T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK STROKLU HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Abdullah TALASLIOĞLU

Dr. Emel DELİBAŞ

KAYSERİ 2012

T.C.
Erciyes Üniversitesi
Nöroloji Kliniği
Prof. Dr. Abdullah TALASLIOĞLU

İSKEMİK STROKLU HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emel DELİBAŞ

KAYSERİ - 2012

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Ali Özdemir ERSOY' a, uzmanlık tezimin hazırlanmasında gerek bilgi ve önerileriyle gerek yardımseverliği ve hoşgörüsüyle katkılarını esirgememiş olan tez danışman hocam Prof. Dr. Abdullah TALASLIOĞLU' na, tez konusunda bana yardımcı olan Doç. Dr. Eser KILIÇ'a, eğitimimde katkıda bulunan diğer hocalarıma, rotasyonlarım sırasında değerli mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım ve asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, öğrenim hayatım ve asistanlık eğitimim için hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim ve minnet borçlu olduğum sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla
Dr. Emel DELİBAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR : II
İÇİNDEKİLER : III
KISALTMALAR : V-VI
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ: VII

1.GİRİŞ VE AMAÇ : 8-9

2.GENEL BİLGİLER : 10 – 57
2.1.Serebral kan dolaşımının fizyolojisi 10 - 11
2.2.Serebrovasküler anatomi
2.3.Arteriyel sistem 11 - 13
2.4.Venöz sistem 13
2.5.Serebrovasküler hastalıklar
2.5.1.İnme 14
2.5.2.İnme epidemiyolojisi 15 - 18
2.5.3.İnmede etyolojik ve klinik sınıflandırma 18 - 24
2.5.4.İnmede risk faktörleri 24 - 37
2.5.5.Serebral iskeminin patofizyolojisi 38 - 44
2.6.Aterotrombozun fizyopatolojisi 44 - 45
2.7.Endotel 46 - 50
2.8.Nitrik Oksit 51 - 53
2.9.Hiperürisemi ve Endotel disfonksiyonu 54 - 57
3.MATERYAL VE METOD : 58 – 59

4.BULGULAR : 60 – 67

5.TARTIŞMA : 68 – 72

6.SONUÇ : 73-74

7.ÖZET : 75-76

SUMMARY : 77-88

8.EKLER : 79-80

9.KAYNAKLAR : 81 – 97

KISALTMALAR

ACEI	:	Angiotensin Converting Enziym İnhibitör
AF	:	Atrial fibrilasyon
ARB	:	Angiotensin Reseptör Blokör
ATP	:	Adenin Tri Fosfat
AV blok	:	Atrio Ventriküler blok
BDH	:	Beyin Damar Hastalıklarının
BMI	:	Body Mass İndex
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CADASİL	:	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CAS	:	Carotis arter stenoz
CBF	:	Cerebral blood flov
CRP	:	C-reaktif protein
DM	:	Diabetes mellitus
EDRF	:	Endothelium Derived Relaxation Factor
eNOS	:	endotelya Nitrik Oksit Sentetaz
GİA	:	Geçici iskemik atak
H2O2	:	Hidrojen peroksit
HT	:	Hipertansiyon
İCAM-1	:	İntersellüler Adezyon molekülü-1
İSK	:	İntraserebral kanama
KAH	:	Koroner arter hastalığı
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
LACI	:	Laküner infarktlar
MMP	:	Matriks Metalloproteaz
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	:	Metilen Tetrahidro Folat Redüktaz
NİHSS	:	National Institutes of Health Stroke Scale
NO	:	Nitrik Oksit
NOS	:	Nitrik Oksit Sentetaz

nNOS	:	Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz
OH	:	Hidroksil radikali
O2	:	Süperoksit anyonu
OK	:	Oral kontraseptif
OSAS	:	Obstruktif Sleep Apne Syndrome
PACI	:	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
PAH	:	Periferik arter hastalığı
PaCO2	:	Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO2	:	Parsiyel oksijen basıncı
PET	:	Pozitron Emission Tomography
POCI	:	Posterior sirkülasyon infarktları
SOR	:	Serbest oksijen radikalleri
SAK	:	Subaraknoid kanama
SKA	:	Serebral kan akımı
SPECT	:	Single Photon Emisson Computerize Tomografi
SVH	:	Serebro vasküler hastalık
TACI	:	Total anterior sirkülasyon infarktları
WHO	:	World Health Organisation

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1: Ürik asit transport ve hastalıkları
Şekil 2:Ürik asit sentezi
Şekil 3: Cinsiyet Dağılımı
Şekil 4: NO düzeylerinin gruplara göre dağılımı
Şekil 5: Ürik asit düzeylerinin gruplara göre dağılımı
Şekil 6: Hasta grubu olgularında, NO ile ürik asit ilişkisi
Şekil 7: Kontrol grubu olgularında, cinsiyetlere göre NO ölçümleri

Tablo 1: İnsidans çalışmalarında Malmgren ve ark. İdeal kriterleri
Tablo 2: NİHSS Göre Beyin Damar Hastalıklarının (BDH) Klinik Sınıflaması
Tablo3: Klinik Özelliklerine Göre İskemik İnme Sınıflaması
Tablo 4: TOAST sınıflaması:
Tablo 5: TOAST Sınıflamasına Göre Kardiyoembolizm Risk Faktörleri
Tablo 6: İnme risk faktörleri sınıflaması
Tablo 7: Metabolik sendrom tanı kriterleri
Tablo 8: Akut İskemik İnmenin Patofizyolojik Basamakları
Tablo 9: Endotel hücrelerinin başlıca önemli fonksiyonları
Tablo 10. Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler
Tablo 11: Çalışmaya dahil edilme kriterleri:
Tablo 12: Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:
Tablo 13: Hasta Grubunun Genel Özelliklerinin Dağılımı
Tablo 14: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi
Tablo 15: Gruplara Göre NO - Ürik asit Parametrelerin Değerlendirmesi
Tablo 16: Hasta grubunda NO ile Ürik asit ilişkisi
Tablo 17: Hasta grubunda NO ile Ürik asit, NIHSS ilişkisi
Tablo 18: Cinsiyetlere Göre NO ve Ürik Asit Parametrelerin Değerlendirmesi
Tablo 19: Hasta-kontrol grubunda yaş ile NO ve Ürik asit ilişkisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), tüm dünyada kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra mortalite nedeni olarak üçüncü sırada, özürlülük ve sakatlık yapma açısından birinci sırada yer almaktadır. Sanayileşmiş toplumlarda şiddetli uzun dönem sakatlığın ana nedeni, hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında astronomik finansal harcamaları ile önemli bir yer tutan hastalık grubudur (1-4).

Beyin damarlarının çeşitli nedenlerle daralması veya tıkanması sonucu ortaya çıkan klinik tablolara iskemik beyin damar hastalıkları denir. İnme alt tipleri arasında iskemik inme %70-80 oranında görülmektedir. Beyine gelen kan akımının azalması veya kesilmesi sonucu nöronun işlev yapabilmesi için gerekli olan oksijen ve glikozun sağlanamaması durumuna serebral iskemi denir. Beyin kan akımında 5-8 dak' lık durma beyinde irreversibl değişikliklere yol açar (5).

Beyin, vücut ağırlığının % 2'sini oluşturduğu halde, metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinim duyar. Erişkinlerde kardiyak output' un normalde % 15-17'i kadarı beyine gider ve bu sayede akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin %20'si kullanılır. Serebral kan akımı (SKA), 100 gr beyin dokusu için ifade edilir ve normalde ortalama 50 ml/dakikadır. Bu değer fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde daha yüksektir. Gri cevherde SKA ortalama 70-80 ml / 100 gr/dak iken beyaz cevherde 30 ml/100 gr/dakikadır. Beyinde kan akımının bir bölgede yetersiz kalması durumunda, yetersizliğin derecesi ve süresine bağlı olarak dokuda reversibl veya irreversibl iskemik değişiklikler oluşur. İskemik dokuda SKA'nın 10-15 ml/100 gr/dakikanın altına düşmesi durumunda ise dokuda nekroz oluşur ve fonksiyon kaybı irreversibl hale gelir (6).

SVH'ın önlenmesi, ölüm ve sakatlığı azaltmada tıbbi ve cerrahi tedaviden daha etkilidir. Önleyici tedavi, risk faktörlerinin belirlenmesine ve bunların düzeltilmesine bağlıdır. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde SVH'lara bağlı inme insidans ve mortalitesinde belirgin azalma görülmesine rağmen gelişmekte olan ülkelerde inme insidans ve mortalitesi hızla artmaktadır (3).

Sosyoekonomik faktörler, diyet ve yaşam şekli, çeşitli risk faktörleri ve çevresel koşullar dünyanın faklı bölgelerindeki farklı inme insidansını açıklayabilir (1,7).

İskemik inme, insidansı yaşla birlikte artan, genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği kompleks multifaktöryel bir bozukluktur (8).

Serebrovasküler hastalığın oluşumunu kolaylaştıran, birbirinden bağımsız birçok risk faktörü bilinmektedir. Tüm SVH'ların % 75-80'i iskemik nedenli olup, iskemik inme oluşumunda ateroskleroz önemli bir yer tutar (1). Ateroskleroz çocuklukta başlayan, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Uzun yıllar sessiz kalabilir veya akut miyokard infarktüsü, iskemik inme gibi çeşitli komplikasyonlara yol açar (1,2).

Aterosklerozun etyopatogenezine yönelik birçok hipotezin varlığı risk faktörleri konusunda yeni çalışmalara yol açmıştır. Mevcut ateroskleroz risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyeti, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, obezite, aile öyküsü ve diabet yer almaktadır (9). Ateroskleroz oluşumu ve ilerlemesinde kronik düşük yoğunluklu enflamasyonun varlığı kabul edilmektedir (2,9). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada aterosklerozu tetikleyici bağımsız bir risk faktörü olarak ürik asit dikkat çekmektedir (10,11). Bu nedenle bilinen risk faktörlerinin belirlenmesi ve henüz bilinmeyen risk faktörlerinin ortaya konması, koruyucu tedavi açısından önemlidir.

Bu çalışmayı planlamadaki amacımız; akut iskemik inme patofizyolojisinde, risk faktörleri araştırmasında daha önce yapılan az sayıdaki çalışmalarda, iskemik inme ile ürik asit arasındaki ilişki gösterilmiş olup, antioksidan olarak bilinen nitrik oksitin başka parametrelerle karşılaştırmalı çalışmalarının bulunmasına rağmen, prooksidan bir ajan olarak kabul edilen ürik asitle antioksidan olarak bilinen nitrik oksit arasında iskemik inmeli hastalarda karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışma olmayışından dolayı, akut iskemik inmeli hastalardaki yüksek ürik asit düzeyi ile nitrik oksit düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

BEYİN KAN DOLAŞIMININ FİZYOLOJİSİ

Beyin kan damarının akut tıkanması veya kan akımının yavaşlaması sonucunda o damar tarafından beslenen beyin bölgesinde ortaya çıkan fokal serebral iskemi hücre ölümü ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatır. Beyin damarlarının tıkanması sonucu ortaya çıkan patolojik süreci anlayabilmek için beyin metabolizması ve dolaşımı ile ilgili fizyolojik mekanizmaları bilmek gerekir (12).

Beyin, metabolik ihtiyacı yüksek bir organdır. İnsan beyni metabolik ihtiyacını karşılayacak olan enerjiyi diğer organlardan farklı olarak sadece glikozdan elde eder. Yaklaşık 1500 gr ağırlığında olan ya da toplam vücut ağırlığının % 2 'sini oluşturan erişkin beyni, her 24 saatte yaklaşık 150 gr glikoz ve 71 litre oksijene gereksinim duyar; bu oksijen miktarı vücudun toplam oksijen tüketiminin % 20' sine karşılık gelir. Beyin bu maddeleri depolamadığı için, oksijen ve glikoz içeriği kritik düzeylerin altına düştüğünde, yalnızca birkaç dakikalık yoksunluk fonksiyon bozukluğuna yol açar (6,13).

Beyin için gerekli sabit oksijen ve glikoz, kardiyak debinin %15'ini oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılanır. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı (CBF; cerebral blood flov) ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 mililitredir. İstirahat halinde beyin kan akımı, dokunun metabolik ihtiyacını karşılayacak düzeydedir (12).

Beyin kan akımı çeşitli nöronal ve kimyasal olaylardan etkilenir. Fizyolojik şartlarda, beyin kan akımını sabit tutan mekanizmalar vardır. Sistemik kan basıncı aralığında, beyindeki sabit perfüzyon basıncı ile kan akımını sağlamak adına (serebral otoregülesyon), major serebral arterler, artan kan basıncına ve hipotansiyonla gelişen dilatasyona yanıt olarak kasılmalarına olanak tanıyan, iyi gelişmiş müsküler bir kılıfa sahiptir. Normal kişilerde serebral otoregülasyon, 60 ile 140 mmHg aralığındaki ortalama arter basınçlarında sabit bir serebral kan akımına olanak sağlar. Ortalama arteryel kan basıncı, 60mmHg'nın altına düştüğünde prekapiller damarların genişleme kapasitesi aşılır. Damarlar daha fazla genişleyemez ve sonunda buna bağlı CBF da azalır. Ortalama arteryel kan basıncı, 160mmHg üzerine çıktığında ise damarlardaki daralma en üst düzeyine ulaşır. Damar çapı daha fazla daralamaz ve hiperemi, vazojenik

ödem gelişir. İntrakranyal basınç artar ve hiprtansif ensefalopati bulguları ortaya çıkar. Serebrovasküler hastalığı olan kişilerde bu kompansatuvar mekanizma yıkıma uğramış olabilir (12,13).

Beyin metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinim duyar.

SEREBROVASKÜLER ANATOMİ

ARTERİYEL SİSTEM

Beyin, aort ve diğer büyük damarlardan köken alan ekstrakranyal arterler olarak başlayan ve intrakranyal boşluğa ulaşmak üzere boyun ve kafa kaidesini izleyen karotis ve vertebral arterler tarafından sulanır. Karotis ve dalları anterior dolaşım olarak, vertebrobaziller arter ise posterior dolaşım olarak anılır.

Sağ ortak karotis innominate arter bifurkasyonundan köken alırken, sol ortak karotis doğrudan aortik arktan oluşur. İnternal karotis arterleri, genellikle tiroid kıkırdağın üst sınırı düzeyinde, dördüncü servikal omurda ortak karotisten köken alır; boyunda ve yüzde dal vermezler, karotis kanalı içinden kranyuma girerler. İnternal karotisin dört ana segmenti, servikal, petröz, kavernöz ve supraklinoid segmentlerdir. İnternal karotis oftalmik, süporior hipofizyal, posterior kominikan ve anterior koroidal arterleri yaydıktan sonra, orta ve anterior serebral arterlere bölünerek sonlanır. Bu bağlamda karotis sistemi optik sinirleri ve retinayı, ek olarak serebral hemisferin frontal, paryetal ve anterior temporal loblarını kapsayan anterior kısmını besler. Erişkinlerin %15 'inde, posterior serebral arter doğrudan internal karotis arterden doğmaktadır, dolayısıyla tüm serebral hemisferler (oksipital lob da dahil olmak üzere) internal karotis arter tarafından beslenir. Anterior koroidal arter koroid pleksusa ilave olarak pek çok yapıyı da kanlandırır, bunlar; internal kapsülün arka bacağı, hippokampus ve globus pallidusun kısımları, posterior putamen, lateral genikulat, amigdala ve ventrolateral talamustur.

Orta serebral arter internal karotis arterin en kalın dalıdır ve doğrudan bir devam olarak izlenir. Silviyen fissürü lateral olarak geçen tek bir gövde olarak (kök

yada M1 segmenti) başlar, silviyen fissürden 12 serebral yüzeyel dalın köken aldığı M2 yada insüler segment halini alır. Kök genellikle üst ve alt divizyona (bifurkasyon) veya üç ana gövdeye dallanır (trifürkasyon) (üst, orta ve alt divizyonlar) olarak sonlanır. Kortikal divizyonlar insula, operkulum ile frontal, parietal, temporal ve oksipital korteksler de dahil olmak üzere beynin tüm kortikal yüzeyini besler. Orta serebral arter medyal ve lateral lentikülostriat dalları, eksternal kapsül, klaustrum, putamen, globus pallidusun büyük kısmı, kaudat başının bir bölümü ile tüm gövde kısmı ve internal kapsülün anterior ve posterior bacaklarının üst kısımlarını besler. Lateral orbitofrontal, çıkan frontal, presantral (prerolandik), merkezi (rolandik) ve anterior parietal dallar üst divizyondan köken alırken, alt divizyon genellikle temporal kutup, temporooksipital, anterior, orta ve posterior temporal dalları içerir.

Anterior serebral arter, internal karotis arterin medyal bir dalı olarak başlar, anterior kominikan arter kavşağında proksimal ya da A1 segmenti oluşturur ve bu kavşakta distal ya da A2 segment olarak devam eder. En kalın dal Heubner'in rekürent arteri olarak bilinir ve çeşitli kortikal dallar frontal lobun medyal ve orbital yüzeylerini besler.

Vertebral arter genellikle subklavyen arterden köken alır, transfers foraminayı geçer, duramateri yarıp içeri girer ve kontralateral vertebral arterle birleşmek üzere kranyal boşluğa girer. Anterior ve posterior spinal arterler ile serebellum inferior yüzeyini kanlandıran poterior inferior serebellar arter vertebrallerin distal segmentlerinden köken alır. Baziller arter, genellikle pontomedüller kavşakta, sağ ve sol vertebral arterlerin birleşiminden köken alır.

Paramedyan penetranlar (kısa ve uzun lateral sirkumferansiyel penetranlar) beyin sapını beslemek üzere baziller arterden köken alır. Anterior inferior serebellar ve superior serebellar arterler serebellar korteksin ventrolateral yönünü besler.

Baziller arter genellikle sağ ve sol posterior serebral arterlerle son bulur. Bir dizi penetran (posteromedyal, talamoperforat, talamogenikulat, tuberotalamik) hipotalamus, dorsolateral mezensefalon, lateral genikulat ve talamusu beslemek üzere posterior komunikan ve posterior serebral arterden köken alır köken alır. Posterior serebral arter temporal lobun inferior yüzeyi ile, lingual ve fusiform giruslar da olmak üzere oksipital lobun medyal ve inferior yüzeylerini kanlandırır.

Zengin bir anastamotik ağ kortikal ve serebellar yüzeyler üzerinde, çeşitli ekstrakranyal iletişim arası sistemleri, Willis çemberi içindeki intrakranyal bağlantıları

ve sulama alanları geçen meningeal anastamozlar boyunca distal intrakranyal bağlantıları kapsar. Bu ağlar ana arterlerdeki obstruksiyonlardan kaçınmak üzere alternatif yollar sağlayarak beyni korurlar. Çeşitli kollateral yollarla yeterli perfüzyon sağlanmış ise asemptomatik kalabilir. Bu kollateral yollar, eksternal karotisten oftalmik ve intrakranyal internal karotise olan yol, kontrlateral karotisten anterior komunikan artere ve anterior komunis arter aracılığıyla Willis çemberi boyunca uznan yol; ve distal orta serebral arter ile posterior ve anterior serebral arter dalları arasındaki distal ara bağlantılardır. Yüzey arterlerden köken alan ve beyin parankimasına giren küçük arterler ve arteriyoller az sayıda ara bağlantıları olan son arterler olarak işlev görürler (13).

VENÖZ SİSTEM

Beynin drenajını sağlayan venöz sistem 3 grup damardan oluşur.

1. Yüzeyel venöz sistem
2. Derin venöz sistem
3. Venöz sinüsler

Beynin yüzeyel kortikal ve derin yapılarını drene eden venler önce çevresi dura yaprakları tarafından oluşturulmuş venöz boşluklar olan dural sinüslere daha sonrada internal juguler venlere boşalır. Serebral korteks yüzeyel kortikal venlerle, derin yapılar da derin venöz sistemle drene olurlar. Yüzeyel venöz sistemdeki en önemli yapılar transvers sinüse açılan labbe veni ile süperior sagittal sinüse drene olan Trolard venidir. Frontal lobun inferior orbital yüzeyindeki venler inferior sagittal sinüs ve kavernöz sinüse drene olurlar. Oksipital lob altındaki venler Galen venine açılırlar. İki önemli derin ven olan internal serebral ven ve bazal venin birleşmesi Galen venini oluşturur. Galen veni sinüs rektusa drene olur.

Serebellum venleri transfer sinüs, süperior petrozal sinüs, sinüs rektus ve galen venine açılır. Beyin sapının venleri transfers ve inferior petrozal sinüslerle birleşir.

Venöz sinüsler, durada bulunan ve venöz kanın sistemik dolaşıma katılmasını sağlayan kanallardır. En büyüğü süperior sagittal sinüsdür. İnferior sagittal sinüs, Galen veniyle birleşerek sinüs rektusu oluşturur. Sinüs rektus konfluens sinüse açılır. Konflüens sinüse süperior ve inferior sagittal sinüsler, transfers sinüs ve oksipital sinüs boşalır (13,14).

2.1.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

İNME

Serebrovasküler hastalıklar (inme, stroke, beyin atağı) terimi beynin bir bölgesinin travmatik olmayan nedenlerle geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği ve beyni besleyen damarların patolojik bir süreç sonucu beyinde oluşan tüm bozuklukları anlatmaktadır. Patolojik sürecin geniş bir anlamı olup, lümenin emboli veya trombüsle tıkanması, bir damarın rüptürü, damar duvarının permeabilite değişikliği, viskozite artışı veya kan içerisindeki diğer değişiklikler sonucu oluşabilecek tüm hastalıkları kapsar (3,5,14). İnme terimi spesifik olarak serebrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen ani yerleşimli fokal nörolojik bir sendromu ifade etmektedir (3). İnme klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur ve beyin infarktı, intraserebral kanama (İSK) ve subaraknoid kanama (SAK) gibi farklı alt tipleri içerir. Tüm inmeler içinde beyin infarktı %80 (%70-85), İSK %15 (%7-15) ve SAK ise %5 (%2-8) oranında görülür (14).

Dünya sağlık örgütü inmeyi en geniş anlamıyla ‘‘ serebral fonksiyonlardaki fokal bozukluğa ilişkin, 24 saatten fazla süren ya da vasküler kökenli bir neden dışında başka belirgin bir neden olmaksızın ölüme yol açan, hızlı gelişen klinik belirtiler ’’ şeklinde tanımlanmıştır (15).

Klasik tanımlar doğrultusunda, nörolojik semptomlar 24 saatten fazla sürüyorsa, söz konusu kişiye inme tanısı konmakta, 24 saatten daha kısa süreli fokal nörolojik defisit, geçici iskemik atak (GİA) olarak tanımlanmaktadır. Nörolojik semptomların süresi temel alınarak tanımlanan bu terimler, difüzyon ağırlıklı MRG gibi duyarlı beyin görüntüleme tekniklerinin daha yaygın kullanımıyla yeniden tanımlanmaktadır. 24 saatten daha kısa süreli semptomları olan ancak MRG ile görüntülenen infarkt söz konusu olduğunda GİA yerine inme olarak yeniden sınıflandırılmıştır (13).

İNME EPİDEMİYOLOJİSİ

Serebrovasküler hastalıklar dünyada ve ülkemizde toplum sağlığı için giderek daha fazla önem kazanan hastalık grubunu oluşturur (16). İnme sadece gelişmiş ülkelerde değil, Türkiye de ve tüm dünyada da koroner kalp hastalığı ve tüm kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir (14). Bu yüzden insan hayatı üzerinde en büyük tehlikelerden biri olarak düşünülmelidir. Risk faktörlerinin görülme sıklığı hem dünyada hem de ülkemizde artış göstermekte ve gelecek için serebrovasküler olay insidans ve prevalans tahminleri, bu hızların daha da yükseleceğini göstermektedir (8,16,17).

