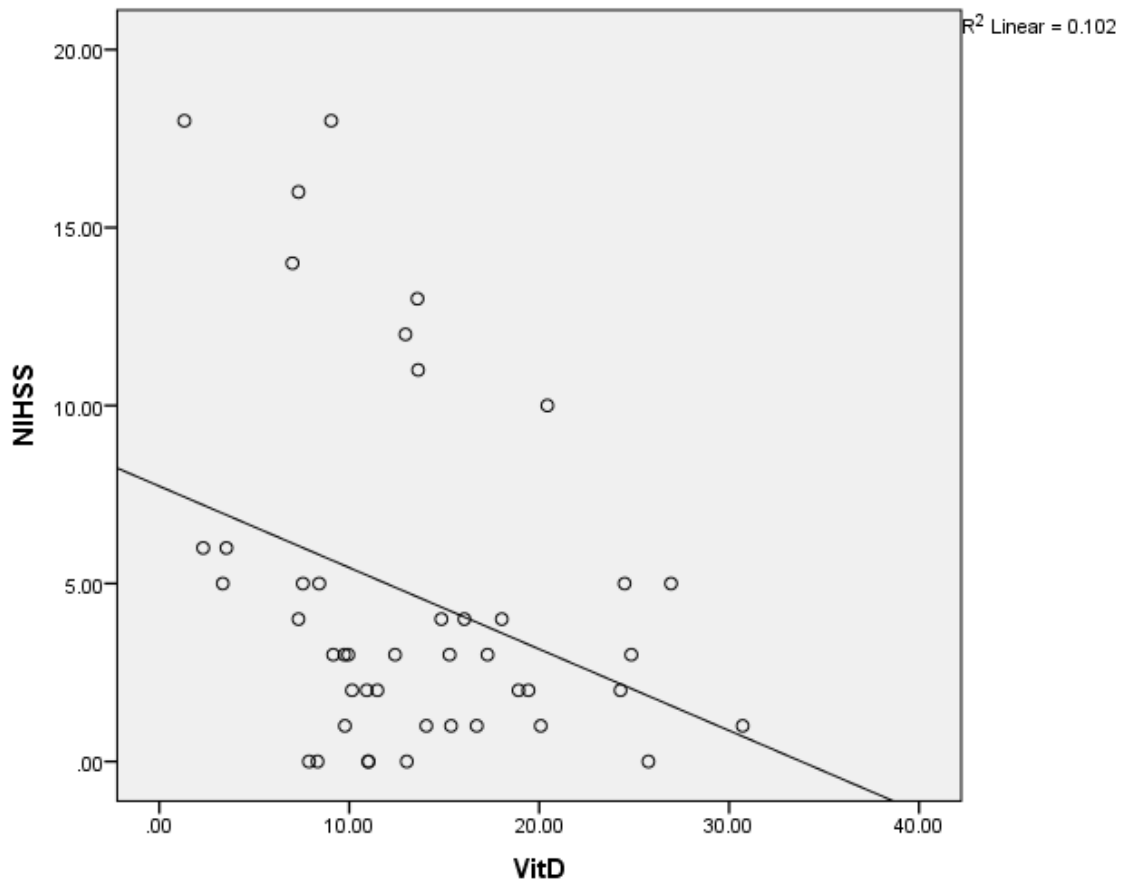
Tablo 44. Hasta grubunda vitD, VDPB, VDR, NIHSS değerleri için ortalama, standart sapma ve korelasyonlar

	Correlation Coefficient (r)			
Parametreler	1	2	3	SS

1 VitD	-			13.5	6.9
2 VDBP	0.091	-		306.8	226.2
3 VDR	0.11	-0.03	-	.94	1.30
4 NIHSS	-0.32*	-0.06	0.01	4.56	4.82

* p<0.05

Vitamin D ile NIHSS arasındaki ilişki dağılım saçılım grafiğinde görülmektedir, bu grafiğe göre iki değişken arasındaki ilişki negatif ve orta düzeydedir. Vitamin D değerleri yükseldikçe, NIHSS değerlerinin düştüğü gözlenmektedir (Şekil 1).



