



**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS

**SEREBROVASKÜLER HASTALIK TANISI ALAN
HASTALARDA SERUM ASPROSİN DÜZEYLERİ**

Nurdan ALCAN ALP

Danışman: Doç Dr. NEZAHAT KURT

**TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Haziran 2024
Her Hakkı Saklıdır.**

Nurdan ALCAN ALP

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

2024

Kapak Sırtı

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SEREBROVASKÜLER HASTALIK TANISI ALAN
HASTALARDA SERUM ASPROSİN DÜZEYLERİ**

Nurdan ALCAN ALP

Danışman: Doç Dr. NEZAHAT KURT

**TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Haziran 2024
Her Hakkı Saklıdır.**

Bilimsel Etiğe Uygunluk

“Serebrovasküler Hastalık Tanısı Alan Hastalarda Serum Asprosin Düzeyleri” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 26/06/2024

(İmza)

Nurdan ALCAN ALP

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SEREBROVASKÜLER HASTALIK TANISI ALAN HASTALARDA SERUM ASPROSİN DÜZEYLERİ

Nurdan ALCAN ALP

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç Dr. Nezahat KURT

Amaç: Serebrovasküler hastalıklar (SVH), dünya çapında artan ölüm sayıları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. SVH'ye ilişkin biyokimyasal belirteçler, SVH'de erken klinik deneyleri kolaylaştırarak önemli bir rol oynayabilir. Bu çalışmada yeni bir glukojenik adipokin olan ASP'nin, SVH ile ilişkisi ve SVH'ın tanısında bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımının araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya, görüntüleme yöntemlerine göre iskemik SVH (N:58) ve hemorajik SVH (N:9) tanısı konmuş 67 SVH hastası ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 97 katılımcı dahil edildi. Bireylerden alınan kan numunelerinden elde edilen serum örneklerindeki asprosin düzeyleri ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Aynı zamanda serum örneklerinde CRP, HDL-K, LDL-K, TG ve glukoz ölçümleri kaydedildi.

Bulgular: SVH grubunda serum asprosin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Hemorajik ve İskemik SVH grupları karşılaştırıldığında ise iki grup arasında serum asprosin düzeylerinde bir fark gözlemlenmedi ($p<0.05$). Serum asprosin için yapılan ROC eğri analizinde AUC değeri 0.703 ($p:0.001$) olduğu tespit edildi.

Sonuç: SVH hastalarında serum asprosin düzeylerinin düşük olması hastalığın patogenezinde rol alabileceği düşündürmektedir. Ayrıca SVH hastalarında düşük asprosin düzeylerinin tanıda kullanılabilecek aday bir biyobelirteç olduğu söylenilebilir.

2024, 74 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Asprosin, Hemorajik SVH, İskemik SVH, Serebrovasküler Hastalık, Serebrovasküler olay.

ABSTRACT

MSc Thesis

SERUM ASPROSIN LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH CEREBROVASCULAR DISEASE

Nurdan ALCAN ALP

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Associate Professor Nezahat KURT

Aim: Cerebrovascular diseases (CVD) continue to be a significant public health problem due to the increasing number of deaths worldwide. Biochemical markers that can be used in the diagnosis of CDV can play an important role in early diagnosis and treatment by facilitating clinical decisions. This study aimed to investigate the relationship of ASP, a new glucogenic adipokine, with LVH and its potential use as a biomarker in the diagnosis of CVD.

Materials and Methods: A total of 97 participants, including 67 CVD patients diagnosed with ischemic CVD (N:58) and hemorrhagic CVD (N:9) according to imaging methods, and 30 healthy controls, were included in this study. Asprosin levels in serum samples obtained from blood samples taken from individuals were measured using an ELISA kit. At the same time, CRP, HDL-C, LDL-C, TG and glucose measurements were recorded in serum samples.

Results: Serum asprosin levels in the CVD group were observed to be significantly lower than the healthy control group ($p<0.05$). When the Hemorrhagic and Ischemic CVD groups were compared, no difference was observed in serum asprosin levels between the two groups ($p<0.05$). In the ROC curve analysis performed for serum asprosin, the AUC value was found to be 0.703 ($p:0.001$).

Conclusion: Low serum asprosin levels in CVD patients suggest that it may play a role in the pathogenesis of the disease. In addition, it can be said that low asprosin levels in CVD patients are a candidate biomarker that can be used in diagnosis.

2024, 74 Pages

Key Words: Asprosin, Cerebrovascular Disease, Hemorrhagic CVD, Ischemic CVD.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmamın tamamlanması boyunca, bana her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşarak bilimsel perspektifimi genişleten saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Nezahat KURT'a, değerli rehberliği, sabrı ve özverisi için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Teşvik edici ve destekleyici tutumuyla bu sürecin sorunsuz bir şekilde ilerlemesini sağlayan, bilgi ve engin tecrübeleri ile bana yol gösteren kıymetli hocam Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Taha Abdulkadir ÇOBAN'a, katkı ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Nuri BAKAN, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet AKTAŞ'a, Arş. Gör. Dr. Zeynep KOÇ ile Arş. Gör. Dr. Abdurrahman BASKIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Kan örneklerinin toplanmasında sağladıkları yardım ve gösterdiği özveri için Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil tıp doktoru Uzm. Dr. Engin KURT'a teşekkürü bir borç bilir, Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarından Erkan AVCI ve tüm çalışanlarına çalışma süresince gösterdikleri destek ve yardımları için teşekkür ederim.

Son olarak, hiçbir zaman benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Cemalettin ALP'e ve çocuklarım Celal Can ALP ve Talha Tuğra ALP'e sabır ve anlayışları için şükran ve sevgilirimi sunarım. Her daim yanımda olan, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim canım annem ve babam için...