Epidemiyoloji, insan topluluklarında hastalık, kaza ve sağlıkla ilgili durumların dağılımını (mortalite, insidans, prevalans, zaman içindeki değişiklikler), görülme sıklıklarını ve bunları etkileyen belirteçleri (hazırlayıcı etkenler, risk faktörleri) inceleyen bir tıp bilim dalıdır (14,18). İnmenin epidemiyolojik yönden irdelenmesi için toplumların yaşadıkları bölgeler ve bu bölgelerin denizden yükseklikleri toprak yapısı bitkisel örtü özellikleri yanında toplumun ırksal özellikleri ve beslenme alışkanlıkları da bilinmesi gerekli önemli özelliklerdir (15).

İnme sonrasında hastaların % 50 - 70'i fonksiyonel bağımsızlık kazanmakta, % 15 – 30'u kalıcı sekel ile yaşamakta, % 20'si bakıma muhtaç hale gelmekte ve bu oran da inmeyi, en fazla sakatlığa ve bağımlılığa yol açan hastalık kategorisine sokmaktadır (19). Genç inmeli hastaların sosyoekonomik pozisyon ve çalışma hayatına geri dönüşü %69 oranında olmaktadır. Bu nedenle sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde inme konusunda özelleşmiş merkezler kurulmasına giderek ayrı bir önem verilmektedir (20).

Epidemiyolojik çalışmaların, ideal olarak, hem global olarak inme, hem de alt tipler için ayrı ayrı yapılması gerekir. Ancak topluma dayanan epidemiyolojik çalışmalarda güvenilir olarak alt tip ayrımı yapmak güçtür (14). Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisini incelemede en geçerli verilerden bir tanesi insidanstır. İnsidans belirli bir zaman peryodunda bir populasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularını ifade eder. İskemik inme insidansı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. İnsidans araştırılırken ideal kriteler belirlenmelidir.

Tablo 1: İnsidans çalışmalarında Malmgren ve ark. İdeal kriterleri şöyle tamınlamıştır (21);
1-İnmenin tanımı iyi yapılmalı
2-GİA dışlanmalı
3-Populasyonun tamamı araştırılmalı
4-İnmelerin kayıtları iyi tutulmalı
5-İlk ataklar seçilmeli ve yaşlara göre incelenmeli

Son 10 yıl içinde bu konuda 60'dan fazla çalışma yayınlanmıştır. Bu farklı merkezlerde yapılan altı çalışmanın sonucunda yaşlara göre yıllık oranlar şöyledir: 55-64 yaşlarda yıllık inme insidansı 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1000 kişidir (22).

İnme tüm dünyada erkekler arasında daha yaygın fakat bayanlarda daha ciddi seyretmektedir. İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre %30 daha yüksek, erkek hastalarda ilk stroke geçirme yaşı kadınlara göre daha erken olmaktadır. Erkeklerde ilk stroke geçirme yaşı ortalama 68.6, kadınlarda 72.9 dur (23).

İnme insidansı gelişmiş ülkelerde genel populasyonda 125-175/100000 arasında iken bu oran Türkiye'de net olmamakla birlikte Akhan ve arkadaşları tarafından Isparta ve çevresini kapsayan çalışmaları sonucunda 137/100000 olarak bildirilmiştir (24). Ege Üniversitesinde yapılan başka bir çalışmada, tüm inmelerin %77'si iskemiktir, bunun da %37'si ateroskleroza bağlı inmelerdir. İskemik inmelerde ortalama yaş, 63±12 hemorajik inmelerde ortalama yaş, 59 ±12'dir (25).

Türkiye'de inme epidemiyolojisi konusunda ülke genelini kapsayan bir çalışma yoktur. Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği sponsorluğunda 1995-1996 yıllarında 3100 hastayı içeren çok merkezli inme çalışmasında iskemik inme %72.2, hemorajik inme ise %28'8 oranında bulunmuştur Türkiye'de nüfusa göre oranlandığında her yıl yeni 125.000 inme olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı ise % 24 olarak verilmektedir (26).

Yaş artışı ile birlikte inme insidansının progresif bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. İnmelerin yarısından fazlası 75 yaş üzerinde olmaktadır. Yaşa bağlı en fazla inme insidansı Japonya'da, Rusya'da ve Ukrayna'da, gözlenmektedir. Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 ve üstü yaşlarda total inme insidansı 4.2-6.5/1000 olarak tespit edilmiştir. İskemik inme, tüm etnik gruplarda görülmektedir. ABD'de siyahlarda beyazlara göre inme riski erkeklerde 1.4, kadınlarda 2.7 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca strok' tan ölümün zencilerde beyazlara göre her iki cinsiyette 2.5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (27).

İnmeden ölüm riski Japonlarda beyaz Amerikalılardan 2 kat daha fazla bulunmuştur. Japonya'da inme erişkinlerde en önde gelen ölüm nedenidir ve hemorajik inme aterotrombozdan daha sık gözlenir (13). Ekstrakranyal ve intrakranyal dolaşım açısından ateroskleroz eğilimi ırksal – etnik gruplara göre değişkenlik gösterir (28). Ekstrakranyal lezyonlar beyaz hastalarda daha sık gözlenirken, intrakranyal lezyonlar siyah, Hispanik (Amerika'da yaşayan Dominik Cumhuriyeti kökenli vatandaşlar) ve asya kökenli hastalarda daha yaygındır. Bu farklılığın nedeni henüz açıklanamamıştır (29). İlginç olarak sonradan Amerika'da yaşayan Japon kökenlilerin çocuklarında, inme oranının düşmesinin, genetik faktörlerden başka risk faktörlerinin önemli olduğunu göstermiştir (30).

Ulusal pediatrik inme insidansı Kuzey Amerika'da 2.5-2.7/100.000, Fransa'da 13/100.000 olarak bulunmuştur. İnme Amerika'da çocuk ölüm sebepleri arasında ilk 10'da dır. Hayatın ilk yılında inme ölüm insidensi daha fazladır (31,32). Üst yaş sınırı kesin olmamakla beraber, 45 yaşın altında görülen inmeler genç inme olarak tanımlanır. Gençlerde inme insidansı 2,5-4/100.000 arasında değişmektedir (33). Genç iskemik inmeli hastalarda etiyolojik faktörler ileri yaş popülasyonuna oranla daha heterojen olup vakaların %15-40'ında neden bulunamamaktadır (34).

İnme prevalansı bir toplumda yaşayan ve inme geçirmiş olan insanların oranı olarak tanımlanır ve binde altı civarındadır. İnme mortalitesinde batı ülkelerinin çoğunda ve Japonya'da son 50 yıldır süregelen bir azalma izlenmektedir. Buna rağmen, gene yıllar içinde toplumdaki yaşlı insan oranındaki artışa bağlı olarak inme ve inmeye bağlı ölümlerin mutlak sayısı artmaktadır (14,20). İnme prevalansı coğrafi değişiklikler gösterebilir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir (27,35).

İnmelerin takibinde altta yatan patolojinin nedeni, prognozu belirleyen en önemli faktördür. Acil servise giren hastanın etyolojisi ne olursa olsun, ilk dönemde inme ünitesinde izlenmesi, daha sonra etyolojik araştırmaların yapılması gerekmektedir. İnme nedeninin belirlenmesi, ikincil korunmada önem kazanmaktadır (5,36).

İNMEDE ETYOLOJİ VE KLİNİK SINIFLANDIRMA

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

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler, iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise, ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik, ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyonun lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak çok çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır (37).

Beyin damar hastalıklarının sınıflandırılmasında,1990'dan beri gelişen beyin ve kan damarlarını görüntüleme tekniklerinin büyük rolü vardır. İnme alt tipinin ve klinik sendromun belirlenmesi, klinik zemine, nörolojik bulgulara ve eşlik eden risk faktörlerine bağlıdır. Nedeni belirlenemeden ölen hastaların tanısının konulup sınıflandırılması için otopsi gerekmektedir. İnfarkt alt tipinin klinik tanısının konulması sırasında, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), dupleks doppler ve transkranyal doppler ultrasonografi, single foton emisyon komputerize tomografi (SPECT) ve diğer labaratuvar tetkiklerinden yararlanılır (38).

İnme, kaynaklandığı damara göre arteriyel veya venöz olur. Arteriyel kaynaklı olan inme de iskemik veya hemorajik özelliktedir. Batı toplumu ve Amerika'da tüm inme hastalarının %85 kadarı iskemik,%14'ü ise hemorajik inme tipindedir. Ancak %0.5-1 kadarı ise venöz inme tipindedir. İskemik inmenin %5 kadarını geçici iskemik ataklar oluşmaktadır. Bu oranlar Türk Beyin Damarı Hastalıkları Derneğinin yaptığı çok

merkezli inme çalışmasında ülkemizde %72 iskemik inme, %28 oranında ise hemorajik inme tipinde bulunmuştur (39).

Tablo 2: NİHSS Göre Beyin Damar Hastalıklarının (BDH) Klinik Sınıflaması
A-Asemptomatik BDH
B-Fokal beyin disfonkisonu ile giden BDH
1.Geçici iskemik ataklar (GİA)
2.İnme
a. İskemik inme (Serebral infarkt)
b. Kanayıcı inme (İntraserebral kanama, subaraknoid kanama)
C- Vasküler Demans
D- Hipertansif ensefalopati (14).

Asemptomatik BDH kategorisi vasküler hastalığa ait serebral veya retinal semptomları olmayan hastaları ifade etmektedir. Görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen asemptomatik beyin infarktları veya boyunda beyni sulayan arterlerin asemptomatik olarak daralma veya tıkanmaları buna örnek olarak verilebilir (14).

Geçici iskemik ataklar (GİA) geçici ve vasküler kökenli fokal serebral işlev bozukluğuna bağlı epizotlardır. Hızlı başlangıçlıdırlar. Genelde bir dakika içinde yerleşirler. Değişken süreli olup, çoğunlukla 5 ila 15 dakika sürelidir. Bir atak 24 saatten az sürer. Bazen bir günü kapsayacak uzunlukta (24 saat) olabilir. Her bir uzun epizodun bitişi daha uzun süre alabilir. Bir ataktan sonra hiçbir nörolojik defisit kalmaz. Yalnız tek bir atak olabilir veya değişik aralıklarla (gün, hafta, ay) multipl ataklar gelişebilir. Bir GİA' nın tanınması öyküye dayanır, özel tanı yöntemi yoktur (40).

Vasküler demans, iskemik veya kanayıcı inme veya iskemik-hipoksik beyin lezyonları sonucu gelişen, günlük yaşam aktivitelerini bozacak ölçüde ağır kognitif tutulum ile karakterize, kompleks bir hastalık olarak tanımlanabilir (14). Hipertansif ensefalopati sendromu, sıklıkla kan basıncı iyi kontrol altında olmayan kronik hipertansiyonlu hastalarda ortaya çıkar (14).

İskemik inmelerle ilgili pratikte kullanım alanı bulan önemli bir sınıflama Bamford ve arkadaşları tarafından klinik bulguları ön planda tutularak yapmışlar ve OxfordshireToplum İnme Projesinde önerilmiştir. Bu sınıflama sistemi, erken evrede prognozla ilgili belirli bir oranda öngörü yapılmasına da olanak tanımaktadır (41).

Tablo3: Klinik Özelliklerine Göre İskemik İnme Sınıflaması (Bamford,1991)
1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI).
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI).
3. Posterior sirkülasyon infarktları (POCI).
4. Laküner infarktlar (LACI).

1-TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları): Akut gelişen hemiparezi (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yeni gelişen kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının hepsinin bir arada bulunması ile tanınır ve a. serebri media alanının büyük bir bölümünü kapsayan bir infarktın varlığına güvenilir bir şekilde işaret eder. Bilinç bozukluğu gibi nedenlerle bir bulgu (sıklıkla hemianopsi) yeterince test edilemezse bu bulgunun var olduğu kabul edilir. Bu genişlikte bir infarktın arteria serebri media'nın proksimal oklüzyonu veya a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişmesi beklenir.

2-PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları): Daha sınırlı bir klinik sendromdur. TACI sendromu oluşturan üç komponentin (motor / duyusal, kortikal bulgular, hemianopsi) sadece ikisinin varlığı (sağ hemiparezi, afazi veya sol hemiparezi, ihmal gibi) veya motor duyusal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması (monoparezi gibi) veya yeni gelişmiş izole kortikal disfonksiyon bulgusu (izole afazi gibi) ile tanınır ve a. serebri media dallarından birinin veya nadiren a. serebri anterior'un tıkanmasına bağlı bir infarkta güvenilir bir şekilde işaret eder.

3-POCI (Posterior sirkülasyon infarktları): Vertebrobaziler sistemin suladığı oksipital loblar ile beyin sapı ve serebellum tutulumunu gösterir. Hemianopsi, beyin sapı bulguları ve serebellum bulgularının herhangi bir kombinasyonunun görülmesi ile tanınır ve vertebrobaziler sistemi oluşturan arterlerin proksimal veya distal oklüzyonuna

işaret eder.

4-LACI (Laküner infarktlar): Laküner infarkt terimi, patolojik bir tanım olmasına karşın, sıklıkla küçük, derin penetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik kategori olarak kullanılır. Bu arterler, ana dallardan 90 derecelik bir açı ile çıkar ve hemisferin derin beyaz ve gri maddelerini (lentikülostriat arterler gibi) ve beyin sapını sularlar. Kollateral olanakları kötü olan bu arterlerden birinde kan akımının durması, o arterin sınırlı sulama alanında infarkta yol açar. Zamanla normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı dolu bir kavite oluşur. Lakün ismi bu görünüşü yansıtır. Lakünler asemptomatik kalabilirler veya bilinç bozukluğu, kortikal bulgu (afazi, ihmal gibi), görme alanı defekti gibi bulgular olmaksızın sadece motor ve/veya duyusal belirtilerle giden tipik sendromlara yol açarlar. Küçük derin infarkt sonucu oluştuğu iddia edilen çok sayıda klinik sendrom varsa da, klinikte çoğu kez 'pür motor hemiparezi', 'ataksik hemiparezi', 'sensorimotor inme' ve 'pür duyusal inme' olarak isimlendirilen dört sendrom ile karşılaşılır. Laküner sendrom tanısı konulabilmesi için motor ve / veya duyusal bulgular vücut parçalarının (yüz, kol, bacak) en az ikisini tutacak kadar geniş olmalıdır. Laküner infarkt tanısının temelini, klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı; BT/MRI ile 15mm'den küçük, derin infarkt görülmesi veya incelemelerin negatif kalması ve diğer iskemik inme nedenlerinin (büyük damar aterosklerozu, kardiyak emboli kaynağı) dışlanmış olması oluşturmaktadır (42).

1988 yılında yapılan Lozan İnme Çalışmasında ve 1993 yılında yayınlanan TOAST " Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında kullanılan sınıflandırma klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiğinden günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (41,43). Bu sınıflandırmaya göre iskemik inmeler:

Tablo 4: TOAST sınıflaması:
1-Geniş arter aterosklerozu
2-Kardiyoembolizm
3-Küçük arter oklüzyonu (lakün)
4- Diğer belirlenen nedenlere bağlı inme
5-Sebebi belirlenemeyen inme

Geniş Arter Aterosklerozu

Tüm iskemik inmelerin % 50'si geniş arter aterosklerozuna bağlıdır. Bu iskemi alt grubu, özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakranyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak ortaya çıkar. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) ve kranyal manyetik rezonans (MR)' da bir arter alanına veya dalına uyan 1.5 cm. den büyük infarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge infarktları göze çarpar. Dopler ultrasonografi (USG) va anjiografide ise, semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulamaz (37,43). Büyük damar hastalıklarına bağlı inme geçirme erkek cinsiyette daha fazla gözlenmektedir (23,44).

Kardiyoembolizm

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, '' yüksek riskli'' ve ''orta riskli'' olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Başlıca klinik bulgular ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. En ayırt edici fark, kardiyak bir emboli kaynağının gösterilmesidir. Bu vakalarda geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir (37). Kardiyoembolik inme kadınlarda daha fazla görülmektedir (23). Beyaz ırkta en fazla inme nedeni kardiyoembolik sebeplerdir (45).

Tablo 5: TOAST Sınıflamasına Göre Kardiyoembolizm Risk Faktörleri (43)**:**	
Yüksek Risk Faktörleri	
-Mekanik prostetik kapak	-Sol ventriküler trombüs
-Atrial fibrilasyonlu mitral stenoz	-Dilate Kardiyomiyopati
-Atrial miksoma	-Atrial fibrilasyon
-Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü (<4 hafta)	-Sol atrial trombüs
-Akinetik sol ventriküler segment	-Hasta sinüs sendromu
-İnfektif Endokardit	
Orta Risk Faktörleri	
-Mitral annulus kalsifikasyonu	-Mitral stenoz
-Patent Foramen ovale	-Mitral valv prolapsusu
- Hipokinetik sol ventriküler segment	-Konjestif Kalp Yetmezliği
-Miyokard infarktüsü(>4 hafta,<6ay)	-Atrial septal anevrizma
-Patent Foramen ovale	

Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner İnfarktlar)

Genellikle, hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi iskemik inmelerin %25'ni oluşturur. Bu hastalık için karakteristik klinik sendromlar (pür motor, pür sensoriyal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparazi vb) ve nöroradyolojik olarak 1.5 cm. den küçük derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Semptomları açıklayan tarafta %50'den daha fazla bir stenoz bulunmamalı ve kardiyak etiyoloji dışlanmalıdır (37,46).

Diğer Belirlenen Nedenlere Bağlı İnme

Bu grupta, SSS'nin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASİL ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitekondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin %5'in den az yer tutarlar. Anjiyogarfi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur (37).

Sebebi Belirlenemeyen İnme

Bu grupta, ayrıntılı tetkiklere rağmen, İskemik inme nedeninin bulunamadığı etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir (37).

İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Son yıllarda inme nedenli ölüm oranı düşmekle birlikte inme, halen major bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir etkene risk faktörü denilebilmesi için, hastalıkla nedensel ilişkisinin gösterilebilmiş olması gerekir. Risk faktörleri farklı yollarla inme oluşumunu hazırlayabilir (47). Risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler çok merkezli, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır (37).

Bir hastalığın gelişmesine zemin hazırlayan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. Risk faktörleri çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra belirli kişisel alışkanlıkları içerebilir. Risk faktörlerinin toplumdaki prevalanslarının da bilinmesi, özellikle toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemlidir. Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri "kesinleşmiş risk faktörleri" başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise "kesinleşmemiş risk faktörleri" olarak ele alınmaktadır (37). Bu çalışmalar ışığında risk faktörleri kontrol edildiği takdirde inme insidansının azalacağı ortaya konulmuştur. SVH, birbirinden bağımsız birçok

risk faktöründen etkilenerek gelişmektedir.

İNME RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 6: İnme risk faktörleri sınıflaması
I-Değiştirilemeyen risk faktörleri
a) Yaş
b) Cinsiyet
c) Aile öyküsü/ genetik
d) Irk
e) Coğrafi bölge
II-Değiştirilebilir risk faktörleri
a. Kesinleşmiş faktörler
1. Hipertansiyon
2. Sigara
3. Diabetes mellitus, Hiperinsulinemi, glikoz intoleransı
4. Kardiyovasküler hastalıklar (Korner kalp hastalığı, kalp
yetmezliği, periferik arter hastalığı)
5. Asemptomatik karotis stenozu
6. Atriyal fibrilasyon
7. Orak hücreli anemi
8. Dislipidemi
9. Obezite
10. Diyet ve beslenme alışkanlığı

11. Fiziksel inaktivite
12. Postmenapozal hormon tedavisi
b. Potansiyel risk faktörler
1. Metabolik sendrom
2. Alkol kullanımı
3. Hiperhomosistenemi
4. Zararlı madde, ilaç kullanımı ve bağımlılığı
5. Hiperkoagülabilite (Protombin mutasyonu, protein C, protein S ve
Antitrombin III eksikliği)
6. Oral kontraseptif kullanımı
7. İnflamasyon
8. Enfeksiyon
9. Migren
10. Uyku apnesi

I-Değiştirilemeyen risk faktörleri

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

a.Yaş: Yaş inme ile ilgili en önemli risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. 55 yaşından sonraki her on yılda bu risk 2 katına çıkmaktadır (48). 45 yaşın altında kardiyoembolik inme sıklığında artış görülürken, 65 yaşından sonra ateroskleroza bağlı inmeler daha sıklıkla görülmektedir (49).

b. Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve 85 yaşın üzerindeki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır (29,50). Genç kadınlarda gebelik ve oral kontraseptif kullanımı inme

riski arttırmaktadır. Orta yaş kadınlarda endojen östradiol ve depresyon olası inme için yeni risk faktörleridir (51).

c. Aile öyküsü / genetik: İnmenin genetik temeli çok bilinmemektedir. Çok değişkenli analizlerde hem anne hem de baba tarafından inme öyküsü, kişide inme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (52). Bunlar aile bireylerinin benzer kültürel çevresel ve yaşam stili faktörlerini paylaşması, bazı genetik özellikleri taşımasından kaynaklanıyor olabilir (53). Daha önce stroke geçirmiş bir kişide tekrar strok geçirme riski, strok geçirmemiş aynı yaş ve cinsiyetteki bir kişiye göre yaklaşık 10 kat artmıştır (54). Geçici iskemik atak (GİA) strok habercisidir. Bir ya da daha fazla sayıda GİA geçiren kişi; Arterial disseksiyon, Moyamoya sendromu ve fibromusküler displazi vakalarının %10-20 kadarı genetik ve ailesel özellik taşımaktadır (55,56). Nadir genetik hastalıklarda da strok görülebilmektir. Bunlar arasında Marfan sendromu, Fabry hastalığı, CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Nörofibromatözis Tip I ve II'de artmış strok riski bulunmaktadır (56-59).

d. Irk: Hastalık üzerine ırk ve etnik kökenlerin etkisini ayrı ayrı düşünmek zor olabilir ancak İnme insidansı ve mortalite oranları etnik gruplar arasında değişkenlik gösterir. Woo ve ark. Yaptıkları çalışmada Afrika ve Hispanik kökenli Amerikalılarda, kardiyoembolizm ve küçük damar hastalıkları Avrupa kökenli Amerikalılara göre 2 kat daha fazla sıklıkta görülmüştür (44,45). Afrika kökenli Amerikalılarda hipertansiyon, obezite ve diyabetin daha yaygın oranda bulunması da olası faktörler arasındadır (60). Amerika ve Batı Avrupa'ya göre bazı Asya gruplarında da inme insidans hızı yüksek oranlara ulaşmaktadır. Sonuç olarak siyah ve sarı ırkta, beyaz ırka göre inme insidansı daha fazladır (30).

e.Coğrafi bölge: Asyalılarda özellikle Çinliler ve Japonlarda inme insidansı yüksektir. İnme insidansı ve mortalite oranı, bu yüzyılda Japonlarda çok yüksektir ve kalp hastalıklarından daha fazladır (61).

