

TC.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİK İNMEDE SERUM P-SELEKTİN VE TAFİ  
(TROMBİN İLE AKTİVE EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZİS  
İNHİBİTÖRÜ) DÜZEYLERİNİN İNTERNAL KAROTİS ARTER  
İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI, STENOZ ORANI VE KLİNİK  
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ  
DR.DİLEK YILMAZ DOĞAN

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. EMİNE BELGİN KOÇER

ANKARA  
ARALIK 2012

TC.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT İSKEMİK İNMEDE SERUM P-SELEKTİN VE TAFİ  
(TROMBİN İLE AKTİVE EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZİS  
İNHİBİTÖRÜ) DÜZEYLERİNİN İNTERNAL KAROTİS ARTER  
İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI, STENOZ ORANI VE KLİNİK  
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR.DİLEK YILMAZ DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. EMİNE BELGİN KOÇER**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-11/2000-5581 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA  
ARALIK 2012**

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

PAI-1: Plazminogen aktivatör inhibitörü-1

t-PA: Doku plazminogen aktivatör inhibitörü

TAFİ: Trombin ile aktiflenen fibrinolitik inhibitör

TAFI Ag: Trombin ile aktiflenen fibrinolitik inhibitör antijeni

AT-III: Antitrombin-III

KPB: Karboksipeptidaz B

KPN/U: Karboksipeptidaz N/U

DM: Diyabetes Mellitus

DVT: Derin Ven Trombozu

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HLP: Hiperlipidemi

HRT: Hormon Replasma Tedavisi

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Pro-KPU/B: Prokarboksipeptidaz U/B

t-PA: Doku-Plasminojen Aktivatörü

TF-VIIa: Doku Faktör-Faktör VIIa kompleksi

TFPI: Doku Faktör Yolak İnhibitörü

APC: Aktive Protein C

TM: Trombomodulin

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TOAST: The Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

## **İÇİNDEKİLER**

### **Simgeler ve Kısaltmalar**

### **İçindekiler**

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                 | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                        | <b>2</b>  |
| <b>2.1. Serebrovasküler Hastalıklar</b>                         | <b>2</b>  |
| 2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji                                   | 2         |
| 2.1.2. İskemik İnmede etyolojik sınıflandırma                   | 3         |
| 2.1.3. İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırma                    | 4         |
| 2.1.4. İskemik İnmede Klinik Durum ve Prognozu Değerlendirmede  |           |
| Skalalar                                                        | 5         |
| 2.1.5. İnmede Ateroskleroz Sürecinin Patofizyolojisi            | 6         |
| 2.1.6. Aterosklerozun Değerlendirilmesinde Karotis İntima-media |           |
| Kalınlığı                                                       | 8         |
| 2.1.7. Karotis Sistem Darlıkları                                | 9         |
| <b>2.2. İskemi Sonrası İnflamatuar Mekanizmalar</b>             | <b>10</b> |
| 2.2.1 Hücre Adezyon Molekülleri                                 | 11        |
| <b>2.3. Fibrinolitik Sistem</b>                                 | <b>20</b> |
| 2.3.1. TAFİ'nin Ana Karakteristikleri                           | 21        |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.2. TAFİ Aktivitesi ve Genetik Varyasyon                          | 23 |
| 2.3.3. TAFİ'nin Yeniden Düzenlenmiş Kan Koagülasyon Modelindeki Rolü | 24 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM                                                   | 27 |
| 3.1. Hastalar ve kontrol                                             | 27 |
| 3.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının değerlendirilmesi             | 28 |
| 3.3. Kan serum örneklerinin toplanması                               | 28 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz                                            | 29 |
| 4. BULGULAR                                                          | 30 |
| 5. TARTISMA                                                          | 49 |
| 6. SONUÇ                                                             | 57 |
| 7. KAYNAKLAR                                                         | 58 |
| 8. ÖZET                                                              | 71 |
| 9. SUMMARY                                                           | 73 |
| 10. EKLER                                                            | 75 |

## GİRİŞ

İnme sık görülen ve yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan bir nörolojik hastalıktır. İnmeden korunmada risk faktörleriyle mücadele ilk sırada yer almaktadır. Karotis arter doppler ultrasonografi incelemelerinde intima-media kalınlığının serebrovasküler hastalık ve koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir, karotis intima-media kalınlığı arttıkça iskemik inme riskinin arttığı gösterilmiştir (1-5).

Ateroskleroz ve serebral inmede inflamatuvar süreçlerin rol aldığına dair deliller artmaktadır, iskemik inmede periferik kandaki lökositlerin beyin parankimine göç ettiği bildirilmiştir (6,7). Migrasyon serebral endotel hücreleri ve lökositlerin yüzeyinde bulunan adezyon molekülleri yardımıyla gerçekleşmektedir. Bu adezyon moleküllerinden selektin ailesi içinde yer alan P-selektin trombosit ve endotel yüzeyinde bulunmakta ve lökositlerin endotele gevşek olarak tutunmalarını sağlamaktadır. Akut iskemik inmede serum P-selektin seviyesinin arttığı gösterilmiştir (8). Bir başka akut iskemik inme belirteci olabilecek molekül TAFİ (Trombin ile aktive olabilen fibrinolizis inhibitörü) bir prokarboksipeptidaz olup tromboemboli için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İnme riskini 6 kat arttırdığı gösterilmiştir (9). Bu çalışmada akut iskemik inme için farklı mekanizmalar üzerinden etkili olduğu gösterilmiş olan P-selektin ve TAFİ düzeylerinin ateroskleroz açısından anlamlı kabul edilen karotis intima-media kalınlığı ile ilişkisi incelendi.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR**

#### **2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji**

İnme batı ülkelerinde kardiyak hastalıklar ve kanserlerden sonra ölüm nedenleri arasında üçüncü, erişkin dönemdeki sakatlıkların en sık ikinci nedenidir. Dünya Sağlık örgütünün tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında saptanan bir neden olmaksızın beyin kan akımının bozulması sonucunda fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ve bu bulguların 24 saatten daha uzun sürmesi ile karakterize klinik bir sendromdur (10).

Uzun dönem izlemde, inme geçiren hastaların %15'i kişisel hijyeni için başkasına bağımlıyken, %30'u günlük yaşam aktivitelerinde birinin yardımına ihtiyaç duymakta ve %60 kadarı da sosyal aktivitelerde kısıtlılık yaşamaktadır (11). Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler, her yıl toplumların %0.2'sinin (2000/milyon) inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir. Toplam olarak her yıl 666/milyon kişi inme nedeni ile ölmektedir. Bu ölüm oranı, inmeyi dünyada üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır (12, 13).

Ayrıca yaşayan 1300/milyon kişide inmeye bağlı değişik derecelerde sekel kalmaktadır. Bu oran inmeyi en fazla sakatlık ve bağımlılığa yol açan hastalık kategorisine sokar. Epidemiyolojide coğrafya ve toplumların yaş, cinsiyet ve ırk gibi özellikleri önemlidir. Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Erkeklerde 55-64 yaş arası inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat daha fazla iken

ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır (14). 45 yaşından önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü tüm inmelerin %3-5'ini oluşturmaktadır. Nencini ve arkadaşları 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100.000 olarak bildirmişlerdir (15).

İnme prevalansı, inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000 ve Japonya'da 20/1000 olarak bildirilmiştir (16,17). Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırktan daha yüksektir (18,19).

Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur.

#### **2.1.2. İskemik İnmede etyolojik sınıflandırma**

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma yapılması akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra ikincil koruma açısından da çok önemlidir.

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlardır (19);

1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI).
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI).
3. Posterior sirkülasyon infarktları (POCI).
4. Laküner infarktlar (LACI).

The Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) ile klinik bulgular, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi, anjiyografi ve diğer laboratuvar verileri değerlendirilmiş ve iskemik inmede 5 etyolojik sınıf belirlenmiştir. Buna göre TOAST sınıflaması (20,21);

1. Büyük damar ateroskleroza

2. Küçük damar hastalığı
3. Kardiyoembolik inme
4. Diğer nedenlere bağlı inme
5. Nedeni belirlenemeyen inme

Büyük damar ateroskleroza, küçük damar hastalığı ve kardiyoembolik inme en sık görülen etyolojik alt tiplerdir. Bunların arasında ise kardiyoembolik inme ön plana çıkarken, büyük damar ateroskleroza diğer iki tipe göre daha az görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik inmeye neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması tedavi edici ve koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır.

### **2.1.3. İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması (22-27).**

#### **1. Değiştirilemeyen risk faktörleri**

- Yaş
- Cins
- Irk
- Aile öyküsü

#### **2. Değiştirilebilen risk faktörleri**

##### **a) Kesinleşmiş faktörler**

- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı
- Kalp hastalıkları

- Hiperlipidemi
- Sigara
- Asemptomatik karotis stenoza
- Orak hücreli anemi

#### **b) Kesinleşmemiş faktörler**

- Alkol kullanımı
- Obezite
- Beslenme alışkanlıkları
- Fiziksel inaktivite
- Hiperhomosistinemi
- İlaç kullanımı ve bağımlılığı
- Hormon tedavisi
- Hiperkoagülabilité
- Fibrinojen
- İnflamasyon

#### **2.1.4. İskemik İnmede Klinik Durum ve Prognozu Değerlendirmede Skalalar**

İskemik inme hastalarının nörolojik tablolarını değerlendirmede bazı ölçekler kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları İskandinav İnme Skalası, Kanada nörolojik inme skalası, Avrupa İnme Skalası ve NIHSS (The National Institute of Health Stroke Scale)'dir.

NIHSS inme skalası ‘National institute of Neurological disorders and Stroke’ tarafından tromboliz çalışmalarında kullanılmak amacıyla geliştirilmiş olup nörolojik defisitleri izlemek için uygulanan ölçekler arasında en güvenilir olanıdır. NIH İnme Skalası’nda; bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıt, emirlere yanıtılık, ekstraoküler hareketler, görme alanı, fasiyal paralizi, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremitate ataksisi, duyu, afazi, dizatri ve ihmali derecesi puanlandırılmaktadır (Ek-1) (20).

İnmelerin yol açtığı dizabilite düzeyinin belirlenmesi, uygun rehabilitasyon programının seçimini sağlar ve prognoz hakkında bilgi verir. Hastaların işlevsel durumları, dizabilite dereceleri Rankin Skalası ve Barthel İndeksi ile belirlenir. Rankin skalası altı kategoriyi içerir ve bu kategoriler ortaya çıkan özürllülüğün günlük aktiviteyi ne derece etkilediğini ve ne düzeyde yardım gerektiğini gösterir. Barthel indeksi ise hastaların kendilerine bakım görevlerindeki bağımsızlıklarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Barthel indeksinde; bağırsak, mesane kontrolü, kişisel bakım, tuvalet kullanımı, beslenme, yer değiştirme, mobilite giyinme, banyo yapabilme gibi kriterler göz önüne alınır (Ek-2, Ek-3) (20).

#### **2.1.5. İnmede Ateroskleroz Sürecinin Patofizyolojisi**

Ateroskleroz tüm arteriyel sistemin orta ve geniş çaplı arterlerde intimal kalınlaşma ve lipid depolanması ile karakterize patolojik bir değişikliktir (28). Aterosklerotik plaklar serebral arterlerin dallanma bölgelerinde gelişme eğilimindedir. En sık tutulan bölgeler karotis arter bifurkasyonu, vertebral arterlerin

servikal parçaları ve baziller arter başlangıcı, intrakraniyal olarak da karotis arter sifonu ile ön ve orta serebral arterlerin başlangıç bölümleridir (29).

Damar duvarında içten dışa doğru yapılar sırasıyla endotel, bazal membran, media ve adventisyadır. Aterosklerotik lezyon oluşumundaki hücresel mekanizmalar üç ana grupta toplanabilir (30).;

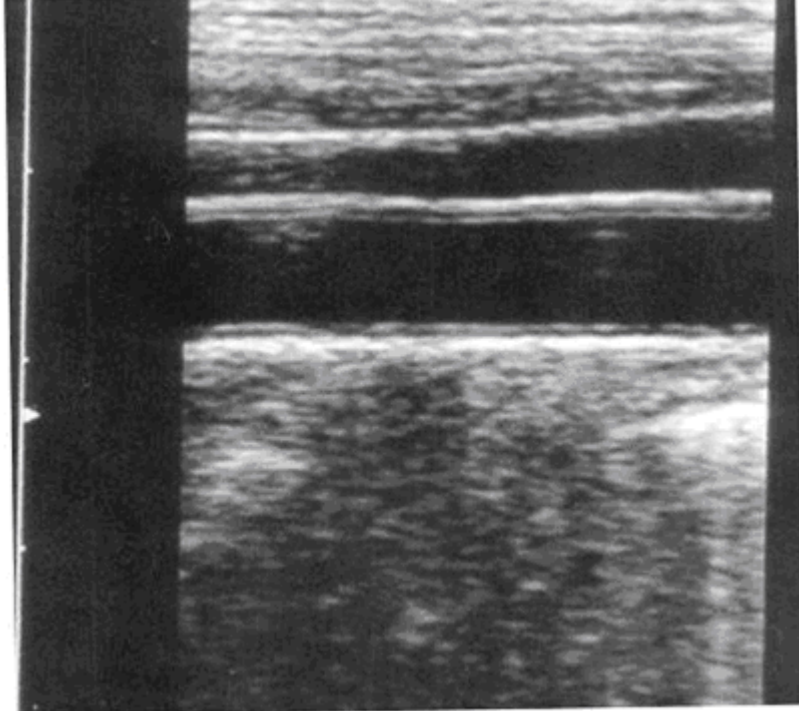
1. Arteriyal intimada lipid ve plazma lipoproteinlerinin birikimi
2. Düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göçü ve intimada düz kas hücre birikimi
3. İntimada trombosit ve fibrin birikimi

Fokal hipoperfüzyon ile başlayan iskemik doku hasarının derecesi iskeminin şiddetine ve süresine bağlıdır. Serebral iskemi ile birçok patolojik süreç tetiklenir. Tekrar kan akımı sağlansa bile bu zararlı süreçler devam edip hücre ölümüne yol açabilir. Bu süreçler hücresel düzeyde protein sentezinde bozulma, hücre içi sodyum ve su girişi sonucu depolarizasyon ve sitotoksik ödem, hücre içi kalsiyumun yükselmesi, mitokondriyal hasar ve enerji yetersizliği, DNA hasarı, katlanması bozulmuş proteinlerle endoplazmik retikulumun aşırı yüklenmesi, oksidatif stres, nekroz ve apoptoz yollarının aktivasyonu; doku düzeyinde ise kan beyin bariyeri bozukluğu, mikrovasküler hasar, vazojenik ödem ile inflamatuvar reaksiyon şeklinde özetlenebilir (31).

### **2.1.6. Aterosklerozun değerlendirilmesinde ana karotis arter intima-media kalınlığı**

Arter duvarı en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. Aterosklerotik lezyonun ortaya çıktığı bölge olan intima, tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur. Media tabakası düz kas hücreleri, elastik ve kollajen liflerini içerirken, adventisya tabakası yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İntima-media kalınlığı endotel hücreleri, konnektif doku, düz kas hücreleri ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir. İntima-media kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (Şekil 1) (32). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterin sık olarak incelenmesinden dolayı intima-media kalınlığı ölçümünde ana karotis arter kullanılmaktadır (33). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda karotis intima-media kalınlığı ölçümünün ateroskleroza belirlemede iyi bir yöntem olduğunu göstermektedir (34). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. İntima-media kalınlığı ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar ancak intima-media kalınlığının en geniş olduğu an yapılır (35).

Sağlıklı bireylerde normal intima-media kalınlığı 0.25-1 milimetre (mm) olarak kabul edilir ve yaşla ilişkili olup yıl başına 0.01-0.02 mm artış göstermektedir (36). Karotis intima-media kalınlığının yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler hastalık ve inme gelişme riskini artırmaktadır (37-40).