Şekil 42. Vitamin D ile NIHSS değerlerinin dağılım saçılım grafiği

4.4. Laboratuvar verilerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirilmesi

Çeşitli kan değerlerinin (WBC, Hemoglobin, Notrofil, Lenfosit, Monosit, Eozinofil, MCV, MCH, MCHC, PLT, PCT, PDW, Ca, AST, ALT, BUN, Kreatinin, Total Bilirubin) çalışma ve kontrol grubunda anlamlı bir fark oluşturup oluşturmadığını kontrol etmek için değişkenler tek tek bağımsız değişkenler t-testi ile

değerlendirilmiştir. Analizlerden önce yine testi yapabilmek için gerekli bütün varsayımlar kontrol edilmiştir. Değerler toplam puan ortalaması açısından, sadece Monosit ve PDW için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$). Ancak, PDW için gerekli varsayımlardan ikisi olan Kolmogorov-Smirnov test ve Levenets'test ihlal edildiğinden, non-parametrik karşılığı olan Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda da çalışma ve kontrol grubu arasında 0.001 anlamlılık düzeyinin altında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Buna göre çalışma grubunda PDW değerlerinin ortalama puanı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, 53.43, 33.80).

Tablo 45. Çalışma ve kontrol gruplarında monosit ve PDW parametrelerinin karşılaştırılması

	Çalışma (n = 51) -%	Kontrol (n = 39) -%	Toplam	p
Monosit	0.47 ± 0.21	0.66 ± 0.37	90	0.005*
PDW	53.43 ± 11.68	33.80 ± 21.93	90	0.000**

*bağımsız örneklem t-testi

** Mann Whitney-U testi

4.5. Çalışma grubunda vitD ile bazı kan değerlerinin (AST, ALT, BUN, Kreatinin, Ca) karşılaştırılması

VitD ile Ca, AST, ALT, BUN ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılması için Bivariate Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Değişkenler arasında vitD ile Ca arasındaki ilişki 0.001 düzeyinin altında pozitif-anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve bu ilişki düzeyi ortanın biraz üzeri olarak tespit edilmiştir (Pearson'r = 0.540, $p=0.000$). Buna göre, hasta grubunda vitD değerleri arttıkça, ca değerleri de artmaktadır. Diğer değişkenler ile vitd arasında ilişki bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 46 Hasta grubunda vitD, Ca, AST, ALT, BUN ve kreatinin değerleri için ortalama, standart sapma ve korelasyonlar

Parametreler	1	2	3	4	5
1 VitD	-				
2 Ca	0.54**	-			
3 AST	-0.23	0.07	-		
4 ALT	-0.08	0.07	0.77**	-	

5 BUN	0.13	0.09	0.37**	0.32*	-
6 Kreatinin	0.05	0.05	0.04	0.16	0.40**

** p<0.01

* p<0.05

4.6. Hasta grubunda vitD ile bazı kan değerleri (WBC, Notrofil, Lenfosit, Monosit, Eozinofil) arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

WBC, Notrofil, Lenfosit, Monosit ve Eozinofil ile vitD arasında ilişki düzeyini ortaya çıkarmak için yine Bivariate Pearson korelasyon testi uygulanmış ve analiz sonucunda, vitD ile sözü geçen hiçbir değişken arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 7).

Tablo 47 Hasta grubunda vitD ile WBC, Notrofil, Lenfosit, Monosit ve Eozinofil arasında korelasyonlar

Parametreler	Correlation Coefficient (r)				
	1	2	3	4	5
1 VitD	-				
2 WBC	0.07	-			
3 Notrofil	-0.06	0.87**	-		
4 Lenfosit	0.12	0.15	-0.20	-	
5 Monosit	-0.18	0.56**	0.52**	0.05	-
6 Eozinofil	-0.4	0.08	-0.13	0.47**	0.16

** p <0.01

5. TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen olgular demografik yönden incelendiğinde % 63'ünün erkek, % 37'sinin kadın ve yaş ortalamasının 65 ± 14 olduğu görülmüştür. Demografik verilerden yaş ortalaması açısından Amerika'da Laskowitz ve arkadaşlarının (35) (60 ± 16.7 yaş), ülkemizde ise Korkmaz ve ark. (36) (69.8 ± 9.35 yaş) ile Kumral ve ark. (37) (62.3 ± 12 yaş) bulgularına benzerlik göstermektedir. Bir diğer demografik veri olan cinsiyet yönünden incelendiğinde kadın-erkek oranları da uyumlu bulunmuştur. Korkmaz ve ark.'nın (36) çalışmasında erkek oranı %53, kadın oranı %47 iken, Kumral ve ark.'nın (37) çalışmasında kadın-erkek oranı %55.6'ya %44,4'dür. Laskowitz ve ark.'nın (35) çalışmasında ise bu oranlar erkekler için %53, kadınlar için %47'dir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, ülkemizde yapılan birçok çalışmada da SVH'ların erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bulunmuştur (38).

