

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

**SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA ENDOTELİN-1 GEN
POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Orhan ARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık eğitimim süresince, gerekse tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER'e ve Yrd. Doç. Dr. Murat KARA, Yrd. Doç. Dr. Caner F. Demir'e, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a

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

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

ÖZET

Çalışmanın amacı Acil Serviste serebrovasküler hastalık tanısı konulan hastalarda güçlü bir vazokonstriktör olan Endotelin-1 geninin Lys198Asn ve rs10478694 polimorfizmlerinin serebrovasküler hastalıklar ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya iskemik serebrovasküler hastalık tanısı konan 100 olgu ve sağlıklı 100 kontrol grubu alındı. Tüm olgulardan Acil Servis başvurusu sonrasındaki 1 saat içinde kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri izole edilerek elde edilen DNA'larda PCR yöntemiyle Endotelin 1 geninin Lys198Asn ve rs10478694 polimorfizmleri araştırıldı.

Yaş ortalaması $71,73 \pm 10,61$ (aralık; 49-93 yaş) olan hasta grubundaki 100 olgunun 54'ü erkek (%54), 46'sı (%46) kadındı. Yaş ortalaması $65,77 \pm 7,34$ (aralık; 47-85 yaş) olan kontrol grubundaki 100 olgunun ise 67'si erkek (%67), 33'ü (%33) kadındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu. Hasta ve kontrol gruplarında alkol ve sigara kullanımı oranı benzerdi. Hasta grubunda en yaygın olarak gözlenen komorbiditeler hipertansiyon (%70), koroner arter hastalığı (%34) ve diabetes mellitus (%28) idi. Hastaların en sık başvuru şikayetleri kol ve bacakta güç kaybı ve konuşma bozukluğuydu. Ortalama Glasgow Koma Skalası skoru $13,82 \pm 1,87$ idi. 78 hastada hemiparezi, 52 hastada disfazi, 25 hastada afazi ve 17 hastada fasiyal paralizi saptandı. Lys198Asn için hasta grubundan 41 olgunun, kontrol grubundan 38 olgunun taşıyıcı olduğu, rs10478694 için hasta grubundan 39 olgunun, kontrol grubundan 39 olgunun taşıyıcı olduğu bulundu. Hasta grubundan 8, kontrol grubundan 9 olguda Lys198Asn polimorfizmi, hasta grubundan 9, kontrol grubundan 7 olguda rs10478694 polimorfizmi saptandı. Polimorfizm saptanan ve saptanmayan olgular arasında anlamlı yaş ve cinsiyet farklılığı yoktu. Ayrıca sigara ve alkol kullanımı ve özgeçmişinde hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı gen polimorfizminin pozitifliği ile ilişkili bulunmadı.

Sonuç olarak serebrovasküler hastalık ile Endotelin 1 geninin Lys198Asn ve rs10478694 polimorfizmleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Serebrovasküler hastalık, Endotelin 1, Gen polimorfizmi.

ABSTRACT
THE EFFECT OF ENDOTHELIN-1 GENE POLYMORPHISM ON
CEREBROVASCULAR DISEASES

The aim of the present study was to investigate the association between cerebrovascular diseases and Lys198Asn and rs10478694 polymorphism of Endothelin-1 gene in the patients diagnosed with cerebrovascular diseases.

Totally 100 patients with cerebrovascular diseases and 100 healthy controls were included the study. Blood samples were obtained from all cases within 1 hour after emergency department application. The blood samples were isolated and obtained DNAs were studied for Lys198Asn and rs10478694 polymorphism of EDN1 by PCR method.

54 were men (54%) and 46 were women (46%) of 100 cases with the mean age of $71,73 \pm 10,61$ (range; 49-93) from patient group. 67 were men (67%) and 33 were women (33%) of 100 cases with the mean age of $65,77 \pm 7,34$ (range; 47-85). There was no difference for age and gender between groups. The rate of alcohol and smoke usage were similar. The most commonly seen comorbidities were hypertension (70%), coronary artery disease (34%) and diabetes mellitus (28%) in the patient group. The most frequently observed application complaints of patients were loss of strength in the arm and leg and speech disorder. The mean Glasgow Coma Scale score was $13,82 \pm 1,87$. 78 patients had hemiparesis, 52 had dysphasia, 25 had aphasia and 17 had facial paralysis. It was determined that 41 cases from patient group and 38 cases from control group were carrier for Lys198Asn and 39 cases from patient group and 39 cases from control group were carrier for rs10478694. There was Lys198Asn polymorphism in 8 cases from patient group and 9 cases from control group. Similarly, rs10478694 polymorphism was detected in 9 cases from patient group and 7 cases from control group. There was no significant age and gender difference in the cases with or without polymorphism. Also, no association was found between smoke and alcohol usage, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, chronic obstructive liver disease and positivity of gene polymorphism.

As a conclusion, no correlation was determined between cerebrovascular diseases and Lys198Asn and rs10478694 polymorphism of Endothelin-1 gene.

Keywords: Cerebrovascular disease, Endothelin-1, Gene polymorphism.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Serebrovasküler Hastalıkların (SVH) Tanımı	2
1.2. Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırması	2
1.3. Serebral İnfark	4
1.3.1. İskemik İnme Alt Tipleri	4
1.3.1.1. Aterosklerotik İnfarkt (Büyük Damar Hastalığı)	4
1.3.1.2. Kardiyoembolik Enfarkt	5
1.3.1.3. Laküner İnfarktlar (Küçük Damar Hastalığı)	5
1.3.1.4. Diğer belirlenen etiyolojiler	7
1.3.1.5. Sebebi belirlenemeyenler (Kriptojenik)	7
1.4. Geçici İskemik Atak	7
1.5. İntraserebral Kanama	8
1.6. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi	8
1.6.1. İnsidans	9
1.6.2. Prevelans	9
1.7. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi	10
1.8. Serebrovasküler Hastalıkların Fizyolojisi	13
1.9. Serebrovasküler Hastalıkların Patogenezi	14
1.10. Serebrovasküler Hastalıkların Risk Faktörleri	18
1.10.1. İntraserebral kanama ve subaraknoid kanama ile ilişkili risk faktörleri	22
1.11. Endotelinler	23

1.11.1. Endotelin-1	23
1.11.2. Endotelinlerin Sentezi	24
1.11.3. Endotelin Reseptörleri	25
1.11.4. Endotelin Reseptör Antagonistleri	26
1.11.5. Endotelinlerin Hücresel Etki Mekanizmaları	26
1.11.6. Endotelinlerin Klinik Önemi	27
1.11.7. Endotelinlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	27
1.11.8. Endotelinlerin Pulmoner Sistem Üzerine Etkileri	28
1.11.9. Endotelinlerin Renal Sistem Üzerine Etkileri	29
1.11.10. Endotelinlerin Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	30
1.11.11. Endotelinlerin Etkilerine Genel Bakış	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	36
2.1. Örneklerin Alınması, Saklanması ve Analizlere Hazırlanması	36
2.2. DNA Analizi	37
2.2.1. DNA İzolasyon İşlemi	37
2.2.2. Real Time-PCR	37
2.3. İstatistiksel Analiz	38
3. BULGULAR	39
3.1. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri	39
3.2. Çalışma Gruplarının Özgeçmişleri	40
3.3. Hasta Grubunun Başvuru Şikayetleri ve Muayene Bulguları	41
3.4. Çalışma Gruplarının DNA Analizi Sonuçları	41
3.5. Çalışma Gruplarının Yatış veya Taburculuk Bulguları	43
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	49
6. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Serebrovasküler hastalıkların temel sınıflandırması	3
Tablo 2.	İskemik inmede TOAST sınıflandırması (1993)	4
Tablo 3.	İskemik inmenin diğer etyolojileri	7
Tablo 4.	Serebral kan akımını etkileyen faktörler	13
Tablo 5.	İskemik inme risk faktörleri	19
Tablo 6.	ABCD skarlama sistemi	21
Tablo 7.	Plazma endotelin düzeylerinin arttığı klinik durumlar.	27
Tablo 8.	Olguların cinsiyet dağılımları	39
Tablo 9.	Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları	40
Tablo 10.	Hasta ve kontrol gruplarının alışkanlıkları	40
Tablo 11.	Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişleri	40
Tablo 12.	Hasta grubunun başvuru şikayetleri ve muayene bulguları.	41
Tablo 13.	Hasta ve kontrol gruplarındaki ET-1 gen polimorfizmi.	42
Tablo 14.	Lys198Asn sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.	42
Tablo 15.	rs10478694 sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.	42
Tablo 16.	Çalışma gruplarının son durumları.	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri	12
Şekil 2. Beyinin alt yüzünün arterleri ve Willis poligonu	12
Şekil 3. İskemik inmede inflamasyonun etki mekanizmaları.	17
Şekil 4. Hybridization probunun bağlanma aşamaları.	38
Şekil 5. Hasta ve kontrol (çalışma) gruplarının cinsiyet dağılımı.	39

KISALTMALAR LİSTESİ

AF	: Atrial Fibrilasyon
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
ANP	: Atrial Natriüretik Polipeptid
ATP	: Adenosine-5'-trifosfat
AVP	: Arginin Vazopressin
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
CKMB	: Kreatin Kinazın Miyokardial Komponenti
COX2	: Siklooksijenaz
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECE	: Endotelin Konverting Enzim
EDN1	: Endotelin-1 Geni
EDRF	: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EDTA	: Etilenediaminetetraasetik Asit
ELAM-1	: Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü
ET	: Endotelin
ET-1	: Endotelin-1
ET-2	: Endotelin-2
ET-3	: Endotelin-3
ET-4	: Endotelin-4
FL	: Fluorofor
GİA	: Geçici İskemik Atak
HBEC	: İnsan Serebromikrovasküler Endoteli-Human Brain Endothelial Cell
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İntrasellüler Adezyon Molekülü
IL-1α	: İnterlökin-1 Alfa
iNOS	: Nitrik Oksit Sentaz
İSK	: İntraserebral Kanama
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KVS	: Kardiyovasküler Sistem

MCA	: Orta Serebral Arter
MI	: Myokard İnfarktüsü
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NINDS	: Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu- Polymerase Chain Reaction
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGI	: Prostatiklin
PLA-2	: Fosfolipaz-A2
SAK	: Subaraknoid Kanama
SKA	: Serebral Kan Akımı
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
WHO	: Dünya Sağlık Organizasyonu

1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık (SVH), beynin bir bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir yada daha fazla kan damarlarının primer patolojisi olarak tanımlanır. Dünya sağlık organizasyonu (WHO) inmeyi; serebral fonksiyonda fokal bozukluk gösteren klinik bulguların hızla geliştiği, semptomların 24 saat yada daha uzun sürdüğü veya ölüme yol açtığı ve vasküler nedenler dışında bir açıklama yapılamayan durum olarak tanımlamaktadır (1, 2). Diğer bir tanımlamada ise; travma dışındaki bir nedenle beyne gelen kan akımının kısa veya uzun süreli yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan iskemik veya hemorajik beyin hastalıklarına serebrovasküler hastalık denir. Bunların büyük bir kısmı akut olarak meydana gelen fokal nörolojik defisitlerle nitelendirilir ve inme adıyla anılır (3, 4). Avrupa Strok İnsiyatifi Komitesi ise inmeyi santral sinir sisteminin iskemi ve hemorajisine bağlı olarak ani gelişen nörolojik defisit şeklinde tanımlamaktadır. Bir arteriyel veya venöz kaynaktan gelen kanın, ani olarak beyin dokusu içine birikmesiyle ortaya çıkan klinik tabloya ise intraserebral kanama denir (5).

Tüm serebrovasküler hastalıkların yaklaşık olarak %85'i iskemik, %15'i hemorajik tiptedir. İskemik beyin damar hastalıklarında risk faktörleri, son otuz yılda yapılan uluslararası çok merkezli çalışmalar sayesinde oldukça iyi belirlenmiştir. İleri yaş, cinsiyet, ırk, arteriyel hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, sigara, alkol, obezite, genetik yatkınlıklar, karotis veya vertebral arter stenozu önemli risk faktörleri arasında yer alır (6).

Endotelinler damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vazokonstriktör bir polipeptiddir. Endotelin dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/ pikomolar) bulunur (7). Endotelin sadece endotelde değil; beyin, böbrek ve bazı hücrelerde de sentez edilmektedir. Endotelin ilk olarak 1988 yılında Yanagisaka ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (8). Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu hasar sonucu vazodilatatör ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasara uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir (9).

Şu ana kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör peptid endotelin-1'dir (ET-1). Endotelin 1'in miyokard infarktüsü, koroner spazm, kardiyojenik şok, kalp yetmezliği, Takayashu hastalığı, Raynoud hastalığı, pulmoner hipertansiyon, arteriyel hipertansiyon, migren, subaraknoid kanama, böbrek yetmezliği, hepatorenal sendrom ve glokom gibi birçok hastalığa neden olduğu bildirilmiştir (10). Çeşitli serebrovasküler hastalıklarda da beyin omurilik sıvısında da ET-1 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (10). Biz de ET-1'in serebrovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde etkili olabileceğini göz önünde bulundurarak serebrovasküler hastalıklar nedeniyle ile acil servisimize başvuran hastalarda Endotelin-1 gen polimorfizinin etkilerini araştırmayı amaçladık.

1.1. Serebrovasküler Hastalıkların (SVH) Tanımı

Serebral inme dünya ölüm istatistiklerine göre ölüm sebepleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü morbidite nedeni olarak yer almaktadır. Nörolojik hastalıklar içinde en sık görülen hastalık grubunu oluşturur (11). Serebrovasküler hastalık genel bir terim olmasına karşın, inme, başlangıcının akut olması nedeni ile sınırlı bir anlam içerir. Bilindiği gibi Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) inmeyi "hızla gelişen serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürme veya ölüm gelişmesi" olarak tanımlamaktadır (12). Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) serebrovasküler hastalığı şu şekilde tanımlamıştır; Bir beyin bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve /veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojisi (13).

1.2. Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırması

Serebrovasküler hastalıkların etiyojisine yönelik ilk sınıflamalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve SVH'lar iskemik ya da hemorajik olarak iki ana gruba ayrılmışlardır. Daha sonraki çalışmalarda ise (1993 yılında yayınlanan TOAST "Trial of Org 10172 in Acute İnme Treatment" (14)) kardiyolojik, hematolojik, ileri biyokimyasal ve nöroradyolojik tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisiyle birlikte, lezyonun lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak bazı sınıflamalar yapılmıştır (14). İskemik infarktlar, vasküler lezyonun lokalizasyonu ve tipi ile iskeminin mekanizmaları temel alınarak farklı

subgruplarda sınıflandırılabilir. Nörolojik semptomlar, strok çapı ve lokalizasyonu ile sıklıkla ilgilidir. Klinik semptom ve belirtiler, etkilenmiş anatomik bölge ve vasküler alana göre değişiklikler gösterebilir (Tablo 1) (15, 16).

Tablo 1. Serebrovasküler hastalıkların temel sınıflandırması (14).

A. SVH tiplerine göre;
a. İskemik (%60-80)
b. Hemorajik (Subaraknoid kanama %3–10, İntraserebral kanama %10–15)
B. Mekanizmalarına göre;
a. Trombotik infarkt
b. Embolik infarkt
c. Hemodinamik infarkt
C. Klinik kategorilerine göre;
a. Büyük arter ateroskleroza (Tromboz veya emboli)
b. Kardioembolizm
c. Küçük damar oklüzyonu (Lakün)
d. Diğer belirlenen etiyolojiler
e. Nedeni saptanamayanlar
D. Arter alanına göre;
a. Total anterior dolaşım infarktları (TACİ)
b. Parsiyel anterior dolaşım infarktları (PACİ)
c. Posterior dolaşım infarktları (PCİ)
d. Laküner infarktlar (LACİ)
E. Klinik gidişe göre;
a. Tamamlanmış inme
b. İlerleyen inme

Günümüzde en sık kullanılan sınıflama yöntemi etyolojiyi temel alan sınıflamadır. Etiyolojiyi temel alan sınıflandırmalardan en yaygın kullanılanı, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer veren 1993 yılında yayınlanan Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışmasında kullanılan sınıflandırmadır (Tablo 2) (14).

Tablo 2. İskemik inmede TOAST sınıflandırması (1993) (14).

TOAST sınıflandırması
1. Aterosklerotik enfarkt (Büyük damar hastalığı)
2. Kardiyoembolik enfarkt
3. Laküner enfarkt (Küçük damar hastalığı)
4. Diğer belirlenen etyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler (Kriptojenik)

1.3. Serebral İnfark

Spesifik damarların iskemik sendromları, sadece oklüzyon bölgesine bağlı değildir. Önceki beyin hasarı, kollateral sirkülasyon, bölgeyi besleyen arterlerin ve Willis poligonu'nun varyasyonlarına da bağlıdır. Bu damarların sendromları daima oklüzyon biçimi ya da tarafı ile tanımlanmamıştır (örneğin; orta serebral arter (MCA) bölgesindeki infarkt sıklıkla internal karotid arterdeki oklüzyon sonucunda olmaktadır). Orta serebral arter veya dalları sıklıkla embolik olarak tıkanır (17-19).

1.3.1. İskemik İnme Alt Tipleri

1.3.1.1. Aterosklerotik İnfarkt (Büyük Damar Hastalığı)

Tüm iskemik inme hastalarının %14-40 kadarından sorumludur (20, 21). NINDS kriterlerine göre major intrakraniyal veya ekstrakraniyal serebral arterleri tutan aterosklerotik lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkan serebral enfarkt olarak tanımlanır. Geniş damarların birindeki aterosklerotik plak sonucunda progresif stenoz ile geniş arteriyel oklüzyon oluşabilir. Aterosklerotik plaklar karotis arter ve vertebrobaziler sistemin herhangi bir noktasında oluşabilir. Fakat en sık ana karotis arter bifurkasyonu ile eksternal ve internal karotis arterlerde görülür. Ayrıca orta ve ön serebral arterlerden ve vertebral arterlerden orijin alabilir (22). Majör damarların oklüzyonu ya da şiddetli stenozu distal kısımda perfüzyon yetersizliği ve infarkt oluşturur. İnfarktın oluşumu kollateral akımla da ilgilidir. Stenozun derecesi ve perfüzyonun azalması multipl faktörlere bağlıdır. Aterosklerotik stenoz ya da oklüzyon, embolik mekanizma üzerinden de serebral infarkta neden olabilir. Bu durumda proksimalde yerleşmiş ateromatöz lezyondan çıkan emboli, diğer sağlıklı dalları oklüde ederek arteriyel ağacın daha distalinde lokalize olur. Embolik fragman, stenoz ya da ülser, etkilenmiş ekstrakraniyal arterlerden çıkabilir. Herhangi bir majör serebral arterin kökünde stenoz olabilir ayrıca oklüzyon internal karotid arterin

gövdesinde de görülebilir ve bu durumlarda embolik fragman oluşturabilir. Hatta oklüde karotisin üstünde anterograd olarak trombüs gelişebilir (22).