Nurdan ALCAN ALP

Haziran, 2024

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Serebrovasküler Hastalıklar	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2. Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırılması	5
2.1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Nöropatolojisi	8
2.1.4. Serebrovasküler Hastalıklarda Görüntüleme Yöntemleri	12
2.1.5. Serebrovasküler Hastalıklarda Biyobelirteçler.....	13
2.1.6. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi.....	15
2.1.7. Serebrovasküler Hastalıklarda Risk faktörleri	16
2.2. Asprosin	27
2.2.1. Asprosinin Keşfi.....	27
2.2.2. Asprosinin Biyosentezi	28
2.2.3. Doku ve Vücut Sıvılarında Asprosin	29
2.2.4. Asprosin Reseptörleri.....	30
2.2.5. Asprosinin Hastalıklardaki Rolü	33
3. MATERYAL VE METOT.....	39
3.1. Numunelerin Toplanması.....	40
3.2. Biyokimyasal Analizler.....	40
3.4. İstatistiksel Analiz.....	42
3.5. Araştırmanın Etik İlkeleri	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR	60
EKLER.....	72
Ek-1. Etik Kurul Onayı	73
ÖZGEÇMİŞ.....	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1. Willis Dairesinin Ana Dallarını Gösteren Beynin Bazal Görünümü	9
Şekil 2.2. Mamiller Cisimlerin Seviyesinde Beyin Koronal Dilimi, Büyük Serebral Arterlerin Dağılımı ve Aralarındaki Sınır Bölgeleri	9
Şekil 2.3. Akut Serebral Enfarktüs	11
Şekil 2.4. Kronik Serebral Enfarktüs	11
Şekil 2.5. Sağ Frontal ve Temporal Loblarda Belirgin Ödem Ve Kitle Etkisi ile Birlikte Akut Kanamaları Gösteren Bir Serebral Amiloid Anjiyopati Vakasına Ait Koronal Beyin Kesiti	12
Şekil 2.6. İnme Potansiyel Biyobelirteçleri	15
Şekil 2.7. Fibrillin-1 Proproteininin Şematik Gösterimi ve Furin Tarafından Olgun Fibrillin-1 ve ASP'e Proteolitik Bölünmesi	29
Şekil 2.8. Asprosinin Olası Merkezi ve Periferik Etkileri	31
Şekil 2.9. Hipotalamusta ASP'nin Potansiyel Moleküler Mekanizmaları	33
Şekil 4.1. SVH ve Kontrol Gruplarına Ait ASP Düzeyleri	45
Şekil 4.2. SVH Alt Gruplarına Ait Serum ASP Düzeyleri	47
Şekil 4.3 Tüm Gruplara Ait Serum ASP Değerlerinin Karşılaştırması	48
Şekil 4.4. SVH Grubunun Kadın ve Erkek Hastalara Ait ASP Değerlerinin Karşılaştırması	49
Şekil 4.5. SVH Grubunun Ek Hastalıklara Göre ASP Değerlerinin Karşılaştırması	51
Şekil 4.6. SVH ve Kontrol Grupları İçin ASP ROC Eğrisi	52
Şekil 4.7. İskemik ve Hemorajik SVH Grupları İçin ASP ROC Eğrisi	53

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler.....	41
Tablo 4.1. Hasta Ve Kontrol Grubu Demografik Bilgiler	44
Tablo 4.2. SVH Alt Grubuna Ait Demografik ve Ek Hastalık Verileri.....	44
Tablo 4.3. SVH Ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları	45
Tablo 4.4. SVH Alt Grubuna Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları	46
Tablo 4.5. SVH Alt Gruplarının ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları	47
Tablo 4.6. SVH Grubunun Kadın ve Erkek Hastalara Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları	49
Tablo 4.7. SVH Grubunun Ek Hastalıklara Göre Yaş ve Biyokimyasal Analiz Sonuçları	50
Tablo 4.8. SVH ve Kontrol Gruplarında ASP ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları.	51
Tablo 4.9. SVH Grubunda ASP ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları.	52
Tablo 4.10. ASP'ye Ait SVH ve Kontrol Grubu ROC Analizi	52
Tablo 4.11. İskemik ve Hemorajik SVH Arasında Yapılan ROC Analiz Sonuçları	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
α	Güvenirlilik Katsayısı
mg/dL	Desilitredeki Milligram Miktarı
mmHg	Milimetre Civa
mg/mmol	Milimoldeki Miligram Miktarı
nmol/L	Litre Başına Nanomol
r	Korelasyon Katsayısı
S	Standart Sapma
Sd	Serbestlik Derecesi

Kısaltmalar

AgRP	Agouti ile İlişkili Peptid
AHI	Apnea-Hypopnea Index
ACA	Anterior Serebral Arter (ön serebral arter)
aCL	Antikardiyolipin Antikorları
AComA	Anterior İletişim Arteri (ön iletişim arteri)
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMPK	Aktive Olan Protein Kinaz
aPL	Antifosfolipid Antikorlar
ASL	Arterial Spin Labeling
ASP	Asprosin
AST	Aspartat Aminotransferazda
BA	Baziler Arter (baziler arter)
BGR	Bozulmuş Glukoz Regülasyonu
BT	Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CAM	Hücre adhezyon molekülleri (Cell Adhesion Molecules)
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CART	Kokain ve Amfetamin ile Düzenlenen Transkriptin

COMP	Kıkırdak Oligomerik Matris Proteinini
CRP	C-Reaktif Protein
DEBT	Dual Enerji Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GİA	Geçici İskemik Atak
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızında
ER	Endoplazmik Retikulum
ERK1/2	Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz 1/2
FBN1	Fibrillin-1
GPCR	G proteinine bağlı reseptör
HbA1c	Glikozile Hemoglobin A1c
HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HOMA-IR	İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
hsCRP	High Sensitive-CRP
ICA	İnternal Karotid Arter (iç karotid arter)
IL	İnterlökin
IL-1 β	interlökin-1 β
IR	İnsülin Direnci
JNK	C-Jun N-Terminal Kinazı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAKS	Kaşeksi Sendromu
KBH	Kronik Böbrek Hastalığının
LDL-K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MCA	Middle Serebral Arter (orta serebral arter)
MDA	malondialdehit
MI	Miyokard Enfarktüsü
MMP	Matriks metalloproteinazlar (Matrix Metalloproteinases)
MR	Manyetik Rezonans
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MRP	Manyetik Rezonans Perfüzyon

MS	Metabolik Sendrom
MSH	Mezenkimal Stromal Hücrelerin
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
mTOR	Rapamisin Yolağı
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NGR	Normal Glukoz Regülasyonu
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NPS	Neonatal Progeroid Sendrom
NPY	Nöropeptid Y
OK	Oral Kontraseptif
PARK	Parkinson Hastalığı Proteini
PBT	Perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi
PCA	Posterior Serebral Arter (arka serebral arter)
PComA	Posterior İletişim Arteri (arka iletişim arteri)
PicA	Posterior Inferior Serebellar Arter (arka inferior serebellar arter)
PKA	Protein Kinaz A
PKC δ	Protein Kinaz C Delta
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POMC	Pro-Opiomelanokortin
PVN	Paraventriküler Çekirdek
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SAA	Serebral Amiloid anjiyopati
SERCA2	Sarkoplazmik/Endoplazmik Retikulum Kalsiyum ATPazı 2
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SOD2	Süperoksit Dismutaz 2
SVH	Serebrovasküler Hastalık
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TG	Trigliserit
TK	Toplam kolesterol
TLR4	Toll benzeri reseptör 4
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

OUAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun
VA	Vertebral Arter (vertebral arter)
VKI	Vücut Kütle İndeksi



1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık (SVH), bir beyin bölgesinin geçici veya kalıcı olarak iskemi veya kanama ile etkilendiği ve bir veya daha fazla serebral kan damarının patolojik süreçte rol aldığı tüm bozuklukları içerir (Hazrati ve ark., 2009; Longstreth ve ark., 2001; Thom ve ark., 2006).