Hasta ve kontrol grubunda İİ ile vitD düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber, literatüre bakıldığında Kilkinen ve ark. vitD ile hemorajik ve İİ arasındaki ilişkiyi ayrı ayrı incelemiş ve 25(OH)D düzeyi ile İİ gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Ancak hemorajik inme ile bu ilişkinin söz konusu olmadığı sonucuna varmışlardır (24). Ayrıca, Jacobsen ve ark. 25(OH)D düzeyinin dereceli olarak İİ riskinin artmasıyla ilişkili bulunurken, 25(OH)D düzeyi ve hemorajik inme arasında buna benzer bir ilişki gösterilemediğini belirtmişlerdir. Bu farklılık İİ geleneksel risk faktörleri ve azalmış 25(OH)D konsantrasyonu arasındaki ilişkiyle açıklanmıştır (25). Dört yüz altmış dört kadın hastada yapılan bir başka çalışmada ise düşük 25(OH)D düzeyi ile İİ ilişkili saptanmakla birlikte, en güçlü ilişkinin laküner infarkt ile olduğu bildirilmiştir (28). Gupta ve ark. 73 hasta üzerinden yaptıkları

çalışmalarında düşük vitD durumu ile İİ ya da ilgili risk faktörleri açısından bir birliktelik saptayamamışlardır (39). Literatürden anlaşılacağı üzere 25(OH)D'nin inme riskini öngördüğüne dair pek çok kanıt olmasına karşın aksini gösteren çalışmalarda vardır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda vitD düzeyleri düşük bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde vitD eksikliğinin gelişmesini önleyebilmek için 51 yaş altı erişkinlerde 200 İU/gün, 51-70 yaş arası 400 İU/gün, 70 yaş üzerinde 600 İU/gün alım önerilmektedir. Ayrıca vitD eksikliğinin nedenleri arasında güneş ile yetersiz temas vardır (23). Çalışma ve kontrol grubumuzda profilaktik vitD alımı yaygın olmadığından ve gerek giyim tarzı gerekse yaşlı populasyon olması nedeniyle güneşe maruziyetleri az olduğundan vitD düzeyleri her iki grub için düşük bulunmuş olabilir, bu nedenle İİ ile vitD arasında literatürün aksine anlamlı bir ilişki çıkmamış olabilir diye yorumlamaktayız. Ayrıca, uzamış immobilizasyon, vitD seviyelerinin düşmesine katkıda bulunan bir faktördür. Hasta ve kontrol grubu yaşlı ve genelde immobil kişilerden oluştuğu için her iki grupta da vitD seviyelerinin düşük olmasına neden olmuş olabilir. Prospektif popülasyona dayalı çalışmalar düşük vitD seviyelerini, ilerideki inmeler açısından belirleyici bir faktör olarak gösterse de, bizim çalışmamız kesitsel, hastanede yapılan bir çalışma olduğundan bu birlikteliği gösterememiş olabilir, ayrıca vitD düzeyi normal olan toplumlarda yapılmış olsaydı İİ ile vitD arasında anlamlı bir ilişki çıkabilirdi. İlerde de anlatılacağı üzere NIHHS ile vitD arasında negatif korelasyon bulduk. Buda İİ ile vitD'nin dolaylı bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Aslında vitD'nin diğer sistemik etkileri ve yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; VitD inmenin nedeni olmaktan ziyade daha büyük bir komorbiditenin belirteci olarak kullanılabilir.