1.3.1.2. Kardiyoembolik Enfarkt

Kardiyak kaynaklı trombüsten köken alan kardiyoembolizm önemli bir inme nedenidir. İskemik serebrovasküler hastalık nedenleri arasında, aterotrombotik mekanizmalardan sonra ikinci sırada yer alır ve olguların %15 ile %30 kadarından sorumludur (20, 22). Trombüsten küçük bir partikül kopup kan dolaşımına geçerek küçük bir artere, genelde distal intrakraniyal dallara gidebilir. Trombüsten embolizasyonun yanı sıra diğer tip partiküller de (neoplazm, yağ, hava ve diğer yabancı madde partikülleri) embolize olabilir. Kardiyak embolizmin en sık nedenleri; valvüler kalp hastalıkları (mitral stenoz, mitral regurjitasyon, romatik kalp hastalıkları), intrakardiyak trombüs (anterior myokard infarktüsü (MI) sonrası, sol ventrikül duvarını etkileyen trombüs, atriyal fibrilasyonlu (AF) hastalarda sol atriyal apendikte trombüs), ventriküler ya da septal anevrizma ve kardiyomyopatilerdir. Kardiyak kan akımının yavaşlaması da intrakardiyak trombüs formasyonu için artmış eğilim yaratır. Diğer serebral embolizm kaynakları; atrial miksoma, marantik endokardit ve şiddetli mitral kapak prolapsusudur. Embolizm, majör serebral arterlerin farklı bölümlerini veya serebral yüzeyel dalları etkileyebilir. Arteriyel lümenin embolik obstrüksiyonu rekanalizasyon ve fibrinolizis ile temizlenmektedir. Bu oluşum sırasında damar lümeni stenotik görülebilir. Son zamanlarda kardiyak ve serebral görüntülemenin daha duyarlı olmasıyla trombüs kaynağının daha iyi tanımlaması yapılmıştır (22).

1.3.1.3. Laküner İnfarktlar (Küçük Damar Hastalığı)

Tüm inme olgularının %15 ile 30 kadarını oluşturur (20, 22). Bu infarktlar tek bir damar alanında tanımlanan küçük iskemik bölgelerde oluşan lezyonlardır. Lakünün patolojik tanımlaması; ortalama 5mm çapta (3-15 mm) ufak serebral infarktlardır. Lakünler talamus, bazal ganglia, korona radiata, sentrum semiovale, internal kapsül ve beyin sapında görülebilir. Temel patoloji damar duvarı yıkımı, damarın fokal ekspansiyonu, trombotik tıkanma, hemorajik ekstrevasasyon ve fibrinoid depolanmadır (23). Derin penetran arterlerde stenoz, lipohyalinoz ya da mikroateromla oluşan ufak odaklar gösterilmiştir (24). Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin (özellikle arteria serebri media, arteria basillaris, arteria serebri

posterior, arteria serebri anterior ve arteria vertebralis) derin delici dallarının tıkanması sonucu beyinin derin bölümlerinde ve beyin sapında oluşurlar. Bu arterlerin çapları 40-500 mikron arasındadır ve tümü delici arterler olarak bilinir. Kollateral dolaşımları yoktur. Delici arterlerin kanlandığı alanlar değişik olduğundan farklı büyüklükte infarktlar oluşur. Küçük damar hastalığı (lipohyalinozis) daha çok beyinin derin penetran arterlerini tutar ve arteriyel hipertansiyon ile birlikte ancak emboli kaynaklı kalp hastalığı ve büyük damar hastalıkları ile birlikte de görülebilir (23). Küçük derin infarktlara neden olabilir. Genellikle çoğuldur. Putamen, kaudat nükleus, globus pallidus, talamus, pons, internal kapsül ve periventriküler ak maddede yerleşir. Lakünlerin gelişiminde hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kardiyopatiler, kan basıncında ani düşmeler, polistemi, arterden artere emboliler de nedenler arasındadır (23). Küçük lakünler (2-4 mm) genelde asemptomatiktir. Kaudat nükleus ve putamende pek çok lakün asemptomatik olabilir. Nekropsi çalışmalarında lakünlerin %30'u asemptomatik bulunmuştur. Bununla birlikte lakünler küçük olsa bile, duysal ve motor yollarda geliştiklerinde klinik bulgular verirler. Anjiyografik incelemelerde arter tıkanmaları olağan değildir. Vakaların %20-25'inde önceden geçici iskemik atak (GİA) görülebilir. Lakünler semptomatik olduğunda lakünün konum ve büyüklüğüne bağlı olarak değişik klinik tablolar ortaya çıkar. Semptomatik lakünlerin altında yatan en önemli mekanizması mikroateromdur. Kronik HT'a bağlı penetran arterlerin lipohyalinozisi de önemli rol oynar. Lipohyalinozis sessiz lakünlerde de sık görülür. Ayrıca damar duvarındaki, kronik HT'a bağlı fibrinoid nekroz da önemlidir. Fibrinoid nekroz sonucu serebral otoregülasyon bozulabilir. Artmış kan basıncı ile damar duvarı kalınlaşır. Bu durum hidrostatik kapiller basıncı artırır ve kapiller zararlı vasküler nekroz küçük damar hastalığı oluşturur (25). Mikroembolizm de laküner infarkt oluşturabilir. Laküner infarktlarda hemodinamik temelde intra veya ekstrakraniyal karotis stenozu önemli rol oynar. Derin infarktlarda perfüzyon yetmezliği de önemlidir (26). Genel olarak laküner infarkt risk faktörleri geniş arter hastalığı ile aynıdır. Bilateral kapsüler lezyonlarda afoni, anartri, apraksi ve mutizm görülebilir. Multipl lakünlere bağlı frontal lob disfonksiyonu ve demans bildirilmiştir (25). Laküner infarktların tanısında bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) / magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. MRG tanımlamaları, BBT'ye göre daha

üstündür (25, 27). BBT'de 10 mm dolayındakiler kolayca tanınabilir ama 4 mm'den küçük ve beyin sapındaki lezyonları görülemeyebilir (28).

1.3.1.4. Diğer belirlenen etiyolojiler

Daha az sıklıkla görülmekle birlikte serebral perfüzyonu azaltıp infarkt oluşturan diğer durumlar Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu nedenler iskemik inmenin etyolojisinin yaklaşık %5'ini oluşturur (20, 22).

Tablo 3. İskemik inmenin diğer etyolojileri (20).

1- Vazospazm ve sistemik hipotansiyon
2- Primer ya da sekonder vaskülit
3- Hiperkoagulabl durumlar
4- Hiperviskozite (polistemi, disproteinemi ya da trombositosis)
5- Arteryal disseksiyon
6- Beyin drenajını sağlayan venlerin oklüzyonu
7- Moya moya hastalığı
8- Fibromusküler Displazi
9- Tümör ile majör arterlerin ekstrasik kompresyonu
10- Beyin drenajını sağlayan venlerin oklüzyonu

1.3.1.5. Sebebi belirlenemeyenler (Kriptojenik)

Tanımlanmamış infarktlar iskemik infarktların %40 kadarını oluşturur (20, 22). Serebral infarkt alt tiplerinin ayırt edilmesinde inme oluşumunun klinik özellikleri yardımcı olabilir.

1.4. Geçici İskemik Atak

Geçici iskemik ataklarının çoğu, sadece birkaç dakika ile 2 saat arasında sürmektedir. GİA birkaç mekanizma ile oluşabilir. Şiddetli majör karotis ya da vertebrobaziller stenoz olduğunda, geçici bir iskemi ortaya çıkabilir ve kısa süreli GİA görülebilir (24, 26, 29). Bazı ataklar uzun olabilir ve sıklıkla distal dal oklüzyonu ile ilişkilidir. Bu durum ülsere plaktan embolizm kaynaklı veya daha proksimal kaynaklı olabilir. Bazı GİA'lar özellikle vertebrobaziller olanlar, hemodinamik temelde oluşabilir, geçici hipotansiyon ve kardiyak aritmi ile görülebilir (24, 26). Karotis ve vertebrobaziler sistem sulama alanlarındaki GİA'lar, beyin etkilenmiş bölgelerine bağlı olarak, çeşitli belirtiler ya da farklı kombinasyonlar gösterebilir. Hastalarda herhangi bir zamanda rekürren GİA'lar görülebilir (30). Semptomlar belirsiz olduğu zaman GİA tanısı zor olabilir. GİA

ayırıcı tanısında; migren, kardiyak aritmi, nöbetler, hipoglisemi ve nörotik bozukluklar düşünülebilir (24, 26). GİA'lı hastalar myokardiyal infarkt ve majör inme için de artmış risk taşımaktadırlar (31).

1.5. İntraserebral Kanama

Bir arteriyel kaynaktan gelen kanın, ani olarak beyin dokusu içine birikmesiyle ortaya çıkan klinik tabloya intraserebral kanama (İSK) denir. Serebrovasküler hastalıklara (SVH) bağlı inmelerin yaklaşık % 12-20 sini oluşturan intraserebral kanamalarda klinik tablonun ayırt edici özelliği, tıpkı tıkayıcı SVH'larda da olduğu gibi akut başlaması ve görece hızlı yerleşmesidir. (Genellikle 1-24 saat). Bulguları tıkayıcı SVH'larda olduğu gibi bir damarın sulama alanına göre değil, hematoma yerleştiği yere göre şekillenir. Ancak en sık rastlanan klinik tablo inmedir.

İntraserebral kanamalar tüm inmelerin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur ve iskemik inmeden daha az görülmesine rağmen daha ölümcüldürler. İSK'dan ölüm hematoma kitlesi, yaygınlığı ve lokalizasyonu ile yakından ilgili olup; ölüm oranı %25-60, sıklığı ise 12-15/100.000/yıldır. Coğrafya ve ırklara göre de değişkenlik gösteren İSK'lar; erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (32, 33). İSK nedeniyle meydana gelen ölümlerin yaklaşık %50'si ilk 2 gün içinde olup, hastaların %6'sı hastaneye ulaşmadan kaybedilmektedir. Yaşayan hastaların %10'u ilk ayda, %20'si 6. ayın sonunda fonksiyonel yeterliliklerine kavuşabilmektedir (34).

1.6. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Türkiye'de inmenin prevalansı veya insidansına ait geniş kapsamlı veriler yoktur; bu bilgilerimiz daha çok Amerika, Avrupa ve Japon kaynaklarına dayanmaktadır, inmenin epidemiyolojisini araştırırken coğrafya ve toplumların kendine ait özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi) önem kazanmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalarda, hastalığın ne oranda ölüme yol açtığı, insidans ve prevalansı, inmenin tiplerinin frekansının değerlendirilmesi gerekmektedir (11). İnme vakalarında belirlenen inme tiplerinin sıklığı ise şu şekildedir: İskemik inme tüm çalışmalarda en sık rastlanan tiptir ve %70-85'lik bir orana sahiptir. İntraserebral hemoraji %10-25, subaraknoid kanama %2-5 dolayında saptanırken, %5-10'luk kısmını halen daha patolojik tipi belirlenemeyen inmeli hastalar oluşturur (32, 33).

Çok merkezli Türk strok çalışması sonuçlarına göre (1996) Türkiye’de nüfusa göre oranlandığında her yıl yeni 125.000 inme olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Çok merkezli Türk strok çalışmasında olguların %71,2’si iskemik %28,8’i hemorajik bulunmuştur. İnmenin epidemiyolojisini araştırırken coğrafya ve toplumların kendine ait özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi) önem kazanmaktadır. Özellikle risk faktörlerinin giderilmesi, koruyucu tedavi yönünden büyük önem taşımaktadır. Özdemir ve arkadaşlarının (2000) Türkiye’de inmenin risk faktörleri yönünden yaptıkları çalışma sonuçlarına göre inmeli olgularda en önde gelen risk faktörünün hipertansiyon olduğu (infarktlarda %62.7, hemorajilerde %79.2) dikkati çekmektedir (35).

1.6.1. İnsidans

İnme olaylarının epidemiyolojisini incelemede en geçerli verilerden bir tanesi de insidans verileridir. Kristensen ve ark. (36) insidans çalışmasında ideal kriterleri aşağıdaki gibi tanımlamıştır; İnmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak dışlanmalı, popülasyonda sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, inme kayıtları iyi tutulmalı, ilk atak olmalı, yaşlara göre insidans incelenmeli. Nencini ve arkadaşları (37) 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100,000 kişi olarak bildirmişlerdir. 45 yaşından önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü inmelerin ancak %3-5’ini oluşturmaktadır (38). 15 yaştan önce perinatal dönem dışındaki inme insidansı 2,7/100000 olarak tahmin edilmektedir (39). 55-64 yaşlarda insidans 170-360/100.000; 65-74 arası 490-890/100000; 75 yaşından sonra 1350-1790/100000 kişidir (35-41). Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır (39). 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (42).

1.6.2. Prevalans

İnme prevalansı inmeli olguların insidansına ve yaşayabilen hastaların sayısına bağlıdır. Prevalans oranı yaşın ilerlemesi ile artar. Örneğin; inmeli hastaların %75’i 65 yaş üzerindedir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8-20/1000’dir (43, 44). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, inme sonrası yaşam oranının da yükseldiğini göstermektedir (40, 45). Amerika Birleşik Devletleri’nde (A.B.D) yapılan çalışmada inmeden bir sene sonraki yaşam süresi 1970-73’te %49 iken, 1979-80 arası %62’ye çıkmıştır (44). İntraserebral kanama (İSK) sonrası yaşam oranı, iskemik inmelere

göre daha belirgin artmıştır. Bunun nedeni olasılıkla, tedavi yöntemlerinin ve bakım koşullarının gelişmesidir (42). Burada önemli olan, sekonder komplikasyonların önlenmesi ve iyi bakımın sağlanmasıdır (46). ABD’de yapılmış çalışmalardan elde edilen bilgilere göre bu ülkede inmeden sonra hayatta kalan hasta sayısı 4 milyondur, ayrıca her yıl için 600.000 rekürren ya da yeni inme oluşmaktadır (20, 22). 65 yaş üzerinde gelişmiş ülkelerde tüm ölümlerin %10 kadarı inmeyle ilgili olabilir. ABD.’de her yıl için inme mortalitesi 50-100/100.000’dir, ancak son dönemlerde inme mortalitesinde azalma bildirilmektedir (21, 22).

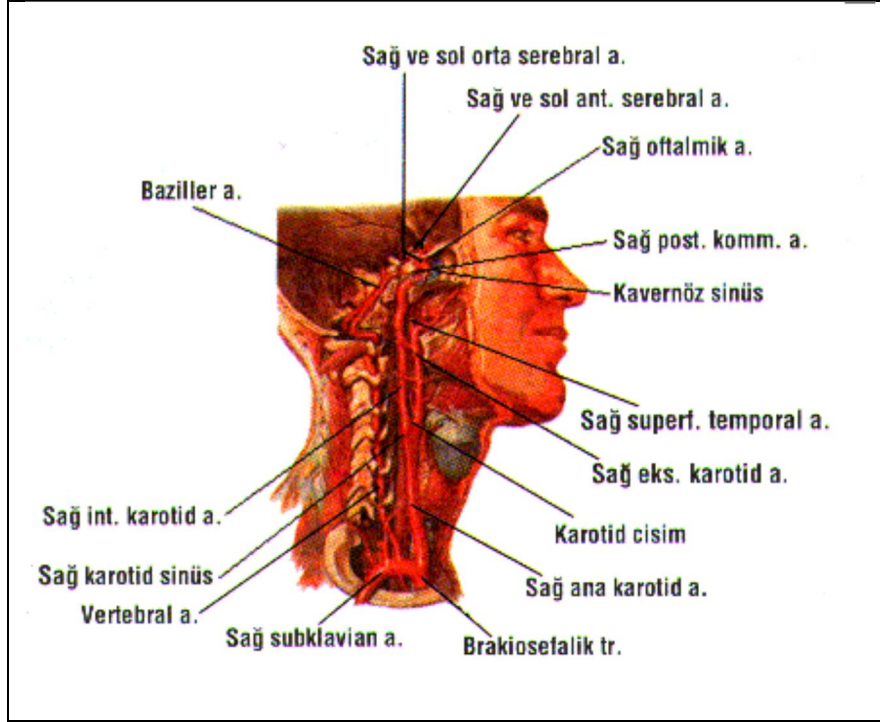
1.7. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi

Beyin; iki serebral hemisferden ve derindeki büyük yapıları (bazal ganglion ve talamusu, kortekse çıkan ve korteksten inen beyaz madde yollar ve sıvı ile dolu ventriküler sistemi) saran serebral korteksten oluşur. Serebral korteks frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loplara ayrılır. Serebrumun orta beyin, pons ve medullayı içeren derin yapıları beyin köküne bağlanır. Serebral hemisferler kanını internal karotis arterden alır. Sağ arteria karotis komminis brakiyosefalik gövdeden köken alır ve sol arteria karotis komminis arkus aortadan köken alır. Her iki arteria karotis komminis boyunda mandibula açısının hemen altında ikiye ayrılır ve beyine giden arteria karotis interna ile yüze giden arteria karotis eksternayı oluşturur (Şekil 1). İnternal karotis arter petroz kemik ve kavernoöz sinüsü geçerek oftalmik arteri oluşturup dallara ayrılarak göze doğru yol alır. Anterior koroidal arter dalı orta serebral ve anterior serebral arterlere ayrıldığı yerden hemen önce internal karotis arterden köken alır. Anterior koroidal arter mediyal temporal loba kan sağlar. Orta serebral arter frontal, pariyetal ve temporal loplara içeren serebral hemisferlerin lateral yüzeyinin dolaşımını sağlar. Orta serebral arterin horizontal bölümünden gelen küçük dallar -lentikülostriat arterler - bazal ganglionun derindeki yapılarını ve internal kapsülle kan sağlar; bu yapı korteks ve alttaki yapılar arasındaki beyaz maddeden oluşan ana bağlantı yoludur. Anterior serebral arter frontal, pariyetal ve temporal loplara içeren serebral hemisferlerin mediyal yüzeyine kan sağlar (3, 6, 23, 47).