Serebrovasküler hastalıkların, incelendiği tüm toplumlarda önemli bir ölüm ve sakatlık nedeni olduğu gösterilmiştir. SVH'lerin en önemli sonucu olan inme her yaştan insanı etkilemekle birlikte, özellikle altmış yaşından sonra daha sık görülmektedir (WHO, 1989).

Serebrovasküler hastalık, topluma büyük maliyeti olan tüm nörolojik hastalıkların en sakatlayıcı olanıdır (Flynn ve ark., 2008; Hazrati ve ark., 2009). Yaklaşık olarak sağ kalanların %50'sinde kalıcı bir nörolojik eksiklik kalır ve %25'ten fazlası kronik bakıma ihtiyaç duyar (Hazrati ve ark., 2009; Terent, 2003). SVH, serebral dolaşımı etkileyen geniş bir bozukluk kategorisini kapsar (Hazrati ve ark., 2009; Rafii ve Hillis, 2006). Bu, sadece serebral kan damarlarının intraparenkimal ve ekstraparenkimal hastalıklarını değil, aynı zamanda karotis arterleri ve kalbi de içeren sistemik damar yapısındaki anormallikleri de kapsar (Hazrati ve ark., 2009). Ayrıca, kan pıhtılaşmasını veya kan akışını değiştiren sistemik hastalıklar beyni sıklıkla etkiler (Badimon ve Vilahur, 2007; Bousser ve Ferro, 2007; Hazrati ve ark., 2009; Kirkham, 2007; Scheid ve Teich, 2007). Bu serebrovasküler anormalliklerin sonucu serebral kanama veya serebral iskemidir. Tromboz ve emboli sebebiyle oluşan iskemi, tüm SVH'lerin %87'sini oluşturur (Mozaffarian ve ark., 2016; Sezer, ve ark., 2022). Hemoraji (kanama) ise, arteriyel ve venöz kanın hızlıca beyin dokusu içine geçmesi ile oluşan klinik tablo olup daha az oranda görülmesine karşılık mortalitesi daha yüksektir (Özdemir ve ark., 2000; Sezer ve ark., 2022).

Serebrovasküler hastalık için risk faktörleri çeşitlidir (Hazrati ve ark., 2009; Zalba ve ark., 2007). Kontrol edilemeyen risk faktörleri ve kontrol edilebilen risk faktörleri

olarak ayrılmaktadır. Yaş, cinsiyet, ırk ve genetik faktörler kontrol edilemeyen risk faktörlerini oluşturmaktadır (Boehme ve ark., 2017). Kontrol edilebilen risk faktörleri arasında kesinleşmiş olanlar; hipertansiyon, diyabet, sigara, dislipidemi, atriyal fibrilasyon, diğer kalp hastalıkları, asemptomatik karotis arter stenozu, orak hücreli anemi, postmenopozal hormon tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, beslenme ve obezitedir. Kontrol edilebilen risk faktörlerinden daha az kesinleşmiş olanlar; migren, metabolik sendrom (MS), alkol kullanımı, ilaç bağımlılığı, uykuda solunum bozukluğu, hiperhomosisteinemi, lipoprotein-a artışı, hiperkoagülabilité ve enflamasyondur (Demirci Şahin ve ark., 2015a).

Asprosin (ASP), 140 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. İlk kez 2016 yılında yenidoğan progeria sendromu (NPS) mevcut olan bireyler üzerinde yapılan çalışma sırasında bulunmuş ve Profibrillinin (*FBN1*) C-terminal bölünme ürünü olarak meydana geldiği tespit edilmiştir (Kajimura, 2017). Açlıkla uyarılan, hepatik glukoz üretimini indükleyen ve glukoz hemostazını düzenleyen ASP beyaz adipoz dokudan salgılanmaktadır (Duerschmid ve ark., 2018). Beyaz adipoz doku kökenli birçok adipokin için artık literatürde “Adipoz-Beyin Eksen” olarak yeni bir eksen tanımlanmaktadır (Li ve ark., 2014). Beyaz adipoz doku, kan-beyin bariyerini geçen ASP’nin ana kaynağı olarak görülse de, beyin, plasenta, hepatositler ve kardiyomiyositler gibi diğer dokular ve hücreler de bu adipokini üretebilir (Keskin ve ark., 2021).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, daha düşük plazma ASP seviyelerine sahip dilate kardiyomiyopati hastalarının 5 yıllık takip sırasında advers kardiyovasküler olaylar açısından artan bir riske sahip olduğunu göstermiştir (Wen ve ark., 2020; Zou ve ark., 2022). Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda dolaşımdaki ASP seviyeleri, toplam kolesterol (TK) ve trigliserit (TG) konsantrasyonları ile doğrudan ilişkilidir (Moradi ve ark., 2021; Zou ve ark., 2022). Ek olarak, ASP ile önceden tedavi edilmiş mezenkimal stromal hücrelerin (MSH) enjeksiyonu, farelerde miyokard enfarktüsünden dört hafta sonra sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu belirgin şekilde

yükselttiği ve miyokard fibrozisini iyileştirdiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2019; Zou ve ark., 2022). Bu bulgular, ASP'nin lipit metabolizması ve kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkisini göstermektedir. KVH'ler ile ASP arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen, ASP ve SVH arasındaki ilişkiye dair bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar SVH'nin da risk faktörleri arasında olduğundan bu çalışmada; ASP'nin, SVH ile ilişkisi ve SVH'ın tanısında bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımının araştırılması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

2.1.1 Tanım

Serebrovasküler hastalık (SVH), bir beyin bölgesinin geçici veya kalıcı olarak iskemi veya kanama ile etkilendiği ve bir veya daha fazla serebral kan damarının patolojik süreçte rol aldığı tüm bozuklukları içerir (Hazrati ve ark., 2009; Longstreth ve ark., 2001; Thom ve ark., 2006). Bu patolojik süreç, damar duvarında herhangi bir lezyon veya geçirgenlik değişikliği, lümenin emboli veya trombüs ile tıkanması, damarların yırtılması, ateroskleroz, yüksek tansyona bağlı aterosklerotik değişiklikler, kan viskozitesinde artış veya diğer kan bileşenlerindeki biyokimyasal değişiklikler, anevrizma oluşumu, arterir, gelişimsel anomaliler gibi durumlarda gelişmektedir (Sezer ve ark., 2022). SVH, bilişsel bozukluğa ve demansa yol açan birikmiş hasara neden olabilir (Hazrati ve ark., 2009).