**Şekil.1. Ana karotis arter (CCA) intima-media kalınlığının B-mod ultrasonografik görüntüsü**

#### **2.1.7. Karotis Sistem Darlıkları**

Genellikle renkli Doppler ultrasonografi (USG) damar lümeninin daraldığı, kan akımının bozulduğu ve poststenotik türbülant akımların ortaya çıktığı segmentlerin morfolojik değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde internal karotid (İKA) düzeyinde ortaya çıkan darlıkların renkli Doppler sonografi ile derecelendirilmesi için NASCET ve ACAS çalışma grupları tarafından önerilen yöntem kullanılmaktadır (41). Bu yöntemde darlık bölgesindeki rezidüel lümen ile daralmanın hemen distalindeki damar lümeninin ölçümlerinden yararlanılmaktadır. Renkli Doppler ultrasonografi ile daralmanın tespit edildiği bölgelerde incelemeye

spektral Doppler ultrasonografi ile devam edilmelidir. Spektral Doppler ultrasonografi ile vasküler daralmanın derecelendirilmesi amacıyla değişik yazarlarca farklı kan akım hızı değerleri ve oranları kullanılmaktadır. İKA düzeyindeki bir darlıkta spektral Doppler ultrasonografi ile 125 cm/sn üzerinde bir peak sistolik hızın belirlenmesi %50 veya üzeri bir darlığa karşılık gelmektedir. %70 üzerindeki bir daralmada ise peak sistolik hızın 230 cm/sn end diastolik hızın 100 cm/sn civarında bulunduğu ve peak sistolik hız oranının ise 4.0 olarak ölçüldüğü bildirilmektedir (42-44).

## **2.2. İskemi Sonrası İnflamatuar Mekanizmalar**

Serebral iskemi sonrası inflamasyon hasarlı dokunun temizlenmesi, yeniden damarlanma ve yapılanma için gerekli olsa da, yapılan deneysel çalışmaların çoğunda beyin hasarını daha da arttırdığı, mikrovasküler yatakta staza, kan beyin bariyeri zedelenmesine ve dolayısıyla kötü prognoza neden olduğu öne sürülmüştür (45,46).

İskemi sonrası ilk olarak aktive olan hücreler mikroglia ve astrositlerdir. Mikroglialar beynin yerleşik makrofajlarıdır. İskemi ile aktive olduklarında şekilleri değişir, fagositlere dönüşürler ve sitotoksik olurlar. İskemiden 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler ki özellikle nötrofiller damar duvarına yapışarak pro-inflamatuar araçlar sayesinde beyin dokusuna göç ederler ve inflamatuvar araçlar salgılayarak hasara yol açarlar. Lökositlerin beyin parankimine infiltrasyonunda adezyon moleküllerinin rolü büyüktür. Bunlar selektinler, immunoglobulin alt ailesi ve integrinlerdir. Selektinlerden özellikle E-selektin ve P-selektin iskeminin

erken dönemlerinde lökositlerin yavaşlayıp damar duvarına tutunmasında rol oynar.

### **2.2.1. Hücre Adezyon Molekülleri**

Hücre adezyon molekülleri (cell adhesion molecules-CAM), bir hücrenin başka bir hücre veya ekstrasellüler matriksle ilişkisini sağlayan membran bağımlı proteinlerdir. Bu proteinler hücrede transmembranöz olarak yer alırlar. Adezyon sırasında moleküllerin sayısı veya afiniteleri artar. Adezyon molekülleri ya hücre içinde granüller halinde depo edilip gerektiği zaman hızlıca hücre membranında yerini alır veya hücreler tarafından yeni baştan sentezlenirler. Bu moleküller kanser gelişmesinde, lökosit migrasyonunda, embriyonal gelişimde, endotel hasarında ve inflamasyonda da rol oynarlar (47).

Hücre adezyon molekülleri dört grupta toplanmaktadır:

1-İntegrinler

2-İmmunoglobulin süper gen ailesi

3-Kaderinler

4-Selektinler

### **İNTEGRİNLER:**

İlk defa Hynes tarafından bir hücrenin diğer bir hücreye entegre olmasını sağlayan moleküller olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Hemen her hücrede bulunan

integrinlerin a ünitesinin 12 ve b ünitesinin ise 8 alt grubu vardır. Bunlardan önemli olanlarından aşağıda kısaca bahsedilmiştir (48).

### **b1 İntegrinler**

Bunlara çok geç aktivasyon (very late activation=VLA) molekülleri denilmektedir. En sık görülen integrinlerden olup, hücrelerin ekstrasellüler matrikse bağlanmasıyla ilişkilidirler.

### **b2 İntegrinler**

Lökosit adezyonundan sorumlu olup lökositlerin, endotel veya diğer immün hücrelere bağlanmasından sorumludurlar.

### **b3 İntegrinler**

Sitoadezinler olarak da bilinirler. b3 İntegrinler, inflamatuvar alanlarda ve vasküler hasarın olduğu bölgelerde trombosit ve nötrofillerin etkileşimi ile ilişkilidirler.

### **İmmunoglobulin (Ig) Süpergen Ailesi**

Ig süpergen ailesinin üyeleri; morfogenez, inflamasyon, hemostaz ve immünite sırasında birçok hücre tanıma olaylarını yönetir. Ig üyelerinin ligandlarına bağlanması proteindeki bir veya birden çok Ig alanı ile gerçekleşir. Ig üyeleri parazitik veya viral proteinler için bir reseptör olarak da hizmet eder. Örneğin, bu ailenin bir üyesi olan CD54 (ICAM-1) malarya etkeni olan

*Plasmodium falciparum* ve soğuk algınlığının önemli nedeni olan rinovirüsler için reseptör görevi üstlenmiştir. Bu aile üyelerinin ortak özellikleri Ig yapısında bulunan ve 90-100 aminoasitten oluşan, disülfid bağıyla stabilize olmuş domain yapısına sahip olmalarıdır. Oldukça kalabalık olan bu ailenin iyi tanınan üyelerinden Ig'lerin hafif ve ağır zincirleri, T hücresi antijen reseptörü (TCR), CD4 (cluster of differentiation 4), CD8 (cluster of differentiation 8), MHC (Major histocompatibility complex) sınıf I ve II molekülleri immün sistemin antijeni tanımasında rol oynar. Normal immün ve inflamatuvar reaksiyonların oluşumunda özellikle hücre hücre etkileşimlerinde rol alan diğer önemli üyeler; hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-3 (LFA-3) ve CD2 (LFA-2)'dir (49).

ICAM-1; endotel hücreleri, lenfositler, monositler gibi bir çok hücrede normalde az miktarda bulunurken İnterlökin-1 (IL-1), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) ve İnterferon-gama (IFN-gama) gibi sitokinlerin etkisi ile artırılır. Bu artış akut ve kronik inflamasyon alanlarında oluşur. ICAM-1, integrin ailesinden tüm lökositlerde bulunan LFA-1 ve esas olarak nötrofillerde, monositlerde ve eozinofillerde bulunan makrofaj antijen-1 (Mac1) ile birleşir. Aynı zamanda rinovirüsler için de reseptör işlevi görür. ICAM-1'in ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile solubl formu (sICAM-1) oluşur. Bunun plazma düzeyleri, hastalıklarda inflamasyonun önemi ile paralellik gösterir. ICAM-1'in serum düzeyleri birçok enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkta artmıştır. ICAM-2 ve ICAM-3 molekülleri de LFA-1 için ligand görevi görür. ICAM-2; endotel

hücrelerinde, monositlerde, lenfositlerde bulunur, ancak sitokinlerle artırılmaz.

ICAM-3; endotel hücrelerinde bulunmaz, yalnızca lökositlerde bulunur.

VCAM-1; aktif endotel hücrelerinde, doku makrofajlarında, dendritik hücrelerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunur. T lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonu ile görevlidir. Ligandı, beta integrin ailesinden VLA-4 dür. VCAM-1 normal endotel hücrelerinde yoktur. IL-1, TNF-alfa veya endotoksin ile stimülasyonu izleyerek 2 saatte eksprese olur, 24 saatte maksimuma erişir ve 48 saat devam eder. IL-4 ve IFN-gama da VCAM-1 ekspresyonuna neden olur. Endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonu vücutta kronik inflamasyon alanlarında belirgindir (50).

Kandaki hücreler ve damar kaynaklı diğer hücrelerde PECAM-1'in fonksiyonu daha az bilinmektedir. PECAM-1'e karşı monoklonal antikorlar nötrofil ve monosit kemotaksisini inhibe etmektedir. PECAM-1 T lenfositlerin immün yanıt oluştururken fonksiyonunu etkilemektedir. PECAM-1'e karşı oluşan monoklonal antikorlar ile T lenfosit aktivasyonu inhibe edilmektedir. PECAM-1'in adı trombositler ile ilgili olmasına rağmen trombosit fonksiyonu üzerine çok önemli bir etkisi yoktur.

### **KADERİNLER:**

Bunlar glikoprotein yapısında, kalsiyum bağımlı, transmembranöz hücre adezyon molekülleridir. Embriyogenez ve morfogenezde rol oynarlar. Kaderinler, E-kaderin, P-kaderin ve N-kaderin olmak üzere üç alt gruba ayrılır. E-kaderin epitel hücreleri üzerinde bulunur, bunların kaybolması normal hücre-hücre

bütünlüğünün bozulmasına sebep olur. P-kaderin plasenta ve epitelde, N-kaderin ise nöronlarda ve lenste bulunur. Nöronların gelişiminde rol oynarlar (51).

Hücre adezyon molekülleri inflamasyon, lenfosit göçü, immün yanıt, allerjik inflamasyon, astım, tromboz, anjiyogenez ve yara iyileşmesi, iskemi, reperfüzyon hasarı ve şok, ateroskleroz, kollajen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, tümör büyümesi ve metastaz, transplantasyon, organ reddi ve graft versus host hastalığı, diyabetes mellitus gibi birçok olayda rol oynarlar (52). Nötrofillerin inflamasyon bölgesine toplanmaları için gerekli olan nötrofil-endotel adezyonunun erken safhasına rolling (yuvarlanma) dönemi denir. İnflamasyonun başlangıcında endotoksinler aktif makrofajların salgıladıkları TNF-alfa , C3a, C5a, histamin ve trombin endoteli aktive eder (53). Aktive olmuş endotelde E- ve P-selektin, nötrofil yüzeylerinde ise L-Selektin ve sialyl Lewis X ortaya çıkar. L-Selektin ve sialyl Lewis X, E- ve P-selektine bağlanırlar. Bu bağlanma ile endotel daha da aktif hale gelir. Buradan da IL-8 ve PAF salınıp gevşek nötrofilleri etkiler ve nötrofil yüzeyinde LFA-1 artar. Endotelde de ICAM-1 ortaya çıkar. Bunlar birbirlerine sıkı bir şekilde bağlanırken nötrofil dokuya girer.

Dokuda b1 integrinlerle karşılaşırlar. Mononükleer hücrelerden VLA-4 açığa çıkarken endotelde ise VCAM-1 açığa çıkar. Böylece inflamasyon başlar. Lenfositlerin kan, doku ve lenfatik kanallardaki göçüne 'lenfosit homing' denir. Timustan yeni ayrılan henüz farklılaşmamış lenfositler lenf nodlarına göç ederlerken, bellek T hücreleri de nonlenfoid dokulara giderler (51). İnflamasyonun varlığında hücre göçü artar ve seçicilik azalır. Bunun sonucunda lenfosit homingi sağlayan bazı moleküller endotelden salgılanır ve inflamasyon bölgelerine lenfosit

göçü olur. Trombositler, normal damar duvarıyla etkileşim göstermezler. Ancak bir hasar olunca spesifik adezyon molekülleri aracılığıyla subendotelyal yan elemanlara bağlanırlar. P-selektin, b1 ve b2 integrinler, CD31 ve bir trombospondin reseptörü olan CD36 salgılayan trombositler fibronektin, fibrinojen, von Willebrand faktör (VWF) ve trombospondine bağlanırlar. Hemostatik tıkaçın oluşması için önce musin yapısında bir trombosit adezyon molekülü olan glikoprotein 1b/9'un endotelyal 22 VWF ile bağlanması gerekir. Bunun sonucunda glikoprotein 2b/3a aktive olur ve trombosit agresyonu bağlar. Aterosklerozla ilişkili olan LDL, lökosit ve endotel üzerine etki yaparak adezyon moleküllerinin fonksiyonlarını artırır. Lökositlerdeki CD11b, CD18 ve endotelyal E-selektin, endoteldeki mononükleer fagositleri etkileyerek ve düz kas hücrelerindeki ICAM-1 salınımını arttırarak ateroskleroz gelişiminde rol oynarlar. Yapılan çalışmalarda, HDL düşüşü ile trigliseritlerin ve serum VCAM-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (54,55). De Caterina ve arkadaşları da VCAM-1 artışının aterosklerozla korelasyon gösterdiğini, bunun endotel aktivasyonunun in vivo belirleyicisi olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (56).

### **SELEKTİNLER:**

E-selektin, P-selektin ve L-selektin olmak üzere üç tipi mevcuttur. E-selektin endotel, P-selektin trombosit ve L-selektin de lökositler üzerinde bulunur. Selektinler; lektin bölgesi, epitelyal büyüme faktöre benzer bir bölge ve kompleman regülatuar protein benzeri modüllerden oluşmuşlardır. E-selektin;

endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve lökositlerin gevşek olarak endotele tutunmasını sağlar.

P-selektin; trombosit ve endotel hücrelerinde bulunur. E-selektinle birlikte lökositlerin endotel üzerine gevşek olarak tutunmalarını sağlar (6-8,55).

L-selektin; lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil ve natural killer hücreleri üzerinde bulunur. Nötrofillerin inflamasyon bölgesine toplanması için gerekli rolling (yuvarlanma) safhasından sorumludur. L-selektinin diğer selektinlerden farkı, hücre aktive olduktan sonra diğerlerinden daha hızlı bir şekilde hücre membranında yer almasıdır (57).

**a) L-Selektin (CD62L):** Bu ailenin ilk tanımlanmış üyesidir. Lökositlerde yapısal olarak bulunur ve endotel hücresindeki ligandı ile etkileşir. Aktivasyonu izleyerek hücre yüzeyinden proteolitik mekanizma ile ayrılır. Bu ayrılmış selektin, karbonhidrata bağlanma yeteneğini devam ettirir. Daha sonra selektinin sentezi ve hücre yüzeyinde ekspresyonu artar. L-selektin kemik iliğinden protimosit, olgunlaşmamış timosit, doğal T ve B hücreleri, bellek hücrelerinin bir alt grubu (CD45RO+), monosit ve granülositler üzerinde yapısal olarak eksprese edilir (57).

L-selektin, çeşitli ligandlara bağlanır. Bunlardan 3'ü iyi tanımlanmıştır:

- 1- Glikozile hücre adezyon molekülü-1 (GlyCAM-1)
- 2- Mukozal adressin hücre adezyon molekülü-1 (MAdCAM-1)
- 3- CD34

L-Selektin (CD62L), GlyCAM-1 ve CD34 ligandları ile bağlanarak lenfositlerin periferik lenf bezlerine, MAdCAM-1 ile bağlanarak mukozal lenfoid

dokulara göç edişini sağlar. Tüm bu ligandların L-selektine bağlanması, müsin domainleri yoluyla gerçekleşir. Lenfositlerin normal dolaşımı örneğindeki rolüne ek olarak L-selektin; non lenfoid dokulardaki inflamasyon alanlarına fagosit ekstrasvazasyonunda önemli rol oynar. L-selektin aracılı endotele fagosit adezyonu, inflamatuvar moleküller ve muhtemelen nötrofil yalancı ayak (pseudopot) tepesinde bu selektinin selektif ekspresyonu sonucu gerçekleşen geçici aktivasyonu artırır (58).