II-Değiştirilebilir risk faktörleri

İnmedeki risk faktörleri kardiyovasküler hastalıklardaki risk faktörleri ile örtüşmektedir. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı gibi) bulunan bireylerde artmış inme riski bulunmaktadır. Bu durumların tedavisinin, inme riskini de azaltacağı unutulmamalıdır (62).

a. Kesinleşmiş faktörler

1. Hipertansiyon: Hipertansiyon orta yaş ve yaşlı bireyler için yaşam boyu %90 oranında risktir. Hipertansiyon hem iskemik, hem de hemorajik inme için major risk faktörü oluşturmaktadır. (63). Kumral ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada primer intraserebral kanamanın ana nedeni olarak %88 oranında hiprtansiyonu tespit edildi (25). Strok riski, kan basıncındaki yüksekliğe paralel olarak artmaktadır. Kan basıncı yaşla birlikte artmaktadır. Özellikle sistolik basınçtaki artış daha fazladır. Kan basıncının kontrol altına alınması, inme riskinden korunmanın yanında diğer hedef organların (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği) zarar görmesini de önlemektedir (64). Tüm antihipertansif tedavilerin inme insidansını %35-44 oranında azalttığı saptanmıştır. Son tedavi rehberlerinde kan basınının <140 / 90 mmHg olmasını vurgulanmaktadır (63,65). Son yıllarda Antihipertansif tedavilerle yapılan birçok çalışma sonucunda farklı antihipertansifler kullanılmış olsa da, her birinde inme riskinde azaltma sağladığı tespit edilmiştir.

2. Sigara: Sigara içimi hala önemli bir sağlık sorunudur. Hemen hemen tüm inme risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir bağımsız risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra riski yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur (66-68). Ayrıca sigaranın hemorajik inme riskini de 2 ile 4 kat arttırdığı belirlenmiştir (69). Sigara ve oral kontraseptifler arasında sinerjistik etki bulunmaktadır ve birlikte bulunduklarında iskemik inme riski 7.2'ye, hemorajik inme riski 3.7'ye çıkmaktadır (70). Sigaranın daralmış damarda trombüs oluşumu üzerine akut, ateroskleroz yükünü arttırıcı olarak da kronik etkisi bulunmaktadır (71).

3. Diyabetes Mellitus (DM), hiperinsülinemi, glikoz intoleransı: Tip II DM olan kişilerde ateroskleroza artmış bir duyarlılık, arterojenik risk faktörleride örn; hipertansiyon, obezite ve anormal lipid düzeylerinde artmış prevalans söz konusudur (72). Hipertansiyon ve hiperglisemi kombinasyonunun inmeyi de içine alan DM'ye bağlı komplikasyonları arttırdığına inanılmaktadır. Birçok çalışmada sıkı şeker ve kan basıncı kontrolünün inme ve diğer kardiovasküler hastalıklara olan etkisi karşılaştırılmış, sıkı kan basıncı kontrolünün fatal ve nonfatal inmede %44 rölatif risk azalması yaptığı bulunmuştur (73). Yapılan çok merkezli çalışmalarda yüksek riskli hastalarda Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörlerinin (ACEI) mevcut tedaviye eklenmesinin, inmede ve kardiyovasküler ölüm oranlarında azalma yaptığı saptanmıştır ve mevcut tedavi rejimine statinlerin eklenmesinin major vasküler olay hızında ve inmede % 24 azalma sağladığı, başka çalışmalarda bu oranın % 48'e kadar ulaştığı görülmektedir (74).

4- Kardiyovasküler hastalıklar: Koroner arter hastalığı, inmeli hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (75). Ateroskleroza bağlı olarak semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar, serbrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur (76). Bunlar arasında dilate kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalıkları (örn; mitral kapak prolapsusu, endokardit, prostetik kalp kapakları), intrakardiyak konjenital defektler (örn; patent foramen ovale, atrial septal defekt, atrial septal anevrizma) yer almaktadır (62). Bazı yayınlarda genç popülasyonda kriptojenik inmelerin %40'ını kardiyak kaynaklı embolilerin oluşturduğu bildirilmektedir (77). Miyokard infarktüsü, atrial fibrilasyon gelişmesi açısından risk oluşturmakta ve kardiyojenik emboli kaynağı olabilmektedir. Akut koroner sendrom nadir olarak inme ile ilişkilidir (78,79).

5- Asemptomatik karotis stenozu: Asemptomatik karotis arter stenozu vasküler olayların bağımsız bir göstergesidir. Asemptomatik karotis arter stenozu (CAS) sıklığı yaşla birlikte artar. Toplumda CAS sıklığı 50 yaş altında %0.5 iken 65 yaş üstünde %5 ile %10 arasında değişmektedir.%50'nin üstünde karotis darlığı 65 yaş üzerindeki erkeklerde %7, kadınlarda %5 oranında bulunmuştur (80,81). Statinlerin yaygın kullanıma girmesinden sonra yapılan çalışmalarda, statinlerin plak

stabilizasyonu yaptığı ve karotisteki arterosklerotik hastalığı azalttığı ortaya konulmuştur. (82)

6- Atrial fibrilasyon (AF): AF gelişmiş dünya nüfusunun % 1- 1.5' nu etkileyen bir salgın olduğu belirtilir**.** AF en sık görülen kardiyak aritmi olup prevalansı yaklaşık %1 dir. Yaş ilerledikçe AF prevalansı artmaktadır ve 65 yaş üzerinde %10 sıklıkta görülmektedir (83,84). AF inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve inme riskini 4 kat artırmaktadır. Romatizmal kalp hastalığıyla birlikte AF varsa inme riski daha fazla artmaktadır (85). Yaş ve ilişkili vasküler hastalıklar birlikte ele alındığında AF hastalarında, inme riski 20 kat artmaktadır. Mitral stenoz gibi kapak hastalığı olan hastalarda eşlik eden paroksismal ya da kalıcı AF da varsa, gelecekte olabilecek embolik inmeler için risk en yüksek olup, bu hastalar antikoagüle edilmelidir. AF 'nin önlenmesi inme sıklığını yaklaşık %25 azaltabilir (86).

7- Orak hücreli anemi: Otozomal resesif olarak bir hastalık olup anormal gen ürünü değişmiş bir zinciridir. Orak hücreli anemi prevalansı düşük olmakla birlikte hemoglobin relatif riski 200-400'dür (87). Klinik bulgular çok çeşitli olmakla birlikte tipik olarak yaşamın erken evrelerinde ekstremite ve kemiklerde ağrılı epizodların olduğu, ciddi hemolitik anemi, organ infarkları (inme dahil) ile belirir (88,89). Özellikle homozigot hastalarda inme riski yüksektir ve 20 yaş civarında inme prevalansı en az %11 oranındadır, ancak hastaların pek çoğunda da beyin görüntülemesinde sessiz inme izlerine rastlanmaktadır. En yüksek inme riski çocukluk döneminde görülmektedir ki senelik %1 olarak belirtilmektedir, yüksek serebral kan akım hızı olan olanlarda ise %10'a kadar çıkmaktadır (90).

8- Dislipidemi: Epidemiyolojik çalışmalarda önceleri hiperkolesterolemi ve iskemik inme arasındaki ilişki henüz net olarak tanımlanmış değildir.Bununla birlikte, klinik çalışmalarda, kolesterol düşürücü tedavilerin, inme riskini sürekli azalttığı tespit edilmiştir. ALLHAT-LLT (kalp krizi, hipertansiyon ve lipit düşürücü tedavi), ASCOT-LLA (Anglo –İskandinav kardiyak – lipit düşürücü tedavi), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), WOSCOPS (Batı İskoçya Koroner Önleme Çalışması) ve ik4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Kolesterol ve Rekürren Olaylar), GREACE (Yunanca Atorvastatin ve koroner kalp

hastalığı Değerlendirme), MIRACL (Agresif Kolesterol Düşürücü Miyokard İskemi Azaltma), statinlerin inmeyi önleme etkisi için yapılan bu çok merkezli çalışmalarda statinlerin inme riskini azalttığı gösterilmektedir (91). Geniş populasyonlu üç prospektif çalışmada, serum yüksek total kolesterol seviyeleri ile (240 ile 270 mg/dl seviyelerinde) iskemik inme hızında artış gösterilmiştir (92) "The Asia Pasific Cohort Studies Collaboration" çalışmasında, total kolesterolde her 1 mmol/L lik (38.7 mg/dl) artış iskemik inme hızında %25'lik bir artışa yol açmıştır (93). HDL-C düzeyinin inme ve karotis aterosklerozu arasında ters bir orantı vardır (94). Yüksek Lipoprotein(a) Lp(a); bir lipid-protein kompleksi olup, proaterojenik ve protrombotik özellikler taşıdığından, koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Yüksek Lp(a) seviyelerinin iskemik inme riskini de arttırabileceği düşünülmüşse de bulgular bu düşünce ile tamamen uyumlu gelmemiştir (95). Buna karşılık sadece prospektif çalışmaların ele alındığı bir meta analizde; yüksek Lp(a) çocukluk ve erken ergenlik döneminde spontan inme için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (96). Lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) 'nin yüksek seviyelerinin kardiyovasküler olayları arttırdığı ortaya konulmuştur ve Lp-PLA2'nın yüksek değerlerinin iskemik inme riskini 2 kat arttırdığı saptanmıştır (97).

9-Obezite: Kilo durumunun geleneksel sınıflaması vücut kitle indeksine (BMI) göre tanımlanmaktadır. (BMI=vücut ağılığı (kilo)/[boy (m)]2. BMI≥30 kg/m2'nin üstünde olanlar ise obez olarak sınıflandırılır (98). Son dönemlerde abdominal obezite kavramı önem kazanmaktadır. Burada ya bel-kalça oranı ya da bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Erkeklerde bel çevresi >102 cm (40 inç), kadınlarda >88 cm (35 inç)'in üzerinde olma abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (99). Geniş çaplı prospektif çalışmalarda tüm ırk ve etnik gruplarda iskemik inme için abdominal obezite bağımsız ve güçlü bir risk faktörüdür (100,101,102). Bazzano LA ve ark. yaptığı çalışmada artmış BMI iskemik ve hemorajik inme insidansını artırdığını tespit etmişlerdir (103). Yaş ve cinsiyeti ne olursa olsun, kilo vermenin inme riskini azaltmada ki etkisi klinik gözlemlerle kanıtlanmamış olmakla birlikte, kilo vermenin kan basıncını düşürdüğü ve indirekt olarak inme riski üzerine etkisinin olduğunu göstermektedir (104).

10- Diyet ve beslenme: Yeterli miktarda sebze ve meyve, düşük yağ tüketimi, inme riskinde azaltma ile ilişkilendirilmiştir (105). Meyve ve sebzeler, potasyum, folat, vitamin, lif ve diğer fenolik bileşikler gibi koruyucu bileşenleri sayesinde kronik hastalıklar ve daha spesifik olarak inme ve kalp hastalığını azaltabilir (106).

11- Fiziksel inaktivite: Fiziksel hareketsizlik kalp damar hastalığı ve inme şiddeti, sıklığı ve fonksiyonel iyileşme üzerinde etkili olan değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi, kan basıncını düşürmesi, kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır (107). Fiziksel aktivite ile plazma fibrinojen ve platelet aktivitesini azalmakta, plazma doku plazminojen aktivatörlerinin ve HDL kolesterolünün arttığı gözlenmiştir (108). Yapılacak egzersizin orta şiddette, tercihan haftanın her günü, ≥30 dk olacak şekilde olması önerilmektedir (109).

12- Post-menopozol hormon tedavisi: İnme sıklığı menapoz sonrası önemli ölçüde artar (110). Çok merkezli çalışmalar post-menapozal hormon tedavisinin kardiovasküler hastalıklardan korunmada ve inmenin ciddiyetini azaltmada yararlı etkilerinin olduğunu göstermekte ise de, randomize çalışmalar bu tedavilerin zararlı olduğu sonucunu ortaya koymuştur. İnme, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda ileri yaşlarda ortaya çıkar (111). Premenapozal kadınlarda yüksek östrojen konsantrasyonlarının, inme ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Önceden histerektomi olup da aktif östrojen tedavisi alan kadınlarda da inme riskinin arttığı saptanmıştır (112).

b. Potansiyel risk faktörleri

1.Metabolik sendrom: Metabolik sendromun patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir (113). **"**The National Cholesterol Education Program" metobolik sendromu aşağıdakilerden 3veya daha fazlasının olması olarak tanımlamıştır:

Tablo 7 : Metabolik sendrom tanı kriterleri (113,114).
a.abdominal obezite: bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88
cm'in üzerinde olması;
b. trigliserid seviyesinin≥150 mg/dl;
c. HDL kolesterol erkekler için <40mg/dl, kadınlar için <50 mg/dl;
d. kan basıncı ≥130/85mmHg;
e. açlık glukozunun ≥110 mg/dl olmasıdır

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlamayı modifiye ederek hiperinsülinemi ve insulin direncini de eklemiştir. Obezite ve sedanter yaşam stili, diyet ve diğer

faktörlerle birleşince metabolik sendromu ortaya çıkmaktadır (113). Obezite DM, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon için bir risk faktörüdür. Metabolik sendromun karakteristiği viseral adipozite, insülin rezistansı, inflamasyon ve diyabet ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi insülin rezistansı metabolik sendromun önemli bir imgesidir. Metabolik sendroma yol açan nedenlerin tümü inme için risk taşırken, metabolik sendromu olan kişilerde bunun spesifik bir risk faktörü olduğu açık değildir (115).

2- Alkol kullanımı: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça komplekstir. Günde iki kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolestrolü arttırıcı, platelet agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürülmektedir (37). Buna karşın düzenli ağır alkol tüketimi hipertansiyona, hiperkoagülabiteye yol açar ve serebral kan akımını azaltarak inme riskini arttırır (116). Genetik yatkınlığı olan bireylerde (Apo E4 taşıyıcıları) ılımlı miktarlarda tüketilen alkolün iskemik inme riskini artırdığı düşünülmektedir (117).

3- Hiperhomosisteinemi: Homosistein metioninin demetilasyonu sonucu oluşur. Homosistein sentezinde 5,10 metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi katalizör olarak görev yapar. Homosistein yüksekliğinin en sık genetik mutasyonu MTHFR enzimini kodlayan gende 677. sıradaki tek nükleotid polimorfizimi, enzimin

aktivitesini azaltmakta bu da serum homosistein düzeylerinde artışa yol açmaktadır (118). Hiperhomosisteinemi ateroskleroz ve aterotromboz için bağımsız bir riskfaktörüdür. Homosistein yüksekliği endotel harabiyetine, lipitlerin oksidasyonunda artışa, trombosit adezyonunda artışa, faktör 5 ve 12 nin artışına fibrinojen artışı ile birlikte koagülasyonun aktivasyonuna neden olarak iskemik inmeye yol açar (118,119). Plazma homosistein düzeyi standardize edilmemiş olmakla birlikte genellikle 5-15 μmol/L düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve ≥16 μmol/L değerleri hiperhomosisteinemi olarak tanımlanmaktadır (37). Homosistein seviyeleri yaşla birlikte artış göstermekte, genç yaşlarda ise erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (120).

4- Zararlı madde, ilaç kullanımı ve bağımlılığı: Kokain, amfetamin, eroin gibi ilaç bağımlılığının inme riskini (hem iskemik hem de hemorajik) arttırdığı bilinmektedir (121). Bu ilaçlar kan basıncında değişime yol açmakta, kalp yetmezliği, kardiyomyopati ve infektif endokardit riskini arttırarak buna bağlı embolilere neden olmakta, hematolojik anormalliklere de yol açarak, kan viskositesine ve platelet agregasyonuna öncülük etmektedir (122).

5- Hiperkoagülabite: Edinsel ya da kalıtılmış hiperkoagülabilite durumlarının (protein C, protein S, FV Leiden mutasyonu, ATIII eksikliği, protrombin mutasyonu) sıklıkla venöz tromboza yol açtığı bilinmektedir ve bu grupta 40 yaş altında olanlarda inme riski artmaktadır (123,124). Antifosfolipid antikorlar; lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorları kapsayan, proteinlerle birlikte bulunan hücre yüzey fosfolipitlerine karşı reaksiyona giren otoantikorlardır (118). Antifosfolipit sendromu; vasküler tromboz, rekürren spontan gebelik sonlanmaları, trombositopeni ve antikardiyolipin antikor varlığıyla karakterize sistemik bir otoimmun hastalıktır (125). Antifosfolipit antikor sendromu iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür (118).

6- Oral kontraseptif (OK) kullanımı: Oral kontraseptifler 1950'lerin sonlarında ortaya çıkmış ve kadınların dünya çapında en populer doğum kontrol formu haline gelmiştir (126). Oral kontraseptiflerin inme riski, içeriklerindeki estradiol miktarı ile işkili olup 50 mikrogram'dan fazla estradiol içeren ilk jenarasyon ilaçlarda

bu risk yüksektir (37). Ancak daha sonraki çalışmalarda daha düşük dozda östrojen içeren preparatlar kullanılmış ve inme riskini arttırıcı bir faktör olmadığı bulunmuştur (126,127). Hemorajik inme ile OK kullanımı arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (128). Kadınlarda özellikle de Faktör V Leiden veya protrombingen mutasyonu gibi konjenital trombofilinin varlığında OK kullanımı ile serebral venöz tromboz gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur. Oral kontraseptifler venöz tromboz riskin de 3-6 kat artış yapmışlardır (124,129). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OK kullanımı ile yüksek inme riski taşıyan kadınlarda şu özellikler dikkat çekmiştir; kadının yaşının ≥35 olması, sigara kullanması, hipertansiyon ve diyabetinin bulunması, migren öyküsünün olması, öncesinde tromboembolik olay geçirmiş olması (130). Kadınlarda kalıtsal bir protrombik olay varsa, oral kontraseptif kullanımı sonucu iskemik inme riski artmaktadır. Düşük doz OK kullanımı ile inme riskinde kesin artış düşük olarak saptanmıştır. Ancak yine de ek risk faktörleri olan kadınlarda OK kullanımı önerilmemektedir (131,132).

7-İnflamasyon: İskemik serebrovasküler hastalığın etyolojisinde ve serebral iskeminin patofizyolojisinde inflamatuar süreçlerin temel rolleri vardır. Birçok geleneksel vasküler risk faktörleri, lökosit aktivasyonu ile birlikte, inflamatuar stimulasyonla predispoze olan serebral vasküler damarlarda gelişen trombogenezis proinflamatuar değişikliklerle ilişkilidir (133). Damar duvarı içinde inflamatuar hücrelerin (monosit/makrofajlar) birikimi aterogenez sırasında erken başlar. Daha sonra hastalık aşamasında damar duvarında biriken inflamatuar hücrelerin oluşturduğu plağın rüptürü ile birlikte trombüs oluşumuna yol açarak inmeye sebep olur (134). İnflamatuar belirteçlerden (örneğin lökosit, fibrinojen, C reaktif protein) iskemik inme için bağımsız belirleyicilerdir (135). Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve sigara gibi aterojenik uyaranlara bağlı olarak aterogenez inflamasyonu tetikler (136). Normal endotel fonksiyonu; vasküler renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, transkripsiyonel ve büyüme faktörleri, proinflamatuvar sitokinler, kemoatraktan maddelerin, süperoksit gibi reaktif oksijen türleri ve anormal vazomotor aktivite gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla anormal endotel disfonksiyonu gelişir (137**).**

Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin seviyesi ile inme riski ilişkili bulunmuş ve yüksek CRP seviyelerinin inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (138). Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda statinler ile CRP seviyesinin

düşürülmesinin koroner arterosklerotik plak progresyonunu ve iskemik olayları azalttığı belirtilmektedir (139).

8- Enfeksiyon: Son yıllarda ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun rolü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda enfeksiyonların tetikleyici ve idame edici rolü araştırılmaktadır (140). Kronik bronşit ve periodontal hastalıkların da kardiyovasküler hastalık oluşumunda risk oluşturdukları düşünülmektedir (141). Birçok epidemiyolojik çalışmalarda hem akut hem de kronik bulaşıcı hastalıklar, inme için risk faktörleri olarak ortaya çıkmıştır. Birçok patojen mikroorganizma aterosklerotik plağın oluşumunda, ilerlemesinde ve trombüs gelişiminde rol oynayabilir. Birçok bakteriyel patojen koroner ve karotis plakta gösterilmiştir. Clamidya Pnömonia, CMV, H. Pylori, H. İnfluenza, M. Pnömonia, EBV, HSV tip I ve II aterosklerotik plak progresyonu ile şimdiye kadar ilişkisi gösterilmiş olan mikroorganizmalardır. Bulaşıcı hastalıklar, geleneksel risk faktörleri ve genetik yatkınlık inflamatuar yollar aracılığıyla inme için işbirliği yapabilirler (142). Temelde akut ve kronik solunum yolu enfeksiyonu, ama aynı zamanda idrar yolu enfeksiyonları bağımsız olarak, iskemik inme riskini artırır (143). Bu durumda inme riski ve inme önlenmesinde gelecekte potansiyel antienfektif stratejiler üzerine bir bakış sağlar. Bu bulgulara rağmen antibiyotik tedavinin iskemik inme riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır (144).

9- Migren: Günümüzde migrenin iskemik inme için risk oluşturma nedeni henüz anlaşılamamıştır. Auralı migren ile inme arasındaki patofizyolojik mekanizma olarak, özellikle arka sistem dolaşımında kan akımının intrakraniyal damarları etkileyen patolojik bir süreç sonucu, beynin belli bölge veya bölgelerinin hasara uğraması durumunda, serebral kan akımındaki fokal bozulmalar beyin dokusu için gerekli olan maddelerin ulaşımına engel olması sonucu, aerobik glikoliz gerçekleşemez ve beynin enerji metabolizması bozulur (145).

Migrenin mekanizması nöronal değişiklikleri izleyen hemodinamik değişiklikler olarak özetlenebilir. Son yapılan meta analitik çalışmalara göre genç kadınlarda sigara, oralkontraseptif kullanımı ve görsel auralı migreni olan hastalarda inme riski daha yüksek gösterilmiştir (145). Özellikle 45 yaş altı kadınlarda migren, iskemik inme için bağımsız değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır

(146,147). Son yıllarda migrenli kadınlarda patent foramen ovale sıklığının fazla olduğu ve bunun da paradoks emboliye yol açtığı görüşü de belirtilmektedir (148). İnme ve migren altta yatan nörolojik hastalığa bağlı olarak birlikte bulunabilirler, bunlara örnek CADASIL' dir (149).

10- Uykuda solunum bozuklukları: Obstriktif uyku apne sendromu (OSAS), uykuda üst hava yolunda tekrarlayan tıkanıklıklar nedeniyle uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku hali ile şekillenen bir klinik tablodur. Son senelerde inme ile OSAS arasında karşılıklı bir ilişkinin varlığını ve özellikle OSAS'ın iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu destekleyen önemli çalışmalar yapılmaktadır (150). OSAS da oluşan hemodinamik değişiklikler şu şekilde gelişmektedir: uykuda soluk alıp vermelerin değişik şiddette azalması ile; kan oksijen düzeyinde düşme, tıkalı farinks varlığında devam eden solunum çabası sonucu intratorasik basıncın aşırı negatifleşmesi ile sempatik aktivitede artış, uyku yoksunluğuna bağlı sistemik inflamatuvar mediatörlerde yükselme ve oksidatif strese neden olarak tüm sistemleri etkilemektedir (151). Uyku bölünmesi proinflamatuar bir süreci tetikleyerek, ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinen CRP, fibrinojen, ve İL-6 düzeylerinin yükselmiş olduğu ve LDL oksidasyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Oksidatif stres sonrası gelişen endotel hasarına bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırladığı düşünülmektedir. OSAS ile ateroskleroz için pek çok risk faktörü ortaktır; Obezite, yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom, sigara, artmış insulin direnci her iki durumda görülen problemlerdir (152,153). Epidemiyolojik çalışmalar horlamanın hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, obezite ve yaştan bağımsız olarak iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır ve erkeklerde OSAS inme riskini üç kat artırmaktadır (154). Horlama uykuda solunum bozuklukların bir işaretçisi olabilir ve ikincil olarak inme riskini arttırabilir. Uyku sırasında ortaya çıkan apneik süreçler hipertansiyonu arttırır, noktürnal oksijen satürasyonunu düşürür. İlaca dirençli hipertansiyon ile uykuda solunum bozuklukları arasındaki ilişki yüksek bulunmuştur (155,156). İleri derecede uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda, oksijen saturasyonu < % 65'te, kardiyak aritmiler, AV blok ve AF atakları görülebilir. Oksijen desaturasyonu ile birlikte olan apneik olaylar, abdominal obezite ile derinleşebilir (157).