Serebrovasküler hastalıkların en önemli sonucu inmedir (WHO, 1989). Birçok tıp kaynağı ve sağlık otoritesi, “inme” terimini SVH’ın genel bir adı olarak kullanmıştır. Örneğin, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association) ve Amerikan İnme Derneği (American Stroke Association) gibi kuruluşlar bu terimi bu şekilde kullanmıştır. Ayrıca, tıp literatüründe de bu terim sıklıkla bu bağlamda kullanılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), inmeyi; aniden (saniyeler içinde) veya en azından hızlı bir şekilde (saatler içinde) ortaya çıkan semptom ve bulguların, beyindeki odaklı alanların etkilendiğine işaret eden vasküler kökenli akut nörolojik bir disfonksiyon olarak tanımlar. Semptomlar 24 saatten fazla sürebilir veya ölümlle sonuçlanabilir (WHO, 1989). Travma, enfeksiyon veya tümör gibi sebeplere dayalı olarak gelişen infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici iskemik ataklar tanımının dışında tutulmuştur (Kirit, 2008).

2.1.2. Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırılması

İnme (SVH) etiyolojisine yönelik ilk sınıflamalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler iki ana tipe ayrılmıştır:

- Tromboz, emboli ya da sistemik hipoperfüzyon nedeniyle oluşan iskemik inme,
 - İntraserebral kanama ya da subaraknoid kanama nedeniyle oluşan hemorajik inme.
- Yaklaşık olarak inmelerin %80'ini iskemik inme iken, %20'sini hemorajik inme oluşturmaktadır (Demirci Şahin ve ark., 2015b). Hemorajik inme görülme popülasyonu iskemik inmeye göre daha az olmasına rağmen hemorajik inme hastalarının prognozları daha kötüdür (Akkoca, 2022). Daha sonraki çalışmalarda ise ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisiyle birlikte, lezyonun lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak bazı sınıflamalar yapılmıştır (Yalçın, 2009).

NINDS Sınıflandırması

1990 NINDS Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) tarafından önerilen klinik sınıflandırma şöyledir (Whisnant & Jeffrey, 1990).

A- Asemptomatik

B- Fokal beyin disfonksiyonu

1) Geçici iskemik atak (GİA)

2) İnme

a) Serebral infarkt

b) Serebral hemoraji

c) Subaraknoid kanama

d) Arteriovenöz malformasyona bağlı serebral kanama

C- Vasküler demans

D- Hipertansif ensefalopat

A-) Asemptomatik Serebrovasküler Hastalıklar: Asemptomatik serebrovasküler hastalık, aortik ark, supra-aortik dallar veya intraserebral damarlarda (sessiz enfarktlar veya lökoariyoz) vasküler hastalığın klinik belirteçleri, ultrason veya görüntüleme bulguları olan, ancak geçici iskemik atak inmesi veya nörolojik bozulma ile ilişkili

önceki veya mevcut nörolojik belirtileri olmayan hastalarda ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanır (Gállego ve Martínez-Vila, 2005).

B-) Fokal Beyin Disfonksiyonu ile Giden Serebrovasküler Hastalıklar:

1) Geçici İskemik Atak: Geçici iskemik atak (GİA) klinik olarak fokal nörolojik semptomların akut olarak başlaması ve ardından tamamen düzelmesi olarak tanımlanır (Amin ve ark., 2023). Semptomlar ve bulgular birkaç dakika veya saat (<24 saatlik süre için genel olarak) içinde tamamen kaybolur (WHO, 1989).

2) İskemik İnme: Fokal serebral, omurilik veya retinal enfarktüsün neden olduğu, semptomları 24 saatten fazla süren bir nörolojik fonksiyon bozukluğu atağı olarak tanımlanır (Parmar, 2018).

C-) Vasküler Demans: Vasküler kognitif bozukluk, serebrovasküler nedenlere atfedilebilen, hafif defisitlerden tam gelişmiş demansa kadar değişen biliş değişikliklerini tanımlar (Iadecola, 2013).

D-) Hipertansif Ensefalopati: Hipertansif ensefalopati, tipik olarak sistolik kan basıncının genellikle 220 mmHg'nin üzerinde veya diyastolik kan basıncının genellikle 120 mmHg'nin üzerinde olduğu akut ve ciddi bir kan basıncı artışı ile ilişkilendirilen akut nörolojik bozukluklar tarafından tanımlanan bir hipertansif acil durumdur. Çoğu hastada mental durumda değişiklikler görülür. Bazıları öncelikle veya eşzamanlı olarak nöbetler, görme bozukluğu veya baş ağrısı ile başvurabilir. Baş ağrısı, en az spesifik belirtidir ve tek başına hipertansif ensefalopati tanısını destekleyemez (Miller ve ark., 2018).

TOAST Sınıflandırması:

TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), iskemik inme etiyojisinin beş alt tipini belirlemiştir (Utku, 2007).

- 1- Geniş arter aterotrombozu
- 2- Kardiyembolizm
- 3- Küçük damar oklüzyonu
- 4- İnmenin nadir görülen nedenleri

5- Nedeni sınıflandırılmayanlar

Geniş Arter Aterotrombozu: Klinik olarak; serebral kortikal bozuklukları (örneğin afazi, ihmal, apraksi, anopi) veya serebellar disfonksiyonu olan hastaları içerir. İntermitan kladikasyo öyküsü, aynı vasküler sulama alanındaki geçici iskemik atak veya karotid üfürümü klinik tanıyı destekler.