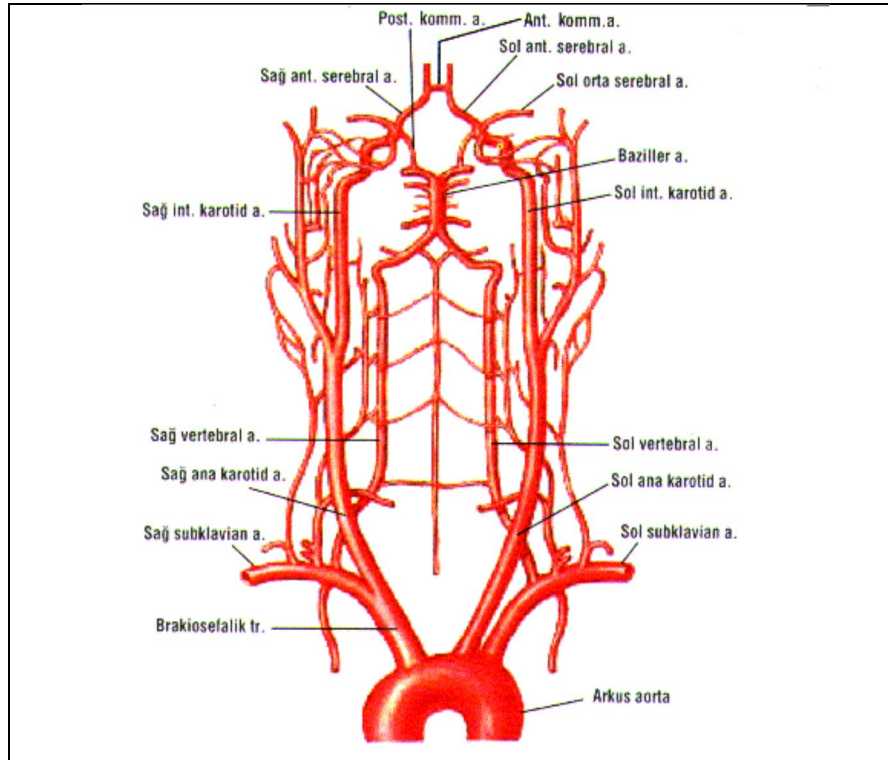
Beyin kökünün kanını iki vertebral arter sağlar (Şekil 1); bu arterler her iki tarafta da subklavyen arterlerden köken alır ve birleşerek baziller arteri oluştururlar. Posterior inferior serebellar arter proksimal intrakranyal vertebral arterden köken

olarak inferior serebellum ve lateral medullanın kan dolaşımını sağlar. Anterior serebellar arter ve süperior serebellar arter baziller arterden köken alır ve baziller arterden çıkan küçük arterlerle beyin kökü ve serebellumun geri kalan bölümüne kan sağlar. Baziller arterin uç dalları posterior serebral arterleri oluşturur ve bu arterler talamus ile birlikte pariyetal ve temporal loplara posterior bölümlerine ve oksipital loba kan sağlar. Majör bir damar tıkanıldığında zaman kollateral anastomozlardan oluşan yoğun bir ağ beyinin primer kan desteğinden yoksun alanlarını besler. Ana kollateral kanal beyinin tabanındaki Willis poligonundan oluşur (Şekil 2). İki karotis arter anterior komminis arterler boyunca birbirleri ile bağlantılar oluşturur. Posterior serebral arterle birlikte iki karotis arter posterior komminis arterin de katılımıyla serebral ve vertebrobasiller dolaşımlar arasında kollateral bir yol oluşturur. İnternal karotis arter tıkanıldığında zaman eksternal karotis arter ve İnternal karotis arter arasında kollateral kanallarda oluşabilir (3, 6, 23, 47).

Eksternal karotis arterin supraorbital dalından gelen kan internal karotis arteri doldurmak için oftalmik arter boyunca geriye doğru akabilir ve eksternal karotis arterin meningeal dalları serebral arterlerin distal dalları ile anastomozlar yapabilir. Beyin dolaşımında hemisferlerin orta bölümündeki orta ve anterior serebral arter alanlarının birleşim yerinde serebral arterlerin distal dallarının ortak akım alanlarında ve posterior pariyetal loba orta ve posterior serebral arterlerin birleşim alanında boşalma havzaları oluşur. Perfüzyon basıncındaki ani düşüşlerde, bu alanlar iskemiye daha açık alanlardır (23, 47).



Şekil 1. Karotid ve vertebral arterlerin boyundaki seyri



Şekil 2. Beynin alt yüzünün arterleri ve Willis poligonu

1.8. Serebrovasküler Hastalıkların Fizyolojisi

Metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biri olan beyin bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinimi vardır. Normalde total kan volümünün %20'sini, glukozun %17'sini kullanan beyin akciğerler tarafından absorbe edilen oksijeninde %20 kadarını kullanmaktadır. Beyin total olarak dakikada 750-800 ml kan kullanıp 46 ml kadar oksijen tüketimi yapmaktadır. Serebral kan akımı (SKA) 100 gr beyin dokusu için ifade edilir ve normalde ortalama 50ml/dak'dır. Gri cevherde SKA ortalama 70-80 ml/100gr/dak iken beyaz cevherde 30ml/100gr/dak'dır (48). Her iki karotis arter dakikada 350 cc, vertebrobasiler sistem ise 150-200cc kanı beyine taşır. Birkaç dakikalık işlev bozukluğu sonucunda bile oksijen ve glikoz azalıp kritik seviyelere inebilir. Beyin dokusu bu maddeleri depolayamadığından ve metabolizması çok yüksek olduğundan serebral dolaşımda 6-10 saniyelik kritik düzeyde bir duraklama geriye dönüşümlü nöronal metabolik bozukluğa ve bilinç yitimine neden olur. Serebral dolaşımda 30 saniyelik bir kesilme beyin metabolizmasında değişikliğe yol açarken, 5 dakika sonra irreversibl beyin dokusu yıkımı ve serebral enfarktla sonlanabilecek anoksi başlar (49, 50). Serebral kan akımını etkileyen faktörler Tablo 4'de gösterilmiştir (51).

Tablo 4. Serebral kan akımını etkileyen faktörler (51).

1- Serebral metabolizma hızı
2- Pa O ₂
3- Pa CO ₂
4- Viskozite
5- Ateş
6- İntrakranial basınçta değişme
7- Barbitüratlar
8- Vazoaktif ilaçlar
9- Sistemik arteriyel kan basıncı

Arterioller, oksijen ve karbondioksit kısmi basınçlarının değişikliklerine aşırı duyarlıdır. PaO₂' nin ileri düzeyde düştüğünde ve PaCO₂ arttığında arterioller genişler ve serebral kan akımı artar. PaCO₂ azaldığında ve ekstrasellüler Ph arttığında arterioller kasılır ve kan akımı azalır. PaO₂ değişiklikleri karşıt etkilidir. Fokal serebral aktivite, ekstremita hareketi olduğu zaman meydana gelmekte ve uygun bölgede metabolizma hızlanmaktadır, buna uygun olarak lokal kan akımı da

artmaktadır. Serebrovasküler patolojilerde bu kompensatuvar mekanizmalar ortadan kalkar. Kemoregülatuar faktörlerin dışında ateş, intrakranial basınç değişiklikleri, anestezi ajanlar ve vazoaaktif ilaçlar beyin kan akımını etkileyebilmektedir. Vücut ısısındaki her 1 derecelik düşüş serebral metabolizma hızında % 6-7' lik bir azalma ortaya çıkartmaktadır. Hipotermi hem beynin elektrofizyolojik fonksiyonları için, hem de hücrelerin yapısal olarak bütünlüğünü devam ettirebilmeleri için gerekli olan enerji ihtiyacını azaltmaktadır. Vücut ısının yaklaşık 20 dereceye yaklaştığı hipotermide EEG'de tam bir baskılanma görülmektedir. Hiperterminin serebral fizyoloji üzerine etkisi hipotermimin tam tersidir. Vücut ısının 42 dereceye kadar olan artmalarında, hem serebral metabolizma, hem de serebral kan akımını arttırmaktadır. Hiperterminin toksik etkisi için eşik değer kabul edilir. 42 dereceden sonra enzimlerin fonksiyonlarında bozulma ve protein yıkımı görülebilmektedir. İntrakranial basınç, serebral perfüzyon basıncını etkileyerek serebral kan akımında değişikliğe neden olur. İntrakranial basıncın yükselmesi serebral perfüzyon basıncını düşürmektedir. Barbitüratlarda, serebral metabolizma ve nöronal aktiviteyi azaltarak beynin enerji gereksinimini düşürürler ve sonra da serebral kan akımını azaltırlar (51).

1.9. Serebrovasküler Hastalıkların Patogenezi

Nöronal disfonksiyon serebral kan akımı 22ml/100gr/dak düzeylerinde oluşmaya başlar. 12ml/100gr/dak'nın altına düşmesi durumunda ise nöronal ölüm meydana gelir. Beyin enerji depolama kapasitesi düşük olan bir organdır. Komplet bir iskemide depolanmış enerji hücreyi ancak 3 dakikada koruyabilir. İskemik inmelerin çoğunda komplet iskemi alanı küçük olup çevresindeki inkomplet iskemi alanı ise büyüktür. Bu alanlarda kollateral akım sayesinde hücrelerde morfolojik değişiklikler oluşmamıştır. Ancak irreversible harabiyet açısından riskli bir alandır. Bu alana penumbra denir. Penumbra belli bir terapötik zaman aralığında uygun tedavi yaklaşımları ile kurtarılabilir bir beyin dokusudur. Penumbra alanı dinamiktir. Bu alanda iskeminin şiddet ve süresine bağlı olarak dokuyu infarkta götüren çok kompleks nöronal, glial ve vasküler olaylar rol almaktadır. Protein sentezi süprese olmuş ancak ATP azalmamıştır. Elektrofizyolojik olarak aktif bir alandır. İskemik dokuda biyokimyasal kaskadın birçok kademeleri vardır. Yapılan çalışmalar nöron ölümüne yol açan başlıca 4 fazın oluştuğunu göstermektedir.

- 1- Eksitotoksisite (dakikalar içinde)
- 2- Perinfarkt depolarizasyon (dakikalar, saatler içinde)
- 3- İnflamasyon (saatler günler içinde)
- 4- Apoptoz, nekroz (günler içinde)

Bu fazlarda rol oynayan majör mediyatörler intrasellüler sitozolik kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidozdur (52).

Glutamat Eksitotoksisitesi: Beyinde iskemi ve birçok nörodejeneratif hastalıkta glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal harabiyete ve nöron ölümüne yol açar. Bu duruma glutamat eksitotoksisitesi denir. İntrasellüler konsantrasyonu ekstrasellüler konsantrasyonundan daha çok olan glutamat, astrosit ve nöronlar içine sodyuma bağımlı olarak taşınır; iskekiye maruz kalan nöronlarda ise dakikalar içinde Adenosine-5'-trifosfat (ATP) azalması ile birlikte oluşan nöronal membran depolarizasyonu bu sistemi etkileyerek glutamatın ekstrasellüler konsantrasyonunun artmasına yol açar. Ekstrasellüler konsantrasyon 2-5 $\mu\text{mol/l}$ 'ye ulaşırsa glutamat eksitotoksisitesi ve buna bağlı nöronal harabiyet oluşur. Ekstrasellüler glutamat artışı N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna yol açar. Eksitotoksisiteden esas sorumlu olan NMDA reseptör aktivasyonudur. NMDA reseptör kanalı normalde magnezyum ile bloke durumdadır. İskemi ile nöronal membran depolarizasyonu oluşunca voltaja bağımlı bu kanal açılarak nöron içine Na, Cl ve H₂O'nun girmesine neden olur, hücrede şişme meydana gelir. Aktivasyonun uzun sürmesi durumunda nöron içine kalsiyum girerek kalsiyuma bağımlı enzimleri aktive olmasına ve gecikmiş hücre ölümüne neden olur (52).

Kalsiyum sitotoksisitesi: Normalde ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu intrasellüler konsantrasyondan 104-105 kat daha yüksektir. İskemide oluşan ATP kaybı ile hızlı olarak masif intrasellüler kalsiyum artışı olur. İntrasellüler kalsiyum artışı nöron içinde kalsiyuma bağımlı birçok enzimin aktive olmasına neden olur. Bu enzimler protein kinaz C, protein kinaz 2, fosfolipaz A₂, proteaz, protein fosfataz, nitrik oksit sentetaz (NOS), endonükleaz ornitin dekarboksilaz ve ksantin oksidazdır. Bu enzimlerden fosfolipaz A₂'nin aktivasyonu araşidonik asit ve platelet aktive edici faktör (PAF) oluşmasına neden olur. PAF glutamat salınımını artırır, araşidonik asit

ise glutamatın astrositler ve nöronlara geri alınımını inhibe eder. Böylelikle her ikisi de glutamat nörotoksitesine yol açarlar ve oksidatif stresi arttırmırlar (52).

Oksidatif stres: İskemide; reperfüzyonda nöronal harabiyetin mekanizmasında öne sürülen teorilerden biri de hücre içinde serbest oksijen radikallerinin oluşması ve ani oksidatif stresdir. Oksijen molekülünü ilgilendiren serbest radikallere serbest oksijen radikalleri (SOR) denir. SOR iske mi, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Başlıca üç çeşit SOR vardır; süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali. Hidroksil radikali ortamda serbest demir varlığında oluşur ve çok reaktiftir. Hücre içi ve dışı antioksidan savunma sistemleri vardır. Hücre içinde SOR'lerinin aşırı artışı durumunda bu savunma sistemleri yetersiz kalır. Özellikle hücredeki intrasellüler kalsiyum artışı ile aktive olan enzimlere bağlı gelişen SOR artışı nörondaki oksidatif stresin esas nedenidir. İskemide beyinde hem parankim hem de vasküler endotelde serbest radikaller açığa çıkar (52).

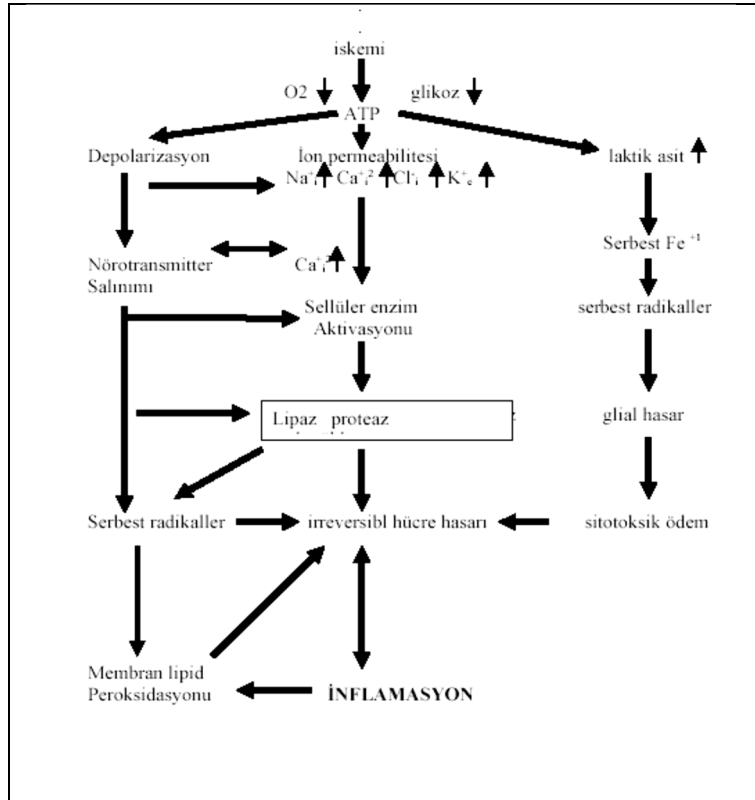
İnflamasyon: Yapılan deneysel çalışmalar iskemik inmede zedelenen beyin dokusunda saatler içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğunu göstermiştir. İskemik dokunun lökositler tarafından infiltrasyonu ile mikrogliya ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan sitokinler tümör nekroz faktör- α (TNF alfa), interlökin-1 alfa (IL-1 α) açığa çıkar. Sitokinler endotel hücreleri, lökositler ve plateletlerden İntrasellüler adeyon molekülü (ICAM-1), endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM-1), selektin, integrin salınımını artırır. Bundan sonraki evrede ise;

- 1- Endotele yapışan lökositlerin eritrosit akımını bloke ederek akım hızını yavaşlatması,
- 2- Aktive lökositlerden salınımı artan proinflamatuvar sitokinler, oksijen radikalleri ve proteazlar,
- 3- Lökositlerde fosfolipaz aktivasyonu ile lökotrienler, prostoglandinler, eikosanoidler ve platelet aktive edici faktörlerin yapımının artması iskemik doku harabiyetini daha da arttırarak nöron ölümüne neden olabilir (52).

Enflamatuvar hücreler nöronlar üzerinde oksijen serbest radikalleri oluşturarak ve indüklenen nitrik oksit sentaz (iNOS) ile siklooksijenaz (COX2) aktivasyonu

sağlayarak direk olarak toksik etkiye neden olabilirler. iNOS fokal iske mi modellerinde iskemiden 12-48 saat sonra yükseldiği ve bu artışa NO ve peroksinitrit artışının eşlik ettiği gösterilmiştir. iNOS inhibitörlerinin ise deney hayvanlarında infarkt boyutunu küçülttüğü saptanmıştır. Sonuç olarak iNOS iskemik harabiyetin gecikmiş progresyonunda önemli bir faktördür (52).

Apoptoz: Apoptoz yavaş gelişen genetik kontrol altında oluşan programlanmış hücre ölümüdür ve hücre kendi ölümünde aktif rol oynayan proteinleri sentez etmektedir. Apoptozu yol açan farklı uyarılar ölüm programını aktif hale getirmektedir. Hücre içinde kalsiyumun ve serbest radikallerin artışı apoptozu indüklerken spesifik gen transkripsiyolarına ve protein sentezlerine neden olmaktadır. Apoptozun spesifik moleküler belirleyicisi olan kaspaz adı verilen proteolitik enzimler apoptotik hücre ölümünün oluşmasında önemli rol oynarlar. Kaspaz inhibitörlerinin verildiği deneysel fokal iske mi modellerinde iskemik hasarın azaldığı gösterilmiştir. Apoptozda hücrelerde kaspaz aktivasyonu dışında deoxyribonucleic acid (DNA) fragmentasyonu ve Bax/Bcl-2 (apoptotik gen/prototipik antiapoptotik geni) oranında artış saptanmıştır (Şekil 3) (52).



Şekil 3. İskemik inmede inflamasyonun etki mekanizmaları (52).

1.10. Serebrovasküler Hastalıkların Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. Herhangi bir risk faktörü veya risk faktörlerinin bulunması mutlaka inmenin gelişeceğini ifade etmemektedir ancak inme gelişme olasılığının arttığını göstermektedir. İnme nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve yaşamı tehdit eden, gelişmiş ülkelerdeki verilere göre ölüm sebebi olarak kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü, morbidite nedeni olarak da birinci sırada yer alan özelliklede yaşam süresinin giderek uzaması ile daha da önem kazanan medikal-sosyal bir problemdir (53). Son yıllarda yeni antiagregan ve trombolitik tedaviler ile inmenin önlenmesinde ilginç ve umut verici çalışmalar olmasına karşın, hastaların ancak çok küçük bir kısmı bu tedavilerin uygulanması için gerekli olan sürede hastanelere başvurumaktadırlar. Bu da göstermektedir ki, inmenin önlenmesindeki en iyi strateji hastaların sahip olduğu risk faktörlerinin belirlenmesi ve ortadan kaldırılmasıdır. Buna göre inmeye aday kişiler üç gruba ayrılır.