Dolaşımda 25(OH)D'nin yaklaşık %90'ı VDBP'ye, %10'u albumine bağlı iken, %1'den azı da serbest dolaşmaktadır ve VDBP, vitD için rezerv görevi görmektedir (16). Çalışmamızda bu bilgiden yola çıkarak VDBP düzeyi ile İİ arasında ilişki olabileceğini düşündük. Ancak VDBP düzeyi ile İİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu konu ile ilgili literatür incelendiğinde Schneider ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma (40) mevcut olup, bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde VDBP ile İİ arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. Vitamin D bağlayıcı protein sağlıklı bireylerin serumlarında 300-600 mg/L konsantrasyonunda bulunur (16). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda VDBP düzeyi ortalaması sırasıyla

300 ve 400 mg/L olarak saptanmıştır. Bu durumda hasta ve kontrol gruplarında VDBP düzeyinin düşük olmadığı görülmektedir. Ancak her iki grupta vitD düzeyinin düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bikle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VDBP düzeylerinin serum vitD düzeyini etkilediğini göstermişlerdir (17). Ancak bizim çalışmamızda VDBP ile vitD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Vitamin D bağlayıcı proteindeki gen polimorfizmlerinin vitD'ye bağlanma afinitelerini etkilediğini gösteren çalışmalar vardır. Bazı polimorfizmler yüksek afiniteye, bazıları ise düşük afiniteye sahiptir. Düşük serum 25(OH)D seviyesine sahip bir kişinin VDBP seviyesinin düşük olması ya da vitD'ye daha düşük afiniteli bir genotipe sahip olması sebebiyle serbest vitD düzeyleri normal sınırlarda olabilir (19). Benzer şekilde normal serum 25(OH)D seviyesi olan bir bireyin vitD'ye yüksek afiniteye sahip bir genotipi mevcut ise serumda ölçülen vitD düzeyi düşük olarak saptanabilir. VDBP ve vitD arasındaki ilişkinin bizim çalışmamız ile Bikle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla farklı çıkmasının nedeni bu şekilde açıklanabilir. Ayrıca, Navarrete-Dechent ve ark. (41) VDBP ve serbest vitD konsantrasyonları düzeylerini melanomlu hastalarda incelemişler. Sonuçta VDBP ile melanom ilişkili bulunmuş ancak vitD ile anlamlı bir ilişki saptamamışlar. Layne ve ark (42) vitD ve VDBP düzeylerini prostat kanserli hastalarda incelemişler ve VDBP'nin siyah erkeklerde 25(OH)D durumundan bağımsız olarak azalmış prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini göstermişler. Burdan yola çıkarak VDBP ile vitD'nin etki mekanizmasının birbirinden bağımsız olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda serum vitD değerleri VDBP'den bağımsız bir şekilde düşük bulundu. Ancak vitD ve VDBP arasında nasıl bir ilişkinin olduğunu, bu ilişkinin İİ ile alakalı olup olmadığını kanıtlamak adına ve daha net bir bilgiye sahip olabilmemiz için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Vitamin D reseptör'ü steroid/tiroid nükleer reseptör ailesine mensup intraselüler bir reseptördür. Çekirdekte bulunan VDR, vitD'nin genomik etkilerine, sitoplazma zarında bulunan VDR ise genomik olmayan etkilerine yol açar (20). Bu araştırma yapılırken, VDR'nin bugüne kadar birçok hastalıkla ilişkisi incelenmiş iken, İİ ve VDR ilişkisini inceleyen tek bir çalışmaya rastlanmamıştır. Praphakar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada VDR gen varyantları ile İİ genetik ilişkisi incelenmiştir. VDR geninin Fok I, Apa I, Tag I ve Bsm I olarak adlandırılan dört tek nükleotid polimorfizmi

genotiplenmiş. Apa I, ve Tag I polimorfizmlerinin İİ ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, ff genotip Fok I'in FF genotipine kıyasla 2,97 kat daha fazla İİ riski oluşturduğu bulunmuştur (43). Ayrıca Çukurova Üniversitesi / Tıp Fakültesinde Dr. Özay AKYILDIZ yapmış olduğu tez çalışmasında vitD ve VDR düzeylerinin bruselloz gelişimi ve hastalığın seyri üzerine etkisini değerlendirmişler ve brusellozlu hastalarda, kontrol grubuna göre vitD ve VDR düşük bulunmuştur. Çalışmamızda İİ ile VDR gen ekspresyonu ilişkisini inceledik. Gen ekspresyonu DNA dizisi olan genlerin, fonksiyonel protein yapılarına dönüşmesidir. Yukarda belirtildiği üzere VDR'nin genetik polimorfizmi çalışılmış olup İİ ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak literatüre bakıldığında İİ ile VDR gen ekspresyonu ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Konuyla alakalı yapılan ilk ve tek çalışma olması nedeniye önemlidir. Bu çalışmanın VDR gen ekspresyonunun inme ciddiyeti ve prognozu u üzerindeki olası rolü nu inceleyen diğer çalışmalara öncülük edebileceğinin düşünüyoruz. Çalışma sonucunda VDR gen ekspresyonu ile İİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı, ayrıca vitD ile VDR arasında da olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu araştırmaya göre VDR ile İİ arasında ilişki bulunmamaktadır.