**b) E-Selektin (CD62E):** Aktive olmamış endotel hücreleri üzerinde bulunmaz. Fakat lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel ürünler ve IL-1, TNF-alfa gibi sitokinlerle 1-4 saat içinde transkripsiyonel olarak oluşturulur. ICAM-1 ve VCAM-1'in aksine ekspresyonu 24 saat içinde bazal değerlerine iner. İn vivo olarak akut inflamasyon alanlarında geçici olarak ekspresyonu saptanmıştır. Ancak kronik inflamasyon alanlarında da E-Selektin ekspresyonu bulunur. Lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasında aracılık eder (59). Bu sitokinlerin bazıları alerjik bireylerde antijenik bir uyarıyı izleyerek, mast hücrelerince salınır ve E-Selektin ekspresyonu ve inflamatuvar hücrelerin in vivo toplanmasına yol açar (geç faz yanıtı). Bu yanıt kinetiği in vitro endotel hücreleri üzerinde E-Selektin ekspresyonu oluşumuna yakından benzer. E-selektin, nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit, miyeloid hücre dizini HL60 ve U937ve kolonik kanser hücre dizinine, nöraminidaza duyarlı bir şekilde bağlanır (60,61).

**c) P-Selektin (CD62P):** Sentezden sonra endotel hücrelerinin Weibel-Pallade cisimciklerinde ve trombositlerin alfa granüllerinde depolanır. P-selektin histamin, bradikinin, LTC<sub>4</sub>, trombin, substans-P, kompleman ve membran atak kompleksi (MAC) gibi inflamatuvar mediyatörlerce hücre uyarılmasından sonra dakikalar içinde yüzeye taşınır. İn vitro olarak endotelial P-selektin, 30 dakika sonra kaybolacak şekilde hücre içine girer. Serbest oksijen radikalleri uzun süreli ekspresyona neden olur. P-selektin; lökositler, trombositler veya endotel hücreleri arasındaki adezyonu sağlar. Nötrofiller, monositler, bellek T hücrelerinin bir alt grubu ve akciğer, meme ve kolon kaynaklı çeşitli karsinomlar, P-selektin bağlayan ligandları eksprese eder. Bu bağlanma olayı, lökosit yuvarlanması ve bunların inflamasyonlu alan içine ekstrasvazasyonu, trombosit trombüslerinin bulunduğu yere fagositik hücrelerin toplanması, fagositoz yoluyla aktive trombositlerin klirensi, bellek T hücrelerinin gelmesi, tümör ve metastazı için önemlidir (56).

P-selektin, nötrofillerce süperoksit üretimini de inhibe eder. Bu görev nötrofillerle sık sık karşılaşan endoteli korumaya yöneliktir. P-selektin, iskemi perfüzyon incinmesi, komplemanın oluşturduğu akciğer incinmesi, romatoid artritte sinoviyal mikrovaskülarite, monosit adezyonu ve trombotik alanlarda lökositlerin birikmesi gibi bir takım trombotik ve inflamatuvar olaylarda da görev alır (59-61).

### 2.3. Fibrinolitik Sistem

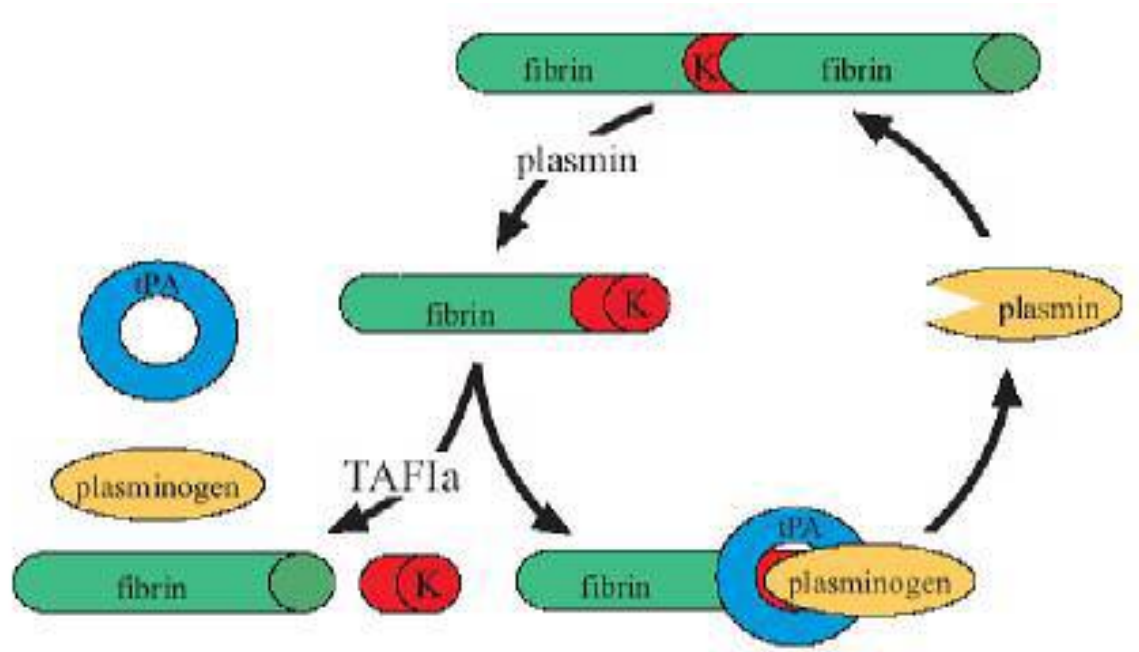
Akut hasara yanıtta kan kaybını önlemek için pıhtı oluşması ve çözülmesi arasındaki denge kan akışını idame ettirmek için gereklidir. Bir pıhtının yapısal bütünlüğü pıhtı içinde çözünmeyen bir ağ oluşturan ve en fazla olan protein olan fibrin tarafından sağlanır (62).

Fibrin, koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu oluşur. Trombinin katalize ettiği fibrinojenin ayrılmasıyla ve fibrinopeptid A ve B'nin salınmasıyla oluşturulan fibrin monomerleri spontan olarak bir fibrin pıhtısını oluşturmak için polimerize olur. Oluşan fibrin ise fibrinolitik mekanizmaların aktivasyonu ile yıkılır. Plazmine dönüşen plazminojen fibrin pıhtısını sindirir ve çözünebilen fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür (63).

Koagülasyon ve fibrinolitik kaskad, çok hızlı gelişen durumlarda, güçlü ve hızlı aktiviteler oluşturma potansiyeline sahiptirler. Bu kaskadlar düzgün çalışmadıklarında kanama ya da tromboza eğilimli patofizyolojik durumlar ortaya çıkar. Kaskadın fonksiyonun düzenlenmesi endotel, trombositler, koagülasyon ve fibrinolitik plazma proteinleri aracılığıyla yapılmaktadır. Anahtar faktör ise endotel hücrelerinde bulunan membran proteini olan trombomodülin (64).

Koagülasyon aktive protein C ile faktör Va'nın inaktivasyonu aracılığıyla da kısmen düzenlenir. Aktive protein C, kofaktör trombomodülinin varlığında, trombin aracılığıyla protein C'nin kısmen proteolizisi ile oluşturulur. Trombin-trombomodülin kompleksi böylelikle düzenli bir şekilde azalan koagülasyona katılır. Plazmada oluşan sistemik pıhtılaşmada, fibrinolizis sırasında oluşan trombin fibrinolizisi inhibe eder ve bu etkinin büyüklüğü trombinin konsantrasyonu ile direkt olarak ilişkilidir (65-66).

TAFİ; prokarboksidaz U, prokarboksidaz B, prokarboksidaz R olarak da isimlendirilmiş olup koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki patofizyolojik ilişkide TAFİ ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır (67,68). (Şekil 2)

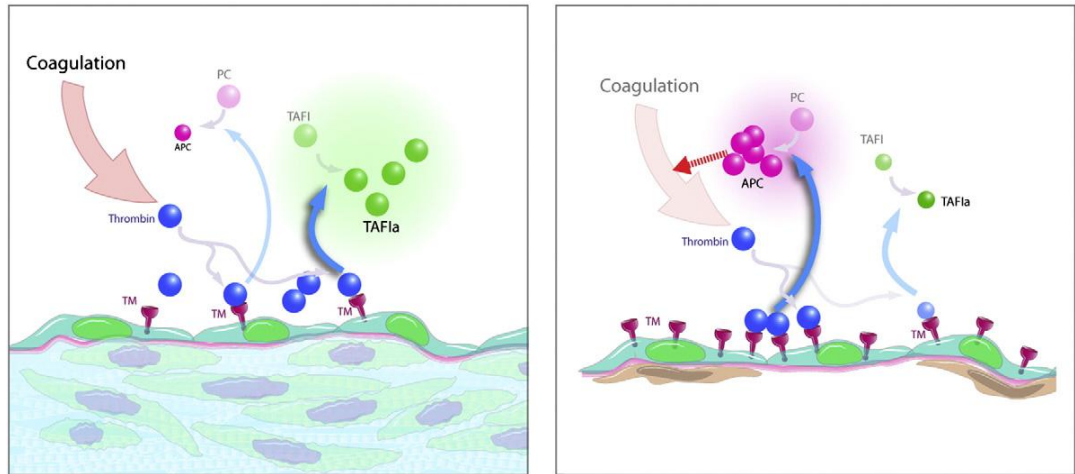


Şekil 2. Plazmin formasyonunun TAFİa tarafından “down” regülasyonu (68)

### 2.3.1. TAFİ’ nin Ana Karakteristikleri

TAFİ temel bir karboksipeptidaz öncüsü olup 423 aminoasitli tek zincirli plazma proteinidir. Karaciğerde, trombositlerde ve az miktarda diğer dokularda yapılır. TAFİ plazmada 4-15 mg/ml konsantrasyonda bulunur (69). TAFİ, trombin veya plazmin ile aktive edildiğinde fibrinolizisi azaltır (70).

TAFİ (EC.3.4.17.20) aktivasyonu üzerinde karboksipeptidaz B aktivitesine sahip olan 60 kDa plazma glikoproteini olup, serumda izlenen koagülasyonda oluşan yeni ve temel karboksipeptidaz şeklinde tanımlanmaktadır (71). Trombin-trombomodülün kompleksi TAFİ'nin fizyolojik aktivatörü olarak gösterilmiştir (72). TAFİ, plazmin etkisi ile C terminal ucundaki argininden ve lizinden sonraki bölümün kopması sonucu aktive olarak (TAFİa) karboksipeptidaz B benzeri etki gösterir. Çinko bağımlı olan enzim için çinko metali enzimin her molekülünde bulunur (73). Trombin, trombomodüle bağlandığında, substrat spesifitesi değişir ve fibrinojene ilgisi azalırken protein C'ye ilgisi artar. Böylece protein C doğal bir antikoagülan olan aktive protein C'ye dönüştürülür. Bu enzim, koagülasyon kaskadında, faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder, trombin formasyonunun azaltır. İlave olarak trombin, özellikle trombomodüle bağlandığı zaman TAFİ zimojeninin aktivasyonunu katalize ederek, fibrinoliz inhibitörü olan TAFİa'ya dönüştürür (74). TAFİa, plazminojen aktivasyonunda fibrinin kofaktör etkisini azaltarak fibrinolizisi suprese eder (Şekil 3) (75).



### **Şekil 3 . TAFİa'nın plazminojen aktivasyonunda rolü**

Trombin, trombomodülin ve TAFİ tarafından meydana getirilen bu yol, koagülasyon ve fibrinolitik kaskad arasında öyle bir denge oluşturur ki; bir öncekinin aktivasyonu bir sonrakinin aktivasyonunun baskılar (75).

#### **2.3.2. TAFİ Aktivitesi ve Genetik Varyasyon**

Deneyssel insan plazmalarında yapılan çalışmalarda, TAFİ varlığında pıhtı erime zamanının, TAFİ yokluğundaki pıhtı erime zamanıyla kıyaslandığında üç kat arttırılabileceği bulunmuştur (76). TAFİa, çok güçlü antifibrinolitik enzim olmasına rağmen insan plazmasında herhangi bir inhibitörü tanımlanmamıştır. TAFİa yüksek oranda anstabil olup yarılanma ömrünün değişik çalışmalarda, 37 derecede 8-15 dk olabileceği bildirilmiştir (77,78). TAFİ aktivitesi sıcaklığa yüksek derecede duyarlıdır. TAFİ konsantrasyonları 75-250 nM arasında sınırlarda bildirilmesine rağmen, maksimal antifibrinolitik etkiye yaklaşık 20 nM seviyesinde ulaşılmıştır (79).

Schneider ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada TAFİ'de 302, 320 ve 330 pozisyonlarında glisin yerine arjinin koyarak TAFİ varyantlarını oluşturdular. Bu varyantların ilkel tipten daha az ısıya duyarlı oldukları görüldü ve aktif enzim stabilitesi için bu bölgenin önemi vurgulandı. 20 nM' ün üzerindeki TAFİa konsantrasyonlarında saptanan antifibrinolitik etkinin enzim konsantrasyonundan ziyade yarı ömre bağlı olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada TAFİ geninde doğal olarak görülen varyantların 325.amino asitteki değişiklikten kaynaklandığı (Thr 325

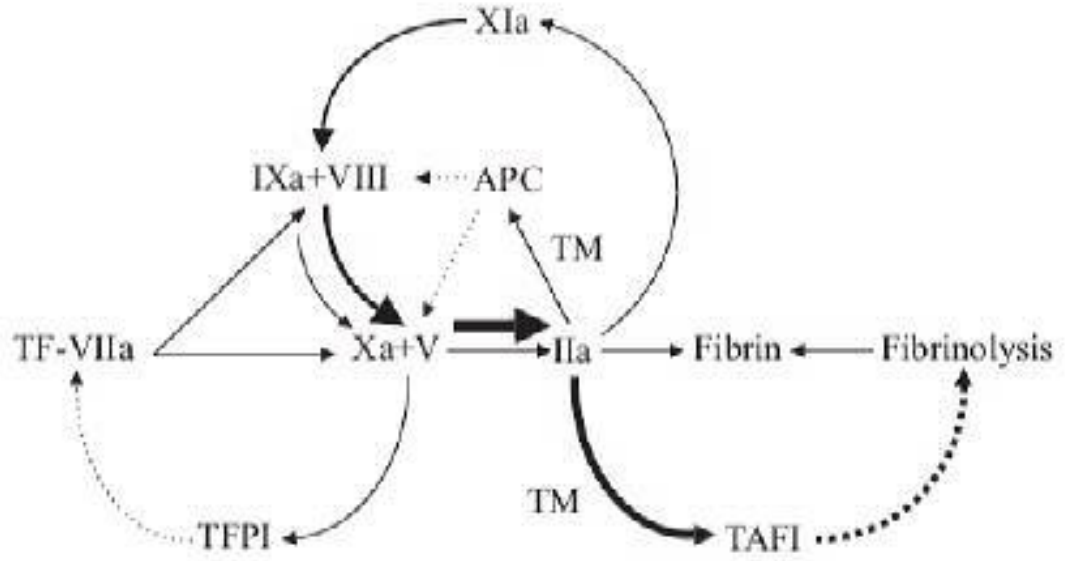
veya İle 325) ve bu bölgenin TAFİ'nin termal stabilitesinin sağlayan bölgesi olduğu gösterilmiştir (78).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda İle-325 allelinin prevalansı saptanmıştır ve İle / Thr-325'in insan TAFİ geninde görülen en yaygın polimorfizm olduğu belirtilmiştir. Trombomodülin varlığında, TAFİ varyantlarıyla yapılan pıhtı erime ölçümlerinde, İle-325 varyantlarının, Thr-325 varyantlarından % 60 oranında daha büyük antifibrinolitik etki gösterdiği saptanmıştır. Benzer olarak trombomodülin yokluğunda İle-325 varyantları, Thr-325' den %30-50 daha fazla etki gösterir. Bu bulgular sonucunda, İle-325 varyantı için homozigot olan bireylerdeki TAFİ'nin, Thr-325 varyantı için homozigot olanlarınkinden daha uzun yarı ömürlü olduğu ve daha güçlü TAFİa enzimine sahip olabilecekleri görüldü. Bu çalışma sonucunda, insan TAFİ antijeni 325.pozisyonda ya Thr ya da İle parçasına sahiptir ve bu varyasyon aktif enzim davranışlarını önemli ölçüde değiştirebilir. İle varyantı TAFİ'ya antifibrinolitik potansiyelde artan bir stabilite verir (79).