SEREBRAL İSKEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

İntrakranyal arterlerde eksternal elastik laminanın bulunmaması haricinde serebral damarların morfolojik yapısı diğer vasküler yapılara benzerdir. Arteryel duvar adventisya, media, intima olmak üzere 3 tabakayı kapsar. İntima endotel hücrelerinden oluşan pürüzsüz bir tabaka olup, kan akımının nontrombotik bir şekilde olmasını sağlar. Endotel tabakanın ana fonksiyonlarından bir tanesi, koagülasyon ve trombozu inhibe etmektir (5).

Beyin mikrodolaşımı arterioller, kapillerler ve venüller gibi vasküler sistemin küçük komponentlerini içerir. Arterioller, endotel döşeli lümen etrafında pürüzsüz kas hücrelerinden meydana gelir ve arteriel dallarda kan akımına direnç gösteren ana bölgelerdir. Kapiller, duvarı ince, tek tabakalı endotel hücrelerinden meydana gelir.

Besinler ve metabolitler kapiller yatakta diffüze olur. Serebral mikrosirkulasyon, kanı hedef organa kan akımını regüle ederek ulaştırır ve metabolizma ürünlerini uzaklaştırırken oksijen ve glukozu beyine dağıtır (5).

Beyin yeterli miktarda anlık oksijenlenmiş kan desteğine diğer herhangi bir organdan daha fazla ihtiyaç duyar. Serebral dolaşımın sürekliliği alt beyin sapındaki merkezlerin kontrolündeki bir dizi baroreseptör ve vazomotor reflekslerle güvence altına alınır. Hayvan deneylerinde ve muhtemelen insanlarda, kan akımının 5 dakikadan daha uzun süre durması geri dönüşü olmayan hasara yol açar (3).

Fokal hipoperfüzyon ile başlayan iskemik doku hasarının derecesi iskeminin şiddetine ve süresine bağlıdır. Serebral iskemi ile birçok patolojik süreç tetiklenir. Tekrar kan akımı sağlansa bile bu zararlı süreçler devam edip hücre ölümüne yol açabilir. Bu mekanizmalar sıklıkla birbirleriyle örtüşürlerse de bu süreçlerin ortaya çıkış yerleri ve zamanları farklı olabilir.

Tablo 8: Akut İskemik İnmenin Patofizyolojik Basamakları
1. Hücresel Enerji Yetmezliği
2. Eksitotoksisite
3. Kalsiyum Sitotoksisitesi
4. Serbest radikaller
5. İskemide Hücre Ölüm Yolları
6. Ödem
7. İskemide Mikrovasküler Hasar
8. Reperfüzyoh Hasarı
9. İskemi Sonrası İnflamasyon

1. HÜCRESEL ENERJİ YETMEZLİĞİ

Beyin dokusunun oksijen ve glikoz kullanımı yüksektir. Enerji üretimi tamamen oksidatif fosforilasyona bağlıdır. Fokal hipoperfüzyon, oksijen ve glikoz gibi esansiyel moleküllerin sağlanmasını azaltır ve bunun sonucunda hücrelerin enerji kaynağı olarak gerekli olan ATP yapımı bozulur. Enerji bağımlı iyon pompalarının çalışamaması hücre zarının iki tarafı arasındaki iyon gradiyentlerinin bozulmasına dolayısıyla nöron ve gliaların depolarizasyonuna yol açar. Ayrıca oksijen azlığı anaerobik glikolizi tetikler, bu da dokuda laktat birikimine neden olur. Laktat seviyesinde artma enfarktın büyümesine ve klinik kötüleşmeye katkıda bulunur. Erken dönemde MR spektroskopi ile saptanabilen laktat yükselişi enfarkta gidecek dokunun en iyi göstergesidir.

2. EKSİTOTOKSİSİTE

Glutamat gibi eksitatör aminoasitlerin yüksek konsantrasyonlarda nöronlara toksik olduğu ve nörodejenerasyona yol açtığı iyi bilinmektedir. Serebral iskemide

glutamat ve aspartatın ekstrasellüler seviyesinin arttığı bulunmuştur. İskeminin akut döneminde non-NMDA reseptörleri eksitatör aminoasitler ile aşırı aktive olur ve hücre içine fazla miktarda Na, Cl ve su girmesine neden olarak özellikle dendritlerde şişmeye katkıda bulunur. NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması ise bu reseptörlerin yoğun olduğu bölgelerde kalsiyumun artışına ve buralarda lokalize kalsiyuma bağlı bazı enzimlerin aktivasyonuna sebep olur. Bu enzimler arasında fosfolipaz A2, kalpain, siklooksijenaz ve nitrikoksit sentetaz bulunur. Bunların aktivasyonu hücre iskeletinde hasara ve toksik serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin oluşumuna yol açar.

3.KALSİYUM SİTOTOKSİSİTESİ

İskemi sonrasında nöronlarda hücre içi serbest Ca hızlı bir şekilde artar. Hücre içine kalsiyum girişinin NMDA resptörünün iyon kanalı ve voltaj – kapılı Ca kanalları yoluyla olduğu düşünülmektedir, her iki kanal iskemi ile tetiklenen depolarizasyon sonucu aktive olmaktadır. Ayrıca, enerji azlığı nedeniyle Na-K ATP az çalışamaz ve hücre içinde Na birikir. Na / Ca değiştiricileri içeri dolan Na'u atmaya çalışırken Ca'u içeriye taşır. Ca'un hücre içinde artışını sağlayan asıl faktör, hücre içi depolardan salıverilmesidir. Hücreler fizyolojik koşullarda hücre içi Ca miktarındaki artışları fazla Ca'u atarak dengelerler. İskemi gibi enerjinin az olduğu durumlarda pompalar ve hücre içi sekresyon mekanizmaları çalışamaz ve Ca hücre içinde birikir. Ca düzeyindeki bu artışlar lipaz, proteaz ve endonükleaz gibi yıkıcı enzimleri aktif hale getirir ve çeşitli yollarla serbest radikal oluşumunu da artırarak hücre ölümünü tetikleyebilir. Serbest radikal oluşumu da Ca atılımını engelleyerek kısır bir döngü oluşturur.

4.SERBEST RADİKALLER

En dış yörüngesinde tek sayılı atom içeren atom ya da moleküllere serbest radikal denir. Birçok koşulda süperoksit anyonu (O2), hidrojen peroksit (H2O2) ve hidroksil radikali (OH) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşabilir. Normal fizyolojik

koşullarda metabolik fonksiyonun uygun şekilde devam edebilmesi ve antimikrobiyal aktivite için ROS oluşumu ile bunların katalaz, süperoksit dismutaz, peroksiredoksinler, glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon, vitamin C ve E gibi antioksidanlar tarafından etkisiz duruma getirilmesi arasında bir denge bulunur. Ancak iskemi başlangıcında ve özellikle iskemi sonrası reperfüzyonda dokuya tekrar oksijen sağlanması nedeniyle antioksidanların temizleme kapasitesinden daha fazla miktarda ROS ortaya çıkar bu da hücre içi ‘‘OKSİDATİF STRES’’ oluşturur. Dokuya giren lökositler ile demir depolarından demirin salıverilmesi de sebest radikal oluşumuna katkıda bulunur. Artmış ROS yapısal ve fonksiyonel hasara neden olur; proteinler, lipitler, nükleik asitler ve karbonhidratlara direkt veya indirekt zarar verir, kan beyin bariyerini bozarak vazojenik ödeme neden olur, kan akımını bozar ve lökositlerin iskemik dokuya geçmesine yol açar.

Fizyolojik durumlarda oluşan nitrik oksit (NO) konsantrasyonu toksik değildir ve oksijen reaktivitesi düşüktür. Ancak iskemi sırasında hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak NO sentezi aşırı artar, toksik düzeylere erişir. NO, eş zamanlı olarak oluşan süperoksit ile hızlı reaksiyona girer ve daha güçlü bir oksidan olan peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit lipit peroksidasyonu, tirozin nitrasyonu, sülfidril oksidasyonu, nitrozilasyonu ve DNA hasarlanması gibi birçok mekanizma ile hücre hasarına neden olur. Sonuç olarak özetlenen bu iç içe toksik yollar, birbirleriyle çeşitli kademelerde etkileşerek hücre ölümüne yol açar.

5.İSKEMİDE HÜCRE ÖLÜM MEKANİZMALARI

İskemik hücrelerin toksik mekanizmalar sonucunda nekroz veya apopitotik yollarla öldüğü bilinmektedir. Bazı hücreler, özellikle iskeminin kor bölgesinde yer alanlar; eksitotoksik şişme, ozmotik parçalanma ve nekroz ile hızla ölürken bazıları apopitotik mekanizmalarla daha yavaş ölmekte, diğerleri ise apopitoz ve nekroz karışımı özellikler göstermektedir. Nekrozun klasik morfolojik bulgusu; erken hücresel şişme, plazma lizozom ve nükleer membran bütünlüğünün kaybı ile en sonunda ortaya çıkan hücresel parçalanmadır. Apopitozda ise nükleer büzülme, kromatin öbeklenmesi, nükleer segmentasyon ve apopitottik cisimcikler görülmektedir. İskemide mitekondri apopitoz ve nekroz arasında zedelenmenin şiddetine göre karar verilmesinde rol oynar.

İskemi şiddeti ağır olduğunda yani bölgesel serebral kan akımı değerleri %20'nin altına düştüğünde, astrositler ve mikrovasküler hücreler dahil tüm beyin hücreleri ölür ve bu patolojik süreç pannekroz olarak adlandırılır. Ancak kısa süreli fokal veya global iskemik inmeyi takiben sadece nöronların öldüğü ve astrositlerin hayatta kaldığı seçici nöronal nekroz meydana gelir.

6.ÖDEM

İskemik inmede ödem iki aşamada görülür: Başlangıçta hızla gelişen sitotoksik ödem, ardından 4-6 saat sonra belirginleşen ve 24-72 saatte maksimuma erişen vazojenik ödem. Sitotoksik ödem kan akım değerlerinin %30'ların altına düşmesiyle ortaya çıkan esas olarak Na K ATP az pompasının fonksiyon kaybı nedeni ile nöronların şişmesidir. Matriks metalloproteazların (MMP) aktivasyonu ve endotel hücreleri arasındaki sıkı kavşakların disfonksiyonu ile kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artma başlar. Bu hasarlanmayı takiben serum proteinleri kandan beyin dokusuna geçer ve beraberinde dokuya su taşır. Vazojenik ödem sürecinde beyinde su ve dolayısıyla doku hacminde net artış mevcuttur. Eğer beyin enfarktının hacmi büyük ise, vazojenik ödem ile birlikte transtentoriyal herniasyon riski artar. Sitotoksik ödemin aksine vazojenik ödem ekstrasellüler kompartmanda toplanır.

7.İSKEMİDE MİKROVASKÜLER HASAR

İskemi ile mikrodamarlar hasarlanır; endotel geçirgenliği artar, bazal lamina ve hücreler arası matriks yıkılır, kan beyin bariyerinin seçici geçirgenliği ve serebral ototegülasyon bozulur. Serebral ototegülasyon, sistemik kan basıncında meydana gelen değişikliklere rağmen serebrovasküler yatakta sabit perfüzyonun sağlanmasıdır. Serebral perfüzyon basıncı düşünce serebral kan akımını sağlayabilmek için arteriollerde vasodilatasyon olur ve vasküler rezistans azalır. İskemide serebral ototegülasyonun bozulmasının kesin nedeni bilinmemektedir ancak endotel hasarının rolü olduğu düşünülmektedir. İskemi/perfüzyonda bazal laminanın yıkılmasına, dolayısıyla KBB'nin geçirgenliğinin bozulmasına neden olan en az üç yol vardır. Bunlardan birincisi endojen plazminojen aktivatörleri ile plazminojenin aktive olması, ikincisi MMP salınımı, üçüncüsü ise mikrodamarla yapışmaya başlayan

polimorfonükleer lökositlerden özel granüler enzimlerin salınmasıdır. Serebrovasküler endotel mikrodolaşımın, hemostazın ve inflamasyonun kontrolünü sağlar. İskemi endotel hasarına neden olur ve endotelden NO, prostasiklin salınımı azalır; vazokonstriktör olan endotelin-1 oluşumu artar. Normalde endotel antitrombotik ve antiinflamatuar bir yüzeydir. İskemi ile oluşan endotel hasarı doku faktörünün açığa çıkmasına ve pıhtılaşma mekanizmalarının aktivasyonuna neden olur. Bazı durumlarda trombositlerin de aktive olması pıhtı oluşumuna yol açabilir.

8.REPERFÜZYON HASARI

Serebral iskemide doku hasarı iskeminin süresi ve dokuya gelen kan akımı ile ilişkilidir ama dokuya kan akımı ve oksijenin tekrar sağlanmasıyla da dokuda ek hasar oluşabilir ki buna ‘‘reperfüzyon hasarı’’ denir. İskemi / reperfüzyon ile kan beyin bariyeri geçirgenliğinin arttığı ve makromoleküllerin kandan beyin dokusuna geçtiği saptanmıştır. Reperfüzyon hasarında aşırı miktarda oluşan süperoksit, NO ve bunların reaksiyon ürünü peroksinitritin önemi büyüktür. İskemi / reperfüzyon NO hem faydalı hemde zararlı roller oynar. NO’nun bu etkileri, oluştuğu yere göre değişir. Parankimde nNOS (nöronal NOS,NOS1) tarafından oluşturulan aşırı NO sitotoksiktir. eNOS’un (endotelyal NOS, NOS3) rolü ise daha karmaşıktır. Endotelyal kaynaklı NO iskemi sırasında azalmış kan akımını artırarak, trombosit ve nötrofil agregasyonunu önleyerek mikrodolaşımı iyileştirir ve hayatta kalmaya katkıda bulunur ancak süperoksitle birleşip peroksinitrit oluşturarak damar ve parankim hasarına da neden olur. İki saat orta serebral arter iskemisi sonrası reperfüzyon yapılmış farelerde, reperfüzyonda oluşan süperoksit ve NO’in, peroksinitrit oluşumuna neden olarak reperfüzyon hasarına yol açtığı ve peroksinitritin oluşumu inhibe edildiğinde, KBB’nde damar ve astrosit son ayak bütünlüğünün korunduğu saptanmıştır. Reperfüzyon sırasında mikrodamarlarda oluşan süperoksitin, nitrik oksit ve peroksinitrit sıkı bağlantı proteinlerinin fonksiyonunu bozarak ve MPP’leri aktive ederek KBB hasarına neden olabileceği düşünülmektedir.

9.İSKEMİ SONRASI İNFLAMATUAR MEKANİZMALAR

Serebral iskemi sonrası inflamasyon; hasarlı dokunun temizlenmesi, yeniden

damarlanma ve yapılanma için gerekli olsa da, yapılan deneysel çalışmaların çoğunda beyin hasarını daha da artırdığı, mikrovasküler yatakta staza, KBB zedelenmesine ve dolayısıyla kötü prognoza neden olduğu öne sürülmüştür. İskemi sonrası ilk olarak aktive olan hücreler mikrogliya ve astrositlerdir. Mikrogliyalar beynin yerleşik makrofajlarıdır. İskemi ile aktive olduklarında şekilleri değişir, fagositlere dönüşürler ve sitotoksik olurlar. İskemiden 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler özellikle nötrofiller damar duvarına yapışarak pro-inflamatuar aracılar sayesinde beyin dokusuna göç ederler ve inflamatuar aracılar salgılayarak hasara yol açarlar. Lökositlerin beyin parankimine infiltrasyonunda adezyon moleküllerinin rolü büyüktür. Bunlar selektinler, immunoglobulin alt ailesi ve integrinlerdir. Selektinlerden özellikle E ve P selektin iskeminin erken dönemlerinde lökositin yavaşlayıp damar damar duvarına tutunmasında rol oynar. Serebral iskemide en çok çalışılan, intersellüler adezyon molekülü-1 (İCAM-1)'dir ve iskemiden sonra saatler içinde sitokin uyarıları ile artar. Lökositlerle ilk etkileşimde E ve P selektin rol oynamasına rağmen vasküler endotele sıkı yapışmada endotel tarafından İCAM -1 ifadesinin artması ve lökosit integrini Mac-1 ile etkileşim gerekir. Sitokinlerden interlökin- 1iskemide en önemli pro- inflamatuar sitokindir.Tümör nekrotizan faktör-a'nın rolü ise beyin endotelinde ve glialarda adezyon moleküllerinin etkisini artırarak nötrofillerin birikimine, migrasyonuna neden olur, iskemik doku hasarı sonrası KBB zedelenmesi, mikrodamarlarda değişme ve tekrar yapılanmada rolü vardır. İskemi ile artan hücre içi kalsiyum seviyelerine ikincil olarak fosfolipaz A2 aktive olur ve araşidonik asit yolu başlar. Bu enzim gliserofosfolipitleri hidroliz ederek araşidonik asit salınımına neden olur. Bu da siklooksijenaz ile prostaglandinlere veya lipooksijenaz ile lökotrienlere metabolize olur. Lökotrienler potent kimyasal çekicilerdir (chemoattractants) ve lökosit infiltrasyonuna, KBB fonksiyonunun kaybına, ödem ve nöron ölümüne neden olur (158).

ATEROTROMBOZUN FİZYOPATOLOJİSİ

Ateroskleroz, tüm arteriyal sistemin büyük ve orta boy arterlerini etkileyen yaygın sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz arterlerin intime tabakasının inflamatuar, fibrotik ve segmental bir hastalığıdır. Karakteristik lezyonu olan kabarık, fibrin ve

yağdan oluşan plaklar ‘‘ateroma’’ olarak adlandırılmaktadır. Ortak süreç, trombositten zengin trombus kitlesinde, yırtılan aterosklerotik plağın hızla büyümesi ve distal emboliler yapmasıdır. Bu açıdan multifaktöriyel bir hastalıktır. Primer hastalık süreci intima tabakasına sınırlı kalır ve intimaya lipid ile inflamatuar hücrelerin sızmasını takiben fibrozis gelişir (159). Ateroskleroz gelişiminde yer alan temel elemanlar endotel, kan lipidleri, monosit – makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri ve trombositlerdir. Bu elemanlar yağlı çizgilerin ortaya çıkışından, fibröz plak oluşumuna ve komplike lezyonların gelişimine kadar aterosklerozun değişik evrelerinde rol oynamaktadır (160). İntrakraniyal ateroskleroz ile diğer damar hastalıklarının patofizyolojileri arasında şaşırtıcı farklılıklar mevcuttur. İntrakraniyal arterler, ekstrakraniyal arterlere göre hiperkolestorelemiye daha az duyarlıdır ve aterosklerotik plak rüptürü daha az görünmektedir. Endotel adezyon moleküllerinin salınımı diğer iskemik alt tiplere kıyasla intrakraniyal aterosklerozda daha fazladır, bu durum inflamasyonun patogenezinde özellikle önemli olduğunu düşündürmektedir (161).

Ateroskleroz gelişimini açıklayan klasik hasara yanıt hipotezine göre (şekil 1) tetik olay endotel disfonksiyonu’dur ve endotelin damar koruyucu işlevlerini yitirmesi sonucu intimaya lipit ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu olmaktadır. İntimaya geçerek okside olan düşük dansiteli lipopreteinler (LDL)’in monosit kaynaklı makrofajlarca fagosite edilmesi ve intimada birikmeleri yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Diğer yandan medial tabakadan intimaya geçen düz kas hücreleri fenotipik değişim geçirerek kontraktil özelliğini yitirip sekretuvar hücrelere dönüşür. Bu hücreler de intimada prolifere olur, ekstrasellüler matriksi sentezler ve inflamatuvar hücrelerden salınan sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle kolesterolden zengin bir öz ile fibröz bir şapkayla çevrili plağı (ateroma) oluşturur. Fibröz plak lümende hemodinamik strese maruz kalırken, diğer yandan da içten içe yıpranır. Fibröz plak içinde inflamasyon sonucu açığa çıkan matriks metalloproteinaz, kollagenaz gibi proteolitik enzimlerin fibrin şapkasına hasar vermesi sonucu plak yüzeyinde erozyon, fissür veya rüptür gelişmesi ile subendoteliyal doku açığa çıkar ve bu da koagülasyon kaskadını tetikleyerek lümende obstrüktif trombüs ve fibrin oluşumuna neden olur. İnflamasyon, hem bu sürecin ilerlemesini hem de komplikasyona açık, yaralanmaya yatkın bir biçime dönüşmesini sağlar (159,160).

Endotel: Endotel bütün damarların düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir skuamoz epitel tabakasıdır. Kalpten en küçük kapiller damarlara kadar uzanan tek sıra endotel hücreleri kanın akıcılığından sorumludurlar. Kan akımı ile çevre dokular arasındaki metabolik alışverişi düzenlerler (162). Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalardan görüldüğü gibi endotelin dokularla kan arasında seçici bir bariyer oluşturmaktan başka; vazodilatatör ve vasokonstriktör substratların yapımında etkili olarak, arteriyel tonüs ve kardiovasküler hemostaz ayarlanmasında temel rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış ve yaklaşık 1800 gr ağırlığında olan vücuttaki en büyük endokrin organıdır (163,164). Endotel hücreleri inflamasyona cevap olarak; çoğu protrombotik olan, proinflamatuar reaksiyonu başlatır. Endotel hücreleri normalde sessiz olmakla birlikte bölünme, göç etme ve angiogenesis sırasında yeni damar oluşumunu gerçekleştirir (162).

Endotel tabakası, kan ile dokular arasında selektif bir bariyer oluşturur. Endotelin diğer fonksiyonları gibi, damar geçirgenliğindeki rolü, damarın tipi ve yerine bağlıdır. Kapillerler ve post kapiller venüller, dolaşımın değişim damarları olarak rol oynarlar. İntravasküler ve ekstravasküler sıvı dengesinin sürdürülebilmesi için bu yarı seçici bariyer gereklidir. Gaz geçirgenliği oldukça fazla olan bu katmanın sıvı geçirgenliği ise azdır. Fizyolojik koşullarda solunum gazları, su, glikoz, yağ asitleri, aminoasitler ve aterojenik olmayan küçük lipoprotein molekülleri arter endotelinden geçerler. Endotel hücre kültürlerinde yapılan çalışmaların, difüzyonun endotel hücrelerinde diğer hücre türlerine oranla çok az olduğu ve bariyer oluşturmanın endotele özgü bir özellik olduğu saptanmıştır (165).

Son yapılan çalışmalarda başta ateroskleroz olmak üzere birçok hastalıkta endotelin rolü ortaya çıktıkça "endotel ateroskleroza karşı birinci derecede (en önemli) savunma sistemidir" denmektedir (166). Normal endotel kan akımına karşı hem tromborezistans bir yüzey görevi görürken hem de kan ve damar duvarı arasında makromoleküler bir bariyer vazifesi yapar. Endotel, platelet agregasyon inhibisyonu, koagulasyonun aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur**.** Endotel hücreleri, salgıladıkları mediatörler ile kogülasyonu, fibrinolizi, damar tonusunu, dolayısıyla kan akışını ve kan basıncını etkileyerek çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan aktif hücrelerdir (164,167).