Çalışmamızda baktığımız bir diğer parametre de atrial fibrilasyon (AF) ve İİ ilişkisiydi. İnme ile ilgili bağımsız risk faktörleri değerlendirildiğinde AF'li hastalarda inme riskinin 5 kat fazla olduğunu görmekteyiz (44). Yapılan çalışmalarda yaklaşık 6 inme hastasının birinin AF'li olduğu saptanmıştır. AF hastalarında anormal kan akımı ve birikimi ile kan özellikle sol atriyumda pıhtılaşma eğilimi göstermektedir (45). İİ bu oluşan pıhtıların beyne ulaşması sonucu olmaktadır. İİ'lerin yaklaşık % 20'sine kalpte oluşan kan pıhtıları neden olmaktadır ve AF bunlar arasında en yaygın olan nedendir (46). Bizim çalışmamızda İİ ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup daha önce yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

National Institutes Of Health Stroke Scale, İİ'li hastalarda bilinç düzeyi, bakış, görme alanı, fasial paralizi, motor, ekstremitelerde ataksi, duyu, konuşma, dizartri ve ihmal gibi komponentler değerlendirilmekte olup, öncelikli olarak nörolojik fonksiyonları inceleyen ve uzun dönem prognoz hakkında fikir veren bir skorelama sistemidir. Çalışmamızda bakılan ve anlamlı olarak saptanan bir diğer parametre de daha önce 3 araştırmada belirlenmiş olan VitD ve NIHSS arasındaki negatif ilişkidir. Bu konuda yapılan birinci araştırmada VitD ile NIHSS arasında negatif bir korelasyon bulunmuş

olup, NIHSS ile tanımlanan iskemi şiddeti arttıkça VitD düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (47). Ayrıca Tu, Wen-Jun ve arkadaşları (48) ile Daubail, b ve arkadaşlarının (49) yapmış olduğu diğer çalışmalarda da benzer olarak prognozu gösteren NIHSS ile düşük VitD düzeyi arasında negatif ilişki saptanmıştır. Yine bu veriler ışığında vitD'nin inme ciddiyeti ve prognozunu belirleyici bir faktör olduğunu bu çalışma ile biz de ileri sürmekteyiz. Diğer bir ifadeyle, acil serviste NIHSS skoru yüksek bulunan vakaların, serum vitD düzeylerinin düşük olabileceği öngörülebilecek ve yeni bir araştırmaya bu noktadan alan açılabilir.