1- Daha önce vasküler bir hastalık geçiren kişiler (eski inme, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı)

2- Potansiyel inme riski taşıyan kişiler, (yüksek derece internal karotis stenozlu, atriyal fibrilasyon'lu)

3- Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içme, diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, alkol kullanımı, oral kontraseptif, menapoz, fiziksel inaktivite, obezite gibi risk faktörü taşıyan kişilerdir (2, 53, 54).

Risk faktörlerinin, relatif riskinin hesaplanmasının yanı sıra, bu faktörlerin toplumdaki prevalanslarının da bilinmesi, özellikle toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemlidir. Bireysel olarak ele alındığında ise risk faktörlerinin başta yaş olmak üzere diğer risk faktörleri ile etkileşimleri, toplum sağlığı açısından da prevalansları gözönüne alınarak değerlendirilmelidir. Bu bilgiler doğrultusunda inme risk faktörleri Tablo 5'de görüldüğü gibi sınıflandırılmıştır (Tablo 5) (2).

Yaş inme ile ilgili en önemli risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir (54). İnme insidansı 55 yaşından sonra her on yıl için iki kat artar. İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1.25 kez fazladır. Ama kadınların yaşam süresi erkeklerden uzun olduğu için inme nedenli mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir. ABD'de en yüksek inme insidansı ve mortalite hızları

siyah ırkta görülür. Japon ve Çinli'lerde de yüksek inme (özellikle İSK ve intrakranyal ateroskleroz) insidansı bildirilmiştir. Sosyoekonomik faktörler ırka bağlı değişikliklerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Hem anne, hem de baba tarafında soygeçmişte inme olanlarda yüksek inme riski gösterilmiştir (54).

Tablo 5. İskemik inme risk faktörleri (2).

I- Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş
Cins
Soygeçmişte inme veya GİA öyküsü
İrk
Düşük doğum tartısı

II- İnme ile ilişkisi kesin ve değiştirilebilen risk faktörleri

Hipertansiyon
Kalp hastalıkları (atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği)
Sigara
Diyabet
Yüksek kan kolesterolü ve lipidler
Diyet, obezite, fizik inaktivite
Menopoz sonrası hormon tedavisi
Orak hücreli anemi
Asemptomatik karotis stenozu

III- İnme ile ilişkisi veya değiştirilmesinin etkisi kesin olmayan risk faktörleri

Metabolik sendrom
Hiperhomosistinemi
Alkol kullanımı
Madde kullanımı
Oral kontraseptif kullanımı
Hiperkoagülabilite (antikardiyolipin antikor, lupus antikoagülanı, faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği gibi)
Lipoprotein (a) yüksekliği
İnflamatuvar süreçler (periodontal hastalık, C pnömoni, sitomegalovirus, H. pylori CagA seropozitifliği, akut infeksiyonlar, yüksek hs-CRP)
Migren
Uyku apnesi

Hipertansiyon iskemik inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyon varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar. Arter basıncı azaldıkça belirli bir alt sınır bulunmaksızın inme riski de azalmaktadır. İnmelerin yaklaşık

%60'ı hipertansiyona bağlanabilir. Antihipertansif tedavi ile inme riskinin %40 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu etki her cins ve ırkta, ileri yaşta ve izole sistolik hipertansiyonda da geçerlidir (54).

Çok sayıda kalp hastalığının inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bunların arasında en önemli ve tedavi edilebilir etken atriyal fibrilasyondur (AF). Kardiyoembolik inmelerin yaklaşık yarısı AF'li hastalarda ortaya çıkmaktadır. AF inme riskini bağımsız olarak 3-5 kat artırır. Başta hipertansiyon olmak üzere pek çok risk faktörünün etkisi yaşla azalırken AF'nin etkisi artarak sürer. Öyle ki 80 yaşın üzerinde görülen her 4 inmeden biri AF'ye bağlanabilir. Oral antikoagülan kullanımı ile AF'ye bağlı inmelerin %70'i önlenabilir (54).

Diabetes mellitus ateroskleroz yatkınlığını ve hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi gibi diğer aterojenik risk faktörlerinin sıklığını artırır. Diabet inme riskini erkeklerde 1.8, kadınlarda ise 2.2 kez artırır. Daha sıkı glisemi kontrolü ile inme insidansının azalması mümkün olmakla birlikte henüz kanıtlanmış değildir. Ancak diabetiklerde kardiyovasküler hastalık mutlak riski çok yüksektir ve bu durum antihipertansif ve antilipidemik tedavi kararlarını etkiler (54).

Hiperkolesterolemi koroner kalp hastalığı için önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörü olmakla birlikte iskemik inme sıklığı ile ilişkisi zayıftır. Ama ekstrakraniyal karotis aterosklerozu ile total ve LDL kolesterolün pozitif, HDL kolesterolün ise koruyucu etkisi gösterilmiştir. Dahası statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda, koroner kalp hastalığının yanı sıra iskemik inme insidansında da önemli bir azalma sağlanabildiği ispatlanmıştır (54).

Sigara içilmesi inme riskini yaklaşık iki kat artırır. İçilen miktar arttıkça risk de artmaktadır. Sigaranın bırakılması ile inme riski hızla azalır ve 2-4 yıl içinde normale yaklaşır (54).

Alkol kullanımı ile inme arasında “U” veya “J” şeklinde bir ilişki gösterilmiştir. Yani, az miktarda alkol (günde 1-2 kadeh şarap eşdeğeri) koruyucu etki gösterirken yüksek miktarlarda alkol riski arttırmaktadır (54).

Orta derecede fizik aktivite (haftanın çoğu günlerinde 30-60 dakika hızlı yürüyüş eşdeğeri) kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde azalma, insülin duyarlılığında artış, glikoz toleransında düzelme, trombosit aggregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi

olumlu etkilere sahiptir. Fizik aktivitede artışın, koroner kalp hastalığı sıklığını azaltmanın yanı sıra, bir çalışmaya göre sadece erkeklerde, başka bir çalışmaya göre ise her iki cinsten inme riskini azalttığı gösterilmiştir. Obezite; kan basıncında, glisemide ve aterosklerotik kan lipidlerinde artışa yol açabilir ve bazı çalışmalarda bağımsız olarak inme insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Santral obezite (abdominal bölgede yağ toplanması) genel obeziteye göre aterosklerotik hastalıklar açısından daha önemli olabilir. Sebze, meyve ve liflerden zengin; yağ, özellikle de doymuş yağlardan fakir bir diyet genel olarak sağlığı korumak için tavsiye edilmektedir (54).

Kan homosistein düzeyi genetik faktörler ile B6, B12 vitaminleri ve folik asit alımı tarafından belirlenir. Yüksek kan homosisteininin hem aterosklerotik hem de tromboza meyil yaratan etkileri vardır. Hiperhomosisteinemi varlığında koroner kalp hastalıkları ve iskemik inme sıklığı artar. B6, B12, ve folik asit eklenmesi ile kan homosistein değerleri düşürülebilir. Ancak bu girişim ile iskemik inme veya miyokard infarktüsü sıklığında azalma henüz gösterilmiş değildir (54).

Geçici iskemik atak (GİA) geçirenlerde yıllık inme riski %4 civarındadır. Diğer majör risk faktörleri için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra da, GİA hem inme hem de miyokard infarktüsü için anlamlı ve bağımsız bir risk faktörüdür. GİA nedeni olarak yüksek dereceli karotis stenozu bulunması, hemisferik semptomların olması, yakın tarihli GİA geçirmiş olma ve muhtemelen kreşendo tarzında GİA'lar iskemik inme riskini arttıran faktörlerdir. GİA geçiren hastalardan hangilerinin erken dönemde inme riski olduğunun belirlenmesi tetkik ve tedavilerin aciliyeti açısından önemlidir. Bazı klinik verilere dayanılarak düzenlenen ABCD skorlama sistemi bu konuda yardımcı olabilir (Tablo 6) (54).

Tablo 6. ABCD skorlama sistemi (54).

	Age/ Yaş	Blood pressure/ Kan basıncı	Clinical features/ Klinik özellikler	Duration/ Süre
0 puan	<60 yaş	normal	özellik yok	<10 dakika
1 puan	≥60 yaş	Yüksek ≥140/90mmHg	güçsüzlük olmaksızın konuşma bozukluğu	10-59 dakika
2 puan			hemiparezi	≥60 dakika

Yaş (Age), arter basıncı (Blood pressure), klinik özellikler (Clinical features) ve semptomların süresi (Duration) olmak üzere toplam 6 puanlık bu skor 7 gün içinde inme geçirme riskini başarıyla öngörmektedir. GİA kuşkusu ile izlenen 378

hastalık bir kohortta 7 günlük inme riski, puanı 4 ve daha az olan 274 hastada %0.4; puanı 5 olan 66 hastada %12.1 ve puanı 6 olan 35 hastada %31.4 olarak bulunmuştur (54).

Asemptomatik karotis stenozundan, boyunda bir üfürüm duyulduğunda veya ultrasonografi gibi bir yöntemle tarama sırasında şüphelenilebilir. Hemodinamik olarak anlamlı ekstrakraniyal karotis stenozu ile ipsilateral inme oranı yılda %1-2 civarındadır. Giderek artan veya daha ileri stenozlarda risk daha yüksek olabilir (54).

Birçok risk faktörü bir arada bulunduğunda, risk faktörlerinin tek tek düzeyleri çok yüksek olmasa bile, inme riski birkaç kat yükselir. Çeşitli risk faktörleri dikkate alınarak hazırlanan tablolardan bir kişinin kendi yaşının ortalamasına göre kaç kat fazla inme riski taşıdığı hesaplanabilir. Bireysel riskin derecesi risk faktörleri ile mücadelenin önemini kavramasına yardımcı olur ve tedavi kararlarını etkiler (55-60).

1.10.1. İntraserebral kanama ve subaraknoid kanama ile ilişkili risk faktörleri

Yaş, spontan intraserebral kanama (İSK) ile ilgili en önemli risk faktörüdür. İSK erkeklerde kadınlara göre, ve siyah ırkta beyazlara göre daha yüksektir. Asyalı popülasyonlarda çok yüksek İSH oranları bildirilmiş olmakla birlikte bu çalışmalarda çoğunda BT doğrulaması yoktur. Hipertansiyon İSK için en güçlü değiştirilebilir risk faktörüdür. Günümüzde antihipertansif tedavi İSKdan korunmada kanıtlanmış tek tedavi türüdür. Özgeçmişte inme öyküsü, ağır alkol kullanımı, kokain, antikoagülasyon ve trombolitik tedavinin İSK için değiştirilebilir risk faktörleri oldukları gösterilmiştir. Çok düşük serum kolesterolü (total kolesterol <160 mg/dl) ve sigara içiminin risk faktörü olup olmadıklarının belirlenmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Subaraknoid kanamanın (SAK) yaş ile ilişkisi İSK kadar belirgin değildir. Çok iyi bilinmeyen nedenlerle SAK kadınlarda ve ABD’de siyahlarda daha sıktır. SAK’lı hastaların yaklaşık %5’inde soygeçmişte SAK öyküsü bulunur. Polikistik böbrek hastalığı, aort koarktasyonu, Marfan sendromu, Ehlers Danlos sendromu, fibromusküler displazi gibi nadir kollajen ve elastin hastalıklarında yüksek SAK insidensi görülür. SAK için en önemli değiştirilebilir risk faktörü sigara içilmesidir. Sigaranın bırakılması artmış riski azaltır ama tümüyle ortadan kaldırmaz. Bu ilişkinin patogenezi bilinmemekle birlikte, akciğerlerde makrofajlar tarafından salınan proteolitik enzim aktivitesi, erken ateroskleroz, nikotin kullanımı ile geçici kan

basıncı artışı öne sürülen spekülasyonlar arasındadır. Hipertansiyon da sigara kadar güçlü olmasa da SAK için bağımsız bir risk faktörüdür. Sigaranın bırakılması ve antihipertansif tedavinin SAK önlenmesinde etkinliği kanıtlanmıştır. Ağır alkol kullanımı, östrojen kullanımı gibi olası diğer risk faktörlerinin değeri kesin değildir (2).

1.11. Endotelinler

İlk olarak 1988’de Nature Dergisi’nde Yanagisawa ve ekibi tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanan endotelinler bilim dünyasında büyük ilgi uyandırmıştır (61). Şuana kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör peptid olan endotelin-1 (ET-1) ilk kez kültürdeki domuz aortası endotel hücrelerinden elde edilmiştir (61, 62). Ana endotelin kabul edilen Et-1 ile aynı peptid grubunda yer alan diğer endotelinler ise endotelin-2 (ET-2), endotelin-3 (ET-3) ve fare barsağından izole edilen endotelin-b ya da diğer adıyla vazo zoaktif intestinal konstriktördür (10). Tamamı 21 amino asit içeren bu peptidler yapısal olarak akrep ve yılan toksinleri (sarafotoksinler) gibi nörotoksinlerle yapısal benzerlik gösterirler (63). Endotelin, 21 aminoasit ihtiva eden güçlü vazokonstriktif bir peptiddir. Endotelin genlerinin sonraki incelemeleri benzer özellikler gösteren, fakat farklı genlerin kodladığı ET-1, ET-2, ET-3 olarak tanımlanan farklı maturlardaki 3 endotelin çeşidini ortaya çıkarmıştır. Bu üç izoform, birçok dokuda farklı oranlarda dağılmışlardır. Endotelin yalnız vazokonstriktif bir etki göstermez, aynı zamanda vazodilatasyon etki, hücre proliferatif etki ve diüretik etki gibi başka fonksiyonlarda gösterir. Endotelinin farmakolojik etkinliğinin çeşitli oluşu, farklı hücrelerde endotelin reseptörlerinin (ETA-ETB) yaygın dağılımına bağlanmaktadır (63).

1.11.1. Endotelin-1

Damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vazokonstriktör bir polipeptiddir. Endotelin dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/ pikomolar) bulunur (64). Endotelin sadece endotelde değil; beyin, böbrek ve bazı hücrelerde de sentez edilmektedir. Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır (65). Bu hasar sonucu vazodilatatör ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasara uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden TXA2 ve serotonin salınımı

sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlaştırır, hasara uğramış endotelden de mitojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur (66).

Endotelinler parakrin olarak, salgılandığı yerin yakınındaki düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur. Endotelinin ET-1, ET-2, ET-3, ET-4 olmak üzere dört ayrı izoformu vardır. ET-1 periferde, koroner damarlarda ve renal kan damarlarında daha çok bulunur, ET-4 ise primer olarak barsak kökenlidir. Endotelinler, 21 aminoasitten oluşan bir peptid olup önce 38 veya 39 aminoasitli büyük ET olarak salınıp daha sonra metalloproteazlarca biyoaktif forma dönüştürülür. Büyük ET'i biyoaktif ET'ne dönüştürenler nötrofil proteazlardır (67).

Endotel tabakasının anatomik sınırlardaki harabiyeti sonucu buradaki ET-1'in kan dolaşımına karışması, etkilenmiş endoteliumda ET-1'in anormal üretimi veya endotelinin dolaşımdan temizlenmesinde bir defekt olması gibi görüşler öne sürülmüştür (68).

Endotelin-1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile fosfolipaz-c uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu olur, intrasellüler kalsiyum artışı proteinkinaz-c'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstriktör etkisi ortaya çıkar. Endotel hücreleri; prostasiklin, heparin sülfat, trombosit aktive edici faktör ve endotelin üretip salma yeteneğine sahiptirler. Bu mediatörler birbirleri üzerine de düzenleyici etki ederler (65-68).

1.11.2. Endotelinlerin Sentezi

Endotelin 1'in öncü proteini 203 aminoasitten oluşan preproendotelin-1'dir. Bu bileşik insanda 38, domuzda 39 aminoasitten oluşan proendotelin veya big endotelin'e çevrilir. Proendotelinden, nötral bir metalloproteaz olan endotelin-konverting enzim ile ET-1 oluşur (69). ET'ler farklı kromozomlar üzerinde en az 3 farklı gen tarafından kodlanır, doku dağılımları da farklıdır (70-72). ET-1, endotel hücresinden başka beyin, böbrek ve akciğerde, ET-2 ve ET-3 beyin, böbrek, böbreküstü bezi ve barsakta sentezlenir. ET-3, sinir dokusunda yoğun olduğundan buna, endotelinlerin nöral formu da denir (73).

Endotel hücresinde endotelinlere ait sekretuar granüllerin bulunmaması, bunların hücre içinde depo edilmediğini, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılara

yanıt olarak hızla sentezlenip sekrete edildiklerini göstermektedir. Bu uyarılar arasında trombin, transörme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), IL-1 ve TNF gibi sitokinler, epinefrin, norepinefrin anjiotensin II, vazopressin, forbol esteri, kalsiyum ve kalsiyum iyonoforları (A23187, iyonomisin), endotoksin, insülin ve hipoksi yer alır (3). Hemodinamik kan akış gerilimi de ET-1 sentezi üzerine etkili olduğu, düşük kan akış gerilimi (2 dyn/cm²) ET-1 sentezini arttırdığı, yüksek kan akış gerilimi (6-25 dyn/cm²) ise muhtemelen NO sentezini arttırarak ET-1 sentezini inhibe ettiği hücre kültüründe gösterilmiştir (74, 75). ET-1 sentezini inhibe eden maddeler arasında ise atrial natriüretik peptid (ANP), prostasiklin (PGI) ve nitrik oksit (NO) gibi vazodilatatörler, ET-3 ve vasküler düz kas hücresi kaynaklı inhibitör faktör sayılabilir. (76). Normalde dolaşımdaki ET düzeyi çok düşük olup 0.3-3 pg/mL olarak verilmektedir (77). Plazma ET düzeylerinin aşırı artışını engelleyen ajanlar arasında en önemlileri olan atrialnatriüretik peptid ve NO etkilerini siklik GMP üzerinden gösterirler. Bazı hallerde ise bizzat ET, bir (-) feedback mekanizması ile endotel hücresinden NO ve/veya prostasiklin salınımını uyarır, bu maddeler de ET sentezini inhibe ederler (78). Dolaşımdaki ET'lerin yarı ömrü 2 dk.dan kısadır (10). ET'lerin yıkıma uğradığı organlar akciğer, böbrek ve karaciğerdir (79-81). Yıkımda etkili enzim nötral endopeptidaz olup bu organların dışında vasküler düz kas hücresinde de bulunur (10).

1.11.3. Endotelin Reseptörleri

Endotelin reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak yer alırlar. ET izopeptidlerine olan afinitelerine göre 3 ana gruba ayrılırlar:

1. ETA reseptörü: ET-1'e yüksek afinite gösterir; afinite sıralaması:

$$ET-1 > ET-2 > ET-3$$

2. ETB: Non-selektif, afinite sıralaması:

$$ET-1 = ET-2 = ET-3$$

3. ETC: ET-3'e yüksek afinite gösterir.

EndotelinA reseptörü vasküler düz kas hücresi tarafından sentezlenir ve ET-1'in kas içi etkisinden sorumludur. Bu tip reseptörler vasküler düz kas hücresi, böbrek ve kalpte bulunur. ETB reseptörü ise tüm ET lerle aynı oranda bağlanır. Endotel hücresi, vasküler düz kas hücresi, karaciğer, böbrek, uterus ve santral sinir sisteminde (SSS) yer alır (82). ET'lerin endotel hücresi yüzeyindeki ETB reseptörü

ile etkileşmesi sonucu endotel hücresinden açığa çıkan NO ve prostasiklin vazodilatasyona yol açar. Vasküler düz kas hücresinde ise, hem A hem de B tipi reseptörler kontraksiyon ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonuna yol açarlar.