Kardiyoembolizm: İnmeli hastaların yaklaşık %14'ünü oluşturur. Klinik olarak hastalarda ani başlangıçlı serebral kortikal bozukluk veya beyin sapı veya serebellar disfonksiyon vardır. Arteriyel oklüzyonlar kalpten çıkan emboliden kaynaklanabilir. Örneğin atrial fibrilasyonla (AF) birlikte veya tek başına romatizmal mitral kapak hastalığı, non-valvüler AF, hasta sinüs sendromu, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü, kardiyak trombus, valvüler vejetasyon, sol ventrikülde akinetik segment, atriyal miksoma, dilate kardiyomiyopati, parodoksal emboli, protez aort ve mitral kapak gibi kardiyak emboli kaynakları bulunmalıdır.

Küçük Damar Hastalığı: Bütün inmelerin %19'unu oluşturur. Klinik olarak hastalarda klasik laküner sendromlardan biri (örneğin; saf motor inme, saf sensöriyel inme, sensörimotor inme, ataksik hemiparezi, disartri ve beceriksiz el sendromu) olmalıdır. Kortikal disfonksiyon bulunmaz. Hipertansiyon veya diyabet öyküsü tanıyı destekler.

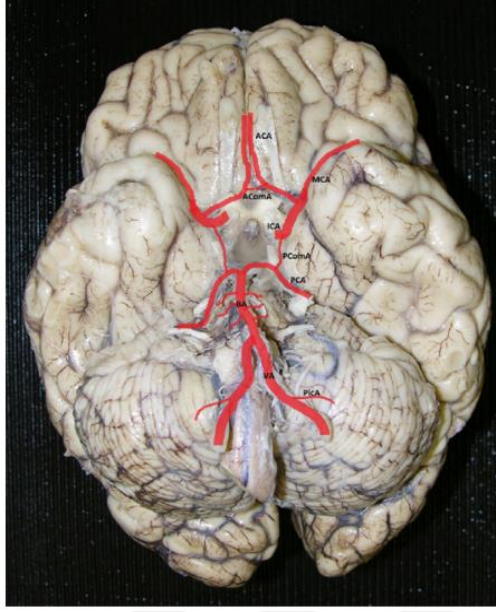
Nadir Görülen Etyolojiler: Bu kategoride; non aterosklerotik vaskulopati (örneğin disseksiyon, postradyasyon vaskulopati, fibromusküler displazi, arterit, migren, ilaca bağlı vaskulopati), hematolojik bozukluklar (örneğin Protein C, protein S ya da antitrombin III eksikliği, trombotik ya da idiyopatik trombositopenik purpura, antifosfolipid sendromu, nefrotik sendrom) ve diğer vaskulopatiler yer alır. Tüm inmeli hastaların %3'ünü oluşturur.

Sınıflandırılmayan Etyolojiler: Bu kategori, kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen olası etioloji saptanamayan hastaları içerir. Tedavi eden doktor ya da hastadan kaynaklanan nedenlerle gerekli araştırmalar yapılmamış hastalar da bu grupta yer alır.

2.1.3. Serebrovasküler Hastalıkların Nöropatolojisi

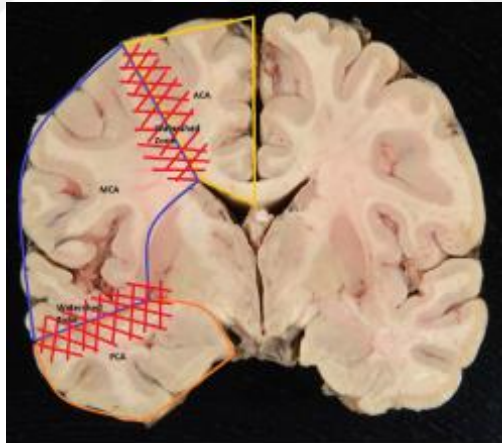
Vasküler Anatomi

Beyin, iki çift büyük arter tarafından beslenir: İnternal karotid arterler (ön dolaşım, %70-80) ve vertebral arterler (arka dolaşım, %20-30) (Shivane, 2016). Bu arterler kafatasına girdikten sonra yoğun bir şekilde dallanır ve sonunda beyin tüm derin ve yüzeysel bölgelerine kan sağlarlar. Bu kan dolaşımının herhangi bir bölümünün bozulması, intrakraniyal veya ekstrakraniyal olsun, SVH'nin gelişimini teşvik eder; bunların en yaygın ve kötü önlüsü inmedir (Chandra ve ark., 2017). İnternal karotid arterler, ön serebral arterler ve orta serebral arterler olmak üzere iki ana dal verir. Ön serebral arterler, frontal ve parietal lobların medial yönlerine, internal kapsülün anterior koluna ve korpus kallozuma kan sağlar; orta serebral arterler ise beyinin lateral yönlerinin ve daha derin gri çekirdeklerin çoğunu besler. İki vertebral arter, baziler arteri oluşturmak için birleşir ve ardından iki posterior serebral arteri oluşturan arterleri oluşturur. Bu arterler, temporal ve oksipital lobların inferior-medial yönlerine, talamus ve internal kapsülün posterior kolu gibi bölgelere kan sağlarlar. Posterior serebral ve internal karotid arterler arasındaki bağlantılar (posterior iletişim arteri) ve iki ön serebral arter arasındaki bağlantılar (ön iletişim arteri), Willis dairesini tamamlar (Şekil 2.1) (Shivane, 2016). Arka dolaşımdan gelen dallar beyin sapını ve beyinciği besler. Omurilik, tek bir anterior spinal ve iki posterior spinal arter tarafından beslenir. Willis çemberi içinde, arteriyel tıkanıklık durumunda kanın kollateral olarak beslenmesini sağlayan anastomozlar meydana gelir. İki ana arterin bölgeleri arasındaki sınır alanı, iskemik hasara karşı savunmasızdır ve “sınır infarktı” ile sonuçlanır (Şekil 2.2) (Shivane, 2016).



Şekil 2. 1. Willis Dairesinin Ana Dallarını Gösteren Beynin Bazal Görünümü

ACA: anterior serebral arter (ön serebral arter), AComA: anterior iletişim arteri (ön iletişim arteri), MCA: middle serebral arter (orta serebral arter), ICA: internal karotid arter (iç karotid arter), PComA: posterior iletişim arteri (arka iletişim arteri), PCA: posterior serebral arter (arka serebral arter), BA: baziler arter (baziler arter), VA: vertebral arter (vertebral arter), ve PicA: posterior inferior serebellar arter (arka inferior serebellar arter).



Şekil 2. 2. Mamiller Cisimlerin Seviyesinde Beyin Koronal Dilimi, Büyük Serebral Arterlerin Dağılımı ve Aralarındaki Sınır Bölgeleri

ACA: anterior serebral arter (ön serebral arter), MCA: middle serebral arter (orta serebral arter), ve PCA: posterior serebral arter (arka serebral arter).