Ayrıca İİ ile çeşitli kan parametrelerinin ilişkisi değerlendirildi ve İİ ile PDW ve monosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Diğer hemogram ve biyokimya parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Plateletlerin vasküler hemostazın korunmasında, immun yanıtta, inflamasyon ve aterosklerozda rolleri vardır (50). İİ patogeneğinde artan trombosit sayısı ve agregasyonunun rol oynadığı bilinmektedir ve daha çok hiperkolesterolemi ve HT gibi risk faktörleri ile ilişkilendirilmektedir. İİ tedavisinde bu nedenle antiplatelet tedaviler uygulanmaktadır. Trombosit parametreleri arasında ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit sayısı (PC), PCT ve PDW bulunur. MPV en sık çalışılan trombosit aktivasyon belirteçlerinden biridir, çünkü daha büyük trombositler küçük trombositlerden daha agregasyona daha yatkın ve reaktiftir (51). Önceki çalışmalar, İİ'li hastalarda MPV'nin belirgin şekilde arttığını bulmuştur (52). Ancak Chen Y ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise İİ ile MPV arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (53). PDW trombosit büyüklüğünün heterojenliğini belirlemek için kullanılır (54) ve bizim çalışmamızda PDW ile İİ arasında pozitif-anlamlı bir ilişki bulunmuşken Chen Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu ilişki bulunamamıştır. İİ tedavisinde aspirin ve klopidoğrel geniş bir yer tutmaktadır. Bu iki ilacında antiplatelet olduğu göz önünde bulundurulduğunda, plateletlerin İİ patolojisinde ne kadar önemli bir yerinin olduğu anlaşılmaktadır. Buradan yola çıkarak agregasyona daha yatkın olan büyük trombositlerin hastalığın patolojisinde önemli bir yer tuttuğu hipotezi ortaya çıkmıştır. Nitekim bunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (51, 52). Biz de çalışmamızda ortaya çıkan PDW ile İİ arasındaki pozitif ilişkinin buradan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak yine de konuyla alakalı daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Monositler kemik iliğindeki hematopoetik sistemden kaynaklanmaktadır ve dokuda makrofajlara dönüşürler. Beyinde mikroglia olarak isimlendirilirler. Özellikle doğuştan gelen immun cevapta önemli rol oynamaktadırlar (55). Monositler, son derece fagositik kapasiteye sahip olan ve uyarıları bağlı olarak spesifik yanıtlar oluşturan, tamamıyla farklılaşmış hücrelerdir (56). Pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar olmak üzere iki alt grubu vardır. İİ'nin özellikle akut döneminde (iskemik inme sonrası 3 saat) kan dolaşımındaki pro-inflamatuvar monosit sayısının arttığı gösterilmiştir (57). İİ de akut dönemde beyin dokusunda bir inflamasyon ve ölü hücreler olduğundan monositlerin artması bu bilgiler ışığında beklenen bir durumdur. Bizim çalışmamız da yukarıda bahsi geçen çalışmayı destekler nitelikte olup İİ ile monosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak; düşük 25(OH)D düzeyinin İİ için risk faktörü olduğunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur (24,25,28). Ancak biz çalışmamızda bu ilişkiyi tespit edemedik. . Bizim çalışmamızda ise vitD ile prognozun önemli bir göstergesi olarak kabul edilen NIHSS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulundu. Ayrıca İİ ile PDW ve monosit arasında anlamlı bir ilişki bulduk. VitD'nin İİ ve İİ'nin geleneksel risk faktörleriyle ilişkisi, vitD'nin mortalite ve morbiditeyi önleme konusundaki önemini giderek arttırmaktadır.

VitD eksikliğinin İİ için risk faktörü olduğu düşünülse de nöroprotektif özellikleri nedeniyle inme ciddiyeti ve prognozu üzerindeki olası rolünü inceleyen; deneysel ve klinik birçok araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen olgular demografik yönden incelendiğinde % 63'ünün erkek, % 37'sinin kadın ve yaş ortalamasının 65 ± 14 olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da ülkemizde yapılan birçok çalışma gibi SVH'ların erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubunda İİ ile vitD, VDBP ve VDR ekspresyonu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Bizim çalışmamızda İİ ile AF arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup daha önce yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda VitD ve NIHSS arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. ilişkidir.

Ayrıca İİ'nin çeşitli kan parametrelerinin ilişkisi değerlendirildi ve İİ ile PDW ve monosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

KAYNAKLAR

1. Balkan S. (2002). Serebrovasküler Hastalıklar, 38-93.
2. Nagpal, S., Na, S., & Rathnachalam, R. (2005). Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*, 26(5), 662-687.
3. Monica, W. (1988). Project Principal Investigators: The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol*, 41(2), 105-114.
4. Ünüvar, N., Mollahaliloğlu, S., & Yardım, N. (2006). Türkiye hastalık yükü çalışması 2004. TC Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. 1.Basım. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 1-56.
5. Malmgren, R., Bamford, J., Warlow, C., & Sandercock, P. (1987). Geographical and secular trends in stroke incidence. *The Lancet*, 330(8569), 1196-1200.
6. Zuber, M., & Mas, J. L. (1992). Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *Revue neurologique*, 148(4), 243-255.
7. Davis, P. H., Bendixen, B. H., Adams, H. P., Woolson, R. F., & Culebras, A. (1996). Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. *Neurology*, 46(4), 942-948.
8. Bogousslavsky, J., Van Melle, G., & Regli, F. (1988). The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 19(9), 1083-1092.
9. Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35-41.
10. Brown, R. D., Whisnant, J. P., Sicks, J. D., O'Fallon, W. M., & Wiebers, D. O. (1996). Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 27(3), 373-380.