Tablo 9: Endotel hücrelerinin başlıca önemli fonksiyonları (168)
1. Düz kas tonüsü: Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı damar düz kas hücrelerinin tonüsünü ayarlar.
2. Pıhtılaşmanın önlenmesi: Pıhtılaşma sisteminin çeşitli basamaklardaki denetimi endotelden salgılanan kolaylaştırıcı (Thrombomodulin, von Willebrand faktörü, tromboxan A2) ya da engelleyen (Doku plazminojen aktivatörü, Plazminojen aktivatör inhibitörü gibi) faktörlerle sağlanmaktadır.
3. Vazoaktif ajanların salınımı ve enzimatik aktivite: EDRF (Endothelium-derived relaxation factor), endotelin ve anjiyotesin-I gibi vazoaktif ajanların ve muhtemelen anjiyotesin-II'nin açığa çıkmasını sağlar.
4. İmmün sistem üzerinde etkisi: İnterleukin-1 salınımında rol oynar ve immünokompetan hücrelere antijen sağlar.
5.Metabolik aktivitesi: lipid oksidasyonundaki rolü

Endotelin birçok hastalıkdaki önemi 1980'de Furchgott ve Zawaddzki'nin izole tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşemenin ancak damarın sağlam endotel hücrelerinin varlığında gerçekleşebileceğini keşfetmesiyle anlaşıldı. Endotele bağlı bu gevşeme endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Endotel devamlılığı bozulduğunda ise asetilkoline bağlı vazodilatasyon yetersiz kalmaktadır. Daha sonraki yıllarda Palmer ve ark. EDRF ve nitrik oksidin benzer farmokolojik yapıda olduklarını ileri sürerken EDRF'yi NO olarak tanımladılar. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ismindeki bu faktörün daha sonraları nitrik oksit (NO) olduğu gösterildi (169-172). Normalde vasküler tonusun sağlanması için belli bir seviyede gevşetici ve kontrakte edici faktörler endotelden devamlı olarak salgılanır. Bunun yanında endotelyal hücreler nörotransmitterler, hormonlar, stres gibi nörolojik stimuluslarla aktive edilerek daha fazla salgı yapması sağlanır (166).

Tablo 10. Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler (166)	
1- Vasokonstriktörler	
●Angiotensin converting enzim (ACE)	
●Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3)	
● Angiotensin II	
●Tromboksan A_2	
●Asetil kolin, araşidonik asit, PGH_2, trombin, nikotin	
2- Vasodilatatörler	
● Nitrikoksit (NO=EDRF)	
● Adrenomedüllin	
● Endotelium derived hiperpolarizing faktörler	
● Prostasiklin (PGI_2)	
● Bradikinin, asetilkolin, serotonin, histamin, substance P	
3- Antitrombotik (homeostaz) maddeler	
● Trombomodülin	
● Doku plazminojen aktivatör (t-PA)	
● Plazminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-1)	
4- Büyüme modülatör / mediatörleri	
a) Büyüme promotörleri	b) Büyüme inhibitörleri
● PDGF	● Heparin sülfat
● Basic FGF	● TGF-β
● IGF-1	● NO
● IL-1	● Bradikinin
● Endotelin	● Prostasiklin
● AII	
5- İnflamatuar mediatörler	

Adezyon molekülleri;
● Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü (ELAM)
● İntraselüler Adezyon Molekülü (ICAM)
● Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri (VCAM)
Antijenler ;
● Major histokompatibilite kompleks 2 (MHCII)
6- Redoxitite

Endotelin temel görevi normal kan akışını korumaktır. Bu prostoglandinn I2 (PGI2), nitrik oksit gibi çeşitli vazoaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirilir. PGI2 ve NO ana vazodilatatörler olmalarının yanında plateletler üzerinde antiagregan etkiye de sahiptirler. Vazodilatasyonu dengelemek için endotelden endotelin 1, anjiotensin 2 (A2), tromboksan A2 gibi vazokonstriktörler de salınır. Normal vasküler akışın sağlanması ve perfüzyonun devam için endotelden NO ve PGI2 salgılanması gerekmektedir. Endotel hücresinden salınan NO'nun önemli bir kısmı endotel altındaki düz kas üzerinde etkili olarak damar genişlemesine neden olur. Bir kısım NO ise lümene geçerek plateletleri etkiler (172).

Endotelden salınan nitrik oksit vasküler devamlılığı sağlamaktadır. Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici ve endotel kaynaklı konstriktör maddeler arasındaki dengeye bağlıdır. Endotel fonksiyon bozukluğunda salınan vazodilatatör ile vazokonstriktör faktörler arasındaki denge değişmiştir. Endotel fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisi karmaşıktır ve çeşitli mekanizmalar yoluyla oluşabilir. Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (173). Endotel disfonksiyonu aterosklerotik sürecin ilk basamağı olarak kabul edilir. Genel olarak endotel disfonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar aterosklerozu konu edinse de, endotel disfonkisyonunu sadece aterosklerozun bir erken belirteci olarak düşünmek doğru olmaz. Sağlıklı endotel kardiyovasküler kontrolde merkezi bir roldedir. Sağlıklı endotelde, endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vasodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol

açar. Ateroskleroz varlığında oluşan bu disfonksiyonunun bir nedeni de bozulmuş NOS aktivitesi olarak öne sürülmüştür (174).

Hasara yanıt hipotezine göre çeşitli toksik, mekanik, immünolojik veya infeksiyöz tetik faktörler (türbülan kan akımı, okside LDL kolesterol, kronik klamidya, sitomagalovirüs ya da helikobakter infeksiyonları, hiperhomosisteinemi, sigara, diyabetteki ileri glikozillenme ürünleri gibi) endotel hasarına neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açabilir. Normal koşulların tersine disfonksiyone endotel koruyucu özelliklerini yitirir ve vazoaktif madde yapımı vazokonstriksiyon lehine artar. Ayrıca lipitlere geçirgenliği artar, endotel yüzeyinde sunulan adezyon molekülleri yoluyla inflamatuar hücrelerin ve trombositlerin tutunmasına ve intimaya inflamatuvar hücre geçişine izin verir, vasküler düz kas hücrelerinde çoğalmayı uyarıcı faktörler salgılar (159). Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar non-invaziv metodlarla ortaya konan endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler hastalıklarla direkt ilişkili olduğunu ve prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini göstermiştir (175). Bu nedenle serebrovasküler hastalık grubunda komplikasyonların öngörülmesinde ve takibinde endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi, endotel disfonksiyonuna yol açan faktörlerin belirlenerek tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Akut vasküler olaylar için risk faktörü olan hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, diyabet ve obezite gibi pek çok durumla endotel disfonksiyonu ilişkilendirilmiştir. Endotel disfonksiyonu yalnız plak formasyonuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur. Yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemi ve sigara içiciliği gibi ateroskleroz için risk faktörlerine sahip semptomsuz insanlarda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir. Anormal endotel fizyolojisi hem aterosklerozun erken dönemi ve oluşumunda, hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol oynamaktadır. Güncel bakış açısına göre aterosklerozis endotelial disfonksiyon ve inflamasyonun kombinasyonunun oluşturduğu dinamik ve progresif bir hastalıktır. Endotel fonksiyon bozukluğunun mekanizmaları çok çeşitlidir ve belki de en önemlisi endotelden salınan potent bir vazodilatatör olan NO salınımının azalmasıdır (176,177).

Nitrik Oksit: Nitrik oksit (NO) renksiz bir gaz olup, serbest radikal özelliğine sahip basit bir moleküldür. Nitrik oksit, membranları kolayca geçebilme özelliği olan lipofilik bir moleküldür. Yüksek konsantrasyondaki NO oksijensiz ortamda oldukça stabil olup suda erime özelliği gösterir. NO, arjininden endotelyal, nöronal ve makrofaj izoformları olan Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim ailesi tarafından sentezlenir. Bu reaksiyon için ortamda nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin ve kalmodulin bulunması gerekir (178).

Nitrik oksit, ilk kez endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak tanımlanmış ve günümüzde birçok memeli hücre ve dokularının fonksiyonlarını düzenlediği anlaşılmıştır. Endojen olarak üretilen NO konak savunması ve immüniteyi etkilediği gibi kan damar tonusu ve nöronal ileti dahil bir çok fizyolojik olayların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Kan damarlarında kanın akış hızının artması endotel hücreler üzerinde mekanik bir kuvvet (Shear stres) oluşturarak NO'in sentez ve salınımını artırır. Endotel hücresi tarafından sentezlenen ve difüzyonla vasküler düz kas hücrelerine giren NO, guanilat siklaz aktivitesini ve sonucunda siklik 3'5' guanozin monofosfat (cGMP) seviyelerini arttırır. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder, bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile, Ca^{+2} kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi Ca^{+2} miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar. NO, cGMP yolundan başka sodyum ve potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur. Shear stres ile arttırılan vazodilatasyon kan akımının düzenlenmesi için önemlidir. Direnç arterlerinin gevşemesi ile artan kan akış hızı NO sentezini arttırarak arterlerin daha fazla dilatasyonuna neden olur. Oluşturulan bu pozitif feed-back mekanizma ile iskemik doku veya kasılmakta olan kasların kan akımı ile maksimum seviyede beslenmesi sağlanır. Damar kaslarının tonusunun NO ile kontrolü nedeniyle, aynı zamanda kan basıncının düzenlenmesinde de görev alır. Nitrik oksit sentaz enzim inhibitörlerinin hipertansiyona neden olmaları NO'in kan basıncının kontrolünde aldığı görevden kaynaklanır. Shear stres etkinin yanı sıra çok sayıda biyomolekül endotel hücresindeki NO sentez ve salınım hızını artırırlar. Başlıca bu moleküller epinefrin, norepinefrin, histamin, vazopressin, asetilkolin, bradikinin, ADP, ATP, trombin, insulin, endotelin ve 5- hidroksitriptamindir. NO serbest olarak diffüze olabilen bir gazdır ve damar lümeni yanı sıra çevreleyen düz kas ve dokularda da etkiye sahiptir (179-181).

Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlı iken NO düşük konsantrasyonda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. Yüksek miktarlardaki NO, mitokondrial solunumu inhibe eder. Glikolizi deprese ederek ve intrasellüler glutatyon seviyesini azaltarak sitotoksiteye neden olur. Ayrıca ribonükleotid redüktaz aktivitesini azaltarak DNA sentezini; DNA nitrasyonu, oksidasyonu ve deaminasyonu ile de DNA yapısını zedeler NO, bu özellikleri ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır. Bir çok organ sisteminde mevcut olan, endotelden salgılanan en önemli vazodilatatör madde olan NO aynı zamanda trombositler içindeki çözülebilir guanilat siklaz aktivitesini de arttırarak trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır. Ayrıca mikroorganizmaların mitokondrial proteine bağlı demir bileşikleriyle reaksiyona girip DNA sentezini bozarak yıkılmalarına yol açar ve savunma sisteminde rol oynar (182,183). Nitrik oksitin yarılanma ömrü çok kısadır ve hızla okside olarak nitrit (NO2) ve nitrata (NO3) dönüşür. Bu kadar hızlı inaktive olması belki de nitrik oksidin etkilerini lokalize kılan en önemli faktördür. Nitrik oksit aynı zamanda serbest radikal süperoksit tarafından da inaktive edilmektedir. Böylece süperoksit dismutaz gibi süperoksidi ortadan kaldıran enzimler NO'nun ömrünü uzatabilir. Nitrik oksidin süperoksitle reaksiyonu sonunda peroksinitrit (ONOO–) oluşur ki bu, oldukça güçlü doku hasarına yol açan bir maddedir, sitotoksik ve oksidatif özellikleri mevcuttur ve nitrik oksitin inflamatuar etkilerinden sorumludur (182).

NO, çok yönlü bir biyolojik haberci molekül olup, farklı biyolojik etkilere sahip olabilen bir kimyasal türdür. Hücre içi ve hücreler arası bir haberci molekül olarak tanımlanmıştır. Bu görevlere tipik örnek olarak sinir sistemindeki nörotransmitter fonksiyonu ve damar düz kaslarının gevşemesine olan etkileri sayılabilir. Sinir sisteminde fizyolojik ve patolojik rolleri vardır. NO, aşırı üretilmesi halinde, çeşitli sinir sistemi hastalıklarında önemli bir nörotoksin oarak karşımıza çıkar. NO, proinflamatuar veya antiinflamatuar etkileriyle akut ve kronik inflamasyonda kompleks bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Günümüzde farmakolojik ya da hemodinamik uyarımlara karşı nitrik oksid biyoyararlanımının azalması aterosklerozun en erken belirtisi olarak kabul edilmektedir. NO biyosentezinin disregülasyonu, enotel disfonksiyonu gelişimi ve takip eden vasküler olaylarla ilgilidir. NO düzeylerinde azalmanın endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir. Bu durum

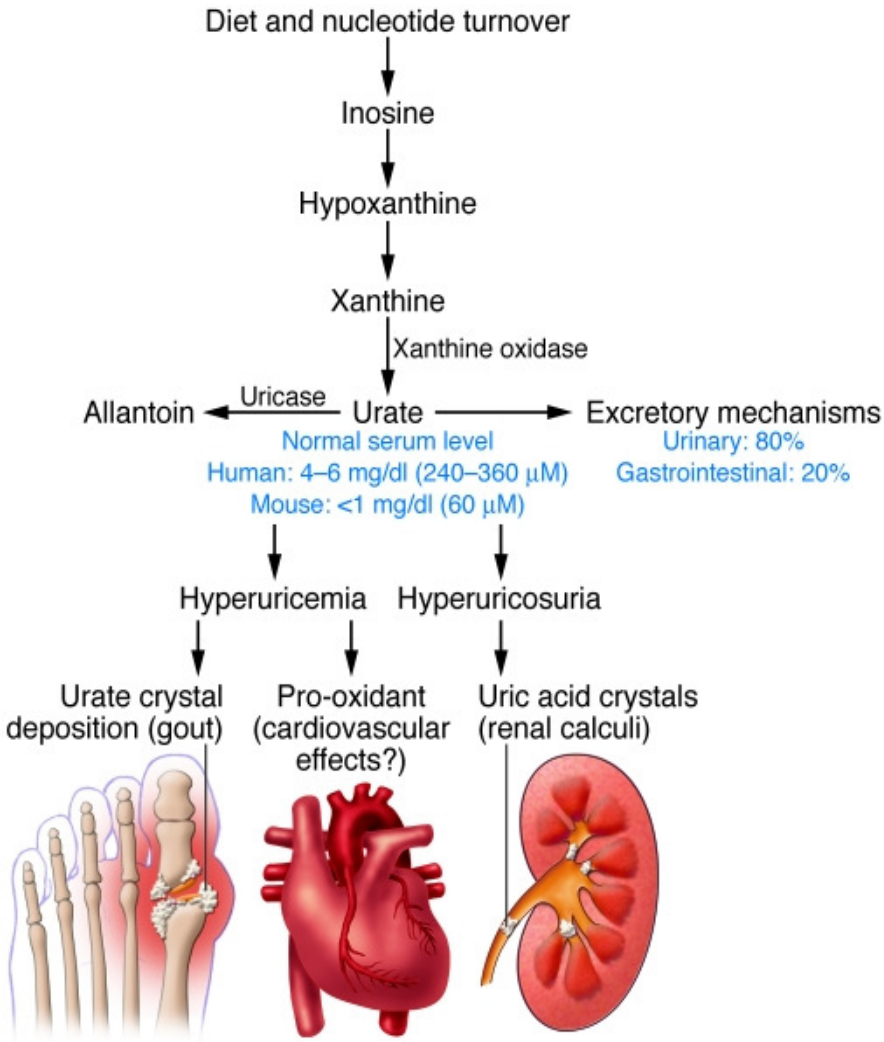
endotelyal NO sentetaz (eNOS) enziminin aktivitesinin azalmasından veya NO' in biyolojik aktivitesinde azalmadan kaynaklanabilir (180,184).

Serbest oksijen radikallerinin (SOR) NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuna neden olduğu, bu sitotoksik oksidanın da proteinlerin nitrasyonu yoluyla hücresel proteinlerin fonksiyonunu bozarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir. Peroksinitrit, LDL'nin oksidasyonuna yol açarak proaterojenik rol oynar. Bu oksidan özelliği nedeniyle bakterisid ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterir ve savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapar. SOR damar duvarında proinflamatuar olayları başlatır. İnflamasyonun başlaması NO inaktivitesini azaltır (185).

Serebral arterler ve beyindeki nöronal NOS'un keşfinden bu yana, beyin perfüzyonunun düzenlenmesinde NO'nun kritik bir role sahip olduğu yönünde kanıtlar artmıştır. NO hem lümende hem de damar düz kas hücrelerinde etki gösterir. NO'nun aterogenezi engelleyici rolü bulunmaktadır. Bunu, trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyonunu engelleyerek, ayrıca düz kas hücresi çoğalmasını ve göç etmesini önleyerek gerçekleştirir (178). NOS için substrat görevi yapan L-arjininin verilmesi ile endotel bağımlı vazodilatasyon onarılmıştır. HT, hiperkolesterolemi, DM gibi hastalıklarda veya sigara kullanımı gibi durumlarda arter duvarında NO sentezinde azalma ortaya çıkar. Bu azalma sonucunda endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, vazokonstrüksiyon, vazospazm, trombüs oluşumunu engellemede ve iskemik durumlarda damar direncini azaltmada bozukluk oluşabilir. Ayrıca NO yokluğunda, trombosit ve lökositlerden büyüme faktörleri salınır ve bunların damarın media kısmına difüzyonu ile damar düz kas hücreleri çoğalır (186). Damarın mediasında çoğalan düz kas hücreleri, intimaya göç eder ve endotel altındaki alana geldiklerinde tekrar çoğalırlar (187).

Hiperürisemi ve Endotel Disfonksiyonu：

Hiperüriseminin serebrovasküler olaylar ile ilişkili olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Son zamanlarda bu ilişkinin patogenezdeki üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve deneysel çalışmalarda da ürik asit fazlalığının endotel disfonksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (188).

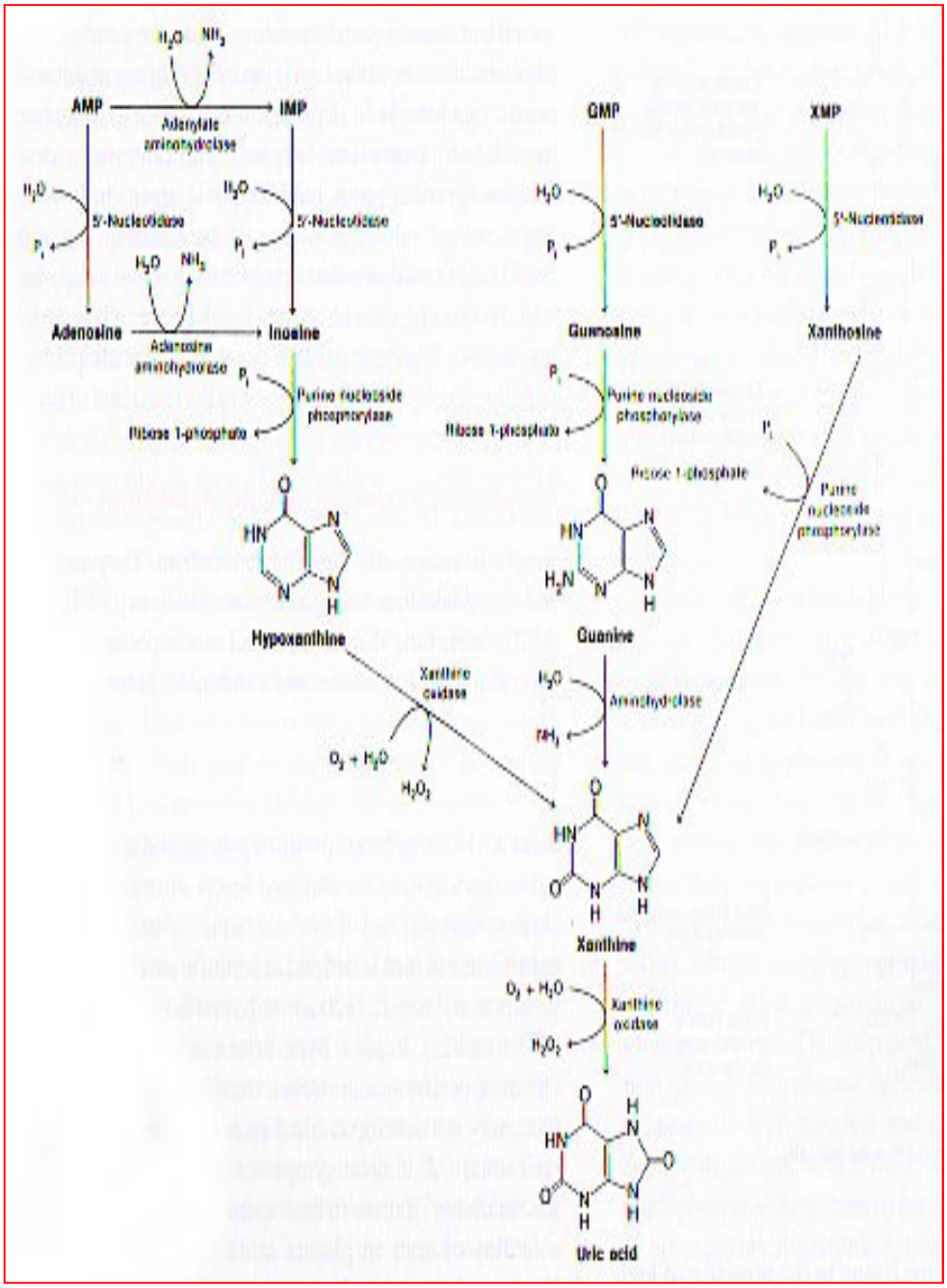


1. Şekil 1: Ürik asit transport ve hastalıkları (So A, Thorens B Uric acid transport and disease.J Clin Invest. 2010 Jun;120(6):1791-9).

Ürik asit metabolik olarak inert bir purin metabolizma ürünü olup; adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Ksantinoksidoredüktaz sayesinde hipoksantinin ksantine çevrilmesiyle elde edilmektedir (11,189). Memelilerin çoğunda karaciğerde ürik asiti allontoine çeviren ürat oksidaz (ürikaz) enziminin varlığı sebebiyle ürik asit düzeyleri düşüktür. İnsanda ise bu enzim mutasyona uğramıştır. Bu nedenle insanlarda serum ürik asit seviyeleri daha yüksektir. İnsan vücudundan ürik asidin atılım 2/3'ü idrar yolu ile, geri kalan1/3'ü gastrointestinal sistemden atılır (190). Ürik asit zayıf asittir (pKa: 5,8) ve ekstrasellüler ortamda sodyum ürat şeklinde dağılmıştır (189). İnsanlarda ürat konsantrasyonu, pürin metabolizması ile renal klirensin etkinliği kombine edilerek belirlenir. Pürin metabolizması günlük besinle olduğu kadar genetik faktörlerin hücre işlevini düzenlemesiyle de ilgilidir (191). Her bir molekül ürik asit üretiminde enzim aynı anda süperoksit anyonlar üretir ki; bunlarda memeli dokusundaki en güçlü ve bilinen prooksidanlardandır (192). Normal koşullarda ürik asit karaciğerden ve az miktarda da mesaneden üretilmektedir. Patolojik durumlarda ürik asit beyin de dahil olmak üzere diğer dokulardan da üretilir (189).

Hiperürisemi; obesite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve aterosklerozla birlikte bulunur. Obesite, renal ürat klirensini azaltırken ürik asit yapımını arttırır. Hipertrigliseridemisi olan hastaların %80'i hiperürisemiktir. Hipertansif populasyonda tedavi edilmemiş hastaların % 25-30'unda hiperürisemi vardır. Son 20 yılda, yapılan 10 çalışma üzerinde hiperürisemi hipertansiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Yüksek serum ürik asidi kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler sorunları olan diyabetli hastalarda mortaliteyi yüksek olasılıkla önceden gösterir (189).