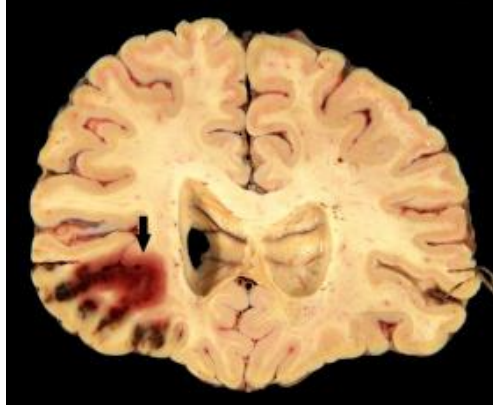
Sınır infarktları genellikle kama şeklindedir ve tabanları pial yüzeye doğrudur. Superior sagittal sinüs, kavernöz sinüsler ve transvers sinüsler yüzeysel ve derin serebral venlerden kanı toplayarak sigmoid sinüse, internal juguler vene ve oradan da brakiosefalik ven ve superior venakava yoluyla kalbe boşaltır. Anterior ve posterior

spinal venler kanı omurilikten vertebral venöz pleksusa, oradan da lomber, azigos ve hemiazygos venlere boşaltır (Shivane, 2016).

Serebral İskemi ve Hemoraji

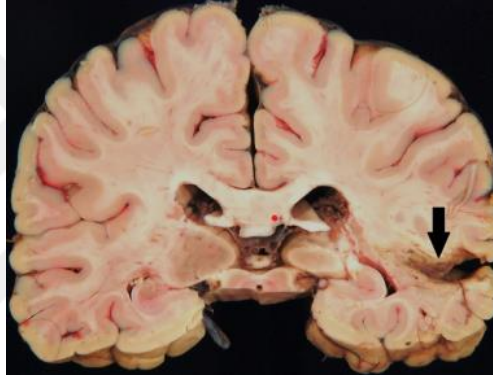
Serebrovasküler hastalıkların temel patolojisi iki kategoride incelenebilir: 1) kan damarının tıkanması sonucunda iskemi veya infarkt oluşumu ve 2) kan damarının yırtılmasıyla kanama meydana gelmesi.

İskemi, beyine kan akışının kesilmesi sonucu meydana gelir ve bu kesinti ya belirli bir damar bölgesine sınırlı (fokal) ya da tüm beyne kan akışının azalması şeklinde (global) olabilir. İskeminin en yaygın nedeni aterosklerozdur. Diğer nedenler arasında kalp embolileri, arteriyel diseksiyon, vaskülit, hematolojik bozukluklar, hipotansiyon ve neoplazmlar bulunur. Sinir sistemi hücreleri arasında, nöronlar hipoksi/iskemiye en savunmasız olanlardır. İskemi morfolojisi büyük ölçüde damar tıkanıklığının şiddeti ve süresine bağlıdır. Genel olarak, serebral iskemi evriminin üç farklı aşaması bilinmektedir: akut (1-4 gün), subakut (5-30 gün) ve kronik (haftalar, aylar veya yıllar). Akut evre, etkilenen bölgenin hafif yumuşaması ve şişmesi (elle muayene ile en iyi şekilde anlaşılır), gri-beyaz madde birleşim yerinin bulanıklaşması ve karamsı renk değişikliği ile karakterizedir. Bu renk değişikliği daha sonra normal dokudan belirgin bir şekilde ayrılır (Şekil 2.3). Subakut evrede doku büzülmesi ve kısmi kistik değişiklikler ortaya çıkar. Doku nekroza uğrar. Uzun süredir var olan bir enfarktüs, etrafı atrofik doku ile çevrili yaygın kistik değişiklikler gösterir (Şekil 2.4).



Şekil 2. 3. Akut Serebral Enfarktüs

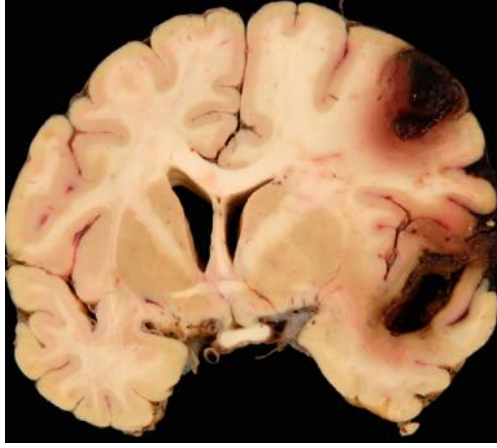
Hemorajik renk değişikliğini ve bulanık gri-beyaz madde birleşimini (ok) gösteren koronal kesit.



Şekil 2. 4. Kronik serebral Enfarktüs

Sağ temporal lobda hafif sarı-kahverengi renk değişikliği ile düzensiz bir kistik kavite gösteren koronal beyin kesiti.

Kanama, inme kaynaklı tüm ölümlerin yaklaşık %18-48'inden sorumludur. Kronik hipertansiyon ve serebral amiloid anjiyopati (SAA), yaşlılarda intraserebral kanamanın en yaygın nedenleridir. Diğer nedenler arasında yırtılmış anevrizma, vasküler malformasyon, neoplazmlar, koagülopatiler, ilaçlar, vaskülit ve travma bulunur. Hipertansif kanamalar genellikle tek taraflıdır ve yaygın olarak bazal gangliyon (putamen), talamus, serabellum veya pons bölgesinde bulunur. SAA ile ilişkili kanamalar genellikle frontal ve frontoparietal lobların lobüler kısımlarında, nadiren de posterior fossada görülür. Erken evrede, çevresinde ödem bulunan sıvı veya yarı sıvı bir kan kitlesi mevcuttur (Şekil 2.5) (Shivane, 2016).



Şekil 2. 5. Sağ Frontal ve Temporal Loblarda Belirgin Ödem ve Kitle Etkisi ile Birlikte Akut Kanamaları Gösteren Bir Serebral Amiloid Anjiyopati Vakasına Ait Koronal Beyin Kesiti

2.1.4. Serebrovasküler Hastalıklarda Görüntüleme Yöntemleri

SVH’de görüntülemeden beklenen SVH’nin iskemik ya da hemorajik ayrımının yapılması, varsa vasküler patolojilerin gösterilmesi ve kurtarılabilir alanın belirlenmesidir. Görüntülemede tercih edilecek yöntemler bulguların başlangıç zamanından itibaren geçen süreye bağlı olarak değişir. İlk 6 saatte yapılan endovasküler tedaviden hasta çok fayda gördüğü için, görüntüleme bu hasta gruplarında ilk 6 saat ve sonrası diye ikiye ayrılır (Sade ve Ogul, 2016).