EndotelinC reseptörü ise en son keşfedilen reseptör tipi olup endotel hücresinde lokalizedir ancak memeli hücresinde varlığı gösterilememiştir (78).

1.11.4. Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelinlerin çeşitli vücut sistemleri üzerine olan önemli etkilerinin anlaşılmasına başlaması ile bunların istenmeyen etkilerini ortadan kaldıracak reseptör antagonistleri üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu amaçla, son yıllarda değişik kompetitif ET reseptör antagonistleri tanımlanmıştır. Bu antagonistlerin çoğu ETA reseptörünün spesifik antagonistidir. ET-1'in yol açtığı kasılmayı önlerler. Ancak endotelinlerin damar kasıcı etkisi bazı dokularda, özellikle böbrek damarlarında, hem A hem de B reseptörleri üzerinden olduğundan, her iki reseptöre yönelik antagonistlere gereksinim vardır. Bu antagonistlerin çoğu bakteri (*streptomyces misakiensis*) kökenlidir, son yıllarda sentetik analogları da üretilmiştir. Bunlar, ET-1'in kasıcı etkilerinin yanı sıra fosfoinozitol metabolizması ve mitogenez üzerine olan etkilerini de antagonize ederler (10). Bunların pek çoğu henüz deneme aşamasındadır. Sakıncaları ise güvenilirlikleri tam bilinmediğinden insanlarda kullanılamamaları ve oral yoldan verilememeleridir (82). Oral yolla uygulanabilen tek ET reseptör antagonisti, mikst (A ve B) reseptör antagonisti olan bosentandır. Bu yeni keşfedilen ve peptid yapısında olmayan güçlü bir ET reseptör antagonistedir (83).

1.11.5. Endotelinlerin Hücresel Etki Mekanizmaları

Endotelin-1 vazokonstriktör etkisini protein kinaz C aktivasyonu ve sitozolik kalsiyum artışı üzerinden gösterir. Reseptör-ET birleşmesini takiben, G proteinler de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktiflerler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan inozitol 1,4,5-trifosfat ve 1,2-diaçilgliserol sentezlenir. Glikositozolik kalsiyum düzeyini arttırırken 1,2-diaçilgliserol ile protein kinaz C'yi aktifler. ET'ler vasküler düz kas hücresi, böbrek, hepatositler ve fibroblastlarda bu sinyal ileti yolu üzerinden etkili olurlar (10, 78, 83).

1.11.6. Endotelinlerin Klinik Önemi

Endotelin-1'in güçlü ve uzun süreli vazokonstriktör etkileri, endotel hasarlı bölgeden salınması ve vasküler düz kas hücresi üzerine olan proliferatif etkileri gözönüne alındığında, bu bileşiğin; ateroskleroz, hipertansiyon ve bunun yol açtığı kardiak hipertrofi, postanjioplastik restenoz ve skleroderma gibi patolojik durumlardaki vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynaması şaşırtıcı değildir. Plazma ET düzeylerinin arttığı klinik durumların en önemlileri aşağıda yer almaktadır (Tablo 7) (10).

Tablo 7. Plazma endotelin düzeylerinin arttığı klinik durumlar (10).

Kalp hastalıkları	Damar hastalıkları
Miyokard infarktüsü	Takayashu hastalığı
Koroner spazm	Raynoud hastalığı
Kardiyojenik şok	Pulmoner hipertansiyon
Kalp yetmezliği	Arteriyel hipertansiyon
	Migren
	Subaraknoid kanama
	Böbrek yetmezliği
	Hepatorenal sendrom
	Glokom

1.11.7. Endotelinlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Endotelin'lerin damarlar üzerindeki etkileri, damarın tipine ve ET dozuna bağlıdır. Yüksek doz ET geçici bir vazodilatasyonun ardından uzun süreli bir vazokonstriksiyon, düşük doz ET ise sadece vazodilatasyon yapar (73, 75-80, 82-89). Venler ise ET-1'in kasıcı etkisine, arterlerden 100 kez daha duyarlıdır. ET-1'e damar kasıcı etki, ET-3'te ise damar gevşetici etki daha baskındır (10).

Endotelin'lerin hiperkolesteroleminin neden olduğu aterogeneizde de etkili olabileceği bildirilmiştir (63). Hiperkolesterolemik hastalarda damar düz kas hücresi çoğalmasına yolaçan ET-1 ve trombosit kökenli büyüme faktörü yüksek bulunmuş ve aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır (63). Miyokard infarktında da ET sentez ve salınımı artar ve bu artış infarkt alanının boyutunu ve yaygınlığını artırır. İnfarkt sahasında oluşan pıhtılardaki trombin ve hipoksinin ET sentezini uyardığı bildirilmiştir (82). İnfarkt sonrası gelişen miyokard hasarının patogenezinde ET-1'in önemli rolü olduğu görüşünü destekleyen deneysel çalışmalarda koroner arter

bağlanmadan önce ET-1 antikorları verildiğinde, iskemiye bağlı olarak oluşan ventrikül hasarının % 45 oranında azaldığı gözlenmiştir (78). İskemi hem ET sentezini hem de kardiyak membranlardaki ET reseptör sayısını arttırarak ET'e duyarlılığı arttırır, iskemi sonrası reperfüzyon ise reseptör sayısında aşırı bir artışa yol açarak ET'lerin damar kasıcı etkilerini daha da arttırır (73). Akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası ilk saatlerde plazma ET düzeyi yükseldiği bildirilmektedir (90-92). Bu artış 6.saatte maksimum olur, ET artışı kreatin kinazın miyokardiyal komponenti (CKMB) artışı ile paraleldir, bundan sonra komplikasyonsuz olgularda ET düzeyi giderek düşerken komplikasyonlu olgularda yüksek kalır. AMI sonrası 3. günde yüksek plazma ET düzeyleri, infarktı izleyen 1 yıllık süre içinde yüksek mortalite riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (93) .

Arteriyel hipertansiyon etiyolojisinde ET-1'in rolüne dair çelişkili görüşler vardır. Yapılan çalışmalar ET-1'in arteriyel hipertansiyonda rolü olduğu görüşünü desteklemekle birlikte kesin değildir. Esansiyel ve sekonder hipertansiyonda ET düzeylerinin artışı bildirilenlerin yanında normal olduğunu bildirenler de vardır. Sağlıklı gönüllülere, plazma ET düzeylerini normalin 10 katı arttıracak dozda iv ET verildiğinde, renal vasküler dirençte çok belirgin artış, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında, su ve sodyum atılımında anlamlı düşüşler gözlenmesine karşın, sistemik kan basıncında minimal artış saptanmıştır. Bu durum, hipertansiyon patogenezinde ET-1'in renal formu etkilerinin önemli olduğunu, ET'in en belirgin etkisinin tuza duyarlı hipertansiyona olduğunu göstermektedir (94). ET'lerin hipertansiyon patogenezinde gerçek anlamda ne katkıda bulundukları hipertansiyon türü ise, ET sentezleyen bir tümör olan hemanjioperisitomada hipertansiyondur (82).

1.11.8. Endotelinlerin Pulmoner Sistem Üzerine Etkileri

Akciğer ET'lerin etkilerine en fazla yanıt veren ve ET klerensinin de en fazla olduğu organdır (10). Düşük dozda ET-1, pulmoner vazodilatasyon, yüksek dozda ise güçlü vazokonstriksiyon yapar (95). Arteriyel hipertansiyonun aksine pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde ET'lerin etkin olduğu kesinleşmiş bu hastalarda ET düzeylerinin artışı gözlenmiştir (82). Benzer şekilde, ET antagonistleri de pulmoner hipertansiyonu engellemektedir (73). Endotelinlerin pulmoner sisteme diğer bir etkileri ise bronkospazmdır. Status astmatikuslu hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında artmış endotelin düzeyleri de bunun bir göstergesidir (10).

1.11.9. Endotelinlerin Renal Sistem Üzerine Etkileri

Endotelinlerin böbrekler üzerine önemli etkileri vardır. Böbrek damarları, ET'lerin kasıcı etkilerine diğer damarlardan birkaç kez daha duyarlıdır. ET A ve B reseptörleri renal sistem boyunca yaygındır. Böbrek damarlarının endotel hücreleri, glomerül epitelyum hücreleri ve mezansyal hücrelerde lokal olarak salgılanan ET, glomerül fonksiyonlarını düzenler, böbrek vasküler düz kas hücreleri ve glomerül mezansyal hücrelerinin proliferasyonuna yol açar (mitojen etki). Böbrekte ET'lerin en belirgin etkileri; renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürmeleridir. Bunu, afferent ve efferent arteriollerde vazokonstriksiyon ile gerçekleştirirler. ET-1, böbrekte sodyum dengesinin düzenlenmesinde de rol oynar. Sodyum tutulumunu artırır, idrar miktarını azaltır. Sodyum tutucu etkisini Na^+ , K^+ -ATPaz enziminin inhibisyonu ile direkt olarak, aldosteron hormonunun sentez ve salınımını uyarmak suretiyle de indirekt olarak gösterir. Ancak deneysel koşullarda, düşük dozlarda ET-1, atrial natriüretik peptid salınımını uyararak, renal toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini inhibe ederek, sodyum atılımını arttırabilir (10, 63, 69-84, 87-97). Mikst ET reseptör antagonisti olan bosentan ile yapılan bir deneysel çalışmada, bosentanın kan basıncı, kalp atım hızı, renal kan akımı su atılımı ve glomerüler filtrasyon hızını fazla etkilemediği ancak sodyum atılımını önemli derecede azalttığı gözlenmiştir (97).

Endotelin, in vitro koşullarda renin salınımını inhibe ederken, in vivo olarak bu tip bir etki gözlenmemiştir (98). Farklı böbrek hastalıklarında, ET sentez ve salınımının arttığı ve deneysel koşullarda, ET antagonistlerinin verilmesiyle bozulmuş olan böbrek fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür. Patogenezinde ET'lerin etkili olduğu kesinleşen böbrek hastalıkları aşağıda yer almaktadır:

a) Akut iskemik böbrek yetmezliği: Hem ET salınımı, hem de ET reseptör aktivitesi uyarılır. ET reseptör antagonistleri ve endotelin konverting enzim (ECE) inhibitörleri ile bu etki ortadan kalkar. Bu durum endojen artış gösteren ET-1'in akut böbrek yetmezliğinde, olumsuz bir mediatör olduğunu göstermektedir (10).

b) Kronik böbrek yetmezliği: Plazma ET artış gösterir. Bu artışın olası nedenleri: 1-Renal ET klerensinin azalması, 2-Böbrek yetmezliğinde inhibitör mekanizmaların kaybı (nitrik oksit, atrial natriüretik peptid gibi ET sentez inhibitörleri ve damar kökenli ET sentezini inhibe edici bir faktörün kronik böbrek

yetmezliğinde azaldığı bildirilmektedir), 3-üremik toksinlerin ET'leri uyarması. Böbrek yetmezlikli hastalarda, NO sentezini inhibe eden bir faktör açığa çıkar. NO'nun bu şekilde azalması bunun ET sentezi üzerindeki baskılayıcı etkisini de azaltacağından sonuçta ET düzeyleri yükselir (10). Hemodiyalize giren hastalarda da, hemodiyaliz sonrası ortaya çıkan volüm artışı, sempatik sinir sistemi stimülasyonu ile plazma ET-1 düzeyini yükseltir (98).

c) Sekonder nefropatiler: Böbrek fonksiyon bozukluğunun bir komplikasyon olarak ortaya çıktığı diabet, hepatorenal sendrom, trombotik trombopenik purpura, septik şok, konjestif kalp yetmezliği ve ilerlemiş aterosklerozda plazma ET artmakta ve bu artış böbrek fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunmaktadır (10, 99).

d) Siklosporin toksisitesi: Böbrek transplantasyonları ve bazı otoimmün hastalıkların sağaltımında kullanılan immünosupresan ajanlardan siklosporin A ve FK 506, nefrotoksik etkilerini ET sentezini uyarıp prostasiklin (PGI₂) ve NO salınımını inhibe ederek renal vazokonstriksiyon ile gösterirler (10, 98).

1.11.10. Endotelinlerin Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Endotelinler santral sinir sistemi (SSS) boyunca heterojen bir dağılım gösterirler, nöronal dokularda ET-1 ve ET-3, beyin sapında ET-1, hipofiz bezinde ise ET-3 daha yoğundur (100). Beyinde ET'lerin rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte, bunların kısmen lokal serebral kan akımının düzenlenmesinde rol aldıkları, ayrıca nöropeptid olabilecekleri de düşünülmektedir (100). ET'ler, beyin çeşitli bölgelerinde, düşük dozda vazodilatasyon, yüksek dozda vazokonstriktör etkilidir (101). Subaraknoid kanamadan sonra gelişen vazospazmın etiyolojisinde ET-1 önemli rol oynar (102, 103). Bu serebral vazospazm kalsiyum üzerinden gerçekleştiğinden, kalsiyum kanal blokerleri sağaltımda yararlı olmaktadır (104). Çeşitli serebrovasküler hastalıklarda beyin omurilik sıvısında da ET-1 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (10). Tüm bu bulgular ET-1'in serebrovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde etkili olabileceğini göstermektedir.

1.11.11. Endotelinlerin Etkilerine Genel Bakış

Damar endotelinden sadece vazodilatör faktörler değil aynı zamanda vazokonstriktör maddeler de salınır. Bunlardan biri olan endotelin-1, 21 aminoasit içeren bir peptid olup molekülünde iki disülfür köprüsü bulunur. Noradrenalin, trombin, hipoksi, transmural basınç artması ve mekanik gerilme gibi çeşitli kimyasal

ve fiziksel uyarılar arter endotelinden bu peptidin salınmasına neden olurlar. Endotelin-1'i kodlayan mRNA sadece damar endotel hücrelerinde gösterilmiştir. Prekürsör peptid'in (proendotelin big endotelin) endoteline dönüşümü endotelin dönüştürücü enzim denilen bir endopeptidaz tarafından yapılır. Bu dönüşümün endotel dışındaki yerlerde de yapılması mümkündür (8). Endotelinin 3 izoformu, ET-1, ET-2, ET-3 olup, bunlara ait 3 reseptörler ETA, ETB ve ETC'dir. Endotelinin hücresel etkisi intrasellüler Ca^{++} modülasyonu (inositol trifosfat, diasilgliserol ve fosfolipaz-C üzerinden) ve Ca^{++} kanallarının aktivasyonu ile olmaktadır (8, 10).

Endotelin (ET) yalnız vazokonstriktif etki göstermez, aynı zamanda vazodilatör hücre proliferasyonu ve diüretik etki gibi başka fonksiyonlar da gösterir. ET'in farmakolojik etkilerinin çeşitliliği, ET reseptörlerinin farklı hücrelerde yaygın dağılımıyla ilişkilidir. Vazokonstriksiyonun uzun süreli olmasına karşılık vazodilatasyon geçicidir (69, 70).

Endotelin-1'in, endotelden salınması birçok otakoidin aksine yavaş olmaktadır. Trombin, angiotensin, arginin vazopressin, adrenalin ve Ca iyonoforu gibi birçok madde endotelin-1 salınmasına neden olmaktadır. Endotelden salınan endotelin-1'in % 60'dan fazlası bir dakika içinde dolaşımdan uzaklaştırılır ve normal kimselerde idrarda, plazmadakine göre 6 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur (8). ET-1 kanda çok küçük konsantrasyonlarda dolaşan güçlü bir vazokonstriktör peptid olup en çok vasküler düz kas hücrelerine bakan endotel hücrelerinden salınır (62, 71).

Endotelin reseptörlerinin her iki alt tipinin agonistler vasıtasıyla aktivasyonu sonrası hücre içi serbest Ca^{++} iyonlarında bir artış meydana gelirken, fonksiyonel olarak azalmış hücre içi serbest Ca^{++} seviyesinin neden olduğu ET'e bağlı değişiklikler ET reseptörlerinin Down regülasyonuna neden olur (72). Reseptör düzeyinde ET'e bağlı cevapların düzenlenmesi fizyolojik şartlarda önemlidir. Dolaşımdaki immünoreaktif ET konsantrasyonu yaklaşık 1-2 pg/ml olup bu miktar vazodilatasyon için gerekli düzeylerin altındadır (70).

Endotelin-1, kendine özgü membran reseptörlerini aktive ederek başlangıçtaki fosfoinozitol hidrolizini artırır ve bunun sonucu oluşan inositol trifosfat (IP3) ve diasilgliserol aracılığı ile etkisini oluşturur. IP3, endoplazmik retikulumdan Ca^{++} salıverilmesini artırır ve ET-1 daha sonra membran Ca^{++}

kanallarını açarak ekstraselüler Ca^{++} un hücreye girişine neden olur. Bunun sonucunda damarlarda yavaş gelişen fakat uzun süren bir vazokonstriksiyon meydana gelir ve de kan basıncı yükselir. ET bilinen endojen vazokonstriktör maddelerin en güçlüsü olup, gravimetrik etki gücü Angiotensin II'den 10 kez daha fazladır. Böbrek damar yatağı bu maddeye karşı diğer damar yataklarına göre 10 kez daha duyarlıdır. ET, deney hayvanlarında renin, aldosteron, atrial natriüretik peptid, vazopressin ve katekolamin salgılanmasını artırır ve damar çeperinde prostasiklin ve endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) gibi vazodilatör maddelerin salıverilmesine neden olarak normal tansiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bunun uyumsal bir reaksiyon olması muhtemeldir (8).

Endotelin resöptörlerinin yoğunluğunda azalmaya sebep olan mekanizma için iki ihtimal ileri sürülmektedir;

- 1- Down Regülasyon
- 2- Reseptör işgali (78).

ET reseptörlerinin down regülasyonu Angiotensin-II ile oluşurken, Arginin vazopressin (AVP), bradikinin, enkefalin, serotonin, noradrenalin veya karbakol ile oluşmaz. Angiotensin-II veya ET vasıtasıyla oluşan ET reseptörlerine bağlı Down regülasyonu, Proteinkinaz C'nin aktivasyonunun ayarlanmasında önemli rol oynar (63, 69-79).