Hipertansiyonlu ve hiperürisemili hastaların normal düzeylerde ürik asidi olan hastalara göre koroner arter hastalığına ya da serebrovasküler hastalıklara yakalanma oranı 3-5 kat daha fazladır (193). Yapılan çalışmalarda koroner kalp hastalığı hastalardan ürik asid düzeyi yüksek olanlar, ürik asit düzeyi düşük olanlara göre daha fazla ölüm riski olduğu tespit edilmiştir (189).



Şekil 2: Ürik asit sentezi

Pek çok çalışmada hiperürisemi ile koroner kalp hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve ölüm arasında ilişki gösterilmiştir (194). Ksantin oksidaz inhibitörleri verilen diyabetik ve kalp yetmezlikli hasta gruplarında serum ürikasit düzeyine

bakılmaksızın endotel disfonksiyonunun düzeldiği görülmüş, bu durumda ksantin oksidaz inhibisyonunun oksidatif stresi azaltmasına bağlanmıştır. Deneysel çalışmalarda hiperürisemi oluşturulan hayvanlarda, hiperüriseminin NO üretimini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun kardiyak hastalıklar için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (193).

Ürik asit düsürücü tedavinin iskemik hasarı azaltabileceği düşünülmektedir. Ürik asit seviyesinin her bir miligram /dl artışında iskemik strok da dahil olmak üzere damar hastalığı riskinin % 8-13 oranda arttığı söylenmektedir (11).

Antioksidanlar belirli durumlarda prooksidan olabilmektedir. Güçlü bir antioksidan özelliklere sahip olan ürik asit, aynı zamanda insan serumunda ki serbest radikallerin temizlenmesinden sorumlu olan hücre dışı serbest radikal tutucudur. Ürik asitin aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde bir antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik sürecin geç döneminde serum ürik asit seviyesinin 5- 6 mg/dl üstüne çıktığında antioksidan özellikler prooksidan bir yapıya dönmektedir. Bunun sebebi olarak aterosklerotik sürecin safhası, asidite, oksidan çevre, diğer antioksidanların azalması, oksidan ajan ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktöre bağlı gözükmektedir. Hayvan modellerinde proinflamatuvar proliferatif etkisi olan ürik asitin damar düz kas hücrelerini etkilediği gösterilmistir (189,195).

Ekstrasellüler bir enzim olan Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ürik asidin endotelyal fonksiyonun korunmasında rol oynayan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin düşüşünü önlediği tespit edilmiştir (189). Serbest radikallere karşı ilk savunma süperoksit dismutaz enzimi ile gerçekleşir. Süperoksit dismutaz aktivitesi ile süperoksit radikalinin metabolize edilmesi sonucu NO düzeylerinin ve endotel fonksiyonunun korunmasını sağlar (196).

Ürik asit artan oksidatif stresin bir göstergesi olabilir. Ksantin oksidaz, pürinlerin ürik aside yıkımında önemli bir enzimdir ve süperoksit radikallerinin önemli bir kaynağı olarak gösterilmiştir. Ksantin oksidazın aktivitesi iskemi ve reperfüzyonu sırasında artar. Sonuç olarak yükselmiş serum ürik asit seviyeleri, lokal veya sistemik doku iskemisinin bir göstergesi olabilir ve serebrovasküler hastalıklarla hiperürisemi arasındaki ilişkinin de bir açıklaması olabilir (197,198).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2011 yılı içinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniği ve polikliniğine başvuran görüntüleme ve nörolojik muayenesi ile iskemik inme tanısı alan 40 gönüllü hasta ve yine aynı dönemde nörloji polikliniğine ayaktan baş vuran yaş ve cins olarak benzer herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan tamamen sağlıklı 40 gönüllü kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edilmiştir.

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilme kriterleri:
1-50 yaş veya üzerinde olmak
2-İlk üç gün içinde iskemik strokla gelmek

Tablo 12: Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:
1.Diüretik kullananlar
2.Gut hastaları
3.Kronik böbrek yetmezlikli hastalar
4.Önceden Koroner arter hastalığı geçirmis olanlar
5.Önceden iskemik stroke geçirmis olanlar
6.Kanser hastaları
7.Karaciğer ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
8.KOAH olanlar
9.Mesane hastalığı olanlar
10.Anormal alkol tüketimi olanlar
11.Atrial fibrilasyon ve kalp kapak replasmanı olan hastalar
12.Lipid düsürücü ilaç kullananlar
13.Antikoagülan ilaç kullananlar

Yukarıdaki kriterlere uygun olarak seçilen ve inme semptomlarının

başlangıcından itibaren ilk 3 gün içinde hastaneye gelmiş olan 50 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İnme tanısı World Health Organization kriterlerine göre koyulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların detaylı anamnez bilgileri incelendi. Özgeçmişinde çalışmaya dahil edilmeme kriterleri sorgulandı ve kriterlerle ilgili tedavi alıp almadığı kaydedildi. Hastaların ilk başvuru anında demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), risk faktörleri, hastaneye başvurudaki klinik durumları (NIH İnme Skalasına göre) laboratuar ve nörolojik görüntüleme bulguları, değerlendirildi. Hastaneye ilk kabulünde ölçülen sistolik ve diyastolik tansiyon (TA), kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların Hipertansiyonu belirlemede sistolik kan basıncı >130 mm Hg veya diastolik kan basıncı >85 mm Hg saptanması veya hasta kabulündeki antihipertansif ilaç kullanılması olarak tariflenmiştir.

Hastalardan ve gönüllülerden 10 ml kan örneği alınarak, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez labaratuvarında spektrofotometrik yöntemle Architec cihazında mg/dl cinsinden tokluk serumunda ürik asit düzeyi çalışıldı. Ürik asitin 5mg/dl üzerindeki değerleri hiperürisemi olarak kabul edildi. Aynı zamanda aynı cihazla hastaların kan şekeri, HDL, LDL, Trigliserid ve total kolesterolü çalışıldı. Vakalarda sigara ve alkol kullanımıda sorgulandı. Açlık kan şekeri 110mg/dl üzeri veya insulin yada oral antidiabetik kullananlar diabetik kabul edildi. Vakalardan dışlama kriterleri tek tek sorgulandı. Sistolik kan basıncı 140mmHg ve diastolik kan basıncı 90mmHg üzeri olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Açlık serum Trigiserid 150 mg/dl üzeri, HDL 40 mg/dl altı, total kolesterol 200mg/dl üzeri yüksek rskli olarak kabul edildi. Aynı gruplarda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma biyokimya labaratuvarında NO (Nitrik Oksit) düzeyi Eliza cihazında insan serum kiti ile çalışıldı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans, oran) yanısıra verilerin karşılaştırılmasında Student t test, Ki kare test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

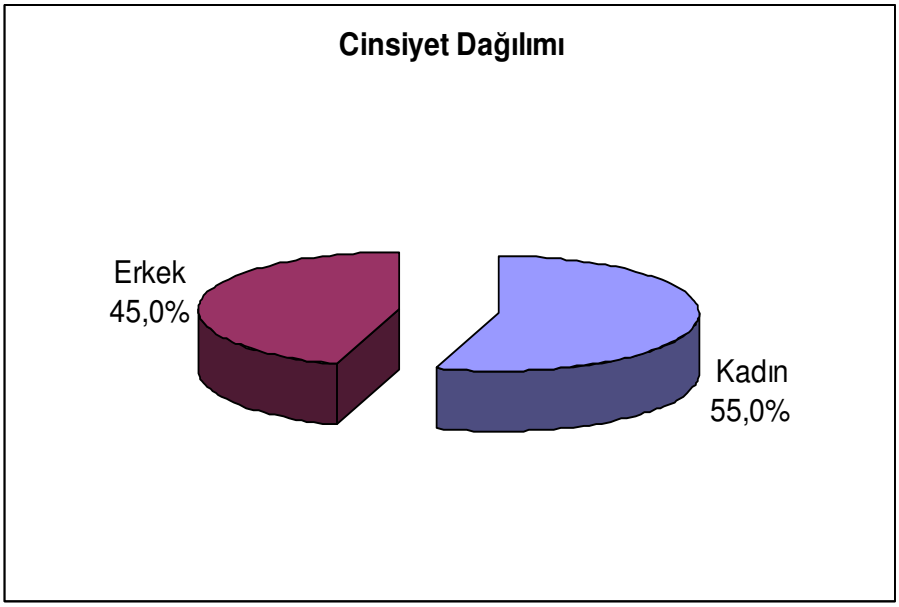
Çalışma Ocak 2011- Aralık 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde toplam 80 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 50 ile 86 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 64,45±10,83 yıldır.

Tablo 13: Hasta Grubunun Genel Özelliklerinin Dağılımı

		Min-Max	**Ort±SD**
Hasta Yaşı (yıl)		50– 86	64,45±10,83
		N	**%**
Cinsiyet	**Kadın**	44	55,0
	Erkek	36	45,0

Olguların %55'i (n=44) kadın, %45'i (n=36) erkek olgulardan oluşmaktadır.

Şekil 3: Cinsiyet Dağılımı



Tablo 14: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi

		Gruplar		
		Hasta	**Kontrol**	**[1]*p***
		Ort±SD	**Ort±SD**	
Yaş		66,50±10,42	62,40±10,96	***0,091***
Cinsiyet		**n (%)**	**n (%)**	**[2]*p***
	Kadın	18 (%45,0)	26 (%65,0)	***0,072***
	Erkek	22 (%55,0)	14 (%35,0)	

[1]*Student t test* [2]*Ki kare test*

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

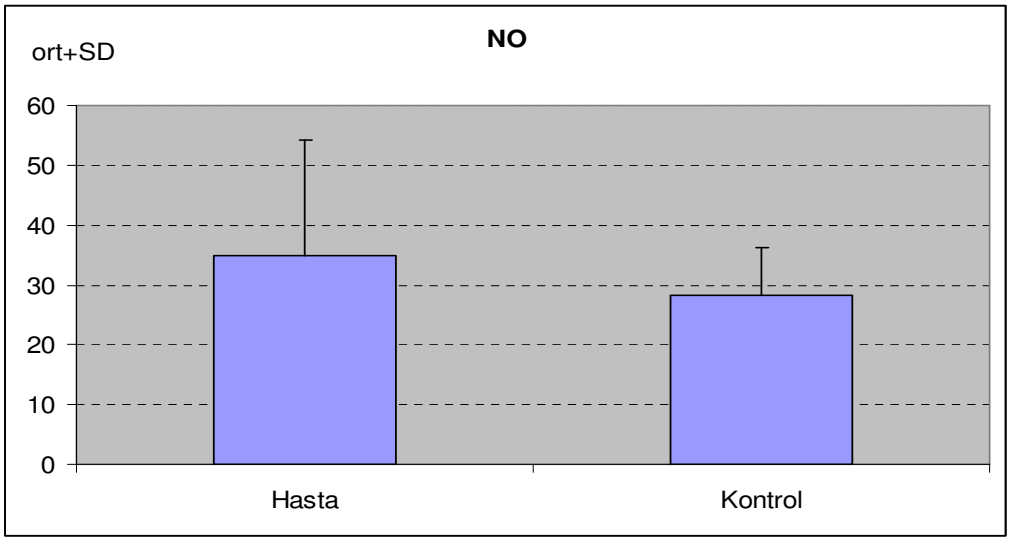
Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Buna göre iki gruba alınan olgular homojen dağılım göstermektedir.

Tablo15:Gruplara Göre NO - Ürik asit Parametrelerin Değerlendirmesi

	Gruplar		
	Hasta	**Kontrol**	**[1]*p***
	Ort±SD	**Ort±SD**	
NO	34,98±19,17	28,38±7,70	***0,043****
Ürik asit	6,54±2,00	4,58±1,39	***0,001****

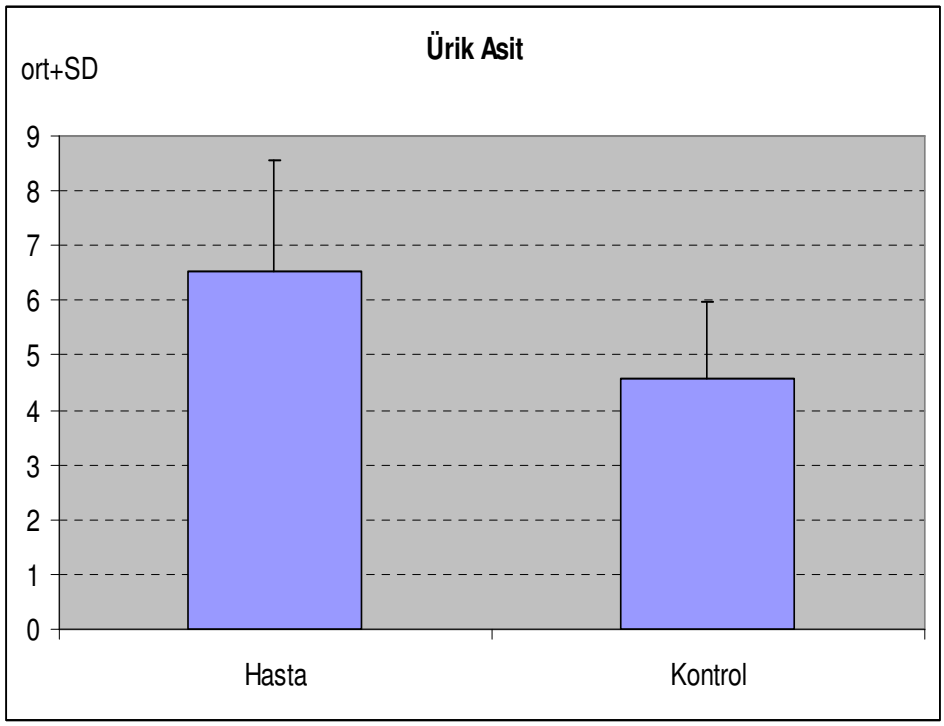
*[1]Student t test *p<0,05 **p<0,01*

Gruplara göre olguların NO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Hasta grubu olguların NO ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.



Şekil 4: NO düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Gruplara göre olguların ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Hasta grubu olguların ürik asit ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.



Şekil 5: Ürik asit düzeylerinin gruplara göre dağılımı

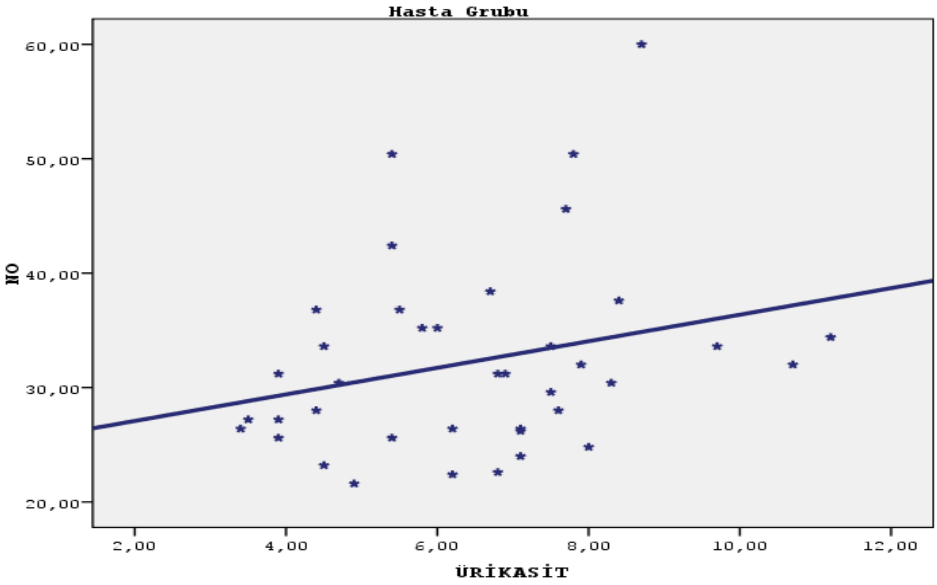
Tablo 16: Hasta grubunda NO ile Ürik asit ilişkisi

		NO
Ürik asit	**r**	0,397
	p	***0,011****

r:Pearson korelasyon katsayısı **p<0,05*

Hasta grubu olgularında, NO ile ürik asit ölçümleri arasında pozitif yönde (NO arttıkça ürik asit değerleri de artış göstermekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir (r:0,397, p<0,05)

Şekil 6: Hasta grubu olgularında, NO ile ürik asit ilişkisi



Tablo 17: Hasta grubunda NIHS skoru ile NO ve Ürik asit ilişkisi

	NIHS skoru	
	R	***p***
NO	0,106	***0,517***
Ürik asit	0,036	***0,827***

r:Pearson korelasyon katsayısı

NIHSS skoru ile NO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir (p>0,05). NIHSS ile ürik asit arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).

Tablo 18: Cinsiyetlere Göre NO ve Ürik Asit Parametrelerin Değerlendirmesi

		Cinsiyetler		
		Kadın	**Erkek**	**[1]*p***
		Ort±SD	**Ort±SD**	
Hasta grubu	**NO**	38,84±27,37	31,81±7,30	***0,254***
	Ürik asit	6,40±2,29	6,66±1,78	***0,691***
Kontrol grubu	**NO**	26,67±5,04	31,56±8,31	***0,026****
	Ürik asit	4,48±1,41	4,75±1,39	***0,562***

[1]Student t test **p<0,05*

Hasta grubunda,

Cinsiyetlere göre NO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

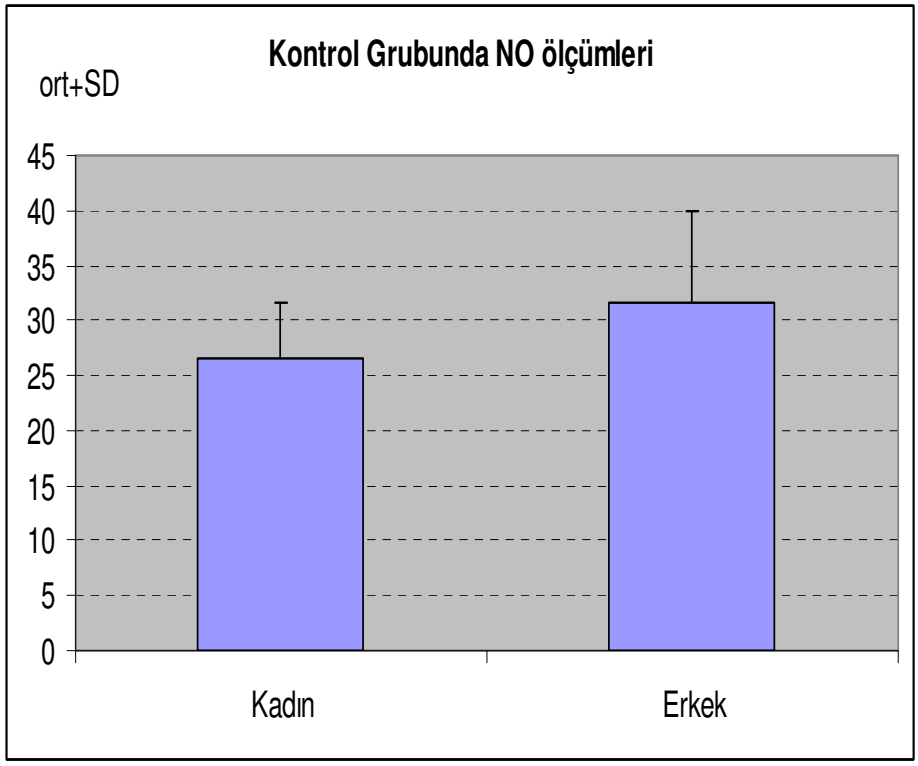
Cinsiyetlere göre ürik asit ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

Kontrol grubunda,

Cinsiyetlere göre NO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p<0,05), kadınlarda NO ölçümleri erkeklere göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır.

Cinsiyetlere göre ürik asit ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

Şekil 7: Kontrol grubu olgularında, cinsiyetlere göre NO ölçümleri



Tablo 19: Hasta- kontrol grubunda Yaş ile NO ve Ürik asit ilişkisi

		Yaş	
		r	***p***
Hasta grubu	***NO***	-0,056	***0,730***
	Ürik asit	-0,074	***0,651***
Kontrol grubu	***NO***	0,369	***0,019****
	Ürik asit	-0,023	***0,886***

r:Pearson korelasyon katsayısı **p<0,05*

Hasta Grubunda,

Yaş ile NO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). Yaş ile ürik ait arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Kontrol Grubunda,

Yaş ile NO arasında pozitif yönde (yaş arttıkça NO artış göstermekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir ($r:0,369$; $p<0,05$).

Yaş ile ürik ait arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

TARTIŞMA

İnme, dünya çapında sağlık sistemlerinin astronomik finansal harcamaları ile, önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. İnmenin etyopatogenezinin belirlenmesi, klinik ve akademik araştırmalar için kritik bir öneme sahiptir.

Yüksek serum ürik asit düzeylerinin, kan basıncı ve insülin rezistansı üzerine etkili olarak hastalarda endotelyal disfonksiyona neden olabileceği düşünülmektedir . İnme geçiren hastalarda yüksek ürik asit düzeyleri, yeni vasküler olayların gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (200). Bizim çalışmamızda da diğer risk faktörleri ekarte edilince ürik asitin iskemik inmede bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Weir ve arkadaşlarının çalışmasında; iskemik ve hemorajik inmeli hastalarda 90 gün sonrası prognoz ile ilk başvuruda ölçülen ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve hemorajik inme, ileri yaş, yüksek glikoz ve yüksek ürik asit düzeylerinin prognozu kötü yönde etkilediği saptanmıştır. Multiple lojistik regresyon ile incelendiğinde, yüksek ürik asit düzeylerinin diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak akut iskemik inmeli hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuş olup, hemorajik inme ile ürik asit arasında bir ilişki olduğu belirtilmemiştir (201). Bizim çalışmamızda ürik asit yüksekliğinin erken dönem prognoz açısından NIHSS ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

İskemik veya hemorajik inme ile geçici iskemik atak nedeniyle başvuran hastaların incelendiği çalışmada, diabeti olan hastalarda serum ürik asit düzeyleri yüksek bulunmuştur. iskemik inme ile ürik asit düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır.

İskemik inmeli hastalarda prognoz üzerine diabet tek başına etkili bulunmamış; ancak hiperürisemi varlığında prognozu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (202).Bizim çalışmamızda ürik asit yüksekliği bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.

Bir diğer çalışmada ise, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarında, yüksek serum ürik asit düzeylerinin bağımsız olarak inmeyi kolaylaştırdığı ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir (201). Bizm çalışmamızda 50 yaş üstü inme risk faktörleri dışlandığında ürik asit yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir.

Ürik asit plasmadaki serbest radikallerin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Hidroksil, süperoksit ve penoksinitrit radikallerinin baskılanmasını ve lipid peroksidasyonunu önleyerek fizyolojik olarak koruyucu bir rol oynar. Bu nedenle serum ürik asit düzeylerindeki yükselmenin akut inme sırasında faydalı olabileceği düşünülse de, sadece bir çalışmada hiperüriseminin nöroprotektif olduğu ve prognozu olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir (19). Yapılan diğer çalışmalarda ise bunun karşıtı sonuçlar bulunmuştur (198).

Jiunn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 50 yaş üstü hastalar çalışmaya alınmış ve bunların %24.4' ünde hiperürisemi tespit edilmiş ve erkeklerde hiperürisemi oranı %39.7, bayanlarda ise %11.3 bulunmuş (9). Bizim yaptığımız çalışmada; çalışmaya aldığımız 50 yaş üstü hastaların % 72.5'inde hiperürisemi tespit ettik ve bizim olgular arasında ürik asit yüksekliği açısından cinsiyet farkı yoktu.