### **2.3.3. TAFİ'nin Yeniden Düzenlenmiş Kan Koagülasyon Modelindeki Rolü**

Son yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak elde edilen sonuçlara göre yeni bir koagülasyon modeli geliştirilmiştir. Bu model ekstrinsik ve intrinsik yollar arasında ayrılık bulunmayan bir modeldir (Şekil 4) (80). Morawitz, 1905 yılında koagülasyon sistemini gözden geçirerek kalsiyum ve tromboplastin varlığında protrombinin trombine, trombinin de plazmadaki fibrinojeni fibrine dönüştürdüğünü ve kullanılmayan trombinin antitrombin tarafından metatrombin oluşturmak üzere nötralize edildiğini yayınlamıştır. Bu "Klasik Teori" 40 yıl

boyunca kabul gördü (81). Daha sonra FVIIa-TF aracılığıyla olan koagülasyonun önemi anlaşılmış ve 'tissue factor pathway inhibitor (TFPI)'nin keşfi ile koagülasyon sistemindeki mekanizmalar aydınlanmaya başlamıştır. Son yıllarda koagülasyonun "hücreye-dayalı" modeli hemostatik süreci anlama yolunda önemli bir adım olmuştur. Bu model intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon yollarının birbirinden bağımsız olmayıp, farklı hücre yüzeylerinde birbirine paralel olarak meydana geldiğini göstermektedir (81).



**Şekil 4: Yeni koagülasyon modeli (80)**

- TF-VIIa: Doku Faktör-Faktör VIIa kompleksi
- TFPI: Doku Faktör Yolak İnhibitörü
- Xa+V: Faktör Xa ve V ( protrombinaz kompleksi)
- IXa+VIII: Tenaz kompleksi

- IIa: Trombin
- APC: Aktive Protein C
- TM: Trombomodulin
- TAFİ: Trombinle aktiflenen fibrinolitik inhibitör
- Kesik çizgiler-inhibisyonu,
- Düz çizgiler- Aktivasyonu gösterir.

TAFİ, Trombomodülin-Trombin kompleksi tarafından çok etkin bir biçimde aktive edildiği için, trombin yapımı ve endoteldeki trombomodülin konsantrasyonu TAFİ aktivasyonunun en önemli regülatörleridir. Trombomodulin-Trombin kompleksi doza bağlı olarak hem TAFİ, hem de Protein C'yi beraber aktive edebilir. Bununla birlikte düşük konsantrasyonda trombomodulin TAFİ aktivasyonunu artırırken; yüksek konsantrasyonda trombomodülin Protein C aktivasyonunu artırır, böylece trombin oluşumunu azaltarak sonuçta TAFİ aktivasyonunu da azaltmış olur (82).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu**

Bu çalışmaya Haziran 2011-Aralık 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis ve Nöroloji polikliniğe başvuran 40 akut iskemik inme tanılı hasta alındı. Benzer yaş ve demografik özelliklerde 22 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Semptomların başlamasını takip eden ilk 48 saatte başvuran akut iskemik inme hastalarının tanıları öykü, nörolojik muayene ve nöroradyolojik görüntüleme ile konularak, hastalar Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsünün Serebrovasküler Hastalıklar Sınıflaması III (Classification of Cerebrovascular Disease III of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke)’ e göre aterotrombotik, embolik ve laküner olmak üzere subtiplere ayrıldı. Bir yıldan kısa süre önce akut trombotik hastalık geçirme öyküsü, akut inflamatuvar hastalıklar, konnektif doku hastalıkları, akut veya kronik böbrek karaciğer yetmezliği, malignite, steroid kullanımı hemorajik enfarktı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma süresince exitus olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara, alkol ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri kaydedildi.

Hastalar ateroskleroz risk faktörleri açısından sorgulandı. Bütün hastalara nörolojik muayene, kranial BT ve/veya MRG, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve yüksek rezolüsyonlu B-mod karotis ve vertebral arter doppler ultrasonografi (DUSG) tetkikleri yapıldı. Bütün olgularda klinik bilgiler; yaş, cinsiyet, HT (sistolik kan basıncı >150 mmHg ve diyastolik kan basıncı >90 mmHg), DM (açlık kan glukozu >110 mg/dl) hiperlipidemi (total kolesterol >200 mg/dl ve/veya

trigliserid >150 mg/dl) kardiyak hastalık, sigara kullanımı, geçirilmiş inme ve ailede inme öyküsünü içeriyordu. Hastalarda, serum total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri standart enzimatik prosedürlerle ölçüldü. Bunların normal değerleri, total kolesterol için 110-200 mg/dl, LDL için <160 mg/dl, HDL için 45-60 mg/dl, trigliserid için <150 mg/dl idi.

### **3.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının değerlendirilmesi**

Noninvazif bir yöntem olan Doppler USG ile ekstrakraniyal damarlar değerlendirildi. Her bir olgunun ana karotis intima-media kalınlığı ölçümü ultrasonografik olarak yapıldı. Karotis İMK ölçümü supin ve hastanın yüzü karşı tarafa bakar pozisyondayken sagittal planda ana karotid arter bulbusunun yaklaşık 2 cm proksimalinden yapıldı. Her iki ana karotis arterde intima-media kalınlığı ölçüldü ve her iki internal karotid arterde stenoz olup olmadığına bakıldı, stenoz varlığında oranı belirlendi. Hasta ve kontrol grubunda ana karotis arter intima-media kalınlığı <1mm ve  $\geq 1$  mm, İKA stenoz oranı ise <%50 ve  $\geq$ %50 olmak üzere gruplara ayrıldı. İMK'nın  $\geq 1$ mm ile stenoz oranlarının  $\geq$ %50 olması patolojik olarak kabul edildi.

### **3.3. Kan serum örneklerinin toplanması**

Hastalardan inmeyi takiben ilk 48 saat içinde başvuru anı, 7. gün, 14. gün ve 1 ayda kan serum örnekleri antekubital venden 10 ml kan örneği alındı. Örnekler 20 dk. pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 3000 rpm'de, 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her hasta için iki ayrı eppendorf tüpe

koulduktan sonra çalışma gününe kadar -80°C’de muhafaza edildi. Lipemik ve hemolizli örnekler kullanılmadı. Daha sonra ‘human sP-selectin (Ray-biotech P-selectin)’ kiti ve ‘TAFI (Zymutest TAFI Ag, PK-1)’ kitleri ile, kit protokolleri uygulanarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuar’ında mikro ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile kantitatif olarak çalışıldı. Eş zamanlı, tüm biyokimyasal ve hematolojik tetkikler için alınan kan örnekleri ise GÜTF biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuarlarında değerlendirildi.

Hastalarda başvuru anında NIHSS, RANKIN ve BARTHELL skorlamaları hesaplandı.

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş bakımından farklılık olup olmadığı bağımsız gruplarda t testi ile incelendi.

Hasta ve kontrol grubu arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise ki kare testi ile incelendi. NIHSS skorunun zaman içinde değişip değişmediğine Wilcoxon testi ile bakıldı. Serum P-selektin ve TAFI düzeylerinin zaman içinde değişip değişmediği ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile araştırıldı. İkili karşılaştırmalar Bonferroni testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 45-80 yaş aralığında; yaş ortalaması  $64.1 \pm 10.1$  olan; 15'i kadın (%37.5), 25'i erkek (%62.5) olmak üzere akut iskemik inme geçiren toplam 40 hasta alındı. Kontrol grubunu ise genel yaş ortalaması  $60.5 \pm 6.2$  olan 13'ü kadın (%59.1), 9'u erkek (%40.9) toplam 22 olgu oluşturdu.

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi ( $p>0.05$ ). Hastalar risk faktörleri açısından incelendiğinde; 27 (% 69.2) hastada HT, 13 (% 33.3) hastada DM, 14 (%35.9) hastada hiperlipidemi, 18 (%46.2) hastada sigara kullanımı mevcuttu. İntima-media kalınlığı  $\geq 1$  olan hasta sayısı 16 (%40), stenoz oranı  $\geq 50$  olan hasta sayısı ise 11 (%27) olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve risk faktörleri açısından farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Hasta ve kontrollerin demografik özellikleri**

|                                       | <b>Hasta (n=40)</b>    | <b>Kontrol (n=22)</b> | <b>P</b> |
|---------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| Yaş (Ort. $\pm$ SS)                   | 64.1 $\pm$ 10.1        | 60.5 $\pm$ 6.2        | 0.068    |
| Cinsiyet (E/K)                        | 25/15<br>(%62.5/%37.5) | 9/13<br>(%40.9/%59.1) | 0.171    |
| HT olan kişi sayısı                   | 27 (%69.2)             | 10 (%45.5)            | 0.121    |
| DM olan kişi sayısı                   | 13 (%33.3)             | 2 (%9.1)              | 0.072    |
| Sigara kullanan                       | 18 (%46.2)             | 5 (%22.7)             | 0.124    |
| HPL olan kişi sayısı                  | 14 (%35.9)             | 14 (%63.6)            | 0.069    |
| İMK $\geq 1$ olan kişi sayısı         | 16 (%40)               | 6 (%27.3)             | 0.469    |
| İKA stenoz $\geq 50$ olan kişi sayısı | 11 (%27.5)             | 3 (%13.6)             | 0.342    |

**Başvuru anındaki serum P-selektin ve TAFİ düzeylerinin risk faktörleriyle ilişkisi;** Hasta ve kontrol grubunda başvuru anındaki serum P-selektin ve TAFİ düzeyleri ile risk faktörlerinin ilişkisi incelendiğinde; yaş, cinsiyet, HT, DM, hiperlipidemi ve sigara kullanımı ile başvuru anındaki P-selektin ve TAFİ düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 2. Başvuru anındaki serum P-selektin ve TAFİ düzeylerinin risk faktörleri ile ilişkisi**

|                  |            | <b>P-selektin</b>               |          | <b>TAFİ</b>                     |          |
|------------------|------------|---------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
|                  |            | <b>Korelasyon katsayısı (r)</b> | <b>p</b> | <b>Korelasyon katsayısı (r)</b> | <b>P</b> |
| Yaş              |            | -0,026                          | 0,839    | 0,186                           | 0,148    |
|                  |            | <b>Ortalama±SS</b>              | <b>p</b> | <b>Ortalama±SS</b>              | <b>P</b> |
| Cinsiyet         | E (n=34)   | 26,6±7,9                        | 0,603    | 124,9±22,7                      | 0,284    |
|                  | K (n=28)   | 27,6±5,6                        |          | 119,1±19,1                      |          |
| DM               | Yok (n=46) | 26,8±7,1                        | 0,998    | 120,7±20,5                      | 0,492    |
|                  | Var (n=16) | 26,8±5,2                        |          | 125,1±22,9                      |          |
| HT               | Yok (n=24) | 26,6±5,6                        | 0,883    | 120,7±21,8                      | 0,753    |
|                  | Var (n=37) | 26,9±7,4                        |          | 122,5±20,7                      |          |
| Sigara kullanımı | Yok (n=38) | 26,6±6,9                        | 0,722    | 120,2±21,8                      | 0,443    |
|                  | Var (n=23) | 27,2±6,4                        |          | 124,5±19,6                      |          |
| Hiperlipidemi    | Yok (n=33) | 26,3±7,3                        | 0,568    | 124,3±18,3                      | 0,313    |
|                  | Var (n=28) | 27,3±5,9                        |          | 118,8±23,7                      |          |

**Hasta ve Kontrol grubunda serum P-selektin düzeylerinin ana karotis arter İMK ve İKA stenoz oranları ile ilişkisi;**

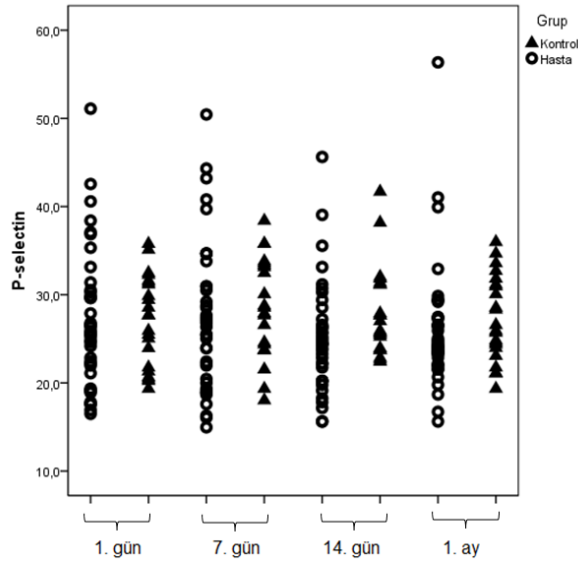
I. Hasta ve kontrol grubunda başvuru anı (ilk 48 saat), 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde P-selektin düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ve her grup içinde tüm zaman dilimlerinde bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3. Hasta ve Kontrol grubunda serum P-selektin düzeyleri**

|                   | <b>Hasta (n=40)</b> | <b>Kontrol (n=22)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Başvuru anı       | 27.0±7.8            | 27.1±5.1              | 0.940                  |
| 7.gün             | 27.2±8.3            | 28.4±5.6              | 0.553                  |
| 14.gün            | 25.1±6.1            | 28.0±5.0              | 0.066                  |
| 1.ay              | 25.9±7.0            | 27.3±4.8              | 0.406                  |
| <b>Grup içi p</b> | 0.150               | 0.815                 |                        |

Grafik1’de hasta ve kontrol grubunda tüm zaman dilimlerinde serum P-selektin düzeyleri ve dağılımı grafik olarak gösterilmiştir.

**Grafik 1. Hasta ve Kontrol grubunda tüm zaman dilimlerinde serum P-selektin düzeyleri**



II. İMK <1 ve  $\geq 1$  mm olan hasta ve kontrol grubu arasında serum P-selektin düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda serum P-selektin düzeyinin kontrol grubuna göre ilk 48 saat, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde anlamlı farklılık göstermediği saptandı ve her grup içinde tüm zaman dilimlerinde bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4, Tablo 5).

**Tablo 4. İMK <1 olan Hasta ve Kontrol gruplarında serum P-selektin düzeyleri**

|                   | Hasta (n=24)   | Kontrol (n=16) | Gruplar arası p |
|-------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Başvuru anı       | 26.1 $\pm$ 8.3 | 26.5 $\pm$ 4.6 | 0.850           |
| 7.gün             | 27.8 $\pm$ 9.1 | 27.3 $\pm$ 5.8 | 0.855           |
| 14.gün            | 25.4 $\pm$ 6.6 | 26.8 $\pm$ 4.4 | 0.449           |
| 1.ay              | 26.0 $\pm$ 7.8 | 26.9 $\pm$ 4.8 | 0.670           |
| <b>Grup içi p</b> | 0.295          | 0.970          |                 |

**Tablo 5 . İMK  $\geq 1$  olan Hasta ve Kontrol gruplarında serum P-selektin düzeyleri**

|                   | <b>Hasta (n=16)</b> | <b>Kontrol (n=6)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| Başvuru anı       | 28.3 $\pm$ 7.0      | 28.7 $\pm$ 6.2       | 0.907                  |
| 7.gün             | 26.4 $\pm$ 7.3      | 31.3 $\pm$ 4.1       | 0.133                  |
| 14.gün            | 26.7 $\pm$ 5.4      | 31.0 $\pm$ 5.7       | 0.127                  |
| 1.ay              | 25.8 $\pm$ 5.9      | 28.3 $\pm$ 5.0       | 0.360                  |
| <b>Grup içi p</b> | 0.248               | 0.585                |                        |

**III.** Stenoz oranı  $< \%50$  olan hasta ve kontrol grubu arasında serum P-selektin düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda serum P-selektin düzeyinin kontrol grubuna göre başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde anlamlı farklılık göstermediği saptandı ve her grup içinde tüm zaman dilimlerinde bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 6). Kontrol grubunda stenoz oranı  $\geq \%50$  olan olgu sayısı 3 olması nedeniyle hasta grubu ile istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (Tablo 7).