Dik postür ve soğuğa maruz kalma gibi çeşitli durumlar, plazma ET-1 düzeylerinde değişikliklere sebep olur (71). ET-1; akciğer, karaciğer ve böbreklerde metabolize olur ve pulmoner, renal, koroner ve periferik dolaşımda çok güçlü bir vazokonstriktör etkiye sahiptir (71). Endotelin düzeyleri, ateroskleroz ve konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) yükselir. Endotelin, endotel hasarı için sensitif bir marker olduğundan yükselmiş olan düzeyleri diffüz endotel hasarını gösterir. Yaşlanma, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi endotel hasarına neden olan durumlar da plazma ET düzeyleri artar. ET-1 ateroskleroz gibi ana organ hasarını göstermede yararlı bir marker olarak kabul edilebilir, fakat hipertansiyondaki patojenik etkisi hala açıklığa kavuşturulamamıştır (73).

Endotelin, KKY'de kan düzeyi yükselmiş olan potent bir vazokonstriktif peptid olup muhtemelen bu patofizyolojik durumda gözlenen vazokonstriksiyona katkıda bulunabilir. Bu vazokonstriktif etki arteriyel volümün sürdürülmesinde,

arteryel basıncı korumak için fizyolojik bir görev yapar. Yeni tedavi rejimlerinde ET'in güçlü vazokonstriktif ve KKY'deki olumlu etkileri KKY'nin tedavisinde yeni bir yaklaşım stratejisi olarak düşünülmektedir (104,105). Hipertansif durumlarda azalmış ET reseptör yoğunluğu, ETA reseptörünün Down regülasyonu yoluyla açıklanabilir. Pozitif durumlarda atrial natriüretik polipeptid (ANP) gibi nitrovazodilatörler de endotel hücrelerinden ET üretimini azaltırlar. Intramyokardial koroner arterlerde serotonin ve bradikinin, ET-1'e bağlı kontraksiyonu inhibe ederler. Fakat bu etki tromboksan A₂den (TXA₂) daha azdır. ET-1'in ön kolda arter içi infüzyonu sırasında, Asetilkolin ve Na⁺nitroprussit ET-1'e bağlı vazokonstriksiyonu azalmakta, benzer etki verapamil ve nifedipin gibi Ca⁺⁺ kanal blokerleri ile de meydana gelmektedir. İnsan önkol mikrosirkülasyonunda ET-1, NO'ya göre daha fazla bir etkinliğe sahiptir (106-109). Endotelin-1, damar ve düz kas hücreleri, fibroblastlar ve mezenjia hücreler üzerinde mitojenik etki yapar. Mitojenik özelliğinden dolayı intimal düz kas hücrelerinin proliferasyonunu regüle etmede rol oynar. Damar düz kasları üzerindeki güçlü mitojenik etkisini fibroblastlar vasıtasıyla oluşturmaktadır (8, 10, 61-63, 69-74). Ang-II Vasküler düz kas hücrelerinde ET üretimini arttırsa da, bu etki trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), Transforming Growth Faktör (TGF) veya AVP'nin meydana getirdiği etkiden çok daha zayıftır (81).

Endotelin-1, bronş düz kasları üzerinde büzücü etki göstermektedir (8). Hipobarik hipoksinin ET-1 sekresyonunu stimüle etmesinin sistemik ve pulmoner sirkülasyonun yüksek rakım stresine adapte olmasına katkıda bulunabilir. Eğer bu durum doğrulanırsa, ET-1'in aracılık ettiği vazokonstriksiyonu antagonize ettiği bilinen Ca⁺⁺ antagonistleri benzer şartlarda oluşan pulmoner hipertansiyonu kontrol etmede yararlı olabilir (71). Mitral stenoza olan hastalarda, pulmoner sirkülasyonda artmış pulmoner arter basıncına cevap olarak ET-1 üretimi de artar, fakat bu hastalıklardaki artış pulmoner vasküler tonusla direkt olarak ilişkili değildir (82).

Endotelin-1'in damar tonusunun uzun süreli düzenlenmesinde fizyolojik bir rolünün olduğu sanılır. Esansiyel ve pulmoner hipertansiyon, myokard infarktüsü gibi bazı patolojik durumlarda plazma düzeyi artar. Endotelinin kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki major etkisi, pozitif inotropik ve kronotropik etkileriyle

birlikte, sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyonu arttırmasıdır (10). Endotelin reseptörleri myokarda gösterilmiştir (84).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör salınımında, ET-3, ET-1'den daha güçlü bir etki gösterir. Bu muhtemelen endotelde ve düz kas hücrelerinde lokalize olmuş farklı endotelin reseptörleri vasıtasıyla açıklanır. Vasküler düz kaslarda 3' 5' GMP'nin oluşumu relaksasyona aracılık ederken endotel hücrelerinde ise endotelin üretimini inhibe eder (83, 87). Vasküler endotel, dolaşımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Çünkü vasküler endotel vazoaaktif maddeleri metabolize eder, Angiotensin-1'i ,Angiotensin-II'ye çevirir ve güçlü vazodilatörü olan prostasiklin, EDRF (NO)'yi ve vazokonstriktif peptid ET-1 i sekrete eder (110).

Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda, dolaşımdaki ET-1'in ana kaynağı periferik vasküler yatak değil, pulmoner vasküler yataktır (110). Yine KKY'li hastalarda akciğerdeki ET-1 sekresyonu pulmoner vasküler direnci regüle edebilir. Bu bulgular özellikle pulmoner sirkülasyondaki endojen ET-1'in kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğunu gösterir (90).

Endotelinin, akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde de katkısının olduğu sanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve renal transplantasyon yapılmış hastalar da plazma düzeyi yüksek bulunur. Bu durum hasta böbrek ET sentezinin artmasına veya itrahin azalmasına bağlanmaktadır (8). KBY olan hastalarda immünoreaktif endotelin plazma konsantrasyonları artar, fakat bunun mekanizması henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. ET-1'in diüretik ve natriüretik özellikleri göz önüne alındığında, ET-1'in azalmış renal ekskresyonu hipertansiyon ve tuz duyarlılığının patofizyolojisine katkıda bulunabilir (69).

Endotelinin, endokrin sistem üzerinde birçok etkisi mevcuttur. Bununla birlikte bu etkilerin klinik etkileri henüz belirsizdir. Çeşitli hastalıklarda artmış plazma endotelin seviyeleri bildirilmiştir. Fakat henüz bunların hastalığın bir sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu belli değildir (10) .

Preeklampatik gebelerdeki hipertansiyon durumunda plazmada önemli derecede artarken prostasiklinin üriner metaboliti olan 2,3 diazo 6-keto-PGF önemli derecede düşer. Artmış ET-1 ve azalmış doku prostasiklin sentezi, preeklamside; hipertansiyon, plasental yetmezlik, intrauterin gelişme geriliği ve renal disfonksiyona katkıda bulunabilir (93).

Endotelin disfonksiyonu ile muhtemel ilişkili patolojilerden biri de, özellikle subaraknoid kanamalardan sonra oluşan vazospatik hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda akut şiddetli intraserebral kanamalarda endotelinlerin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Vazokonstriktif peptidler ve prostanoidler, hipertansiyon ve vazospazmın patogeneğinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsan serebromikrovasküler endoteli (Human Brain Endothelial Cell (HBEC) ET-1 ve prostanoitleri sentez etmektedir. Arginin vazopressin ve Angiotensin-II vazoaktif peptidleri, fosfolipaz-C ve fosfolipaz-A2 (PLA-2) reseptörle aracılığı ile HBEC'den hem immünoreaktif ET-1, hem de prostanoidler sekresyonunu uyarır (94).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda iskemik serebrovasküler hastalık tanısı konulan 100 hasta ve Triaaj 3 kategorisindeki şikayetler ile başvuran kontrol olguları ile yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm hastalar bilgilendirilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı. Hastalar bilgi vermeyecek durumda ya da onam alınamayacak durumda ise onam ve bilgiler hasta yakınlarından alındı. Yakınından veya kendisinden onam alınamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yakınından onam alınan hastalar da; hastanın durumu onam vermeye uygun hale geldiğinde hastadan onam için teyit alındı

a) Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

b) Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 18 yaş altında olmak
- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- Kafa travması geçirmiş olmak
- Hemorajik inme geçirmiş olmak

Çalışmaya alınan hastaların adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkları hastalardan sorumlu hekimler tarafından hazırlanacak olan forma kaydedildi. Kontrol grubu seçiminde bireylerin benzer yaş ve cinsiyette olmasına özellikle dikkat edildi.

Çalışma için Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

2.1. Örneklerin Alınması, Saklanması ve Analizlere Hazırlanması

Acil Servis başvurusundan sonraki 1 saat içinde tüm olguların antekübital veninden daha önceden hazırlanmış etilenediaminetetraasetik asit'li (EDTA) tüplere 2 cc kan örnekleri alındı. Kanlar, kan alınma işlemleri bittikten sonra DNA saflaştırması yapıncaya kadar ortalama olarak 1 hafta -20 C°'de bekletildi ve birkaç defa karıştırılarak homojen hale getirilip sekizerli gruplar oluşturularak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda çalışıldı.

2.2. DNA Analizi

Tüm olgulardan 2 ml EDTA'lı tüplere alınan kanlardan standart DNA izolasyon protokollerine göre, tüm DNA'lar İnvitrogena marka DNA izolasyon kiti kullanılarak izole edildi ve hedef DNA Endotelin 1 geninde rs10478694, Lys198Asn polimorfizmi Applied Biosystems Step One Plus cihazı kullanılarak Real-Time polymerase chain reactions (RT-PCR) ile çalışıldı.

2.2.1. DNA İzolasyon İşlemi

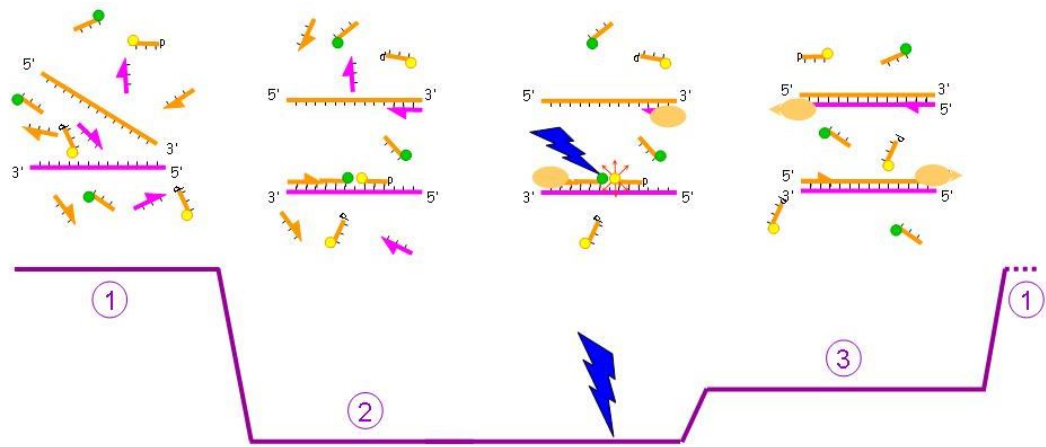
Kan örnekleri 20 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne alındı, 20 µl proteinaz K eklendi, daha sonra 20 µl RNAaz A eklendi ve 10-15 saniye vorteksledikten sonra 2 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 200 µl PureLink Genomic Lysis Buffer eklenip karıştırıldı, 10-15 saniye vorteksledi ve karışım 55°C'de 10 dakika bekletildi. Bunun ardından 200 µl Etanol eklendi ve 5 saniye vorteksledi. DNA bağlanması için spin kolonları paketten çıkarıldı. Eppendorf'lardaki karışım spin kolona aktarıldı. 10 000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpü yenisiyle değiştirilerek kolon içine 500 µl Wash Buffer 1 eklendi ve 10 000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpü değiştirilerek karışım yeni PureLink Collection tüpe aktarıldı. Kolon içine 500 µl Wash Butter 2 eklendi. Maksimum hızda (15 000 rpm) 3 dakika santrifüj edildi ve toplama tüpü atıldı. Karışım daha sonra 20 ml'lik mikrodantrifüj tüpüne yerleştirildi. Kolona 100 µl Elution Buffer eklendi. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildi ve maksimum hızda (15 000 rpm) 1 dakika santrifüj edilerek DNA izolasyonu tamamlandı.

2.2.2. Real Time-PCR

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR); reaksiyon tüpünde DNA örneğinin dönüşümlü olarak farklı sıcaklıklara maruz bırakılarak, miktarının logaritmik olarak arttırılması olayıdır. Real Time (RT) PCR ise bu olayın bir flüoresan boya yardımıyla, monitörde görülür hale gelmesidir. Bugün en sık kullanılan flüoresanlar; SYBR Green 1, Hybridization problemleri, Hidroliz (TaqMan) problemleri, Scorpion Probe, Simple prob, High Resulotion Melting (HMR) ve Universal Probe Library problemleri (LNA). Çalışmamızda hybridization prob kullanılmıştır.

Hybridazation Prob; Çift iplikli DNA denatüre olduktan sonra, hedef bölgeye spesifik olarak dizayn edilmiş iki adet probun (hedef gene spesifik olarak bağlanabilen oligonükleotid dizisi) birincisinin 3' ucu donör Fluorofor (FL);

diğerinin ise 5' ucu Acceptor Fluorofor (örneğin Red-640), 3' ucu ise Fosfatla işaretlenir. Genellikle SNP çalışmalarında kullanılan bu problemler isteğe bağlı olarak wild tip'e veya mutant'a spesifik olarak dizayn edilebilir. SNP'nin olduğu bölgeye bağlanan prob için Sensör diğerine ise Anchor denir. Problemlardan birinin 3' diğerinin ise 5' ucu birbirlerine bakacak şekilde hedef bölgeye bağlanırlar. Birbirlerini gören problemler arasında donör molekülden Acceptor moleküle bir fotonun emisyonu olmaksızın eksitasyon transfer edildiği durumda iki boyanın birbirleri arasında mesafeden bağımsız olarak gerçekleşen enerji transferine fluorescence resonance enerji transferi denir. Bu nedenle amplifikasyon sırasındaki gerekli fluorasan veriler problemin bağlanma basamağında toplanır. Amplifikasyon sonrası gerçekleştirilen Melting basamağında DNA'nın yarısına kadar açıldığı sıcaklık hedef-kalıp DNA'nın erime (T_m) sıcaklığı olarak tespit edilir. Bu sıcaklık değeri kalıp DNA'ya (% GC oranı), problemin dizayn edildiği diziye (wt veya mutant) bağlı olarak değişir. Örneğin, prob wild tip diziye spesifik olarak dizayn edilmişse, wt örneklerin T_m değeri mutant örneklerinkinden daha yüksek olacaktır. Bu iki sıcaklık değeri farklı mutant ve wt örneklerin ayırt edilmesini sağlar (Şekil 4).



Denatürasyon, (2) Annealing (bağlanma), (3) Ekstansiyon (Uzama)

Şekil 4. Hybridization probunun bağlanma aşamaları.

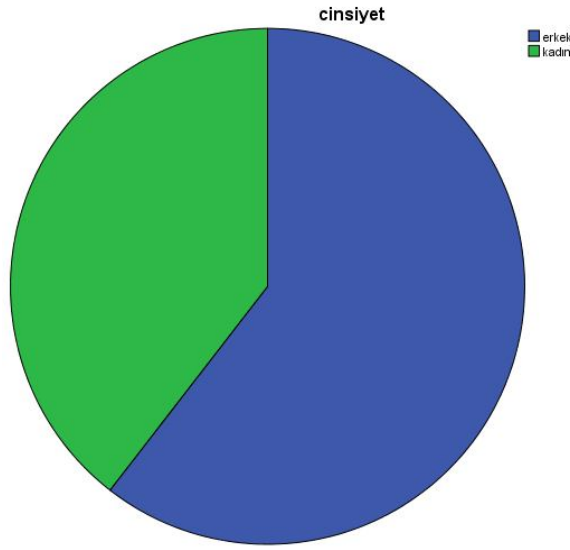
2.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 20.0 paket program kullanıldı. Genetik dağılımın Hardy-Weinberg dengesine uyumu χ^2 goodness-of-fit testi ile analiz edildi. Hastalar ve kontroller arasındaki genotipik ve allel dağılımlarının farklılıkları Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri

Çalışmaya sadece iskemik SVO ile Acil Servise başvuran 100 hasta ve daha önce SVH geçirmemiş ve Triaj 3 kategorisindeki şikayetler ile Acil Servise başvuran ve yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 100 kontrol olgusu dahil edildi. Tüm çalışma grubunun (N=200) 121'i (%60,5) erkek, 79'u (%39,5) kadındı. Şekil 5 çalışma grubunun cinsiyet dağılımını göstermektedir.



Şekil 5. Hasta ve kontrol (çalışma) gruplarının cinsiyet dağılımı.

Hasta grubundaki 100 olgunun 54'ü erkek (%54), 46'sı (%46) kadındı. Kontrol grubundaki 100 olgunun ise 67'si erkek (%67), 33'ü (%33) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tablo 8 hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımlarını göstermektedir.

Tablo 8. Olguların cinsiyet dağılımları

		N	%
Hasta grubu	Erkek	54	54
	Kadın	46	46
	Toplam	100	100
Kontrol grubu	Erkek	67	67
	Kadın	33	33
	Toplam	100	100

Hasta grubunun yaş ortalaması $71,73 \pm 10,61$ (aralık; 49-93 yaş), kontrol grubunun yaş ortalaması $65,77 \pm 7,34$ (aralık; 47-85 yaş) idi. Gruplar arasında yaş

açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.083$). Tablo 9 hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımlarını göstermektedir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Hasta Grubu	49	93	71,73	10,61622
Kontrol Grubu	47	85	65,77	7,34827

Hasta grubu ve kontrol grubunun alışkanlık profilleri birbirine benzerdi ($p>0.05$). SVH'lı grubun %76'sı kontrol grubunun ise %79'u alkol veya sigara kullanmıyordu. Tablo 10 alışma gruplarının alışkanlık profillerini karşılaştırmaktadır.

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının alışkanlıkları

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	N	%	N	%
Sigara	18	18	16	16
Alkol	1	1	2	2
Sigara+Alkol	5	5	3	3
Yok	76	76	79	79
Toplam	100	100	100	100

3.2. Çalışma Gruplarının Özgeçmişleri

Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişlerine bakıldığında, en sıklıkla hipertansiyonun gözlendiği (%70 vs %11), bunu koroner arter hastalığı (%34 vs %5), atrial fibrilasyon (%32 vs %5) ve diyabet mellitus'un (%28 vs %9) takip ettiği bulundu. Hasta grubundan 18 hasta daha önce de serebrovasküler hastalık geçirmişti. Tablo 11 grupların özgeçmişlerini göstermektedir.