Ürik asitin prooksidan bir ajan olduğuna dair çok sayıda veri mevcuttur. Dolaşımdaki oksijen radikallerini artırıp lipid peroksidasyonuna neden olup damar endotel disfonksiyonu, granülositlerin endotele yapışması, aterosklerotik plaklarda kristalleşme, trombosit yapışkanlığını artırma, damar endotelinde monosit kemoatranct protein 1'istimüle ederek makrofaj infiltrasyonu yaparak ateroskleroza ve onun sebep olduğu stroke sürecini başlatmış olur (203-205). Hiperürisemi renin anjiotensin sistemini aktive edip Na emilimini artırarak hipertansiyonu tetikleyebilir. Bu sebeple ürik asit yüksekliği hipertansiyona eşlik eder (9-10-12). Ürik asitin direkt brakiyal

arterden infüzyonunun endotel disfonksiyonuna neden olduğunu gösteren deneysel çalışmalar vardır (10). Aynı zamanda yüksek serum ürik asit seviyesi böbreklerde glomeruler hasar ve periglomeruler ateroskleroza neden olarak hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Fakat geniş çalışmalar ürik asiti bağımsız bir risk faktörü olarak göstermiştir (204-206). Bizim çalışmamızda da ürik asiti bağımsız risk faktörü olarak değerlendirmek açısından hipertansif hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Nitrik oksit başlangıçta endotel hücresinden kaynaklanan gevşetici faktör olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler sistem üzerine önemli regülatuvar görevi vardır. Düşük NO seviyeleri HT ve insulin rezistansına eşlik etmektedir. Ürat, NO ile aerobik ortamda direkt olarak reaksiyona girer ve anstabil nitroze ürik asit ürününü ortaya çıkartır. Anaerobik ortamlarda NO varlığında ürat 6-amino ürasil molekülüne dönüşür. Artmış ürat seviyelerinin NO biyoyararlanımını azaltabileceği ratlarda gösterilmiştir. Plazma ürik asit seviyesindeki artış plazma NO seviyelerinde düşüşe eşlik etmektedir. Benzer şekilde endotel hücrelerinin direkt ürik asite maruz kalması bazal veya endotel kaynaklı NO üretimini belirgin bir şekilde azaltmaktadır. Böylece ürik asit doza bağlı olarak NO biyo yararlanımını azaltmaktadır. Ürik asitin prooksidan ve NO düşürücü etkisi kompleks kimyasal ve biyolojik etkilenmeler sonucu meydana gelmektedir. Bir çok organ sisteminde mevcut olan, endotelden salgılanan en önemli vazodilatatör madde olan Nitrik oksit aynı zamanda trombositler içindeki çözülebilir guanilat siklaz aktivitesini de arttırarak trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır (207). Burdan yola çıkarak bu çalışmamızda NO 'i vasküler koruyucu faktör olabileceği ve iskemik inmeli hastalarda koruyucu faktörün azalmış olabileceği hipotezini kurduk.

Nitrik oksidin birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. Peroksinitrit güçlü bir oksidandır. İnflamatuar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitelyum hasarına, medyatör salınımına neden olmaktadır. Bazı durumlarda NO, ortamdaki süperoksit ve diğer reaktif oksijen radikallerini bağlayarak antioksidan özellik de göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında belki de inflamatuar süreçlerde NO artışı koruyucu bir antioksidan özellik olarak kabul edilebilir (178,184). Bizim çalışmamızda NO yüksekliğinin anlamlı olması endotel hasarına karşı gelişmiş bir antioksidan aktivite olarak yorumlayabiliriz.

Nitrik oksitin eritrosit membran geçirgenliğini artırarak damar koruyucu etkiyi sağladığı düşünülmektedir. Bir hipoteze göre CRP 'nin nitrik oksit kullanımını azaltıp endotel disfonksiyonuna neden olabileceği iddia edilmiştir. CRP'nin insanlarda endotel tipi nitrik oksiti azaltarak stroke patofizyolojisini etkilediği düşünülmektedir (204-209). Ürik asitin damar endotel disfonksiyonuna neden olduğu için nitrik oksit kullanımını azaltabileceği hipoteziyle ilgili karşılaştırmalı çalışma mevcut değildir.

İskemik inmede nitrik oksit gibi serum anti oksidanlarında da hızlı düşüş olduğu ve stroke sırasında antioksidanları düşük olanların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ürik asit ve nitrik oksit düzeyleriyle NIHSS arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Deneysel olarak hiperürisemiye maruz bırakılan ratlarda hipertansiyon gelişebileceği gibi nitrik oksit salınımının inhibe olduğu gösterilmiştir (206). Bizim çalışmamızda hasta grubunda, ürik asit yüksekliği ile doğru orantılı olarak NO değerleri de yüksek olarak bulundu.

Nitrik oksit aynı zamanda serbest radikal süperoksit tarafından da inaktive edilmektedir. Böylece süperoksit dismutaz gibi süperoksidi ortadan kaldıran enzimler NO'nun ömrünü uzatabilir. Nitrik oksidin süperoksitle reaksiyonu sonunda peroksinitrit (ONOO–) oluşur ki bu, oldukça güçlü doku hasarına yol açan bir maddedir, sitotoksik ve oksidatif özellikleri mevcuttur ve nitrik oksitin inflamatuar etkilerinden sorumludur (199). Bizim çalışmamızda NO düzeylerinin anlamlı yüksek bulunması NO' in inflamatuar etkilerini gösteren yıkım ürünlerinin olduğunu desteklemektedir.

Antioksidanlar belirli durumlarda prooksidan olabilmektedir. Güçlü bir antioksidan özelliklere sahip olan ürik asit, aynı zamanda insan serumunda ki serbest radikallerin temizlenmesinden sorumlu olan hücre dışı serbest radikal tutucudur. Ürik asitin aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde bir antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik sürecin geç döneminde serum ürik asit seviyesinin 5- 6 mg/dl üstüne çıktığında antioksidan özellikler prooksidan bir yapıya dönmektedir. Bunun sebebi olarak aterosklerotik sürecin safhası, asidite, oksidan çevre, diğer antioksidanların azalması, oksidan ajan ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktöre bağlı gözükmektedir (189,195). Hayvan modellerinde

proinflamatuvar proliferatif etkisi olan ürik asitin damar düz kas hücrelerini etkilediği gösterilmiştir (10).

Yapılan çalışmalarda fazla miktardaki serbest oksijen radikallerinin, nitrik oksidin sentezini bozarak ve yıkımını arttırarak endotelyal disfonksiyon meydana getirdiği gösterilmiştir. Ürik asit peroksinitrit ile birleşerek NO oluşturur, bu da peroksinitritin olası potansiyel oksidatif hasar yapıcı etkisini azaltır ve bunun sonucunda ürik asidin oksidatif strese karşı koruyucu olması beklenir (199). Bizim çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak ürik asit artışı ile doğru orantılı olarak NO'in arttığı gözlenmiştir. Bu durum oluşmuş inflamatuar sürece bir cevap olarak değerlendirilebilir. Oksidatif stresin, doku hasarına yol açarak kanser, diabet ve ateroskleroz gibi patolojik durumlarda komplikasyonların gelişmesinde etken olduğu gösterilmiştir. İskemide ATP; adenin ve ksantine indirgenir ve sonucunda ksantin oksidaz üretiminde artış olur. Ksantin ve ksantin oksidaz artışı, ürik asit üretiminde olduğu kadar oksidan oluşumunda da artışa yol açar (195).

Risk faktörlerinin farkında olmamız bizi serebrovasküler hastalıklara karşı sağkalım ve tedavi yönünden daha ileri anlayışlara ve gelişmelere doğru teşvik edeceğinden dolayı primer ve sekonder strok proflaksisinde ürik asit yüksekliğinin fark edilip ürik asitten kısıtlı diyet, ksantinoksidaz inhibitörleri gibi ürik asit düşürücü tedavi uygulanabilir.

SONUÇ

1. Gruplara göre olguların NO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubu olguların NO ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum mevcut inflamasyona cevap olarak değerlendirilmiştir.

2. Gruplara göre olguların ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubu olguların ürik asit ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum ürik asitin bağımsız bir iskemik inme risk faktörü olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Risk faktörleri incelenirken gözönüne alınıp tedavi düzenlenmesi açısından yol gösterici olabilir.

3. Hasta grubu olgularında, NO ile ürik asit ölçümleri arasında pozitif yönde (NO arttıkça ürik asit değerleri de artış göstermekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir ($r:0,397$, $p<0,05$). Mevcut inflamasyonu sınırlamak amacıyla ürik asitin proinflamatuar peroksinitritle birleşip antiinflamatuar ajan olan NO'in artışına neden olmasından kaynaklanmaktadır.

4.NIHSS skoru ile NO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). NIHSS ile ürik asit arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur

(p>0,05). Erken dönem inme prognozu açısından anlamlı olmasa da geç dönem prognoz açısından olguların uzun dönem takiplerine ihtiyaç vardır.

5.Cinsiyetlere göre NO ve ürik asit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

6. Yaş ile NO, ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir (p>0,05).

ÖZET

Serebrovasküler hastalıklar tüm dünyada koruyucu tıp alanında sağlanan gelişmelere rağmen halen insidansı yaşla birlikte artan, genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği kompleks multifaktöryel bir bozukluk olup, kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra mortalite nedeni olarak üçüncü sırada yer almaktadır. Hayatta kalanlarda özürlülük ve sakatlık yapma açısından birinci sırada yer alması, sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutması nedeniyle önde gelen bir sağlık problemidir. SVH'ın önlenmesi, ölüm ve sakatlığı azaltmada tıbbi ve cerrahi tedaviden daha etkilidir. Önleyici tedavi, risk faktörlerinin belirlenmesine ve bunların düzeltilmesine bağlıdır. Biz buradan yola çıkarak çalışmamızda, prognozu belirleyen faktörlerin bilinmesinin ikincil korunmadaki önemini vurgulamak istedik.

Serebrovasküler hastalığın oluşumunu kolaylaştıran, birbirinden bağımsız birçok risk faktörü bilinmektedir. Tüm SVH'ların % 75-80'i iskemik nedenli olup, iskemik inme oluşumunda ateroskleroz önemli bir yer tutar (1). Aterosklerozun etyopatogenezine yönelik birçok hipotezin varlığı risk faktörleri konusunda yeni çalışmalara yol açmıştır. Mevcut ateroskleroz risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyeti, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, obezite, aile öyküsü ve diabet yer almaktadır (9,10). Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada aterosklerozu tetikleyici bağımsız bir risk faktörü olarak ürik asit dikkat çekmektedir (11,12). Bu nedenle bilinen risk faktörlerinin belirlenmesi ve henüz bilinmeyen risk faktörlerinin ortaya konması, koruyucu tedavi açısından önemlidir (6,7).

Bu çalışmayı planlamadaki amacımız; akut iskemik inme patofizyolojisinde, risk faktörleri araştırmasında daha önce yapılan az sayıdaki çalışmada, iskemik inme ile ürik arasındaki ilişki gösterilmiş olup, antioksidan olarak bilinen NO'in başka parametrelerle

karşılaştırmalı çalışmalarının bulunmasına rağmen, prooksidan bir ajan olarak kabul edilen ürik asitle antioksidan olarak bilinen nitrik oksit arasında iskemik stroklu hastalarda karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışma olmayışından dolayı, akut iskemik inmeli hastalardaki yüksek ürik asit düzeyi ile nitrik oksit düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmayı 2011 yılı içinde Erciyes üniversitesi tıp fakültesi nöroloji kliniği ve polikliniğine başvuran görüntüleme ve nörolojik muayenesi ile iskemik stroke tanısı alan 40 gönüllü hasta ve yine aynı dönemde nörloji polikliniğine ayaktan baş vuran yaş ve cins olarak benzer herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan tamamen sağlıklı 40 gönüllü kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edilmiştir.

Çalışma sonucunda; Hasta grubu olgularında, NO ile ürik asit ölçümleri arasında pozitif yönde (NO arttıkça ürik asit değerleri de artış göstermekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir (r:0,397, $p<0,05$). Mevcut inflamasyonu sınırlamak amacıyla ürik asitin proinflamatuar peroksinitritle birleşip antiinflamatuar ajan olan NO'in artışına neden olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Hasta grubu olguların NO ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum mevcut inflamasyona cevap olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubu olguların ürik asit ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum ürik asitin bağımsız bir iskemik inme risk faktörü olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak; bu çalışmada bizim verilerimizle akut iskemik inme patogenezinde ürik asit ve NO 'nun rolü olabileceğini, fakat prognozu belirlemede katkısı olmadığı kanaatine vardık. Ürik asit ateroskleroz gelişimine katkıda bulunuyor olabilir. Akut dönemde inflamasyonda rol oynayabilir. İskemik serebrovasküler hastalıklara sebep olan bilinen risk faktörlerinin ekarte edilerek yapılan bu çalışmamızda ürik asit yüksekliğinin serebrovasküler olay gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşünüyoruz. Risk faktörleri incelenirken ürik asitin gözönüne alınıp tedavi düzenlenmesi açısından yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

Despite advances in the field of preventive medicine all over the world provided cerebrovascular disease incidence is still increasing with age, genetic and environmental factors have an impact is a complex multifactorial disorder, after heart disease and cancer ranks third as a cause of mortality. Disability and disability in survivors to take first place in terms of making, in countries with high socioeconomic level of presentation due to hold an important place in health care costs and a leading health problem. In SVD (Serebro vascular dsease) prevention, medical and surgical treatment is more effective in reducing death and injury. Preventive treatment of risk factors depends on identifying and correcting them. We study, from there, wanted to emphasize the importance of secondary pre-knowledge of the factors that determine prognosis.

Facilitates the formation of cerebrovascular disease, multiple risk factor independent of each other are known. In all SVD % 75-80-induced ischemic and ischemic stroke has an important place in the formation of atherosclerosis. The presence of several hypotheses for the etiopathogenesis of atherosclerosis has led to new studies on risk factors. Existing between atherosclerosis risk factors, advanced age, male sex, hypertension, smoking and alcohol use, obesity, and diabetes include family history. In recent years, uric acid is an independent risk factor triggering atherosclerosis study draws attention. Therefore, identification of known risk factors and to reveal as yet unknown risk factors, preventive therapy is important.

Our goal in planning this work, the pathophysiology of acute ischemic stroke, a small number of risk factors in previous research study, the relationship between ischemic stroke has been shown in the uric acid, antioxidant NO is known as the comparative studies there are other parameters, although a prooxidant is known as an antioxidant agent is nitric oxide which is accepted as uric acid in the absence of a study in comparison with patients with ischemic stroke, due to acute ischemic high uric acid

levels and nitric oxide levels in patients with stroke were investigated. In this work, Erciyes University Medical Faculty in 2011 admitted to the neurology clinic and imaging and neurological examination and diagnosis of ischemic stroke patients and 40 volunteers neurology outpatient department during the same period as the head hitting a similar age and sex completely healthy 40 volunteers without any neurological disease control group was included.

As a result, the patient group, patients with uric acid measurements of NO in the positive direction (also shown an increase in NO with increasing uric acid levels) observed a statistically significant correlation ($r = 0.397$, $p < 0.05$). Existing inflammation of uric acid in order to limit the increase in proinflammatory peroxinitrit combine anti-inflammatory agent, causing think that there are NO.

The patient group were significantly higher in patients in the control group mean NO. This case was evaluated in response to inflammation. The patient group were significantly higher in patients in the control group the mean serum uric acid. This uric acid can be interpreted in terms of an independent risk factor for ischemic stroke.

In conclusion, our data in this study, uric acid and NO in the pathogenesis of acute ischemic stroke may play a role, but we concluded that it is not beneficial for determine the prognizis. Uric acid may also contribute to the development of atherosclerosis. Play a role in inflammation in the acute stage. Known risk factors that cause ischemic cerebrovascular diseases were excluded in this study, the elevation of uric acid seems to be an independent risk factor in the development of cerebrovascular events. Risk factors taken into consideration when examining the treatment of uric acid may have a terms of regulation.

EKLER

EK 1. NIHSS Skorlaması.

Bilinç düzeyi	Uyanık	0
	Uykuya meyilli	1
	Güçlü uyarı gerekiyor	2
	Refleks veya otonomik yanıt veriyor	3
Sorulara bilinçli yanıt	Doğru yanıt veriyor	0
	Ara sıra doğru yanıt	1
	Yanlış yanıt veriyor veya konuşamıyor	2
Emirlere karşı yanıtlılık	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
	Gözler deviye, total bakış paralizisi	2
Fasiyal parezi	Normal	0
	Minimal	1
	Parsiyel	2
	Tam	3
Kol-motor	Kolu 90^0'de 10 sn tutuyor	0
	Kolu 90^0'de 10 sn'den az tutuyor	1
	Kolu 90^0'de tutamıyor	2
	Kol düşüyor, yerçekimini yenemiyor	3
	Hareket yok	4

Ayak-motor	Ayak 30^0'de 5 sn tutulabiliyor	0
	Ayak 30^0'de 5 sn'den az tutuluyor	1
	Ayak 30^0'de tutulamıyor	2
	Ayak yerçekimini yenemiyor	3
	Hareket yok	4
Ekstremite 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	Yok	0
	Orta derecede, ancak anlamada	
	Zorluk	1
	Ciddi, anlaşılmaz artikülasyon	2
Dil	Normal	0
	Konuşmada orta derecede bozukluk,	
	parafazi	1
	Ciddi Broca veya Wernicke afazisi	2
	Mutizm veya global afazi	3

KAYNAKLAR

1. Wandelhag I, Gustavsson T, Suurküla M, Berglund G, Wikstrand j. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. Clin Physiol 1991;11(6):565-77.
2. Winbeck K , Kukla C, Poppert H, Klingelhöfer J, Conrad B, Sander D. Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery. Cerebrovase Dis 2002;13(1):57-63
3. Çoban O, Bebek N. Serebrovasküler Hastalıklar. In: Adams and Victor's Principles of Neurology 9. baskı, Allan H. Ropper, Martin A. Samuels. Emre M (çeviri editörü) 2011;746-845.
4. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet, 2008 May 10;371(9624);1612-23.
5. Biller J, Schnek MJ, (Sunter G,Aktan S,çeviri) İskemik Serebrovasküler Hastalıklar İn: Neurology İn Clinical Practice, Walter G. Bradley, Robert B. Darrof Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, Tan E, Erdem Özdamar S. (çeviri editörleri) 5. baskı,2008;1165-1219.
6. Demirkaya Ş, Vural O. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma. Editör Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2009;2:9-16.
7. Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA ve ark. Etiology, prognosis, and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. Stroke. 1989; 20:477-482.
8. Bonita R, Beaglehole R, Asplund K. The worldwide problem stroke. Curr Opin Neurol. 1994;7(1):5-10.
9. Jıunn-Horng C, Shao-Yuan C, Hsın-Jen C, Wen –Tıng Y,Wen-Harn P. Serum uric acid level as an ındependent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ıschemic stroke mortality: A Chinese cohort study. American College of Rheumatology 2009;61(2):225-235.
10. Yariv G, David T, Jack H, Uri G. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. Europen Society of Cardiology 2006,13;193-198.
11. Edward J. N, Fariel S. R, Kennedy R. L, Christopher J. W, Matthew R. W. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2006;22:79-82.

12. Zarko Bahar Z, Bakaç G.Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi. Nöroloji 2' ci Baskı. ÖGE A.E, Baykan B.(editör) 2011;(22);239-244.
13. Sacco R I. Serebrovasküler Hastalığın Patogenezi, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Merrit's Neurology. Ed.Lewis P. Rowland. Çev.Ed. Baslo B, Gürses C. 11'ci Baskı. 2008;4(36): 275-346.
14. Çoban O.Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemyoloji ve Risk Faktörleri. Nöroloji 2' ci Baskı. ÖGE A.E, Baykan B.(editör) 2011;(22);235-239.
15. Kayım Ö, Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. Editör Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2011;1;3-15.
16. Öztürk Ş. Serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri – dünya ve Türkiye perspektifi. Türkish Journal of Geriatrics.2009; 13 (1): 51 – 58.
17. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag VWorldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol. 2009 Apr;8(4):355-69.
18. Kalache A, Aboderin I.Stroke the global burden. Healty Policy Plan.1995;10(1);1-21.
19. Rosamond W, Flegal K, Friday G. Et al. Heart dsease and stroke statistics- 2007 update: a report from the American Geart Association Statistics Subcommittee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007;346;1509-1514.
20. Trygged S, Ahacic K, Kåreholt I Income and education as predictors of return to working life among younger stroke patients. BMC Public Health. 2011 Sep 29;11:742.
21. Malmgren R, Warlow C, Sandercock P.Geographical and secular trends in stroke incidance. Lancet. 1987 Nov 21;2(8569);1196-1201.
22. Kumral E,İnme Epidemiyolojisi. Editör Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2005;4:39-56.
23. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke. 2009 Apr;40(4):1082-90.
24. Akhan G, Kutluhan S, Koyuncuoğlu HR. İs there any change of stroke incidence during Ramadan? Acta Neurol Scand 2000 Apr,101(4);259-61.
25. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H,Vardarlı E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital – based study ih the Aegean region, İzmir, Turkey. Cerebrovasc Dis.1998 Sep- Oct;8(5);278-288.

26. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. Türk BDH Dergisi. 2000;6;31-5.
27. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı Nisan 2004;1:15-21.
28. O'Brien EC, Rose KM, Shahar E, Rosamond WD.Stroke Mortality, Clinical Presentation and Day of Arrival: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke Res Treat. 2011;2011:383012.
29. Karter AJ Gazzaniga JM, Cohen RD, Casper ML, Davis BD, Kaplan GAIschemic heart disease and stroke mortality in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women, 1985 to 1991. West J Med. 1998 Sep;169(3):139-45.
30. He J, Klag MJ, Wu Z, Whelton PK.Stroke in the People's Republic of China. I. Geographic variations in incidence and risk factors. Stroke. 1995 Dec;26(12):2222-7.
31. Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. Pediatrics. 2004 Aug;114(2):206-12.
32. Bigi S, Fischer U, Wehrli E, Mattle HP, Boltshauser E, Bürki S, Jeannet PY, Fluss J, Weber P, Nedeltchev K, El-Koussy M, Steinlin M, Arnold M Acute ischemic stroke in children versus young adults. Ann Neurol. 2011 Aug;70(2):245-54.
33. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young aged 18-44 years in Northern Sweden. Stroke. 1997; 28;1702-9.
34. Bradley SJ, Bernadette BA, Feng L ve ark. Stroke in the Young in the Northern Manhattan Stroke Study. Stroke. 2002 ; 33 :2789-2793.
35. Taraka H, Hayashi M, Date C. Et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japanese provincial city preliminary report on risk factors for cerebral infarction.Stroke 1985;16: 773-780.
36. İndredavik B, Fiaertoft H, Ekeberg G, Loge DA, Morch B. Benefit of an Extended Stroke Unit Service With Early Supported Discharge. Stroke 2000;31: 2989-2994.
37. Utku U, Çelik Y. İnmede Etyoloji, Sınıflandırma Ve Risk Faktörleri. Serebrovasküler Hastalıklar 3. baskı Ed: Balkan S. Güneş Tıp Kitapevleri 2009;6; 51-62.
38. Güllüoğlu H, Kumral E.İnmelerin Klinik Sınıflaması. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Kumral E.editör 2011;285-308.
39. Özdemir G. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji, Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı Nisan 2004;1:1-14.