**Tablo 6. Stenoz  $< \%50$  olan Hasta ve Kontrol grubunda serum P-selektin düzeyleri**

|                   | <b>Hasta (n=29)</b> | <b>Kontrol (n=19)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Başvuru anı       | 26.2 $\pm$ 8,4      | 26.6 $\pm$ 5.0        | 0.834                  |
| 7.gün             | 26.8 $\pm$ 8,6      | 28.2 $\pm$ 5.8        | 0.531                  |
| 14.gün            | 25.3 $\pm$ 7,0      | 27.2 $\pm$ 4.1        | 0.302                  |
| 1.ay              | 26.5 $\pm$ 7,7      | 27.0 $\pm$ 5.0        | 0.821                  |
| <b>Grup içi p</b> | 0.511               | 0.714                 |                        |

**Tablo 7. Stenoz  $\geq$ %50 olan Hasta ve Kontrol grubunda serum P-selektin düzeyleri**

|             | <b>Hasta (n=11)</b> | <b>Kontrol (n=3)</b> |
|-------------|---------------------|----------------------|
| Başvuru anı | 29.2 $\pm$ 5.9      | 30.5 $\pm$ 5.0       |
| 7.gün       | 28.3 $\pm$ 8.0      | 29.6 $\pm$ 5.7       |
| 14.gün      | 24.5 $\pm$ 2,6      | 32.8 $\pm$ 8.2       |
| 1.ay        | 24.2 $\pm$ 4.7      | 29.3 $\pm$ 3.0       |

**IV.** Hasta grubunda lokalizasyona göre gruplandırma yapıldığında; 23 hasta ön dolaşım, 13 hasta arka dolaşım ile ilgili infarkt, 4 hastada ise laküner infarkt tesbit edildi. Serum P-selektin düzeylerinde lokalizasyona göre gruplar arasında ve her grup içinde başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Hasta grubunda lokalizasyona göre serum P-selektin düzeyleri**

|                   | <b>Ön dolaşım<br/>(n=23)</b> | <b>Arka dolaşım<br/>(n=13)</b> | <b>Laküner<br/>(n=4)</b> | <b>Gruplar arası<br/>p</b> |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Başvuru anı       | 28.5 $\pm$ 6.8               | 25.1 $\pm$ 9.9                 | 24.7 $\pm$ 3.8           | 0.393                      |
| 7.gün             | 27.6 $\pm$ 6.4               | 26.6 $\pm$ 12.0                | 27.2 $\pm$ 5.3           | 0.941                      |
| 14.gün            | 25.1 $\pm$ 4.8               | 25.8 $\pm$ 8.7                 | 23.0 $\pm$ 2.2           | 0.728                      |
| 1.ay              | 26.2 $\pm$ 5.2               | 25.2 $\pm$ 10.2                | 26.0 $\pm$ 4.6           | 0.926                      |
| <b>Grup içi p</b> | 0.160                        | 0.910                          | 0.421                    |                            |

**V.** Tüm olgularda intima-media kalınlığına göre gruplandırma yapıldığında; İMK  $<1$  ve İMK  $\geq 1$  olan tüm olgularda gruplar arasında ve her grup içinde başvuru anı,

7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde P-selektin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Tüm olgularda İMK <1 ve İMK  $\geq$ 1'e göre serum P-selektin düzeyleri**

|                   | İMK <1 (n=40)  | İMK $\geq$ 1 (n=22) | Gruplar arası p |
|-------------------|----------------|---------------------|-----------------|
| Başvuru anı       | 26.3 $\pm$ 7.0 | 28.4 $\pm$ 6.7      | 0.242           |
| 7.gün             | 27.6 $\pm$ 7.9 | 27.7 $\pm$ 6.8      | 0.956           |
| 14.gün            | 26.0 $\pm$ 5.8 | 26.4 $\pm$ 6.1      | 0.788           |
| 1.ay              | 26.3 $\pm$ 6.7 | 26.5 $\pm$ 5.7      | 0.936           |
| <b>Grup içi p</b> | 0.390          | 0.402               |                 |

Tüm olgularda internal karotid arter stenoz oranı değerlendirildiğinde; stenoz oranı <%50 olan ve  $\geq$ %50 olan hasta ve kontrol grubunda başvuru anı, 7. gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde P-selektin düzeyleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı ve her grup içinde tüm zaman dilimleri arasında bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Tüm olgularda <%50 ve  $\geq$ %50 stenoza göre serum P-selektin düzeyleri**

|                   | Stenoz <%50 (n=48) | Stenoz $\geq$ %50 (n=14) | Gruplar arası p |
|-------------------|--------------------|--------------------------|-----------------|
| Başvuru anı       | 26.3 $\pm$ 7.2     | 29.5 $\pm$ 5.6           | 0.133           |
| 7.gün             | 27.4 $\pm$ 7.6     | 28.6 $\pm$ 7.3           | 0.585           |
| 14.gün            | 26.1 $\pm$ 6.0     | 26.3 $\pm$ 5.3           | 0.903           |
| 1.ay              | 26.7 $\pm$ 6.7     | 25.3 $\pm$ 4.8           | 0.469           |
| <b>Grup içi p</b> | 0.446              | 0.054                    |                 |

VI. Hasta grubunda İMK ve İKA stenoz oranına göre başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda serum P-selektin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11, Tablo 12). Kontrol grubunda İMK ve İKA stenoz oranına göre başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda serum P-selektin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 13, Tablo 14).

**Tablo 11 - Hasta grubunda İMK'a göre P-selektin düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | <b>İMK &lt;1 (n=24)</b> | <b>İMK ≥1 (n=16)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
| Başvuru anı                 | 26.1±8.3                | <b>28.3±7</b>        | 0.383                  |
| 7.gün                       | 27.8±9.1                | 26.4±7.3             | 0.601                  |
| 14.gün                      | 25.4±6.6                | 24.7±5.4             | 0.722                  |
| 1.ay                        | 26±7.8                  | 25.8±5.9             | 0.935                  |
| <b>Grup içi p (Genel)</b>   | 0.341                   | 0.261                |                        |
| <b>Başvuru anı -7.gün</b>   | 1.000                   | 1.000                |                        |
| <b>Başvuru anı - 14.gün</b> | 1.000                   | 0.276                |                        |
| <b>Başvuru anı -1. ay</b>   | 1.000                   | 0.698                |                        |
| <b>7.gün-14.gün</b>         | 0.526                   | 1.000                |                        |
| <b>7.gün-1.ay</b>           | 1.000                   | 1.000                |                        |
| <b>14.gün-1.ay</b>          | 1.000                   | 1.000                |                        |

**Tablo 12. Hasta grubunda Stenoz oranına göre P-selektin düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | <b>Stenoz &lt;%50 (n=29)</b> | <b>Stenoz ≥%50 (n=11)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Başvuru anı                 | 26.2±8.4                     | 29.2±5.9                  | 0.274                  |
| 7.gün                       | 26.8±8.6                     | 28.3±8                    | 0.610                  |
| 14.gün                      | 25.3±7                       | 24.5±2.6                  | 0.712                  |
| 1.ay                        | 26.5±7.7                     | 24.2±4.7                  | 0.359                  |
| <b>Grup içi p (Genel)</b>   | 0.493                        | 0.062                     |                        |
| <b>Başvuru anı - 7.gün</b>  | 1.000                        | 1.000                     |                        |
| <b>Başvuru anı - 14.gün</b> | 1.000                        | 0.195                     |                        |
| <b>Başvuru anı -1. ay</b>   | 1.000                        | 0.054                     |                        |
| <b>7.gün-14.gün</b>         | 1.000                        | 0.383                     |                        |
| <b>7.gün-1.ay</b>           | 1.000                        | 0.568                     |                        |
| <b>14.gün-1.ay</b>          | 1.000                        | 1.000                     |                        |

**Tablo 13. Kontrol grubu içinde İMK'a göre P-selektin düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | <b>İMK &lt;1 (n=16)</b> | <b>İMK ≥1 (n=6)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|
| Başvuru anı                 | 26.5±4.6                | 28.7±6.2            | 0.382                  |
| 7.gün                       | 27.3±5.8                | 31.3±4.1            | 0.142                  |
| 14.gün                      | 26.8±4.4                | 31±5.7              | 0.084                  |
| 1.ay                        | 26.9±4.8                | 28.3±5              | 0.546                  |
| <b>Grup içi p (Genel)</b>   | 0.965                   | 0.380               |                        |
| <b>Başvuru anı -7.gün</b>   | 1.000                   | 1.000               |                        |
| <b>Başvuru anı - 14.gün</b> | 1.000                   | 1.000               |                        |
| <b>Başvuru anı -1. ay</b>   | 1.000                   | 1.000               |                        |
| <b>7.gün-14.gün</b>         | 1.000                   | 1.000               |                        |
| <b>7.gün-1.ay</b>           | 1.000                   | 0.740               |                        |
| <b>14.gün-1.ay</b>          | 1.000                   | 1.000               |                        |

**Tablo 14. Kontrol grubunda Stenoz oranına göre P-selektin düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | <b>Stenoz &lt;%50 (n=19)</b> | <b>Stenoz ≥%50 (n=3)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------|
| Başvuru anı                 | 26.6±5                       | 30.5±5                   | 0.223                  |
| 7.gün                       | 28.2±5.8                     | 29.6±5.7                 | 0.694                  |
| 14.gün                      | 27.2±4.1                     | 32.8±8.2                 | 0.071                  |
| 1.ay                        | 27±5                         | 29.3±3                   | 0.453                  |
| <b>Grup içi p (Genel)</b>   | 0.661                        | 0.660                    |                        |
| <b>Başvuru anı - 7.gün</b>  | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>Başvuru anı - 14.gün</b> | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>Başvuru anı -1. ay</b>   | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>7.gün-14.gün</b>         | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>7.gün-1.ay</b>           | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>14.gün-1.ay</b>          | 1.000                        | 1.000                    |                        |

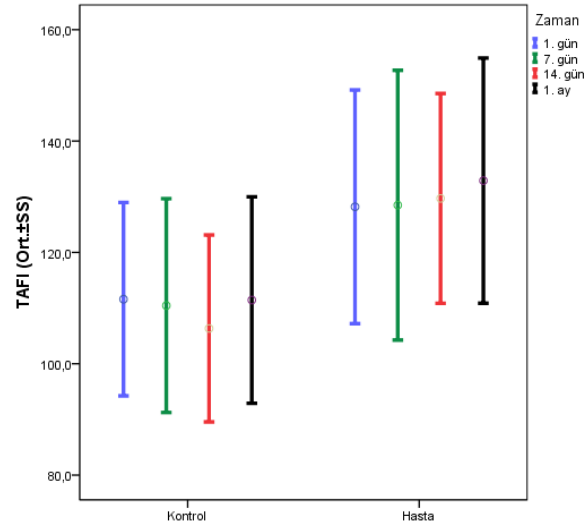
**Hasta ve Kontrol grubunda serum TAFİ düzeylerinin ana karotis arter İMK ve İKA stenoz oranları ile ilişkisi;**

I. Hasta grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında serum TAFİ düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre başvuru anı (ilk 48 saat), 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde daha yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Ancak her iki grupta da serum TAFİ düzeyleri tüm zaman dilimleri arasında farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 15) (Şekil 5).

**Tablo 15. Hasta ve Kontrol grubunda serum TAFİ düzeyleri**

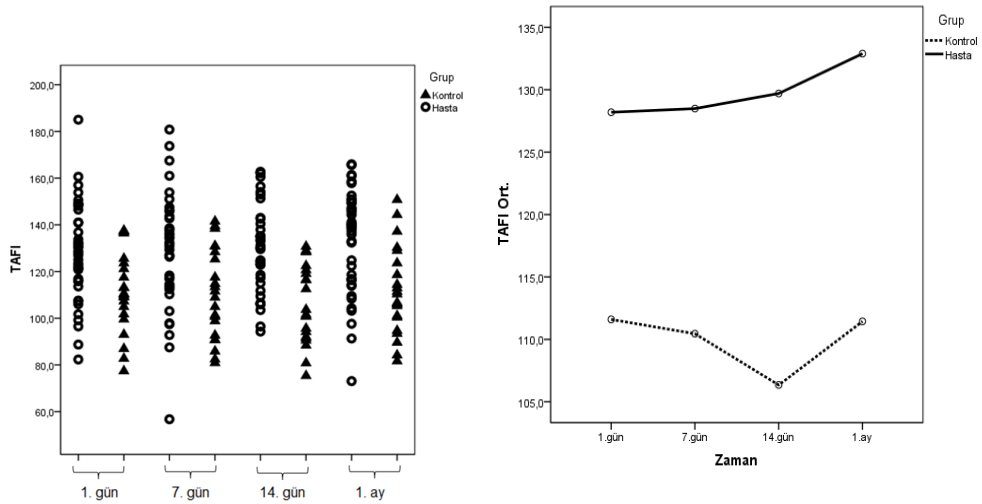
|                   | <b>Hasta (n=40)</b> | <b>Kontrol (n=22)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Başvuru anı       | 128.2±21.0          | 111.6±17.4            | <b>0.002</b>           |
| 7.gün             | 128.5±24.2          | 110.5±19.2            | <b>0.004</b>           |
| 14.gün            | 129.7±18.8          | 106.3±16.8            | <b>&lt;0.001</b>       |
| 1.ay              | 132.9±22.0          | 111.4±18.5            | <b>&lt;0.001</b>       |
| <b>Grup içi p</b> | 0.610               | 0.339                 |                        |

**Şekil 5. Hasta grubunda tüm zaman dilimlerinde serum TAFİ düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksekliği**



Grafik 2 ve Grafik 3’de hasta ve kontrol grubunda başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda serum TAFİ düzeyleri ve zaman içinde dağılımı görülmektedir.

**Grafik 2 ve Grafik 3. Hasta grubunda serum TAFİ düzeyleri ve zaman içinde dağılımı**



**II. İMK<1** olan hasta ve kontrol grubu arasında serum TAFİ düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda serum TAFİ düzeyinin kontrol grubuna göre başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Hasta grubunda başvuru anında en düşük ve 1.ayda en yüksek değerler olmak üzere zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum TAFİ düzeyinin giderek artış gösterdiği görüldü. Ancak her iki grupta da serum TAFİ düzeyleri tüm zaman dilimleri arasında farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16. İMK <1 olan Hasta ve Kontrol grubunda serum TAFİ düzeyleri**

|                   | <b>Hasta (n=24)</b> | <b>Kontrol (n=16)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Başvuru anı       | 125.0±21.3          | 110.0±16.6            | <b>0.023</b>           |
| 7.gün             | 128.1±22.5          | 107.4±19.2            | <b>0.004</b>           |
| 14.gün            | 129.3±19.7          | 104.6±16.9            | <b>&lt;0.001</b>       |
| 1.ay              | 136.1±20.5          | 112.0±18.7            | <b>0.001</b>           |
| <b>Grup içi p</b> | 0.066               | 0.264                 |                        |

İMK  $\geq 1$  olan hasta ve kontrol grubu arasında serum TAFİ düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda serum TAFİ düzeyi kontrol grubuna göre tüm zaman dilimlerinde yüksek olmakla birlikte sadece 14.günde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.035$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17. İMK  $\geq 1$  olan Hasta ve Kontrol grubunda serum TAFİ düzeyleri**

|                   | <b>Hasta (n=16)</b> | <b>Kontrol (n=6)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| Başvuru anı       | 133.0 $\pm$ 20.1    | 115.9 $\pm$ 20.3     | 0.092                  |
| 7.gün             | 129.0 $\pm$ 27.4    | 118.7 $\pm$ 18.3     | 0.409                  |
| 14.gün            | 130.3 $\pm$ 18.0    | 111.0 $\pm$ 17.0     | <b>0.035</b>           |
| 1.ay              | 128.1 $\pm$ 24.0    | 110.0 $\pm$ 19.8     | 0.117                  |
| <b>Grup içi p</b> | 0.767               | 0.601                |                        |

**III.** Stenoz oranı  $<50\%$  olan hasta ve kontrol grubunda serum TAFİ düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda serum TAFİ düzeyleri kontrol grubuna göre başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p<0.02$ ). Hasta grubunda serum TAFİ düzeyinin başvuru anında en düşük ve 1.ayda en yüksek olmak üzere zaman içerisinde artış gösterdiği görüldü ( $p=0.009$ ) (Tablo 18). Kontrol grubunda ise tüm zaman dilimleri arasında bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda stenoz oranı  $\geq 50\%$  olan olgu sayısı 4 olması nedeni ile hasta grubu ile istatistiksel karşılaştırma yapılamadı, ancak tüm zaman dilimlerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre serum TAFİ düzeylerinde artış olduğu görüldü (Tablo 19).