Bilgisayarlı Tomografi Yöntemleri

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT), kanama ve vasküler yapıların değerlendirilmesinde etkili olup, hızlı sonuç alınmasına, hareketten az etkilenmesine ve yüksek uzaysal çözünürlüğe sahiptir. Ancak, radyasyon içermesi en önemli dezavantajıdır. BT anjiyografi (BTA) veya manyetik rezonans anjiyografi (MRA) gibi yöntemlerin, kanama olmayan durumlarda vasküler yapıları değerlendirmek için etkili olduğu bulunmuştur. Dual enerji BT (DEBT) yöntemi, sanal kontrastsız BT görüntüleri elde etmede başarılı olmuştur ve bu da kanama ve vasküler yapıların değerlendirilmesini kolaylaştırmıştır. Perfüzyon bilgisayarlı tomografinin (PBT) etkilenen ve korunan serebral parankimi göstermede etkili bir yöntem olabilir, ancak kullanılabilişliği halen tartışmalıdır (Sade ve Ogul, 2016).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, beyin görüntülemesi ve serebrovasküler olayların tanısında sıkça kullanılan bir yöntemdir. 1.5T ve 3T gibi güçlü manyetik alanlarda gerçekleştirilen MR görüntülemesi, yüksek kontrast çözünürlüğü sayesinde yumuşak dokuları detaylı bir şekilde gösterir. Ancak, konvansiyonel MR sekansları, özellikle akut serebrovasküler olaylarda yetersiz kalabilir. Bu nedenle, özellikle ilk 6 saat içinde ileri MR görüntüleme sekanslarının kullanılması gerekebilir.

MR perfüzyon (MRP) yöntemi, etkilenen ve kurtarılabılır alanların belirlenmesinde önemli bir araçtır. MRP, penumbra bölgesini belirlemede de kullanılarak tedavi planlamasına katkı sağlar. Bununla birlikte, arterial spin labeling (ASL) gibi farklı MRP yöntemleri de bulunmaktadır.

Endovasküler tedavi kriterleri belirsiz olsa da, MRA veya PBT gibi görüntüleme yöntemleri, tedavi planlamasında önemli bir rol oynar. İlk 6 saat içinde kontrastsız BT genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir, ancak hastanın klinik durumuna bağlı olarak ileri nöroradyolojik incelemeler de gerekebilir. Bu nedenle, tedavi planlamasında birden fazla radyolojik modalite kullanılabilir (Sade ve Ogul, 2016).

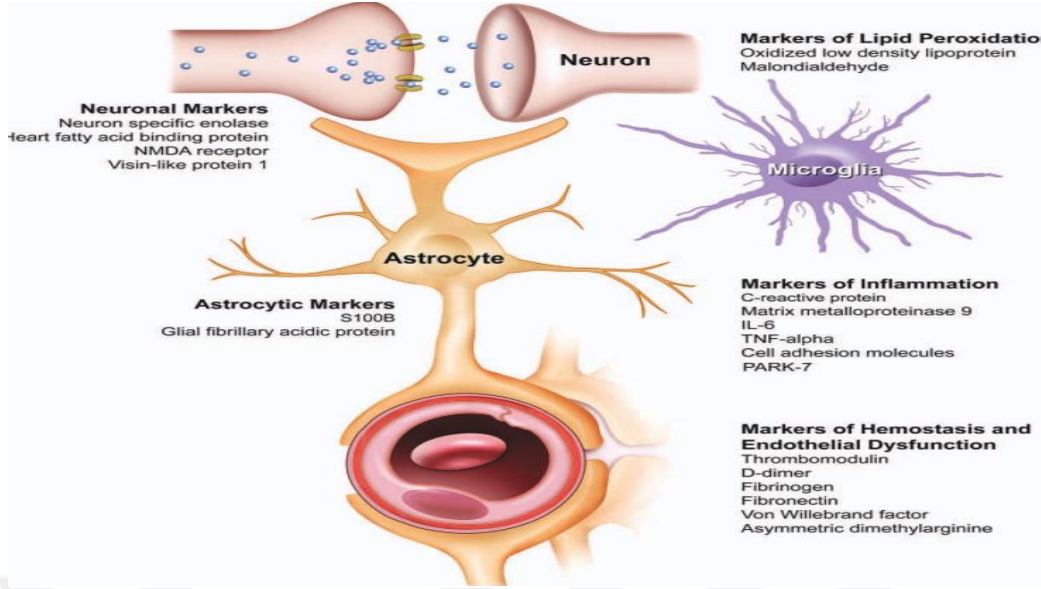
2.1.5. Serebrovasküler Hastalıklarda Biyobelirteçler

Serebral iskemiye ilişkin biyokimyasal belirteçler, yeni terapötik stratejiler için ilgili yolları tanımlayarak ve serebrovasküler hastalıkta erken klinik deneyleri kolaylaştırarak önemli bir rol oynayabilir. Hemostaz, oksidasyon ve inflamasyon yollarıyla ilişkili serum biyobelirteçleri veya glial ve nöronal proteinlerdeki değişiklikler gibi serebrovasküler hastalıkla ilişkilendirilen biyobelirteçler tanımlanmış olsa da, rutin klinik kullanım için hiçbiri önerilmemiştir. Her ne kadar herhangi bir sınıflandırma sistemi bir ölçüde keyfi kalsa da, biyomarker adayları iskemik kaskadın farklı bileşenlerini yansıtacak şekilde rasyonel olarak tanımlanabilir (Şekil 2.6) (Kernagis ve Laskowitz, 2012). Beyin BT, hemorajik inmeye çok duyarlı olsa da, ilk 3 saatteki iskemik inme vakalarının yaklaşık üçte ikisinde taramalar normal görünmektedir. 3 saat sonrasında bile, beyin BT'si özellikle arka fossada küçük laküner inmeleri göstermeyebilir. MR görüntüleme akut serebral iskemiye daha

duyarlıdır, ancak her tesisde bulunmamakta, her zaman zamanında yapılamamakta ve bazı hastalarda (örneğin, bir kalp pili varlığında, huzursuz veya kritik hastalarda) kontrendike veya pratik olmayabilir. Akut tanının zorluğu, etkili reperfüzyon stratejilerinin zamana duyarlı doğasıyla birleşir ve birçok merkezde nörolog bulunmaması gerçeği, daha az deneyimli tıp pratisyenlerinin tanıyı yapmasını gerektirebilir. Tanısal belirsizlik, fibrinolitik tedavinin yetersiz kullanımına ve inme hastalarına yönelik tedavilerde gecikmeye katkıda bulunur. Dolayısıyla, inme tanısı ve etiyolojisini belirlemede yardımcı olabilecek bir biyobelirteç tabanlı test, önemli klinik etkiye sahip olabilir.