40. Kumral K. Geçici İskemik Atak.Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Ed. Kumral E. 2011;22:323-335.
41. Özeren A.Klinik Yaklaşım ve Sınıflama. İskemik İnme, Kutluk K (Editör). 2004;61-73.
42. Utku U, Çelik Y. İnmede Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Editör Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2009;6:51-62.
43. Kolomiminsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU.Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrens, and long-term survial in ischemic stroke subtypes, a populatıon-based study. Stroke. 2001; 32;2735-40.
44. Woo D, Gebel J, Miller R, Kothari R, Brott T, Khoury J, Salisbury S, Shukla R, Pancioli A, Jauch E, Broderick JIncidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study. Stroke. 1999 Dec;30(12): 2517-22.
45. Gorelick PB.Cerebrovascular disease in African Americans. Stroke. 1998 Dec;29(12): 2656-64.
46. Adams H, Bendixen BH, Jaap K, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of akute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial Stroke. 1993;24: 35-41
47. Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Koruma. İskemik İnme, Kutluk K. 2004;37-48.
48. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke. 1996; 27: 373–380.
49. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA.American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. Stroke. 1997 Jul;28(7): 1507-17.
50. Bhattacharjee M, Ahmed S, Rahman KM, Uddin MJ, Dey SK, Israil A, Mondal G, Miah AH, Roy GC Sex differentiation and risk factor evaluation in stroke patients. Mymensingh Med J. 2011 Jul;20(3):371-6.
51. Douglas J. Lanska, MD, MS, MSPH; Richard J. Kryscio, PhD Risk Factors for Peripartum and Postpartum Stroke and Intracranial Venous Thrombosis Stroke. 2000;31: 1274-1282.
52. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH Familial aggregation of stroke. The Framingham Study.Stroke. 1993 Sep;24(9):1366-71.

53. Graffagnino C, Gasecki AP, Doig GS, Hachinski VC.The importance of family history in cerebrovascular disease. Stroke. 1994 Aug;25(8):1599-604.
54. Hörer S, Schulte-Altedorneburg G, Haberl RL.Management of patients with transient ischemic attack is safe in an outpatient clinic based on rapid diagnosis and risk stratification. Cerebrovasc Dis. 2011;32(5):504-10.
55. Ozdil M, Bariş S, Ozyilmaz I, Doğru O, Celkan T, Albayram S.A rare cause of ischemic stroke: fibromuscular dysplasia. Neurol Sci. 2009 Feb;30(1):77-9.
56. Darrigo Júnior LG, Valera ET, Machado Ade A, Santos AC, Scrideli CA, Tone LG.Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis type I in a pediatric patient. Sao Paulo Med J. 2011 Mar;129(2):110-2.
57. Sano Y, Shimizu F, Kawai M, Omoto M, Negoro K, Kurokawa T, Fujisawa H, Suzuki M, Okayama N, Suehiro Y, Hinoda Y, Kanda T p.Arg332Cys Mutation of NOTCH3 Gene in Two Unrelated Japanese Families with CADASIL. ntern Med. 2011;50(22):2833-8.
58. Souirti Z, Boujraf S, Charai N, Chtaou N, Belahsen F, Messouak O, Messouak MInfectious endocarditis complicated by an ischemic stroke and revealing Marfan syndrome. J Cardiovasc Dis Res. 2011 Apr;2(2):127-9.
59. Feldt-Rasmussen U.Fabry disease and early stroke. Stroke Res Treat. 2011;2011:615218.
60. Gillum RF.Risk factors for stroke in blacks: a critical review. Am J Epidemiol. 1999 Dec 15;150(12):1266-74.
61. Malmgren R, Warlow C, Sandercock P.Geographical and secular trends in stroke incidance. Lancet. 1987 Nov 21;2(8569);1196-1201.
62. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke. Circulation. 2006 Jun 20; 113 (24) : 873-923.
63. Coca A, Messerli FH, Benetos A, Zhou Q, Champion A, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ.Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. Stroke. 2008 Feb;39(2):343-8.
64. Ravenni R, Jabre JF, Casiglia E, Mazza A.Primary stroke prevention and hypertension treatment: which is the first-line strategy? Neurol Int. 2011 Jul 5;3(2):e12.

65. Conen D, Ridker PM, Buring JE, Glynn RJ.Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. BMJ. 2007 Sep 1;335(7617):432.
66. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G.Lifestyle factors on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke. Arch Intern Med. 2011 Nov 14;171(20):1811-8.
67. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Masoura C, Toutouzas P, Stefanadis C; ATTICA study.Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. Am J Med. 2004 Feb 1;116(3):145-50.
68. Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Minowa M, Iimura O. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. Stroke. 2004 Aug;35(8):1836-41.
69. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM.Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. Stroke. 2003 May;34(5):1151-5.
70. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R.Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. Tob Control. 1999 Summer;8(2):156-60.
71. Terborg C, Gora F, Weiller C, Röther JReduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy : a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. Stroke. 2000 Apr;31(4):924-9.
72. Karsito, Soeatmadji DW.Diabetes and stroke. Acta Med Indones. 2008 Jul;40(3):151-8.
73. Hayashi T, Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohrui T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K; the Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation GroupAge, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients . Cardiovasc Diabetol. 2011 Oct 6;10(1):86.
74. Gaspardone A, Arca M. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention. Drugs. 2007;67 Suppl 1:55-62.
75. Calvet D, Touzé E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL.Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. Circulation. 2010 Apr 13;121(14):1623-9.

76. Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, Schwaiger M, Gross MD.Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. Stroke. 1997 May;28(5):941-5.
77. Tanislav C, Puille M, Grebe M, Sieweke N, Allendörfer J, Pabst W, Kaps M, Reichenberger F.Factors associated with shunt dynamic in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an observational cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2011 Aug 26;11:54.
78. Knapp E, Watson KMedication management of atrial fibrillation: emerging therapies for rhythm control and stroke prevention. P T. 2011 Aug;36(8):518-28.
79. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf RM, Pfeffer MA; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) InvestigatorsSudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both . N Engl J Med. 2005 Jun 23;352(25):2581-8.
80. Touzé E Natural history of asymptomatic carotid artery stenosis. Rev Neurol (Paris). 2008 Oct;164(10):793-800.
81. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y.Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. Stroke. 2007 May;38(5):1470-5.
82. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, Mercuri M, Badimon JJEffects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. Circulation. 2001 Jul 17;104(3):249-52.
83. Font MÀ, Krupinski J, Arboix A.Antithrombotic medication for cardioembolic stroke prevention. Stroke Res Treat. 2011;2011:607852.
84. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ.Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. Ann Med. 2007;39(5):371-91.
85. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE.Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? JAMA. 2003 Nov 26;290(20):2685-92.

86. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG.Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):457S-482S.
87. Robert J. Adams, MS, MD Stroke Prevention and Treatment in Sickle Cell Disease Arch Neurol. 2001;58:565-568.
88. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH.Sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004:35-47.
89. Verduzco LA, Nathan DG.Sickle cell disease and stroke. Blood. 2009 Dec 10;114(25):5117-25.
90. Robert J. Adams, MS, MD Big Strokes in Small Persons Arch Neurol. 2007;64(11):1567-1574.
91. Gaspardone A, Arca M.Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention. Drugs. 2007;67 Suppl 1:55-62.
92. Duran R, Biner B, Demir M, Celtik C, Karasalihoğlu S, Acunaş B.Factor V Leiden mutation, deficiency of antithrombin III and elevation of factor VIII in a child with ischemic stroke: a case report. Brain Dev. 2006 Oct;28(9):604-6.
93. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, Sivenius J, Benetou V, Tuomilehto J, Koudstaal PJ, Grobbee DE.Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. J Epidemiol Community Health. 2002 Feb;56 Suppl 1:i19-24.
94. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ.High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. Atherosclerosis. 2008 Feb;196(2):489-96.
95. Nagaraj SK, Pai P, Bhat G, Hemalatha A.Lipoprotein (a) and other Lipid Profile in Patients with Thrombotic Stroke: Is it a Reliable Marker? J Lab Physicians. 2011 Jan;3(1):28-32.
96. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, von Eckardstein A.Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. Blood. 1999 Dec 1;94(11):3678-82.

97. Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Ballantyne C, Cannon CP, Criqui M, Cushman M, Hofman A, Packard C, Thompson SG, Collins R, Danesh J. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. Lancet. 2010 May 1;375(9725):1536-44.

98. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, Tamakoshi K, Taguri M, Harada A, Ohashi Y, Kita Y, Naito Y, Yamada M, Tanabe N, Iso H, Ueshima H; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group.Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 Sep;3(5):498-505.

99. Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, Back T.Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. Stroke. 2008 Dec;39(12):3145-51.

100. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, Tamakoshi K, Taguri M, Harada A, Ohashi Y, Kita Y, Naito Y, Yamada M, Tanabe N, Iso H, Ueshima H; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) groupBody mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 Sep;3(5):498-505.

101. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W.General and abdominal adiposity and risk of stroke in Chinese women. Stroke. 2009 Apr;40(4):1098-104.

102. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC; Northern Manhattan Stroke Study.Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. Stroke. 2003 Jul;34(7):1586-92.

103. Bazzano LA, Gu D, Whelton MR, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Chen JC, He J.Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women. Ann Neurol. 2010 Jan;67(1):11-20.

104. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, at all. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011 Feb;42(2):517-84.

105. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA.Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet. 2006 Jan 28;367(9507):320-6.

106. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J.Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. J Nutr. 2006 Oct;136(10):2588-93.

107. Hildebrand M, Brewer M, Wolf T.The impact of mild stroke on participation in physical fitness activities. Stroke Res Treat. 2012;2012:548682.
108. Shinton R.Lifelong exposures and the potential for stroke prevention: the contribution of cigarette smoking, exercise, and body fat. J Epidemiol Community Health. 1997 Apr;51(2):138-43.
109. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA.1995; 273: 402–407.
110. Lobo RA.Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. Climacteric. 2007 Oct;10 Suppl 2:27-31.
111. Billeci AM, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G.Hormone replacement therapy and stroke. Curr Vasc Pharmacol. 2008 Apr;6(2):112-23.
112. Kooperberg C, Cushman M, Hsia J, Robinson JG, Aragaki AK, Lynch JK, Baird AE, Johnson KC, Kuller LH, Beresford SA, Rodriguez B. Can biomarkers identify women at increased stroke risk? The Women's Health Initiative Hormone Trials. PLoS Clin Trials. 2007 Jun 15;2(6):e28.
113. Hwang IC, Kim KK, Jee SH, Kang HC.A comparison of predictability of cardiovascular events between each metabolic component in patients with metabolic syndrome based on the revised National Cholesterol Education Program criteria. Yonsei Med J. 2011 Mar;52(2):220-6.
114. Appel SJ, Floyd NA, Giger JN, Weaver MT, Luo H, Hannah T, Ovalle F.African-American women, metabolic syndrome, and national cholesterol education program criteria: a pilot study. J Natl Black Nurses Assoc. 2006 Jul;17(1):9-16.
115. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA.Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. Arch Intern Med. 2006 Jan 9;166(1):106-11.
116. Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA.Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. Stroke. 2010 Sep;41(9):1845-9.
117. Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Burke GL, Cushman M, Beauchamp NJ Jr, Siscovick DS.Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. Stroke. 2005 Sep;36(9):1830-4.
118. Alioğlu Z. İnmede hematolojik hastalıklar. Editör Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2011;55;639-652.

119. Yoon KL, Ko JH, Shim KS, Han MY, Cha SH, Kim SK, Jung JH.Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase are not a risk factor for Kawasaki disease in the Korean population. Korean J Pediatr. 2011 Aug;54(8):335-9.
120. Sánchez-Moreno C, Jiménez-Escrig A, Martín A.Stroke: roles of B vitamins, homocysteine and antioxidants. Nutr Res Rev. 2009 Jun;22(1):49-67.
121. Brust JC.Neurologic complications of substance abuse. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Oct 1;31 Suppl 2:S29-34.
122. Mau MK, Asao K, Efird J, Saito E, Ratner R, Hafi M, Seto T.Risk factors associated with methamphetamine use and heart failure among native Hawaiians and other Pacific Island peoples. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):45-52.
123. Kenet G, Lütkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, at all. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010 Apr 27;121(16):1838-47.
124. Green D.Thrombophilia and stroke. Top Stroke Rehabil. 2003 Fall;10(3):21-33.
125. Muscal E, Brey RL.Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome: risk assessments and evidence-based medicine. Int J Clin Pract. 2007 Sep;61(9):1561-8.
126. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS.Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. Arch Intern Med. 2004 Apr 12;164(7):741-7.
127. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G.Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. Stroke. 2009 Apr;40(4):1059-62.
128. Yang L, Kuper H, Sandin S, Margolis KL, Chen Z, Adami HO, Weiderpass E.Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stoke in a cohort study of middle-aged Swedish women. Stroke. 2009 Apr;40(4):1050-8
129. Aznar J, Mira Y, Vayá A, Corella D, Ferrando F, Villa P, Estellés A.Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb Haemost. 2004 May;91(5):1031-4.
130. Bousser MG, Conard J, Kittner S, de Lignières B, MacGregor EA, Massiou H, Silberstein SD, Tzourio C.Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. Cephalalgia. 2000 Apr;20(3):155-6.

131. Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, Del Zotto E, Archetti S, Giossi A, Padovani A.Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Mar;78(3):271-6.
132. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA; Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group.Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. Stroke. 2003 Jul;34(7):1575-80.
133. Maskrey BH, Megson IL, Whitfield PD, Rossi AG.Mechanisms of resolution of inflammation: a focus on cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 May;31(5):1001-6.
134. Lindsberg PJ, Grau AJ.Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. Stroke. 2003 Oct;34(10):2518-32.
135. Elkind MS.Inflammatory mechanisms of stroke. Stroke. 2010 Oct;41(10 Suppl):S3-8.
136. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco EInflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. Circ J. 2010 Feb;74(2):213-20.
137. Tomai F.C reactive protein and microvascular function. Heart. 2004 Jul;90(7):727-8.
138. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR.Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med. 2002 Nov 14;347(20):1557-65.
139. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
140. Haji SA, Starling RC, Avery RK, Mawhorter S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Cook DJ, Ratliff NB, McCarthy PM, Young JB, Yamani MH. Donor hepatitis C seropositivity is anindependent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcome after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2004; 23(3):277-83
141. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. Circulation. 2001: 103(8):1064-70.
142. Palm F, Urbanek C, Grau A.Infection, its treatment and the risk for stroke. Curr Vasc Pharmacol. 2009 Apr;7(2):146-52.
143. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Buggle F.Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. Stroke. 2005 Jul;36(7):1501-6.
144. Grau AJ, Urbanek C, Palm F.Common infections and the risk of stroke. Nat Rev Neurol. 2010 Dec;6(12):681-94.

145. Özmenoğlu M, Altunayoğlu V. Migren Ve İnme. Editör Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2011;61;709-713.
146. Silberstein SD. Migren. Lancet 2004;363:381-391.
147. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S.Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010 Jul;123(7):612-24.
148. Nightingale S, Ray GS.Paradoxical embolism causing stroke and migraine. J Postgrad Med. 2010 Jul-Sep;56(3):206-8.
149. Choi JC.Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. J Clin Neurol. 2010 Mar;6(1):1-9.
150. Göksan B. Serebrovasküler Hastalıklar ve Uyku Bozuklukları. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. Editörler Kaynak H, Ardıç S.2011;50:403-407.
151. Arıtürk Atılgan Z, Abakay A, Ülgen S.Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler sorunlar. Dicle Tıp Dergisi.2011;38(2):253-256.
152. Lavie L, Dyugovskaya L, Golan-Shany O, Lavie P.Heat-shock protein 70: expression in monocytes of patients with sleep apnoea and association with oxidative stress and tumour necrosis factor-alpha.J Sleep Res. 2010 Mar;19(1 Pt 2):139-47.
153. Lavie L, Lavie P.Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link.Eur Respir J. 2009 Jun;33(6):1467-84.
154. Dyken ME, Im KB.Obstructive sleep apnea and stroke. Chest. 2009 Dec;136(6):1668-77.
155. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM.Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jul 15;182(2):269-77.
156. Thomas RJ, Weiss MD, Mietus JE, Peng CK, Goldberger AL, Gottlieb DJ.Prevalent hypertension and stroke in the Sleep Heart Health Study: association with an ECG-derived spectrographic marker of cardiopulmonary coupling. Sleep. 2009 Jul;32(7):897-904.
157. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J, Konecny T, Villarraga HR, Kara T, Caples SM, Somers VK. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. Am J Cardiol. 2008 Dec 1;102(11):1557-61.
158. Yemişci M, Gürsoy Özdemir Y, Dalkara T. Akut İskemik İnmenin Patofizyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji, Akut İnme Özel Sayısı. 2009;2(3):1-9.

159. Başarıcı İ, Süleymanlar G. Ateroskleroz Patogenezi. Serebrovasküler Hastalıklar 3. baskı Ed: Balkan S. Güneş Tıp Kitapevleri 2009;6; 51-62.
160. Gencer M. Beyin Damarlarında Ateroskleroz Sürecinin Patolojisi. Ed: Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları 2011;14;215-218.
161. Johnstone S C, Elkins JS. Çeviri Benbir G, İnce B. Hipertansiyonun Nöroljik Komplikasyonları. Neurology and General Medicine Dördüncü Baskı. Çeviri Ed: Zarko Bahar S, Çoban O. 2010;(7):115-140.
162. Pries AR, Kuebler WM.Normal endothelium. Handb Exp Pharmacol. 2006;(176 Pt 1):1-40.
163. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW. Structure and function of the endothelialcytoskeleton. Lab Invest, 1991; 65:123-137.
164. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. Thromb Haemost. 1997 Mar;77(3):408-23.
165. Yuan SY, Rigor RR. Regulation of Endothelial Barrier Function.San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.PMID:21634066
166. Torun E, Bayram F. Endokrin Bir Organ Olarak Endotel Ve Endotelinin Hipertansiyondaki Rolü. Erciyes Tıp Dergisi 2004;26(3):126-131.
167. Endemenn DH, Schriffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004 Aug;15(8):1983-92
168. Zoghi M, Nalbantgil İ.Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu Ana Kar Der, 2002;2: 142-7.
169. Stankevicius E, Kevelaitis E, Vainorus E, Simonsen U. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors.Medicina 2003:39(4);333-341.
170. Furchgott R F, Zawaddzki JV. Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6.
171. Palmer RMJ, Ferrige AG, Monacada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-6.
172. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annu Rev Med. 1996;47:315-31.
173. Bird IM.Endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide function: new light through old windows. J Endocrinol. 2011 Sep;210(3):239-41.
174. Shimbo D, Muntner P, Mann D, Viera AJ, Homma S, Polak JF, Barr RG, Herrington D, Shea SEndothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Hypertension. 2010 May;55(5):1210-6.
175. Yoshida T, Kawano H, Miyamoto S, Moyayama T, Fukushima H, Hirai N, Ogawa H. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. Intern Med. 2006;45(9):575-9.

176. Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. Cerebrovasc Dis. 2009;27 Suppl 1:25-37.
177. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135–1143.
178. Kılınç A, Kılınıç K. Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Nitrik Oksit. Palme Yayıncılık 2003.1-145.
179. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. N Engl J Med 1993;329:2002-11.
180. Türköz Y, Özerol E. Nitrik Oksit'in Etkileri ve Patolojik Rolleri. Journal of Turgut ÖzalMedical Center 1997; 4 (4): 453-461.
181. Cucullo L, Hossain M, Puvenna V, Marchi N, Janigro D.The role of shear stress in Blood-Brain Barrier endothelial physiology. BMC Neurosci. 2011 May 11;12-40.
182. Wink DA, Mitchell JB. Chemical Biology of nitric oxide: İnsights into regulatoty, cyotoxic, and cytoprotective mechanism of nitric oxide. Free radic. Biol. Med 1998; 25(4/5) 434-56.
183. Gürsoy-Özdemir Y, Bolay H, Saribas O, Dalkara T. The role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. Stroke. 2000 ;31: 1974-81.
184. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A phyiologic Messenger. Ann. İntern Meed 1994;120: 227-37.
185. Moncado S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. Acta Physiology Scand 1992;145(3): 201-27.
186. Huynh NN, Chin-Dusting J.Amino acids, arginase and nitric oxide in vascular health. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006 Jan-Feb;33(1-2):1-8.
187. Fisher M., Ratan R. New perspectives on developing acute stroke theraphy, Ann Neurol.2003; 53:10-20.
188. Ho WJ, Tsai WP, Yu KH, Tsay PK, Wang CL, Hsu TS, Kuo CT. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia. Rheumatology (Oxford). 2010 Oct;49(10):1929-34.
189. So A, Thorens B Uric acid transport and disease.J Clin Invest. 2010 Jun;120(6):1791-9.
190. Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang DH, Feig DI, Franco M, Johnson RJ, Herrara-Acosta J. Hormonal and cytokine effects of uric acid. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006 Jan;15(1):30-3.
191. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003 Jun;41(6):1183-90.
192. Michiel J. B, Peter J. K, Albert H, Jacqueline C. M. W, Monique M. B. Uric acid is a risk factor for myocardial ınfarction and stroke. Stroke. 2006;37:1503-1507.

193. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA.Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009 Jul 15;61(7):885-92.
194. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000 May 10;283(18):2404-10.
195. Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2009 May;11(5):444-52.
196. Lund DD, Chu Y, Miller JD, Heistad DD.Protective effect of extracellular superoxide dismutase on endothelial function during aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 Jun;296(6):H1920-5.
197. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES 1 epidemiologic Follow – up study. Am J epidemiol. 1995;141:637-44.
198. Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, Node K, Sata M, Inoue T, Ishibashi Y, Ueda S, Shimada K, Yamashina ARelationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function. Am J Hypertens. 2011 Jul;24(7):770-4.
199. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, Valavanidis A, Zhang H, Uppu RM, Pryor WAReaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. Arch Biochem Biophys. 2000 Apr 15;376(2):333-7.
200. Culleton BF,Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999 Jul 6;131(1):7-13.
201. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. Stroke 2003;34:1951-1957.
202. Domaç FM, Mısırlı H, Koçer A. Serum Ürik Asit Düzeylerinin Hemorajik İnmedeki Rolü Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases 2010 16:1; 17-22.
203. AtsushiH, Aaron R F, Hassan İ, F. Javier N, Wayne D. R, Eyal S. Serum uric acit and risk of ischemic stroke:The ARIC Study. Elsevier2006;(187):401-407.
204. Vannorsdal T.D, Jinnah H.A, Gordon B, Michael K, Schretlen D .J. Cerbral ıschemia medıates the of serum uric acid on cognitive function.Stroke, 2008;39:3418-3420.
205. Seo Y.K, James P.G, Kyoung M.K, Hyon K.C, Daniel F.H, Daniel A.A. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta –analysis. Amercan collage of rheumatology2009;61(7):885-892.
206. Milionis h.j, Kalantzi K.J, Goudevenos J.A, Seferiadis K, Mikhailidis D.P, Elisaf M.S. Serum uric acid levels and risk for acute ischaemic nonembolik stroke in elderly subjects. Journal of Internal Medicine 2005;258;435-441.

207. Wink DA, Mitchell JB. Chemical Biology of nitric oxide: İnsights into regulatoty, cyotoxic, and cytoprotective mechanism of nitric oxide. Free radic. Biol. Med 1998; 25(4/5) 434-56.
208. Schretlen D.J, Inscore A.B, Vannorsdall T.D, Kraut M, Pearlson G.D, Gordon B,Jinnah H.A. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. Neurology 2007;69: 1418-1423.
209. Kazushi T. C-Reactive protein and nitric oxide production in ischemic stroke. Stroke 2009;40;e471

Sayı : B.30.2.ERC.0.20.02.13/ Tarih : 02.03.2012
Konu :

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emel Delibaş'a ait "İskemik stroke'lı hastalarda serum ürik asit ve nitrik oksit düzeylerinin değerlendirilmesi" isimli çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Durum bilgilerinize saygıyla arz olur.

İmza:

Başkan : Prof. Dr. Ali Özdemir Ersoy

Üye: Prof. Dr. Meral Mirza

Üye : Prof. Dr. Abdullah Talaslıoğlu

Üye: Prof. Dr. Murat Aksu

Üye : Prof. Dr. Mustafa Baştürk