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişleri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	N	%	N	%
HT	70	70	11	11
DM	28	28	9	9
KAH	34	34	5	5
KOAH	2	2	0	0
AF	32	32	5	5
SVH	18	18	0	0

3.3. Hasta Grubunun Başvuru Şikayetleri ve Muayene Bulguları

Hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında; en sık karşılaşılan başvuru şikayetleri kolda (%76) ve bacakta (%76) güç kaybıydı. Ayrıca 100 hastanın 71'inde (%71) konuşma bozukluğu, 25'inde (%25) bilinç kaybı, 7'sinde (%7) görme bozukluğu vardı. Hasta grubundaki olguların ortalama Glasgow Koma Skalası skoru $13,82 \pm 1,87$ idi (aralık; 3-15). Ortalama sistolik kan basıncı $138,75 \pm 30,43$, ortalama diastolik kan basıncı $78,98 \pm 15,87$ idi. Ayrıca detaylı fizik muayenede 78 hastada (%78) hemiparezi, 52 hastada (%52) disfazi, 25 hastada (%25) afazi ve 17 (%17) hastada fasiyal paralizi saptandı. Tablo 12 hasta grubundaki olguların başvuru şikayetlerini ve muayene bulgularını özetlemektedir.

Tablo 12. Hasta grubunun başvuru şikayetleri ve muayene bulguları.

	Var	Yok
Başvuru şikayeti		
Kolda güç kaybı	76	24
Bacakta güç kaybı	76	24
Konuşma bozukluğu	71	29
Bilinç kaybı	25	75
Görme bozukluğu	7	93
Fizik muayene bulgusu		
Sistolik TA (ortalama)	$138,75 \pm 30,43$	
Diastolik TA (ortalama)	$78,98 \pm 15,87$	
GKS (ortalama)	$13,82 \pm 1,87$	
Hemiparezi	78	22
Disfazi	52	48
Afazi	25	75
Fasiyal paralizi	17	83

3.4. Çalışma Gruplarının DNA Analizi Sonuçları

Yapılan DNA analizlerinde hasta grubundan 41, kontrol grubundan 38 kişinin Lys198Asn için taşıyıcı olduğu, hasta grubundan 8, kontrol grubundan 9 kişinin ise Lys198Asn gen polimorfizmine sahip olduğu görüldü. Aynı analizler ile hasta grubundan 39, kontrol grubundan 39 olgunun rs10478694 için taşıyıcı olduğu, hasta grubundan 9, kontrol grubundan 7 olgunun rs10478694 gen polimorfizmine sahip olduğu saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p=0,633$,

p=0.922) Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların DNA analizi sonuçları Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarındaki ET-1 gen polimorfizmi.

ET-1 gen		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Lys198Asn	Sağlam (WİLD)	46	51	97
	Taşıyıcı	41	38	79
	Hasta	8	9	17
	Belirlenemeyen	5	2	7
Toplam		100	100	200
rs10478694	Sağlam	48	51	99
	Taşıyıcı	39	39	78
	Hasta	9	7	16
	Belirlenemeyen	4	3	7
Toplam		100	100	200

Hasta grubundan 4 erkekte ve 4 kadında, kontrol grubundan 7 erkekte ve 2 kadında Lys198Asn gen polimorfizmi bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Cinsiyete göre karşılaştırılmış Lys198Asn analizi sonuçları Tablo 14’de görülmektedir.

Tablo 14. Lys198Asn sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.

Grup			Lys198Asn				Toplam
			WİLD	Taşıyıcı	Hasta	Belirlenemeyen	
Hasta	Cinsiyet	Erkek	24	24	4	2	54
		Kadın	22	17	4	3	46
	Toplam		46	41	8	5	100
Kontrol	Cinsiyet	Erkek	32	26	7	2	67
		Kadın	19	12	2	0	33
	Toplam		51	38	9	2	100

Hasta grubundan 6 erkekte ve 3 kadında, kontrol grubundan 7 erkekte rs10478694 gen polimorfizmi bulundu. Kontrol grubundaki kadınlarda rs10478694 polimorfizmi saptanmadı. Cinsiyete göre karşılaştırılmış Lys198Asn analizi sonuçları Tablo 15’de görülmektedir.

Tablo 15. rs10478694 sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.

Grup			rs10478694				Toplam
			WİLD	Taşıyıcı	Hasta	Belirlenemeyen	
Hasta	Cinsiyet	Erkek	25	19	6	4	54
		Kadın	23	20	3	0	46
	Toplam		48	39	9	4	100
Kontrol	Cinsiyet	Erkek	34	23	7	3	67
		Kadın	17	16	0	0	33
	Toplam		51	39	7	3	100

Tüm olguların demografik özelliklerine, alışkanlıklarına ve özgeçmişlerine göre gen polimorfizminin pozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar saptanmadı. Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı ve özgeçmişinde HT, DM, KAH ve KOAH varlığı gen polimorfizminin pozitifliği ile ilişkili bulunmadı. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında ET-1 gen polimorfizmi varlığı saptanan olgu sayısında anlamlı farklılık saptanmadı. ET-1 gen polimorfizmi ile serebrovasküler hastalık arasında korelasyon saptanmadı.

3.5. Çalışma Gruplarının Yatış veya Taburculuk Bulguları

100 hastanın 86'sı (%86) nöroloji servisine, 9'u (%9) yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Beş (%5) hasta ise Acil Servis'ten taburcu edildi. Kontrol grubundaki tüm olgular ise tektik ve tedavilerinin tamamlanmasının ardından taburcu edildiler (Tablo 16).

Tablo 16. Çalışma gruplarının son durumları.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Servise Yatış	86	0
Yoğun Bakıma Yatış	9	0
Taburcu	5	100
Toplam	100	100

4. TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklardan akut iskemik inme çeşitli patofizyolojik mekanizmalara bağlı olarak oluşan heterojen bir hastalıktır. Ekstrakranial veya geniş arterlerin ateroskleroza, kalpten kaynaklanan emboli, intrakranial küçük damar hastalığı (laküner infarkt), diğer belirlenen etiyolojiler (CADASIL, santral sinir sistemi vaskülit, serebral amiloid anjiopati, diseksiyon, kan hastalıkları gibi) ve sebebi belirlenemeyen (etiyojinin bulunamaması, yeterli tetkik edilemeyen vakalar, birden fazla etiyolojik nedenin olması gibi) olmak üzere birçok mekanizmadan biriyle oluşmaktadır (111).

Serebrovasküler hastalıklar tüm acil servis başvurularının yaklaşık %10'unu, nörolojik hastalıklar ile yapılan başvuruların ise çok büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (112). Tıp alanındaki gelişmelere rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde halen yılda ortalama 700.000 kişide inmeye bağlı olarak ölüm veya uzun süreli bakım gerektiren, özellikle motor kayıpların ön planda olduğu klinik durumlarla karşılaşmaktadır (113). Yıllık inme insidansı 55-64 yaşlarında 1.3-3.6/1.000, 65-74 yaşlarında 4.9-8.9 / 1.000, 75 yaş üzerinde 13.5-17.9 /1.000'dir. (111).

Bu çalışmaya farklı etiyolojilere bağlı olarak iskemik inme nedeniyle Acil Servisimize başvuran hastalar dahil edildi. Çalışmamız süresince Acil Servise serebrovasküler hastalıklar ile başvuran olgularımızı demografik yönden incelediğimizde %54'ünün erkek, %46'sının kadın ve yaş ortalamasının $71,73 \pm 10,61$ olduğu görülmüştür. Demografik verilerimiz Amerika'da Laskowitz ve arkadaşlarının (114) (60 ± 16.7 yaş), ülkemizde ise Korkmaz ve ark. (115) (69.8 ± 9.35 yaş) ve Kumral ve ark. (116) (62.3 ± 12 yaş) bulguları ile uyumluluk göstermektedir. Yine cinsiyet yönünden incelediğimizde kadın-erkek oranları da uyumlu bulunmuştur. Korkmaz ve ark.'nın (115) çalışmasında erkek oranı %53, kadın oranı %47 iken, Kumral ve ark.'nın (121) çalışmasında kadın-erkek oranı %55.6'ya %44.4'dür. Laskowitz ve ark.'nın (114) çalışmasında ise bu oranlar erkekler için %53, kadınlar için %47'dir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, ülkemizde yapılan birçok çalışmada da serebrovasküler hastalıkların erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bulunmuştur (117-120).

İskemik inme için bilinen en sık risk faktörleri; hipertansiyon, diyabet ve kolesterol yüksekliğidir (121-123). Çalışmamızda da iskemik inme hastalarında

görülen en sık risk faktörleri hipertansiyon (%70), koroner arter hastalığı (%34), AF (%32) ve DM (%28) idi. Bu risk faktörleri ülkemizdeki diğer birçok çalışmada da saptanmıştır (121-124). Bu bulgular aynı zamanda Asya ve Orta Doğu ülkeleriyle de benzerdir (125, 126). Kan basıncında artış, yüksek kolesterol düzeyi, karotis darlığı ve atriyal fibrilasyonun randomize klinik çalışmalarda iskemik inme ile nedensel ilişkisinin olduğu ve bunların tedavi edilmesi ile inme insidansında azalma olduğu kesin olarak gösterilmiştir (123, 127). Sigara, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı ve valvüler kalp hastalığı iskemik inme için muhtemel risk faktörleridir. Çünkü; epidemiyolojik vaka kontrol ve kohort çalışmalarında bu faktörlerin varlığı ile iskemik inme görülme sıklığı arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (123). Çalışmamızda da HT, KAH, AF ve DM gibi risk faktörleri hasta grubunda, kontrol grubundakinden daha yüksek oranda gözlenmiştir.

Acil servise başvuran hastaların bilinç durumlarının değerlendirilmesi için yaygın olarak Glasgow Koma Skalası kullanılır. Hastalarımızın ortalama GKS skoru $13,82 \pm 1.87$ idi (aralık; 3-15). Çalışmamız ile uyumlu olarak, literatürde Acil Servise serebrovasküler hastalıklar ile başvuran hastalar için rapor edilmiş ortalama GKS skoru da 13.2 ± 2.4 'dür (128).

Endotelial disfonksiyon serebrovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynayabilir. Bu durum endotelial fonksiyonu kontrol eden genleri hastalığın gelişimi açısından önemli genler haline getirmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar hastalık patogenezinde nitrik oksit metabolizmasında ve vazodilatasyonda rol oynayan genlerdeki polimorfizmlere dikkat çekmektedir (129).

Endotelin-1 (ET-1) vasküler endotelial hücreler tarafından üretilen güçlü bir vazokonstriktör ve pressör maddedir ve vazokonstrüksiyonda kritik bir rol oynar. (8). ET-1'in güçlü ve uzun süreli vazokonstriktör etkileri, endotel hasarlı bölgeden salınması ve vasküler düz kas hücresi üzerine olan proliferatif etkileri gözönüne alındığında, bu bileşiğin; ateroskleroz, hipertansiyon ve bunun yol açtığı kardiyak hipertrofi, postanjioplastik restenoz ve skleroderma gibi patolojik durumlardaki vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynaması şaşırtıcı değildir (10).

Endotelinlerin hiperkolesteroleminin neden olduğu aterogeneze de etkili olabileceği bildirilmiştir (63). Hiperkolesterolemik hastalarda damar düz kas hücresi çoğalmasına yolaçan ET-1 ve trombosit kökenli büyüme faktörü yüksek bulunmuş

ve aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır (63). Miyokard infarktında da ET sentez ve salınımı artar ve bu artış infarkt alanının boyutunu ve yaygınlığını artırır (82).

Endotelin-1'in kardiyovasküler hastalık gelişimini tetiklediği düşünülür ve iki reseptör alt tipi ile vasküler hücre büyümesine yardımcı olduğu kabul edilmektedir (130). Daha önce yapılan bir klinik çalışmada, plazma ET-1 seviyesinin esansiyel hipertansiyonlu bireylerde anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (131). Ayrıca, yüksek ET-1 seviyeleri karotis aterosklerozu ve asemptomatik serebrovasküler lezyonlar ile ilişkilendirilmiştir (132). Bu nedenle, ET-1'in hipertansiyon ve ateroskleroz etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (133). Serebrovasküler hastalık gelişimi için hipertansiyon ve aterosklerozun önemi göz önünde bulundurulduğunda, bu tip hastalarda da plazma ET-1 düzeylerinin yüksek olması beklenebilir.

Endotelinler santral sinir sistemi (SSS) boyunca heterojen bir dağılım gösterirler, nöronal dokularda ET-1 ve ET-3, beyin sapında ET-1, hipofiz bezinde ise ET-3 daha yoğundur (100). Beyinde ET'lerin rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte, bunların kısmen lokal serebral kan akımının düzenlenmesinde rol aldıkları, ayrıca nöropeptid olabilecekleri de düşünülmektedir (100). ET'ler, beyin çeşitli bölgelerinde, düşük dozda vazodilatasyon, yüksek dozda vazokonstriktör etkilidir (101). Subaraknoid kanamadan sonra gelişen vazospazmın etiyolojisinde ET-1 önemli rol oynar (102, 103). Bu serebral vazospazm kalsiyum üzerinden gerçekleştiğinden, kalsiyum kanal blokerleri sağaltımda yararlı olmaktadır (104). Çeşitli serebrovasküler hastalıklarda beyin omurilik sıvısında da ET-1 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (10).

Fokal ve global iskemide ET-1 düzeyleri ilk kez Barone ve ark. tarafından araştırılmıştır. Yazarlar iskemik rat beyinlerinde endotelin dokusunu ve ekstrasellüler endotelin düzeylerini ölçmüşler ve uzun süreli orta serebral arter oklüzyonundan 24 saat sonra iskemik kortekste ET-1 düzeylerinin non-iskemik kortekteki düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek ölçmüşlerdir. 80 dakikalık geçici oklüzyon ve takip eden reperfüzyondan 24 saat sonraki düzeyler de benzer şekilde yüksek bulunmuştur (134). Yine, Estrada ve ark. akut iskemik stroklu 37 hastada plazma ET-1 düzeylerini ölçmüşler ve hasta grubunda semptom başlangıcı anındaki ET-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yaklaşık iki kat artmış olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca yazarlar bu

artışın 7 günlük takip periyodu süresince yüksek kaldığını bildirmişlerdir (135). Ancak biz çalışmamızda doku veya plazma ET-1 düzeylerini ölçmedik.

Güncel kanıtlar SVH için çevresel faktörler kadar genetik faktörlerin de önemini vurgulamaktadır (136, 137). Şimdiye kadar SVH ve potansiyel endotelial genler arasındaki ilişkileri incelemek için birçok fenotip araştırılmıştır. Serebral endotelium vazokonstriktif endotelinler sekrese eder. SVH'lı bireylerde sirküle olan ET düzeylerinin ölçülmesi problemlidir çünkü bu düzeyler vasküler ET-1 üretimini göstermezler. Bu nedenle genetik çalışmalar, özellikle de endotelial sistem aktivitesini değiştiren fonksiyonel polimorfizmlerin incelendiği çalışmalar ile ET'nin SVH patogenezinde rol oynayıp oynamadığının belirlenmesi zordur. Şimdiye kadar SVH'lı hastalarda ET-1 genindeki (K198N), ET reseptör tip A'daki (ETa) (-231G>A, +122C>T) ve ET tip B (ETb) reseptöründeki (G57S ve L277L) polimorfizmler araştırılmıştır. 300 kadar SVH'lı hastada herhangi bir polimorfizm veya haplotip ile SVH arasında ilişkili bulunmamıştır (129).

Literatürde Acil Servise SVH ile başvuran hastalarda Endotelin-1 gen (EDN1) polimorfizmlerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz, endotelin sistemindeki ET-1 geninin Lys198Asn ve rs10478694 gen polimorfizmini inceledik.

Endotelin-1 geninde (EDN1) iki nükleotid polimorfizmin kan basıncı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bunlardan birisi, fazla kilolu bireylerde kan basıncı ile pozitif bir ilişki gösteren Lys198Asn polimorfizmidir. Lys198Asn polimorfizminin fonksiyonel bir anlamlılığa sahip olup olmadığı veya Lys198Asn polimorfizminin EDN1 genindeki başka bir varyant ile bağlantılı olup olmadığı soruları akla gelmektedir. Lys198Asn polimorfizmi, furin benzeri enzimin proteolitik aksiyonu ile prepro ET-1'den çıkan karboksil terminal alana lokalizedir. Eğer EDN1 Lys198Asn polimorfizmi ET-1 fonksiyonunda direkt olarak rol oynuyorsa, birçok klinik durumda saptanması beklenebilir. Tıret ve ark. bu polimorfizmin aşırı kilolularda kan basıncı ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (138). Benzer olarak, Lys198Asn'nin hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı ve vasküler reaktiviteyi etkilediği bildirilmiştir (139-142).

Endotelin-1'in rs10478694 polimorfizmi de fonksiyonel bir öneme sahiptir. DNA çalışmaları rs10478694 polimorfizminin lusiferaz aktivitesini arttırdığını (143), vazovagal senkop yatkınlığını tetiklediğini (144) göstermiştir. EDN1'in rs10478694

polimorfizmi ET-1 düzeylerini arttırabildiğinden, vasküler tonusta anlamlı bir dengesizliğe neden olabilir. Ayrıca bu polimorfizm genetik yatkınlık veya mutasyon varlığı ile birleştğinde ciddi endoteliyal disfonksiyonu tetikleyebilir (145-147). Ancak çalışmamızda bu iki polimorfizm ile SVH arasında herhangi bir ilişki saptamamış ve EDN1 polimorfizmlerinin SVH için risk faktörü olmadığı belirlenmiştir.

Literatürde bu hasta popülasyonunda Lys198Asn ve rs10478694 polimorfizmlerinin araştırıldığı başka bir çalışma olmadığından bulgularımızı direkt olarak karşılaştıramadık. Bilgimize göre, çalışmamız Acil Servise SVH ile başvuran hastalarda ET-1 polimorfizmlerini araştıran ilk çalışma olmasına rağmen, serebrovasküler sistemdeki genetik varyasyon açısından bir bulgu saptamadık ve bu hastalarda ET-1 polimorfizminin SVH için bir risk faktörü olmadığını belirledik. Biz, araştırdığımız polimorfizmlerin SVH patogenezinde rol oynamadığını düşünüyoruz. Fakat, serebrovasküler sistem için bir risk faktörü olarak genetik varyasyonların önemini göz ardı edemeyiz. Çünkü ET-1'in etkilerini düzenleyen çok sayıda mekanizma vardır. Örneğin mRNA da bir vazokonstriktördür ve nitrik oksid, prostasiklin ve natriüretik peptidlerin salınımını dengeler. Sonuç olarak, serebrovasküler sistemde genetik varyasyonun rolünü tam olarak değerlendirebilmek için yeni çalışmalar gereklidir.