11. Utku, U.,& Etyoloji, Ç. Y. İ. Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Serebrovasküler Hastalıklar. Sevin Balkan editör, 3, 51-9.
12. Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. The American journal of clinical nutrition, 80(6), 1678S-1688S.
13. Eisman, J. A., MacIntyre, I., Martin, T. J., & Moseley, J. M. (1979). 1, 25-dihydroxyvitamin-D receptor in breast cancer cells. The Lancet, 314(8156-8157), 1335-1336.
14. Hochberg, Z. E. (Ed.). (2003). Vitamin D and rickets (Vol. 6). Karger Medical and Scientific Publishers.
15. Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., & Mady, L. J. (2012). Vitamin D: metabolism. Rheumatic Disease Clinics of North America, 38(1), 1-11.
16. KAWAKAMI, M., BLUM, C. B., RAMAKRISHNAN, R., DELL, R. B., & GOODMAN, D. S. (1981). Turnover of the plasma binding protein for vitamin D and its metabolites in normal human subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 53(6), 1110-1116.
17. BIKLE, D. D., GEE, E., HALLORAN, B., KOWALSKI, M. A., RYZEN, E., & HADDAD, J. G. (1986). Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 63(4), 954-959.
18. Chun, R. F., Peercy, B. E., Orwoll, E. S., Nielson, C. M., Adams, J. S., & Hewison, M. (2014). Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 144, 132-137.
19. Arnaud, J.,& Constans, J. (1993). Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). Human genetics, 92(2), 183-188.
20. Yasmin, R., Williams, R. M., Xu, M., & Noy, N. (2005). Nuclear import of the retinoid X receptor, the vitamin D receptor, and their mutual heterodimer. Journal of Biological Chemistry, 280(48), 40152-40160.

21. Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, 87(4), 1080S-1086S.
22. Cantorna, M. T. (2006). Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*, 92(1), 60-64.
23. Bordelon, P., Ghetu, M. V., & Langan, R. (2009). Recognition and management of vitamin D deficiency. *American family physician*, 80(8), 841-6.
24. Kilkkinen, A., Knekt, P., Aro, A., Rissanen, H., Marniemi, J., Heliövaara, M., ... & Reunanen, A. (2009). Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *American journal of epidemiology*, 170(8), 1032-1039.
25. Pilz, S., Tomaschitz, A., Ritz, E., & Pieber, T. R. (2009). Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nature Reviews Cardiology*, 6(10), 621-630.
26. Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H. F., ... & Demay, M. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*, 29(6), 726-776.
27. Emerging Risk Factors Collaboration. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*, 375(9709), 132-140.
28. Sun, Q., Pan, A., Hu, F. B., Manson, J. E., & Rexrode, K. M. (2012). 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke. *Stroke*, 43(6), 1470-1477.
29. Arboix, A., & Martí-Vilalta, J. L. (2009). Lacunar stroke. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(2), 179-196.
30. Garcion, E., Do Thanh, X., Bled, F., Teissier, E., Dehouck, M. P., Rigault, F., ... & Darcy, F. (1996). 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 regulates γ -glutamyl transpeptidase activity in rat brain. *Neuroscience letters*, 216(3), 183-186.
31. Daubail, B., Jacquin, A., Guillard, J. C., Hervieu, M., Osseby, G. V., Rouaud, O., ... & Béjot, Y. (2013). Serum 25 hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients. *European journal of neurology*, 20(1), 57-61.