**Tablo 18. Stenoz <%50 olan Hasta ve Kontrol grubunda serum TAFİ düzeyleri**

|                   | <b>Hasta (n=29)</b> | <b>Kontrol (n=19)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Başvuru anı       | 124.0±20.6          | 110.3±17.7            | <b>0.021</b>           |
| 7.gün             | 126.9±26.6          | 109.1±19.4            | <b>0.015</b>           |
| 14.gün            | 130.3±19.3          | 104.8±16.9            | <b>&lt;0.001</b>       |
| 1.ay              | 136,1±22,5          | 110.6±18,2            | <b>&lt;0.001</b>       |
| <b>Grup içi p</b> | <b>0.009</b>        | 0.357                 |                        |

**Tablo 19. Stenoz ≥%50 olan olan Hasta ve Kontrol grubunda serum TAFİ düzeyleri**

|             | <b>Hasta (n=11)</b> | <b>Kontrol (n=3)</b> |
|-------------|---------------------|----------------------|
| Başvuru anı | 139,3±18,6          | 120,1±14,8           |
| 7.gün       | 132,5±17,0          | 119,1±18,6           |
| 14.gün      | 128,1±18,4          | 116,3±14,6           |
| 1.ay        | 124,4±19,1          | 116,9±23,9           |

**IV.** Hasta grubunda lokalizasyona göre gruplandırma yapıldığında; büyük damar aterosklerozunda laküner infarkta göre 14.gün ve 1.ayda serum TAFİ düzeyleri yüksek saptandı (p=0.047, p=0.033). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte lokalizasyona göre posterior dolaşımda anterior dolaşıma göre daha yüksek serum TAFİ düzeyleri bulundu (Tablo 20).

**Tablo 20. Hasta grubunda lokalizasyona göre serum TAFİ düzeyleri**

|                   | <b>Ön dolaşım<br/>(n=23)</b> | <b>Arka dolaşım<br/>(n=13)</b> | <b>Laküner<br/>(n=4)</b> | <b>Gruplar arası<br/>p</b> |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Başvuru anı       | 127.9±18.0                   | 133.1±25.0                     | 114.2±22.0               | 0.294                      |
| 7.gün             | 126.1±26.3                   | 138.7±17.4                     | 108.7±18.2               | 0.071                      |
| 14.gün            | 126.7±18.1                   | 139.1±18.9                     | 116.0±8.5                | <b>0.047</b>               |
| 1.ay              | 134.9±22.0                   | 137.5±19.8                     | 106.4±11.6               | <b>0.033</b>               |
| <b>Grup içi p</b> | 0.385                        | 0.596                          | 0.699                    |                            |

V. Tüm olgularda intima-media kalınlığına göre gruplandırma yapıldığında; İMK <1 ve İMK ≥1 olan tüm olgularda gruplar arasında ve her grup içinde başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde TAFİ düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 21).

**Tablo 21. Tüm olgularda İMK <1 ve İMK ≥1'e göre serum TAFİ düzeyleri**

|                   | <b>İMK &lt;1 (n=40)</b> | <b>İMK ≥1 (n=22)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
| Başvuru anı       | 119.0±20.7              | 128.3±21.2           | 0.098                  |
| 7.gün             | 119.8±23.3              | 126.2±25.3           | 0.322                  |
| 14.gün            | 119.4±22.1              | 125.0±19.3           | 0.327                  |
| 1.ay              | 126.5±22.9              | 123.1±23.9           | 0.593                  |
| <b>Grup içi p</b> | 0.144                   | 0.696                |                        |

Tüm olgularda internal karotis arter stenoz oranı değerlendirildiğinde; stenoz oranı ≥%50 olan grupta 1.günde serum TAFİ düzeyleri anlamlı yüksek saptandı (p=0.008) (Tablo 22). Diğer zaman dilimlerinde her iki grup arasında bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

**Tablo 22. Tüm olgularda <%50 ve ≥%50 stenoza göre serum TAFİ düzeyleri**

|                   | Stenoz <%50 (n=48) | Stenoz ≥%50 (n=14) | Gruplar arası p |
|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Başvuru anı       | 118.5±20.4         | 135.2±19.1         | <b>0.008</b>    |
| 7.gün             | 119.9±25.3         | 129.7±17.6         | 0.182           |
| 14.gün            | 120.2±22.1         | 125.6±17.9         | 0.405           |
| 1.ay              | 126.0±24.2         | 122.8±19.5         | 0.647           |
| <b>Grup içi p</b> | 0.120              | 0.082              |                 |

**VI.** Hasta grubunda İMK'a göre başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda serum TAFİ düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 23), ancak başvuru anında (ilk 48 saat) stenoz oranı  $\geq\%50$  olan olgularda serum TAFİ düzeyi daha yüksek saptandı ( $p=0.037$ ) (Tablo 24). Kontrol grubunda İMK ve İKA stenoz oranına göre başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda serum TAFİ düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 25, Tablo 26).

**Tablo 23. Hasta grubunda İMK'a göre serum TAFİ düzeylerinin karşılaştırılması**

|                            | İMK <1 (n=24) | İMK ≥1 (n=16) | Gruplar arası p |
|----------------------------|---------------|---------------|-----------------|
| Başvuru anı                | 125±21.3      | 133±20.1      | 0.243           |
| 7.gün                      | 128.1±22.5    | 129±27.4      | 0.914           |
| 14.gün                     | 129.3±19.7    | 130.3±18      | 0.880           |
| 1.ay                       | 136.1±20.5    | 128.1±24      | 0.263           |
| <b>Grup içi p (Genel)</b>  | 0.197         | 0.784         |                 |
| <b>Başvuru anı -7.gün</b>  | 1.000         | 1.000         |                 |
| <b>Başvuru anı -14.gün</b> | 1.000         | 1.000         |                 |
| <b>Başvuru anı -1. ay</b>  | 0.184         | 1.000         |                 |
| <b>7.gün-14.gün</b>        | 1.000         | 1.000         |                 |
| <b>7.gün-1.ay</b>          | 0.766         | 1.000         |                 |
| <b>14.gün-1.ay</b>         | 0.884         | 1.000         |                 |

**Tablo 24. Hasta grubunda Stenoza oranına göre serum TAFİ düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | <b>Stenoz &lt;%50 (n=29)</b> | <b>Stenoz ≥%50 (n=11)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Başvuru anı                 | 124±20.6                     | 139.3±18.6                | <b>0.037</b>           |
| 7.gün                       | 126.9±26.6                   | 132.5±17                  | 0.521                  |
| 14.gün                      | 130.3±19.3                   | 128.1±18.4                | 0.754                  |
| 1.ay                        | 136.1±22.5                   | 124.4±19.1                | 0.133                  |
| <b>Grup içi p (Genel)</b>   | 0.020                        | 0.047                     |                        |
| <b>Başvuru anı - 7.gün</b>  | 1.000                        | 1.000                     |                        |
| <b>Başvuru anı - 14.gün</b> | 0.132                        | 0.078                     |                        |
| <b>Başvuru anı -1. ay</b>   | 0.034                        | 0.091                     |                        |
| <b>7.gün-14.gün</b>         | 1.000                        | 1.000                     |                        |
| <b>7.gün-1.ay</b>           | 0.287                        | 1.000                     |                        |
| <b>14.gün-1.ay</b>          | 1.000                        | 1.000                     |                        |

**Tablo 25. Kontrol grubunda İMK'a göre serum TAFİ düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | <b>İMK &lt;1 (n=16)</b> | <b>İMK ≥1 (n=6)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|
| Başvuru anı                 | 110±16.6                | 115.9±20.3          | 0.492                  |
| 7.gün                       | 107.4±19.2              | 118.7±183           | 0.225                  |
| 14.gün                      | 104.6±16.9              | 111±17              | 0.440                  |
| 1.ay                        | 112±18.7                | 110±19.8            | 0.829                  |
| <b>Grup içi p (Genel)</b>   | 0.165                   | 0.475               |                        |
| <b>Başvuru anı -7.gün</b>   | 1.000                   | 1.000               |                        |
| <b>Başvuru anı - 14.gün</b> | 0.996                   | 1.000               |                        |
| <b>Başvuru anı -1. ay</b>   | 1.000                   | 1.000               |                        |
| <b>7.gün-14.gün</b>         | 0.737                   | 1.000               |                        |
| <b>7.gün-1.ay</b>           | 1.000                   | 0.970               |                        |
| <b>14.gün-1.ay</b>          | 0.240                   | 1.000               |                        |

**Tablo 26 . Kontrol grubunda Stenoz oranına göre serum TAFİ düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | <b>Stenoz &lt;%50 (n=19)</b> | <b>Stenoz ≥%50 (n=3)</b> | <b>Gruplar arası p</b> |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------|
| Başvuru anı                 | 26.6±5                       | 30.5±5                   | 0.223                  |
| 7.gün                       | 28.2±5.8                     | 29.6±5.7                 | 0.694                  |
| 14.gün                      | 27.2±4.1                     | 32.8±8.2                 | 0.071                  |
| 1.ay                        | 27±5                         | 29.3±3                   | 0.453                  |
| <b>Grup içi p (Genel)</b>   | 0.661                        | 0.660                    |                        |
| <b>Başvuru anı - 7.gün</b>  | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>Başvuru anı - 14.gün</b> | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>Başvuru anı -1. ay</b>   | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>7.gün-14.gün</b>         | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>7.gün-1.ay</b>           | 1.000                        | 1.000                    |                        |
| <b>14.gün-1.ay</b>          | 1.000                        | 1.000                    |                        |

**Hasta grubunda serum P-selektin ve TAFİ düzeylerinin klinik skalalar ile ilişkisi;** Hasta grubunda başvuru anında yapılan NIHSS, Barthell ve RANKIN skalaları ile serum P-selektin ve TAFİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p<0.05$ ) (Tablo 27, Tablo 28). Ancak, NIHSS ve RANKIN değerlerinin zaman içinde düştüğü, ancak Barthell indexinin ise yükseldiği dikkati çekti, bu da klinik düzelme olarak yorumlandı.

**Tablo 27. Hasta grubunda serum P-selektin düzeyinin klinik skalalar ile ilişkisi**

|         | <b>1.gün</b>                    |          | <b>1.ay</b>                     |          |
|---------|---------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
|         | <b>Korelasyon katsayısı (r)</b> | <b>p</b> | <b>Korelasyon katsayısı (r)</b> | <b>p</b> |
| NIHSS   | 0.119                           | 0.465    | 0.187                           | 0.254    |
| Barthel | 0.132                           | 0.418    | 0.173                           | 0.293    |
| RANKIN  | -0.166                          | 0.305    | -0.126                          | 0.450    |

**Tablo 28. Hasta grubunda serum TAFİ düzeyinin klinik skalalar ile ilişkisi**

|         | 1.gün                       |       | 1.ay                        |       |
|---------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
|         | Korelasyon katsayısı<br>(r) | p     | Korelasyon katsayısı<br>(r) | p     |
| NIHSS   | -0.024                      | 0.885 | 0.122                       | 0.459 |
| Barthel | -0.063                      | 0.699 | -0.016                      | 0.924 |
| RANKIN  | 0.068                       | 0.677 | 0.143                       | 0.386 |

## TARTIŞMA

Yapılan birçok çalışma, inmede gelişen inflamatuvar cevabın serebral iskeminin patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Akut faz reaktanları, adezyon molekülleri ve sitokinlerin beyin lezyonları gelişimi sırasında lokal olarak sentezlendiği belirtilmektedir. Halen bu patolojik durumda inflamatuvar belirteçlerin prognostik önemi tam olarak aydınlatılamamıştır (50).

Aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. İnflamasyonun sistemik belirteçleri inmenin risk belirteçleri olarak gösterilebilir. Epidemiyolojik çalışmalara göre lökosit sayısı miyokard infarktüsü ve iskemik inme ile ilişkili olabilir. Lökosit sayısı tekrarlayan iskemik olay riskini yansıtabilir (83). Yapılan klinik çalışmalarda arterlerde inflamasyonun varlığını gösteren makrofaj ve T lenfositlerin biriktiği gösterilmiştir (84,85). Bu inflamatuvar hücrelerden ve endotelden salınan aterosklerotik damar duvarında da bulunan adezyon molekülleri ve sitokinler, ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirir. Böylece inme de dahil olmak üzere akut klinik olaylara zemin hazırlanmış olur (86,87).

P ve E-selektin normal arteriyel endotelyal yüzeyde bulunmamaktadır. Ancak P-selektin ve diğer endotelyal adezyon molekülleri serebral infarkt varlığında veya aterosklerotik plaklardan kuvvetle salınırlar. İskemik inme ve aterosklerozisin inflamatuvar ve iyileşme süreçlerinde P-selektin ve E-selektin artışı lökosit migrasyonunu da indüklemektedir (83,84). Trombosit-lökosit agregatlarının kardiyopulmoner bypass, unstabil anjina, myokard enfarktüsü ve inme gibi

inflatuar eğilimli ve trombotik olaylarda arttığı gösterilmiştir. İskemik lezyonlar lökosit kümelenmesi ve endotelial aktivasyon ile büyümektedir. İskemik penumbra olarak adlandırılan infarktların sınır sahasında da mikrodamarlarda lökosit kümelenmesi gözlenmiştir (85).

Hem kalıcı hem de geçici orta serebral arter (MCA) oklüzyonundan sonra P ve E-selektin ekspresyonunda artış gözlenir (88). Fokal serebral iskemide anti-adezyon molekül stratejilerinin etkilerini araştıran hayvan deneyleri incelenmiş ve geçici fokal iskemi modellerinde reperfüzyonu takiben faydalı etkiler görülmüştür. Fakat kalıcı iskemi modelinde bu görülmemiştir (89-90).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, embolizasyondan 1-4 saat sonra sadece tPA tedavisi verilenler ile tPA ile birlikte anti-adezyon molekülü (anti-ICAM-1 antikor) verilenler karşılaştırılmış, infarkt volümünde kombine tedaviden sonra tPA ile tek başına tedaviye göre anlamlı küçülme gözlenmiştir. Bir saat içerisinde tPA ile tedavi edilen ratlarda ICAM-1, P ve E-selektin düzeyleri tedavi edilmemiş ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Oysa 4 saat sonra tPA ile tedavi edilen ratlarda bu adezyon moleküllerinde anlamlı artış saptanmıştır (91).

Wu ve arkadaşları, akut fazda endotelial hasar ve trombosit aktivasyonuna bağlı olarak solubl P-selektin seviyesinin yükseldiğini ifade etmişlerdir. Akut iskemik inmede trombin oluşumu, oksijen radikalleri, diğer endotelial ve trombosit stimulanları hem endotelial hem de trombosit kaynaklı P-selektin artışına neden olur. Böylece lökositlerin adezyonu ve daha sonra da sitokinlerin ve oksijen radikallerinin salınımı uyarılır. Doku hasarının artması, doku faktörlerinin açığa

çıkması ve koagülasyon aktivasyonu döngüsel olarak endotelial hücreler ve trombositlerin yeniden uyarılmasına yol açar (92,93).