5. KAYNAKLAR

1. Mac Walter RS. The Epidemiology of Stroke Incidence&Prevalence. Eriřim: <http://www.dundee.ac.uk/medther/StrokeSSM/StrokeIncidencePrevalencePlain/sld017.htm>. Eriřim tarihi: 14.08.2012.
2. oban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk faktörleri. Eriřim: <http://www.itfnoroloji.org/svh/bdhtanimlar.htm>. Eriřim tarihi: 14.08.2012.
3. Yurttaş O. Serebrovasküler hastalıklar. Yaltkaya K (ed). Nöroloji Ders Kitabı. 1. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1994: 179-215.
4. Wade DT (ed). Measurement in neurological rehabilitation. Oxford: Medical Publications, 1992: 101-104.
5. Özkan S. Avrupa Strok inisiyatifi önerileri: iskemik strok'ta profilaksi ve tedavi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2002; 8: 127-132.
6. Adams HP, Biler J. Vascular diseases of the nervous system. Bradley WG, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Neurology in Clinical Practice. 3th ed. USA: Elsevier, 2000: 1125-1126.
7. Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. J Clin Endocrinal Metabol 1990; 71: 1675-1677.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411-415.
9. Sundt TM, Szurszewski J, Sharbrough FW. Physiologic considerations important for the management of vasospasm. Surg Neurol 1977; 7: 259-269.
10. Gandhi CR, Berkowitz DE, W Atkins W D. Endothelins. Anesthesiology 1994; 80: 892-905.
11. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992; 339: 342-344.

12. World Health Organisation. Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification. WHO Offset Publ 1978. No: 43.
13. Special Report From the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke 1990; 21: 637-676.
14. Davis PA, Clarke WR, Bendixen BH. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. Neurology 1996; 46: 942-948.
15. Kumral E. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2005: 39-56.
16. Reyson SD. Hemiplegia resulting from vascular insult or disease. Umphred DA, (ed). Neurological Rehabilitation. 3th. Ed, Toronto: The CV. Mosby Company, 1985: 474-514.
17. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 35-41.
18. Norris JW, Zhu CZ. Silent Stroke and Carotid Stenosis. Stroke 1992; 483-485.
19. Brust JCM. Cerebral infarction. Rowland LP (ed). Merritt's Textbook of Neurology (9. edition) Baltimore: Williams&Wilkins, 1995: 246-256.
20. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and hispanic residents of an urban community. Am J Epidemiol 1998; 147: 259-268.
21. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. Risk factors panel, American Heart Association Prevention Conference IV. Stroke 28: 1507-1517.
22. Brown RD, Whisnant JP, Sicks RD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, Through 1989. Stroke 1996; 27: 373-380.

23. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1993: 165-176.
24. Lewis P. Meritt's Neurology. USA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000: 217-229.
25. Arboix A, Martí-Vilalta JL, Pujol J, Sanz M. Lacunar infarct and nuclear magnetic resonance. Eur Neurol 1990; 30: 47-51.
26. Barnett H, Mohr JP, Stem BM, Yatsu FM (eds). Pathophysiology. Diagnosis and Management, Stroke Churchill, Livingstone, 1998: 599-617.
27. Hommel M, Besson G, Le Bas JF, Gaio JM, Pollak P, Borgel F, et al. Prospective study of lacunar infarction using magnetic resonance imaging. Stroke 1990; 21: 546-550.
28. Donnan GA, Tress BM, Bladin PF. A prospective study of lacunar infarction using CT. Neurology 1982; 32: 49-56.
29. Bots ML, Van der Wilk EC, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Transient neurological attacks in the general population. Prevalence, risk factors and clinical relevance. Stroke 1997; 28: 768-773.
30. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Molyneux A, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke 1990; 21: 848-853.
31. Hanley GJ, Slattery JM, Warlow CP. Transient ischemic attacks: which patients are at high (and low) risk of serious vascular events? J Neural Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 640-652.
32. Anderson C, Jamrozik K, Phil D. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke results from the Perth Community Stroke Study. Stroke 1994; 25: 1935-1944.
33. Lauria G, Gentile M, Fossetta G, Casetta I, Agnoli F, Andreotta G, et al. Incidence and prognosis of stroke in the belluno province, Italy: First year results of a community based study. Stroke 1995; 26: 1787-1793.

34. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Lones L, McPherson K, et al. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the oxfordshire community stroke project 1981-86: 1. Methodology, demography and incident cases of first ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1373-1380.
35. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özcan Ö, Gücüyener D. Türkiyede beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. *Türk BDH Derg* 2006; 2: 31-35.
36. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B. Epidemiolgy and etiolgy of ischemic stroke in young adults in Northern Sweden. *Stroke* 1997; 28: 1702-1708.
37. Nencini P, Intizani D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L, et al. Incidence of stroke in young adults in Florance, Italy. *Stroke* 1988; 19: 977-981.
38. Zuber M, Mas JL. Epidemiologic des accidents vasculaires cerebraux. *Rev Neurol* 1992; 148: 245-255.
39. Kotila M. Declining incidence and mortality of stroke? *Stroke* 1984; 15: 225-259.
40. Terent A. Survival after stroke and transient ischemic attacks during the 1970s and 1980s. *Stroke* 1989; 20: 1320-1326.
41. Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama. Japan. *Stroke* 1990; 21: 1262-1267.
42. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA project (Monitoring Trends and Determinant in Cardiovascular Diseases): a majör collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.
43. Tanaka H, Hayashi M, Date C, Imai K, Asada M, Shoji H, et al. Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: Preliminary report on risk factors of cerebral infarction. *Stroke* 1985; 16: 773-780.
44. Howard G, Brockschmidt JK, Rose LA, Frye-Pierson JL, Crouse JR, Evans GW. Changes in survival after transient ischemic attacks: Observations comparing the 1970s and 1980s. *Neurology* 1989; 39: 982-985.

45. Kotila M. Declining incidence and mortality of stroke. *Stroke* 1984; 15: 225-259.
46. Özdemir G. Serebrovasküler olaylı hasta nasıl incelenmeli. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1998; 4: 43-48.
47. Weinberger J. Contemporary Diagnosis and Management of Stroke. 2. Baskı, Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co. Newtown, 2002; 6-10.
48. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
49. Adams RD, Victor M (eds). Principles of Neurology. 5th edition. New York: McGraw-Hill Book Company, 1994: 669-779.
50. Brian JE. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 1998; 88: 1365-1386.
51. Zenbilci N (ed). Sinir Sistemi Hastalıkları. 3. Baskı, İstanbul Tıp Fakültesi Basımevi, 1995: 325-358.
52. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No 72*, 1993: 440-446.
53. Bora İ. Beyin Damar Hastalıkları. Oğul E (ed). Temel ve Klinik Nöroloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları, 1996: 105-131.
54. Özdemir G, Gücüyener D. Strok'ta risk faktörleri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2001; 7: 67-70.
55. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York: Churchill Livingstone, 1998: 3-28.
56. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987; 2: 1196-2000.
57. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998; 352: 1-4.
58. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.

59. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 85-151.
60. Wolf PA. Prevention of stroke. *Lancet* 1998; 35: 15-17.
61. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobaya-shi M, Mitsui YA. Novel potent vasoconstrictor peptide pro-duced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
62. Yanagisawa M, Masaki T. Molecular biology and biochemis-try of endothelins. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 374-378.
63. Battistini B, Chailler P, D'Orleans -Juste P, Briere N, Sirosis P. Growth regulatory properties of endothelins. *Peptides* 1993; 14: 385-399.
64. Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinal Metabol* 1990; 71: 1675-1677.
65. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 170-178.
66. Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte hipertansiyon tanım ve sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1: 7-10.
67. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma levels of endothelin. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 724-727.
68. Usuki S, Saitoh T, Sawamura T, Suzuki N. Increased maternal plasma concentrations of endothelin-1 during labor pain or in delivers and the existence of large amount ot endothelin in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4: 9-19.
69. Simonson MS, Dunn MJ. Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. *FASEB J* 1990; 4: 2989- 3000.

70. Block KD, Friedrich SP, Lee ME, Eddy RL, Shows TB. Structural organization and chromosomal assignment of the gene encoding endothelin. *J Biol Chem* 1989; 264: 10851-10857.
71. Okhubo S, Ogi K, Hosoya M, Matsumoto H, Suzuki N. Specific expression of human endothelin-2 gene in a renal adenocarcinoma cell line. *FEBS Letters* 1990; 274: 136-140.
72. Shiba R, Sakurai T, Yamada G, Morimoto H, Saito A. Cloning and expression of rat preproendothelin-3 cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 588-594.
73. Sakurai T, Goto K. Endothelins; vascular actions and clinical implications. *Drugs* 1993; 46: 795-804.
74. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin 1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264: 150-156.
75. Malek A, Izumo S. Physiological fluid shear stress causes downregulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium. *Am J Physiol* 1992; 263: 389-396.
76. Lüscher TF. The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 670-685.
77. Battistini B, D'Orleans JP, Sirois P. Endothelins: circulating plasma levels and presence in other biologic fluids. *Lab Invest* 1993; 68: 600-628.
78. Rubin SA, Levir ER. The endocrinology of vasoactive peptides: Synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 6-10.
79. Shiba R, Yanagisawa M, Miyauchi T, Ishii Y, Kimura S. Elimination of intravenously injected endothelin-1 from the circulating of the rat. *J Cardiovas Pharmacol* 1989; 13: 98-101.
80. Anggard E, Galton S, Rae G, Thomas R, McLoughlin L. The fate of radiolabeled endothelin1 and endothelin-3 in the rat. *J Cardiovas Pharmacol* 1989; 13: 46-49.

81. Pernow J, Hemsén A, Lundberg JM. Tissue specific distribution, clearance and vascular effects of endothelin in the pig. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 647-653.
82. Lüscher TF. Do we need endothelin antagonists? *Cardiovasc Res* 1993; 27: 2089-2093.
83. Miller RC, Pelton JT, Huggins JP. Endothelins-from receptors to medicine. *TIPS* 1993; 14: 54-60.
84. Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalna B, Löffler BM, Burri K. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active non-peptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 228-235.
85. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin 1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264: 150-156.
86. Pernow J, Hemsén A, Lundberg JM. Tissue specific distribution, clearance and vascular effects of endothelin in the pig. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 647-653.
87. Yeh YC, Burns ER, Yeh J, Yeh HW. Synergic effects of ET-1 and TGF alpha or EGF on DNA replication and G1 to G0 phase transition. *Biosci Rep* 1991; 11: 171-180.
88. Hahn W A, Resink TJ, Kern F, Bühler FR. Peptide vasoconstrictors, vessel structure and vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 37-43.
89. Mehta JL. Endothelium, coronary vasodilation and organic nitrates. *Am Heart J* 1995; 129: 382-391.
90. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 38-43.
91. Ray SG, McMurray JJ, Morton JJ, Dargie HJ. Circulating endothelin in acute ischaemic syndromes. *Br Heart J* 1992; 67: 393-396.

92. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, Sugishita Y, Suzuki N. Increased plasma concentrations of endothelin 1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 2: 53-54.
93. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1573-1579.
94. Kramer BK, Ackermann M, Kohler SM, Riegger GAJ. Role of endothelin in hypertension. *Clin Invest* 1994; 72: 88-93.
95. Zellers TM, Mc Cormick J, Wu Y. Interaction among ET-1, endothelium derived nitric oxide and prostacyclin in pulmonary arteries and veins. *Am J Physiol* 1994; 267: 139-147.
96. Sorensen SS, Madsen JK, Pedersen EB. Systemic and renal effect of intravenous infusion of ET-1 in healthy human volunteers. *Am J Physiol* 1994; 266: 411-418.
97. Hocker B, Rohmeiss P, Diekmann F, Zart R, Vogt V, Schiller S. Distribution of endothelin receptor subtypes in the rat kidney; renal and haemodynamic effect of the mixed (A/B) endothelin receptor antagonist bosentan. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 463-472.
98. Lüscher TF, Wenzel RR. Endothelin in renal disease: role of endothelin antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 162-166.
99. Kohan DE. Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 493-510.
100. Matsumoto H, Suzuki N, Onda H, Fujino M. Abundance of endothelin-3 in rat intestine, pituitary gland and brain. *Bio-chem Biophys Res Commun* 1989; 164: 74-80.
101. Kumral K. İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. Özdamar N. Ayın Kitabı 43, İntrakranial Kanamalar. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1985; 5-25.
102. Yamaji T, Johshita H, Ishibashi M, Takaku F, Ohno H, Suzuki N, et al. Endothelin family in human plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1611-1615.

103. Suzuki R, Masaoka E, Hirata H, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77: 96-100.
104. Masaoka H, Suzuki R, Hirata Y. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 1989; 82: 1402.
105. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
106. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after SAH. An Update *Ann Neurology* 1983; 14: 599-608.
107. Wirth FP. Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. *Clin Neurosurg* 1986; 33: 125-135.
108. Adams HP, Love BB. Medical management of aneurysmal SAH. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). *Stroke*, New York: Churchill Livingstone, 1992; 769-778.
109. Weir B. Intracranial aneurysm and SAH. Wilkins RH and Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*. New York: McGraw Hill Book Comp, 1985: 1308-1329.
110. Philips LH, Whisnant JP, O'fallon WM, Sundt TM. The unchanged pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* 1980; 30: 1038-1040.
111. Çoban O. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 193-194.
112. Acar F, Cander B, Girişkin S, Gül M. Acil serviste santral venöz kateter uygulamaları; geriye dönük bir çalışma. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009; 8: 35-38.
113. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: 69-171.

114. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study. *Stroke* 2009; 40: 77-85.
115. Korkmaz İ, Eren SH, Kukul Güven FM, Seğmen H. Acil servise serebrovasküler olay şüphesi ile başvuran hastalarda erken tanıda multi marker indeksin klinik önemi. *Balkan Med J* 2011; 28: 33-36.
116. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2.000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 278-288.
117. Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, Akyol C, Kılıçaslan İ. İnme popülasyonunun demografik özellikleri ve geç acil servis başvurularının yeni tedavi yaklaşımları üzerine etkisi. *Turk J Emerg Med* 2006; 6: 132-138.
118. Keskin Ö, Kalemoglu M, Deniz T. Akut inme olgularında acil müdahaleyi etkileyen faktörlerin irdelenmesi. *Turk J Emerg Med* 2004; 4: 160-164.
119. Keskin Ö, Kalemoglu M, Ulusoy E, Uzun H, Yıldırım İ. Akut inme olgularında hastane öncesi gecikme nedenlerinin irdelenmesi. *Nobel Medicus Online Dergi* <http://www.nobelmedicus.com/contents/200511/14-17.htm>.
120. Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (editörler). *Serebrovasküler Hastalıklar*. Ankara; Güneş Kitabevi, 2002: 38–47.
121. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: A Hospital Based Study in The Aegean Region, Izmir: Turkey. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 278-288.
122. Kabakcı G, Abacı A, Ertaş FS, Özerkan F, Erol Ç, Oto A. Türkiye’de hipertansif hastalarda inme riski ve inme riski açısından bölgesel farklılıkların belirlenmesi: hastane tabanlı, kesitsel, epidemiyolojik anket (THINK) çalışması. *Arch Turk Soc Cardiol* 2006; 34: 395-405.
123. Ringleb PA, Boussier MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.

124. Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, Gürger M, Özden M, Bozgey Z, et al. Acil servise iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda hastane içi mortalitenin belirlenmesinde kardiyak belirteçlerin rolü. *Turk J Emerg Med* 2008; 8: 59-66.
125. Wang CC. Epidemiology of Cerebrovascular Disease Urban Comunity of Beijing, Peoples Republic of China. *Neuroepidemiology* 1983; 2: 121-134.
126. Suzuki K, Kutsuzawa T, Takita K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A, et al. Clinicoepidemiologic Study of Stroke in Akita, Japan. *Stroke* 1987; 18: 402-406.
127. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke what is their potential? *Stroke* 2006; 37: 2181–2188.
128. Baydemir M, Uzuner N. Akut iskemik inmede orta serebral arter pulsatilite indeksi ile prognoz ilişkisi. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2011; 17; 55-61.
129. Gormley K, Bevan S, Hassan A, Markus HS. Polymorphisms in genes of the endothelin system and cerebral small-vessel disease. *Stroke* 2005; 36: 1656–1660.
130. Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 391–415.
131. Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Horio T, Takeda T. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med* 1990; 88: 614–618.
132. Minami S, Yamano S, Yamamoto Y, Sasaki R, Nakashima T, Takaoka M, et al. Associations of plasma endothelin concentration with carotid atherosclerosis and asymptomatic cerebrovascular lesions in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2001; 24: 663–670.
133. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 83–89.
134. Barone FC, Globus MY, Price WJ, White RF, Storer BL, Feuerstein GZ, et al. Endothelin levels increase in rat focal and global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 337-342.

135. Estrada V, Téllez MJ, Moya J, Fernández-Durango R, Egido J, Fernández Cruz AF. High plasma levels of endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Am J Hypertens* 1994; 7: 1085-1089.
136. Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, Jack LM, Reed T, Wolf PA, et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke* 1998; 29: 1177–1181.
137. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003; 34: 1364 –1369.
138. Tired L, Poirier O, Hallet V, McDonagh TA, Morrison C, McMurray JJ, et al. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension* 1999; 33: 1169–1174.
139. Asai T, Ohkubo T, Katsuya T, Higaki J, Fu Y, Fukuda M, et al. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study. *Hypertension* 2001; 38: 1321–1324.
140. Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, et al. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 163–167.
141. Barden AE, Herbison CE, Beilin LJ, Michael CA, Walters BN, Van Bockxmeer FM. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens* 2001; 19: 1775–1782.
142. Iglarz M, Benessiano J, Philip I, Vuillaumier-Barrot S, Lasocki S, Hvass U, et al. Preproendothelin-1 gene polymorphism is related to a change in vascular reactivity in the human mammary artery in vitro. *Hypertension* 2002; 39: 209–213.
143. Popowski K, Sperker B, Kroemer HK, John U, Laule M, Stangl K. Functional significance of a hereditary adenine insertion variant in the 5'-UTR of the endothelin-1 gene. *Pharmacogenet* 2003; 13: 445–451.
144. Sorrentino S, Forleo C, Iacoviello M, Guida P, D'Andria V, Favale S. Endothelin system polymorphisms in tilt test-induced vasovagal syncope. *Clin Auton Res* 2009; 19: 347–354.

145. Rajput C, Najib S, Norboo T, Afrin F, Qadar PMA. Endothelin-1 gene variants and levels associate with adaptation to hypobaric hypoxia in high-altitude natives. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 1218–1224.
146. Lee J, Cheong S, Kim J. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with variant angina in Korean patients. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1575–1580.
147. Taylor MRG, Slavov D, Humphrey K, Lan Z, Cockcroft J, Xiao Z, et al. Pharmacogenetic effect of an endothelin-1 haplotype on response to bucindolol therapy in chronic heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 35–43.

6. ÖZGEÇMİŞ

02.12.1969 tarihinde Konya’da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Konya’da tamamladım. 1994 yılında Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 1994-1995 yılları arasında yaklaşık 1.5 yıl süreyle Kastamonu ili Merkez Sağlık Ocağı tabipliği görevinde bulundum. 1996-2005 yılları arasında Konya-Cumra Devlet Hastanesi Acil Servisi’nde çalıştım. 1999-2000 yıllar arasında Erzurum’da askerlik görevimi tamamladım. 2005 yılı Eylül dönemi TUS sınavında başarılı olarak, 16 Ocak 2006 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım. 2012 yılında nakil ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı’na geçiş yaptım. Halen görevime devam etmekteyim.