32. Tu, W. J., Zhao, S. J., Xu, D. J., & Chen, H. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke. *Clinical Science*, 126(5), 339-346.
33. Gezen-Ak, D., Dursun, E., & Yilmazer, S. (2013). Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurological Sciences*, 34(8), 1453-1458.
34. Yalbuздаğ, Ş. A., Sarıfakıoğlu, A. B., Afşar, S. İ., & Ustaömer, K. (2015). İnme ve Vitamin D. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*, 18(2).
35. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study. *Stroke* 2009; 40: 77-85.
36. Korkmaz İ, Eren SH, Kukul Güven FM, Seğmen H. Acil servise serebrovasküler olay şüphesi ile başvuran hastalarda erken tanıda multi marker indeksin klinik önemi. *Balkan Med J* 2011; 28: 33-36.
37. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2.000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 278-288.
38. Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, Akyol C, Kılıçaslan İ. İnme popülasyonunun demografik özellikleri ve geç acil servis başvurularının yeni tedavi yaklaşımları üzerine etkisi. *Turk J Emerg Med* 2006; 6: 132-138.
39. Gupta, A., Prabhakar, S., Modi, M., Bhadada, S. K., Lal, V., & Khurana, D. (2014). Vitamin D status and risk of ischemic stroke in North Indian patients. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 18(5), 721.
40. Schneider, A. L. C., Lutsey, P. L., Selvin, E., Mosley, T. H., Sharrett, A. R., Carson, K. A., ... & Michos, E. D. (2015). Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *European journal of neurology*, 22(8), 1220-1227.

41. Navarrete-Dechent, C., del Puerto, C., Molgó, M., González, S., Pérez-Mateluna, G., Uribe, P., ... & Borzutzky, A. (2017). Circulating vitamin D-binding protein and free 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with melanoma: A case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(3), 575-577.
42. Layne, T. M., Weinstein, S. J., Graubard, B. I., Ma, X., Mayne, S. T., & Albanes, D. (2017). Serum 25 hydroxyvitamin D, vitamin D binding protein, and prostate cancer risk in black men. *Cancer*.
43. Prabhakar, P., Majumdar, V., Kulkarni, G. B., & Christopher, R. (2015). Genetic variants of vitamin D receptor and susceptibility to ischemic stroke. *Biochemical and biophysical research communications*, 456(2), 631-636.
44. Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983-988.
45. Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., ... & Olsson, S. B. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 8(9), 651-745.
46. Paciaroni, M., Agnelli, G., Micheli, S., & Caso, V. (2007). Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke. *Stroke*, 38(2), 423-430.
47. Wang, Y., Ji, H., Tong, Y., & Zhang, Z. B. (2014). Prognostic value of serum 25-hydroxyvitamin D in patients with stroke. *Neurochemical research*, 39(7), 1332-1337.
48. Tu, W. J., Zhao, S. J., Xu, D. J., & Chen, H. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke. *Clinical Science*, 126(5), 339-346.
49. Daubail, B., Jacquin, A., Guillard, J. C., Hervieu, M., Osseby, G. V., Rouaud, O., ... & Béjot, Y. (2013). Serum 25 hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients. *European journal of neurology*, 20(1), 57-61.

50. Machlus, K. R., & Italiano, J. E. (2013). The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*, 201(6), 785-796.
51. Arévalo-Lorido, J. C., Carretero-Gómez, J., Álvarez-Oliva, A., Gutiérrez-Montaña, C., Fernández-Recio, J. M., & Najarro-Díez, F. (2013). Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(4), 297-303.
52. Yilmaz, M. B., Cihan, G., Guray, Y., Guray, U., Kisacik, H. L., Sasmaz, H., & Korkmaz, S. (2008). Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 26(1), 49-54.
53. Chen, Y., Xiao, Y., Lin, Z., Xiao, X., He, C., Bihl, J. C., ... & Chen, Y. (2015). The role of circulating platelets microparticles and platelet parameters in acute ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(10), 2313-2320.
54. Adibi, P., Faghieh Imani, E., Talaei, M., & Ghanei, M. (2007). Population based platelet reference values for an Iranian population. *International journal of laboratory hematology*, 29(3), 195-199.
55. Thériault, P., ElAli, A., & Rivest, S. (2015). The dynamics of monocytes and microglia in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 41.
56. Ginhoux, F., & Jung, S. (2014). Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 14(6), 392-404.
57. Kim, E., Yang, J., Beltran, C. D., & Cho, S. (2014). Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(8), 1411-1419.

EKLER

Ek-1. Hasta ve kontrol grubu için oluşturulan standart form

Ek-2. Araştırmanın yürütülmesi için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel etik kurulundan yazılı izin alınmıştır

EK -1

Ek – 1 (Devam)

EK 2

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Şenol ARSLAN'a ait "Vitamin D Reseptör Geni ile Serebrovasküler Hastalık İlişkisi"adlı çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 21/09/2017

Başkanİmza

Üyeİmza

Üyeİmza