Son çalışmalarda serum P ve E-selektinlerin subakut faza kadar yükselmeye devam ettiği ve iskemik dokudaki kan damarlarında, nöronal yıkımda önemli bir artışa neden olan inflamatuvar reaksiyonu tetiklediğini ortaya çıkarmıştır (87). Kozuka ve arkadaşları iskemik inme hastalarını aterotrombotik, laküner ve embolik olmak üzere üç gruba ayırmış ve bu gruplarda adezyon moleküllerinden P ve E-selektin, endotelial belirteçlerden ise soluble trombomodulin ve von Willebrand faktör düzeylerini çalışmışlardır. Serum P-selektin ve vWf düzeyleri aterotrombotik grupta subakut faza kadar kontrollerden daha yüksek düzeyde saptanmış, E-selektin düzeyinin ise sadece subakut fazda anlamlı yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumu aterotrombotik infarktten sonra yaklaşık 1 ay devam eden endotelial yıkımla izah etmişlerdir. Subakut fazda devam eden serum P-selektin artışı iskemik bölgede endotelial hücre yıkımıyla izah edilmektedir (92). Aterotrombotik infarktlarda subakut faza kadar endotelial yıkımın devam ettiği laküner infarktta ise akut fazda sınırlı kaldığını öne sürmüşlerdir. Bu durum sonucunda tedavide antiplatelet ve antiadezyon moleküllerinin düşünülebileceği öne sürülmüştür (93,94).

Nuotio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, karotid endarterektomi geçiren hastaların karotid plak örneklerinde hücrel adezyon moleküllerine bakılmıştır. ICAM, VCAM, P ve E-selektinin endotelial ekspresyonu semptomatik ve asemptomatik karotid plaklı hastalarda farklı bulunmamıştır. Yani dolaşımdaki adezyon moleküllerinin konsantrasyonu ile karotid arter hastalarının semptom

durumu arasındaki korelasyon yetersiz bulunmuştur (95). İskemik serebrovasküler hastalıklarda trombositlerin dolaşımında aktiflenmesi ve hiperaktivitesi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Shimizu ve arkadaşları karotis doppler USG ile belirledikleri aterosklerotik grupta non-aterosklerotik gruba göre serum P-selektin düzeyini anlamlı derecede yüksek bulmuş, aterosklerotik olup strok geçirmeyen hastalarda da non-strok ve non-aterosklerotik kontrollere göre P-selektin düzeyinde anlamlı yükseklik saptamışlardır. Asemptomatik hastalarda P-selektin düzeyinin ateroskleroz belirteci olabileceği öne sürülmüştür (96). Bizim çalışmamızda aterosklerotik olan ve olmayan gruplar arasında serum P-selektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı, dolayısıyla bu sonuçlar P-selektin düzeyi yüksekliğinin ateroskleroz belirteci olabileceği düşüncesini desteklememektedir. Ayrıca olgularda akut ve subakut dönemde bakılan serum P-selektin düzeyleri arasında da farklılık bulunamamıştır. Yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak bulduğumuz bu iki sonuç, laboratuarda serum P-selektin düzeyi bakarken kullandığımız kitin duyarlılığının düşük olması ya da yeterli titrasyonun yapılamaması ile açıklanabilir.

Tromboembolik hastalıklarda TAFİ'nin mutlak ilişkisi olup olmadığı birçok çalışma ile araştırılmış ve plazma TAFİ düzeylerinin trombotik hastalıklarla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. TAFİ'nin koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki hassas rolünden dolayı aterotrombotik hastalıkların etiyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (68,69).

Tavşan juguler modelindeki trombolizis çalışmalarında TAFİ aktivitesi inhibe edildiğinde terapötik fibrinolizisin arttığı gösterildikten (97) sonra Mosnier, sağlıklı insan plazmasında artmış TAFİ Ag ve aktivitesinin pıhtı erime zamanını arttırdığını göstermiştir (66). Van Tilburg ve arkadaşları ilk DVT atağı yaşayan hastalarda TAFİ Ag düzeylerinin kontrol grubuna göre % 90 persantilin üzerinde olanlarda tromboz riskini iki kat yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda dikkat çeken bir bulguda sağlıklı kontrol grubunda oral kontraseptif kullananlarda TAFİ düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (98). Benzer şekilde Eichinger ve arkadaşları, 600 DVT geçirmiş hastayı ortalama 45 ay takip etmişler ve trombüs grubunda %75 persantilin üzerinde TAFİ Ag düzeylerini iki kat daha yüksek bulmuşlardır (99). TAFİ'nin arteriyel sistemdeki trombozda rolü iskemik inmede araştırılmıştır.

Montaner ve arkadaşları, iskemik inmenin ilk 24 saati içerisinde TAFİ Ag düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada serum TAFİ artışı ile lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon bulunması bu artışın akut faz cevabı olduğu görüşünü düşündürmüştür, ancak akut iskemik inmede 7-14.günde yükselen CRP'nin normale dönmesi ve TAFİ yüksekliğinin 3.aydan sonra akut dönemden farklı olmaması iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (100).

Ribo ve arkadaşları ise, inmenin ilk 1 saati içerisinde t-PA ile rekanalize olan grupla t-PA verilmeyen grup arasında TAFİ Ag düzeyleri bakımından fark tespit edememişlerdir (101). Santamaria ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardan birinde de, plazma fonksiyonel TAFİ düzeyleri ile iskemik inme riski arasındaki ilişki incelendi. Bu vaka kontrollü çalışmaya 14'ü iskemik inmeli ve 150'si kontrol

olmak üzere 264 kişi dahil edilmiştir. Buna göre fonksiyonel TAFİ düzeyleri iskemik inmeli hastalarda kontrol vakalarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak fonksiyonel TAFİ düzeyinin >%120 olması durumunda iskemik inme riskinin 6 kat arttırdığını saptanmıştır. Arteriyel hastalıklarda TAFİ'nin fizyolojik rolünü açıklamak ve olası yeni tedavi yaklaşımları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulanmıştır (102).

TAFİ aktivitesi ile geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, cinsiyet, yaş ve diğer hemostatik faktörler arasındaki korelasyonu incelenmiştir. 302 kişinin alındığı çalışmada hemostatik faktörlerden von-Willebrand Faktör, FVII ag, FVIIIc, FXc, FXII, APCR (Aktive protein C rezistans), Protein S, Protein C, Antitrombin III, fibrinojen ve t-PA antijeni ölçülmüştür. Burada cinsiyet, yaş ve hemostatik faktörler ile plazmadaki fonksiyonel TAFİ düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Yalnızca 30 yaş altındaki genç kadınlarda daha düşük TAFİ düzeyleri tespit edilmiştir. Bunun yanında kadın ve hiperkolesterolemisi olanlarda daha yüksek TAFİ aktivite düzeyleri bulunmuştur. Dislipidemisi ve arteriyel aile öyküsü olan hastalarda serum TAFİ düzeyi yüksek bulunmuştur ( $p>0.05$ ) (103). Aso ve arkadaşları da çalışmalarında plazma TAFİ konsantrasyonları ile sadece LDL-Kolesterol arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdiler (104). Çalışmamızda serum TAFİ düzeyleri ile yaş, cinsiyet, HT, DM ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri arasında tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak bir anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmada, akut iskemik inmeli hastalarda ve kontrol grubunda P-selektin ve TAFİ (Trombin ile Aktiflenebilen Fibrinolizis İnhibitörü) serum

seviyelerini karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubunda bu moleküllerin internal karotis arter intima-media kalınlığı ve etiyolojik alt gruplar ile ilişkisini araştırıldı. İMK  $\geq 1$  olan grupta serum TAFİ düzeyleri kontrol grubunda başvuru anı, 7.gün, 14.gün ve 1.ayda alınan serum örneklerinde yüksek olmakla birlikte sadece 14.günde hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak P-selektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda etiyolojiye göre hasta grubunda serum TAFİ düzeylerinde, büyük damar aterosklerozunda 14.gün ve 1.ayda anlamlı yükseklik saptandı. Bu durum büyük damar aterosklerozunda subakut fazda devam eden endotelial yıkımla izah edilebilir. Literatürde laküner infaktlarda endotelial yıkımın akut dönemle sınırlı olduğunu düşündüren yayınlar mevcuttur (92). Lokalizasyona göre değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte posterior dolaşımda anterior dolaşıma göre daha yüksek düzeyler bulundu.

Antikor tespitine dayalı ELİSA ölçüm metodları TAFİ genindeki özellikle Thr325 ile polimorfizminden etkilenmekte ve TAFİ'nin plazmada bulunan diğer formlarını da (serbest TAFİ, plazminojene bağlı TAFİ, inaktif TAFİ, TAFİa) tespit etmektedir. Bu da sonuçları etkilemektedir. Son zamanlarda TAFİ ölçümünde plazmada bulunan diğer izoformlarından ve Thr325 ile polimorfizminden etkilenmeyen TAFİ aktivite kit kullanılmaktadır (106,107). Çalışmamızda bu nedenle bu polimorfizmden etkilenmeyen kit kullanılmıştır

Aterotrombotik hastalıklarda P-selektin ve TAFİ'nin fizyolojik rolünü açıklamak ve olası yeni tedavi yaklaşımları için daha fazla ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Serum TAFİ artışı asemptomatik

aterosklerozun ve iskemik strokta erken aterosklerozun belirteci ve literatürde birçok çalışmada da gösterildiği gibi iskemik inme gelişiminde yeni bir risk faktörü olabilir.

## SONUÇ

Bu çalışmada akut iskemik inme için farklı mekanizmalar üzerinden etkili olduğu gösterilmiş P-selektin ve TAFİ düzeylerinin ateroskleroz açısından anlamlı kabul edilen karotis intima-media kalınlığı ile İKA stenoz oranı ile ilişkisi incelendi. TAFİ'nin koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki dengede hassas rolünden dolayı, inme gelişiminde yeni bir risk faktörü olabileceğini araştıran ve farklı sonuçlar bildiren artan sayıda literatürde çalışma mevcuttur. Çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında kontrol hastalarına göre plazma TAFİ aktivitesini anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Trombosit aktivasyonunun göstergesi olan serum P-selektin ve koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki dengede hassas rolü nedeniyle TAFİ artışı asemptomatik aterosklerozun ve iskemik strokta erken aterosklerozun belirteci olabilir. TAFİ literatürde birçok çalışmada da gösterildiği gibi iskemik inme gelişiminde yeni bir risk faktörü olabilir. Bu konuda gen polimorfizminden ve TAFİ'nin plazmada bulunan diğer izoformlarından etkilenmeyen uygun ölçüm metodları ve daha iyi tanımlanmış hasta popülasyonundan oluşan büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Groot E, Hovingh K, Wiegman A, Duriez P, Smit A, Fruchart JC et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III-33-III-38.
2. Nikic P, Savic M, Jakovljevic V, Djuric D. Carotid atherosclerosis, coronary atherosclerosis and carotid intima-media thickness in patients with ischemic cerebral disease: Is there any link? *Exp Clin Cardiol* 2006;11:102-6.
3. Lee EJ, Kim HJ, Bae JM, Kim JC, Han HJ, Park CS. Relevance of common carotid intima-media thickness and carotid plaque as risk factors for ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *AJNR* 2007;5:916-9.
4. Chien KL, Su TC, Jeng JS, Hsu HC, Chang WT, Chen MF et al. Carotid artery intima-media thickness, carotid plaque and coronary heart disease and stroke in Chinese. *PLoS One* 2008;3:e3435.
5. Lorenz M, Markus H, Bots M, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation* 2007;115:459-67.
6. Blann AD, Lip GYH. Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? *Atherosclerosis* 1997;128:135-8.
7. Frijns CJM, Kappelle LJ, van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijinheer R. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:2214-8.
8. Marquardt L, Ruf A, Mansmann U, Winter R, Schler M, Bugge F et al. Course of Platelet Activation Markers After Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33:2570-2574.

9. Santamaría A, Oliver A, Borrell M, Mateo J, Belvis R, Martí-Fàbregas J, Ortín R, Tirado I, Souto JC, Fontcuberta J. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke* 2003;34:2387.
10. Cerebrovascular disorders. A clinical and research classification. Who ofset Publ 1978, no:43, Geneva.
11. John Perl II, Stephen D. Samples. Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, Vol 4, No 2, p 115-21.
12. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339: 342-344.
13. Hankey GJ. Stroke How Large a Public Health Problem and How Can the Neurologist Help? *Arch Neurol* 1999;56: 748-754.
14. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sistemi Damar Hastalıkları. *Ege Ü.T.F. Yayınları* No 72, Yücesahil 4-446.
15. Nencini P, Intizari D, Baruffi MC. Incidence of stroke in Young Adults in Florence Italy *Stroke* 1988;19:977-981.
16. Traka H, Hayashi M, Date C, et al. Epidemiologic studies of stroke in Shiabata a Japanese Provincial city Preliminary report on risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1985;16:773-780.
17. Ashok P, Radhakrishnan K, Sridharan R. Elmongoush M: Incidence and Patern of cerebrovasculer disease in Benghazi, Libya. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:519-523.

18. Balarajan R, Ethnicity and variations in the nations Health Trends 1995;27: 114-119.
19. Sacco RL, Boden-albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. Am J Epidemiol. 1998;147:259–268
20. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EEIII. Classification of subtype acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993;24:35 – 41.
21. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoft J, Chilukuri V, Armstrong SB, Horner RD. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria. Stroke 2001;32(5):1091.
22. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: the Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988;19:1083-1092.
23. Bousser MG. Stroke in women: the 1997 Paul Dudley White International Lecture. Circulation 1999;99:463–467.
24. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, Copper LS, Shahar E. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. Stroke 1999;30:736–743.

26. Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM, Curb JD. Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994;139:881-893.
27. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Kroleswski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*; 1991; 151:1141-1147.
28. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(supl 1):1-6.
29. Garcia JH, Khang-Loon HO, Pantoni L. Pathology. In *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Third edition, Philadelphia, Churchill Livinstone. 1998, pp.139-157.
30. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular Diseases. In *Principles of Neurology*. Sixth edition, McGraw-Hill. 1997, pp.777-873.
31. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II): 56-65.
32. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74: 1399-1406.
33. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):18L-21L.

34. Mukherjee D. Carotid artery intimal medial thickness: Indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144: 753-9.
35. Mayet J. Is carotid artery intima media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002;9:77-81.
36. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53:458-62.
37. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002;17:526-30.
38. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition, 2002, p.19-24.
39. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicoladies AN et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999;30:841-850.
40. Touboul PJ, Hennerici M. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 st edition, 2002, p.83-89.
41. Tsurunda JS, Saloner D, Anderson C: Noninvasive evolution of cerebral ischemia. *Circulation* 1991;83:177-189.
42. Hunink MGM. Polak JF, Barlan MM, O'Leary DH. Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters. *AJR* 1993;160:619-625.

43. Faught WE, Mattos MA, van Bemmelen PS, Hodgson KJ, Barkmeir LD, Ramsey DE. Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold stenoses used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg* 1994;19:818-828.
44. Beckett WW Jr, Davis PC, Hoffman JC Jr. Duplex Doppler sonography of the carotid artery: false-positive results in an artery contralateral to an artery with marked stenosis. *AJR* 1990;155:1091-1095.
45. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke *J Neuroimmunol* 2007;184(1-2):53-68.
46. Becker KJ. Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol* 1998;11:45-9.
47. Feldmann M. Intercellular adhesion molecules, Eds; Roitt I, Brastaffl J, Male D. Immunology. Barcelona Mosby; 1996:143-5.
48. Önder MR, Nalbantgil I. Endotel ve fonksiyonları. *Ege Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji BD*, 1997, sayfa 7-15
49. Cook-Miles JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. *Molecular Immun* 2002;39:499-508.
50. Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. *Ann Rev Biomed Eng* 2006;8:93-131.
51. Margaron P, Sorrenti R, Levy JG. Photodynamic therapy inhibits cell adhesion without altering integrin expression. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1359(3):200-10.

52. Rahman J, Meilsp J. Dynamic exercise leads an to increase in circulating ICAM-1 further evidence per adrenergic modulation of cell adhesion. *Brain Behav Immun* 1997;11(4):343-51.
53. Aydınıug O. Hücre adezyon molekülleri. *Güncel Gastroenteroloji* 1998; 2(11):128-34.
54. Abe Y, EI-Masri B, Kimball-KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(5):723-31.
55. De-Caterina R, Basta G, Lazzerini G, Dell'Omo G, Petrucci R, Morale M et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:264-54.
56. De-Souza CA, Dengel DR. Elevated levels circulating cell adhesion molecules in complicated essential hypertansion. *AM J Hypertens* 1997;10(12 Pt 1):1335-41.
57. Ehrhardt C, Kneuer C, Bakowsky U. Selectins-an emerging target for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:527-549.
58. Mousa SA. Cell adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods Mol Med* 2004;93:157-174.
59. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J* 2002;23:1569-1574.
60. Huo Y, Ley K. Adhesionmolecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001;173:35-43.
61. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006;11:39-47.

62. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest* 2003;124:33S-9S.
63. Beutler E. *William's Hematology*: McGraw-Hill, 2001:1941.
64. Esmen CT. Regulation of blood coagulation. *Biochem Biophys Acta* 2000;1477:349-60
65. Walker FJ, Fay PJ, Regulation of blood coagulation by the protein C system. *FASEB J* 1992; 6:2561-68.
66. Bajzar L, Neshim M. Effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. *J Biol Chem* 1993;268:8608-14.
67. Borne PAKR, Meijers JCM, Bauma BN. Feedback activation of factor XI thrombin in plazma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood* 1995;86:3035-41.
68. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers C. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *Thomb Res* 2001;101(5):329-54.
69. Mosnier LO, von dem Borne PA, Meijers JC, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998;80(5):829-835.
70. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PE. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996;88:2093-21.
71. Hendriks D, Scharpe S, Van Sande M, Lommaert MP. Characterization of a carboxypeptidase in human serum distinc from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27(5):277-85.

72. Bajzar L, Morser J, Nesheim ME. TAFI or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996;271:16603-08.
73. Toh CH. Characterization of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and acquired haemostatic dysfunction. *Blood Coagul Fib* 2003;14:69-71.
74. Marx PF, Bauma BN, Meijers JC. Role of zinc ions in activation and inactivation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Biochemistry* 2002;41:1211-16.
75. Colucci M, Semeraro N. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: At the nexus of fibrinolysis and inflammation. *Thromb Res* 2012;129(3):314-9
76. Redlitz A, Tan AK, Şaton DL, et al. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995;96:2534-42.
77. Boffa MB, Dang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Hem* 1998;273(4):2127-35.
78. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, Nesheim ME. Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Hem* 2000;275(17):12868-78.
79. Schneider M, Boffa M, Stewart R, Rahman M, Koschinsky M, Nesheim M. Two naturally occurring variants of TAFI (Thr-325 and Ile-325) differ substantially with respect to thermal stability and antifibrinolytic activity of the enzyme. *J Biol Hem* 2002;277(2):1021-30.

80. Bouma BN, Von dem Borne PAK, Meijers JCM. Factor XI and protection of the fibrin clot against lysis. A role for the intrinsic pathway of coagulation in fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1998;80:24-7.
81. Karakuş S, DüNDAR S. Koagülasyon Sistemi. *Türk Hemotoloji Onkoloji Dergisi* 2004;14:3.
82. Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, Hekman CM, Griffin JH. Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogenactivator inhibitor. *Blood* 1986;86:1218-23.
83. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003;34(10):2518-32.
84. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Hijnen DJ, van Wolveren WJ, Plomp S, Tepen HL, Borst C. Inflammation of atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries. *Arterioscler Thromb and Vasc Biol* 1999;19:54-58.
85. Jander S, Sitzer M, Schumann R. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization *Stroke* 1998;29: 1625-1630.
86. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131-138.

87. Cermak J, Key N, Bach R, Balla J, Jacob HS, Verclotti GM. C-Reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-520.
88. Okada Y, Copeland BR, Mori E, Tung MM, Thomas WS, del ZoppoGJ. P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke* 1994;25:202–11.
89. Suzuki H, Abe K, Tojo S, Kimura K, Mizugaki M, Itoyama Y. A change of P-selectin immunoreactivity in rat brain after transient and permanent middle cerebral artery occlusion. *Neurol Res* 1998;20(5):463-9.
90. Clark WM, Madden KP, Rothlein R, Zivin JA. Reduction of central nervous system ischemic injury by monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule. *J Neurosurg* 1991;75(4):623-7.
91. Becker K, Kindrick D, Relton J, Harlan J, Winn R. Antibody to the alpha4 integrin decreases infarct size in transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2001;32(1):206-11.
92. Kozuka K, Kohriyama T, Nomura E, Ikeda J, Kajikawa H, Nakamura S. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke--sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002;161(1):161-8.
93. Okada Y, Copeland BR, Mori E, Tung MM, Thomas WS, del ZoppoGJ. P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke* 1994;25:202–11.

94. Zhang R, Chopp M, Zhang Z, Jiang N, Powers C. The expression of P-and E-selectins in three models of middle cerebral artery occlusion. *Brain Res* 1998;785:207–14.
95. Nuotio K, Lindsberg PJ, Carpen O, Soinne L, Lehtonen-Smeds EM, Saimanen E, Lassila R, Sairanen T, Sarna S, Salonen O, Kovanen PT, Kaste M. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003;60(12):1890-9.
96. Shimizu M, Kohara S, Yamamoto M, Ando Y, Haida M, Shinohara Y. *Thromb Res* 2006;117(6):647-52.
97. Minnema MC, Friederich PW, Levi M, et al. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis y neutralization of factor. *J Clin Invest* 1998;101:10-14.
98. Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95:2855-59.
99. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk factor recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004;103:3773-76.
100. Montaner J, Ribo M, Monasterio J, Molina CA, Alvarez-Sabin J. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34(4):1038-40.
101. Ribo M, Montaner J, Molina J, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabin J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost* 2004;91:1146-51.

102. Santamaria A, Oliver A, Borrell M, Mateo J, Belvis R, Fabregas M. Risk of Ischemic Stroke Associated With Functional Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Plasma Levels. *American Heart Association* 2003;34:2387.
103. Santamaria A, Montserrat B, Oliver A, Ortin R, Forner R, Coll I et al. Association of functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) with conventional cardiovascular risk factors and its correlation with other hemostatic factors in a Spanish Population. *Am J Hematol* 2004;76(4):348-352.
104. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T. Metabolic Syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2211-2216.
105. Verdu J, Marco P, Benlloch S, Sanchez J, Lucas J. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) polymorphisms and plasma TAFI levels measured with an ELISA insensitive to isoforms in patients with venous thromboembolic disease (DVT). *Thromb Haemost* 2006;95(3):585-86.
106. Guimaraes AHC, van Tilburg NH, Vos HL, Bertina RM, Rijken DC. Association between Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) genotype and levels in plasma: comparison of different assays. *Br J Haematol* 2004; 124:659-65.

## ÖZET

Akut iskemik inme farklı patofizyolojik nedenlerden kaynaklanmaktadır. P-selektin ve TAFİ düzeylerinin iskemik inmede arttığı ve ateroskleroz ile tromboemboli için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada akut iskemik inme olgularında serum P-selektin ve TAFİ düzeyleri ve bu düzeylerin ana karotis arter intima-media kalınlığı, internal karotis arter stenoz oranları ve klinik parametreler arasındaki ilişki incelendi.

Akut iskemik inme tanılı 40 hasta ve 22 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarında inme sonrası başvuru anı (ilk 48 saat), 7.gün, 14.gün ve 1.ayda venöz kan örneklerinden serum P-selektin ve TAFİ düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Ana karotis arter intima-media kalınlığı ve internal karotis arter stenoz oranları B-mode ultrasonografi ile ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubu arasında serum P-selektin düzeyleri arasında tüm zaman dilimlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ), ancak serum TAFİ düzeyleri başvuru anında ( $128.2\pm 21.0$  /  $111.6\pm 17.4$ ), 7.günde ( $128.5\pm 24.2$  /  $110.5\pm 19.2$ ), 14.günde ( $129.7\pm 18.8$  /  $106.3\pm 16.8$ ) ve 1.ayda ( $132.9\pm 22.0$  /  $111.4\pm 18.5$ ) olmak üzere hasta grunda kontrol grubundan yüksek bulundu ( $p<0.001$ ,  $p<0.004$ ). Büyük damar aterosklerozunda laküner infarkta göre 14.gün ve 1.ayda serum TAFİ düzeyleri yüksek saptandı ( $p=0.047$ ,  $p=0.033$ ), serum P-selektin düzeylerinde etiyolojiye göre gruplar arasında bir farklılık izlenmedi. Hasta grubunda başvuru anında yapılan NIHSS, Barthell ve RANKIN skalaları ile serum P-selektin ve TAFİ düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p<0.05$ ). Ancak, NIHSS ve RANKIN değerlerinin zaman içinde düştüğü, ancak

Barthell indexinin ise yükseldiği dikkati çekti, bu da klinik düzelme olarak yorumlandı.

Sonuç olarak akut ve subakut iskemik strokta gösterilen artmış serum P-selektin düzeyi ile karotis arter İMK arasındaki pozitif korelasyon çalışmamızda saptanmadı, ancak artmış serum TAFİ düzeyi ile karotis arter İMK ve stenoz oranları arasında pozitif bir ilişki gösterildi. TAFİ artışının asemptomatik aterosklerozun ve iskemik strokta erken aterosklerozun belirteci olabileceği düşünöldü.

**Anahtar Sözcükler:** İskemik inme, P-selektin, Trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü (TAFİ), karotis intima-media kalınlığı (İMK), karotis arter stenozu

## SUMMARY

Acute cerebral ischemia is caused by different pathophysiological mechanisms. P-selectin and TAFI expression has been shown to be elevated in ischemic stroke and as a risk factor for atherosclerosis and thromboembolism. We investigate P-selectin and TAFI levels which shown to be effect through different pathophysiological mechanisms in stroke and examine their relation between common carotid artery intima-media thickness (IMT), internal carotid artery stenosis and clinical parameters.

We included 40 subject with acute ischemic stroke and 22 control subjects without stroke. Venous blood was obtained on admission (within 48 h), in the 7.days, 14.days and 1.month after the stroke onset. The intima-media thickness of the common carotid artery and internal carotid artery stenosis was measured by using B-mode ultrasound in all subjects.

P-selectin levels in the patient and control groups showed no significant differences between all time periods ( $p>0.05$ ). TAFI activity level was significantly higher in patient group than control groups within 48h ( $128.2\pm 21.0$  /  $111.6\pm 17.4$ ), in the 7.day ( $128.5\pm 24.2$  /  $110.5\pm 19.2$ ), 14.day ( $129.7\pm 18.8$  /  $106.3\pm 16.8$ ) and 1.month ( $132.9\pm 22.0$  /  $111.4\pm 18.5$ ) ( $p<0.001$ ,  $p<0.004$ ). The serum TAFI levels in the 14th days and the 1.month were higher ( $p=0.047$ ,  $p=0.033$ ) at large vessel atherosclerosis than lacunar infarct. Serum P-selectin levels according to the etiological classification wasn't different among the groups. It wasn't found a significant relationship in between serum P-selectin,

TAFI levels and scales of NIHSS, Barthell and RANKIN ( $p<0.05$ ). However, the NIHSS and RANKIN decreased over time, but the index of Barthell increased, this is interpreted as a clinical improvement.

As a result, we wasn't found positive correlation between elevated serum P-selectin levels and common carotid artery IMT in acute and subacute ischemic stroke but we found positive correlation between increased TAFI levels and carotid artery IMT and stenosis rates. We concluded that increased TAFI levels was thought to be an early marker of atherosclerosis in ischemic stroke and asymptomatic atherosclerosis.

**Key Words:** Ischemic stroke, P-selectin, Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), carotid intima media thickness (IMT), carotid artery stenosis

## **EKLER**

### **EK 1.**

#### **NIH İnme Skalası**

##### **1a- Bilinç Düzeyi**

0= Uyanık

1= Hafif uyarıya hemen cevap veriyor

2= Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor

3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var

##### **1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın, hangi aydayız)**

0= İki soruya doğru cevap

1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor)

2= İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma

##### **1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)**

0= İkisini de yapıyor

1= Birisini yapıyor

2= Hiçbirisini yapamıyor

##### **2- Bakış**

0= Normal

1= Parsiyel bakıflı parezisi, bir veya iki gözde bakıflı parezisi

2= Gözlerde forse deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)

### **3- Görme Alanı**

0= Vizüel kayıp yok

1= Parsiyel hemianopsi

2= Komplet hemianopsi

3= Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)

### **4- Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana mimik yanıt)**

0= Yok

1= Hafif paralizi, NLS silik, asimetrik gülümseme

2= Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın)

3= Yüzün üst ve altında tek tam paralizi veya çift taraflı veya koma

### **5- Motor (Kollar)**

Oturarak 90°, yatarak 45°(10 sn. havada tutulur)

0= Normal

1= Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz)

2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)

3= Minimal hareket var

4= Hiç hareket yok

## **6- Motor (Bacaklar)**

Yatarak 30°'de (5 sn)

0= Normal

1= Tutuyor ama tam değil (düşsede yatağa çarpmaz)

2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)

3= Minimal hareket var

4= Hiç hareket yok

## **7- Ekstremitede Ataksi**

0= Yok (afazik veya hemiplejik hasta da dahil)

1= Tek ekstremitede var

2= Üst ve alt ekstremitede var

X= Değerlendirilemiyor

## **8- Duyu**

0= Normal

1= Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu

2= Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu

Kayıbı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3

## **9- Konuşma**

0= Normal

1= Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)

2= Ağır afazi (hiç bilgi alış verişi yok)

3= Sözel ifade ve anlama yok veya komada

## **10- Dizartri**

0= Yok

1= Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor

2= Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm

## **11- İhmal**

0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı)

1= Tek modalitede söndürme

2= Birden fazla modalitede ihmal

## **EK 2.**

### **Modifiye Rankin Skalası**

| Grad | Tanımı                                                                                                    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Hiç semptom yok                                                                                           |
| 1    | Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor |
| 2    | Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri                                       |

- yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor
- 3 Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor
- 4 Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor
- 5 Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinan ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç
- 6 Ölüm

### **EK 3.**

#### **BARTHEL İNDEKSİ**

**Bağırsak Bakımı:** 0= İnkontinan

5= Bazen kaçırma veya suppozituar koymak gibi yardıma ihtiyaç duyar

10= Kontinan

**Mesane Bakımı:** 0= İnkontinan veya kateterli veya kontrol edemez

5= Bazen tuvalete yetişemez, altına kaçıır

10= Kontinan veya toplayıcı araç varsa bunu rahatlıkla idare eder

**Kendine Bakım:** 0= Kişisel bakımda yardıma ihtiyaç duyar  
5= Yüzünü yıkar, saçını tarar, dişlerini fırçalar

**Tuvalet Kullanımı:** 0= Bağımlı  
5= Yardıma ihtiyaç duyar, ancak bazı hareketleri kendi yapabilir  
10= Bağımsız (Oturup kalkma, giyinme, tuvalet kağıdını kullanma)

**Beslenme:** 0= Yapamaz  
5= Kesme ve yağ sürmede yardıma ihtiyaç duyar  
10= Eğer yemek sağlanırsa bağımsız

**Tekerlekli Sandalye/ Yatak transferi:** 0= Tamamen yatağa bağımlı  
5= Oturabilir, ancak transfer için fazla yardım gerekir  
10= Transfer için çok az yardım (Sözle veya fiziksel)  
15= Bağımsız

**Mobilite:** 0= Tekerlekli sandalyede oturabilir, ancak kullanamaz  
5= Tekerlekli sandalyede köşeler dahil bağımsız  
10= Bir kişinin yardımıyla yürüyebilir  
15= Bağımsız ancak destek kullanır

**Merdiven İnip Çıkma:** 0= Yapamaz  
5= Yardıma ihtiyaç duyar (Sözel/ fiziksel)  
10= Bağımsız inip, çıkabilir ancak destek kullanır

**Yıkanma:** 0= Yardıma ihtiyaç var  
5= Bağımsız

**Giyinme:** 0= Bağımlı  
5= Yardıma ihtiyaç var yarısından fazlasını yapar  
10= Bağımsız

**Skorların değerlendirilmesi :**

0-20: Tam bağımlı

21- 61: İleri derecede bağımlı

62-90: Orta derecede bağımlı

91-99: Hafif bağımlı

100: Tam bağımsız