Bir biyobelirteç, objektif ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçülebilen ve izlenebilen biyolojik bir madde veya biyofiziksel parametre olarak tanımlanır. Biyobelirteç, normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya bir terapötik müdahalenin farmakolojik yanıtlarının bir göstergesi olabilir. İnme biyobelirteçlerinin geliştirilmesi stratejileri genel olarak iki farklı yaklaşıma dayanır. Bir yaklaşım, apoptoz, inflamasyon, hemostaz, hücre ölümü veya oksidatif hasar gibi serebral enfarkt veya kanama ile ilişkili olduğu bilinen belirli yolları hedefleyerek molekülleri tanımlamaktır. Diğer bir yaklaşım ise tüm plazma veya beyin dokusunun global profilinden trombositler, lökositler ve eritrositler gibi vasküler bileşenlerin daha odaklı analizlerine kadar uzanan ‘-omik’ yaklaşımıdır (Kernagis ve Laskowitz, 2012).

İnme akut tanısı bağlamında, ideal bir biyobelirteç erken iskemiye duyarlı olmalı, kan-beyin bariyerini geçebilmeli, merkezi sinir sistemine (MSS) özgü olmalı ve yanlış negatif sonuçları azaltmak için optimize edilmelidir (Kernagis ve Laskowitz, 2012).



Şekil 2. 6. İnme Potansiyel Biyobelirteçleri

İskemik kaskad içindeki rollerine göre kategorize edilebilir. Her kategori için temsilci belirteçler (nöronal hasar, glial aktivasyon, lipid peroksidasyonu, inflammatuar ve hemostaz/endothelial disfonksiyon) gösterilmektedir. IL: İnterlökin; NMDA: N-metil-D-aspartat; PARK: Parkinson hastalığı proteini; TNF: Tümör nekroz faktörü.

2.1.6. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisinde, coğrafi konum ve toplumların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, etnik köken gibi) önem kazanmaktadır (Bonita ve ark., 1990; Bonita, 1992). Ülkelerde ilerleyen teknoloji ve önleyici tıbbi uygulamalara verilen önem sonucunda, SVH insidansında sürekli bir azalma gözlenirken, orta ve düşük gelirli ülkelerde ise insidansın artma eğiliminde olduğu belirlenmiştir (O'Donnell ve ark., 2010).

Son 50 yıl boyunca dünya genelinde inme, ölüm nedenleri arasında 3.sırada yer alırken, 2008 sonrası verilere göre KVH'ler , maligniteler ve alt solunum yollarının kronik hastalıkları ardından 4. sıraya gerilemiştir (Powers ve ark., 2015). 2017 yılında gerçekleştirilen bir araştırmaya göre, ülkemizde inme insidansı 100.000 kişide 177 ve prevalansı 100.000 kişide 254 olarak rapor edilmiştir. Dolayısıyla, her yıl yaklaşık olarak 132.000 yeni inme vakası tanımlanmaktadır (Koç, 2022). Literatürdeki çalışmalara göre, 55 yaş ve üstü bireylerde toplam SVH insidansı yılda 1000 kişide 4,2 ila 6,5 arasında değişmektedir ve bunun erkeklerde daha sık olduğu gözlemlenmiştir (Sezer ve ark., 2022; Shinkawa ve ark., 1990).

2.1.7. Serebrovasküler Hastalıklarda Risk faktörleri

A.Kontrol Edilemeyen Risk Faktörleri

İnme için değiştirilemeyen risk faktörleri (risk belirleyicileri olarak da adlandırılır) yaş, cinsiyet, ırk-etnik köken ve genetiği içerir (Boehme ve ark., 2017).

Yaş: Genel olarak, inme yaşlanma hastalığıdır. İnme insidansı yaşla birlikte artar ve 55 yaşından sonra her on yılda bir iki katına çıkar (Roger ve ark., 2012).

Geleneksel olarak yaşlıların hastalığı olarak kabul edilse de, son yıllarda genç yaşlarda inme insidansında artış yaşanmaktadır (Kleindorfer ve ark., 2006). Genç popülasyonda, inme sıklığı ve yeni vaka sayısı, yaşlılara kıyasla cinsiyet, sosyoekonomik faktörler ve coğrafi özelliklerden fazla etkilenmektedir (Öztürk, 2009).

Cinsiyet: Cinsiyetin inme riskiyle olan ilişkisi yaşa bağlıdır. Genç yaşlarda kadınların inme riski erkekler kadar yüksek ya da daha yüksek olabilir, ancak ileri yaşlarda göreceli risk erkekler için biraz daha yüksektir (Kapral ve ark., 2005).

Genç yaşlardaki kadınlarda daha yüksek inme riski muhtemelen gebelik ve doğum sonrası dönemle ilgili riskleri ve oral kontraseptif kullanımı gibi diğer hormonal faktörleri yansıtmaktadır. Genel olarak, kadınlarda erkeklere göre daha fazla inme vakası görülmektedir, çünkü kadınlar erkeklere kıyasla daha uzun yaşamaktadır (Reeves ve ark., 2009; Roger ve ark., 2012). Sekiz farklı Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen bir çalışma, inme riskinin erkeklerde yılda %9, kadınlarda ise yılda %10 arttığını bulmuştur (Asplund ve ark., 2009).

İrk: Afrika ve Hispanik kökenli Amerikalılarda, Avrupa kökenli Amerikalılara kıyasla inme insidansı ve mortalite daha yüksektir. Bir toplum tabanlı ateroskleroz risk çalışmasında, zencilerde beyazlara göre inme insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Barthles ve Das, 2020).

Ailesel/herediter özellikler: Hem paternal hem maternal inme öyküsü, kişide inme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (Akkoca, 2022; Midi ve Afşar, 2010).

Aile öyküsünün risk faktörleri oluşumunda çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Bunlar arasında kültürel etkenler, yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı genetik özellikler bulunabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (Della-Morte ve ark., 2016).

B.Kontrol Edilebilen Risk Faktörleri:

İnme insidansının azaltılmasında, kontrol edilebilen risk faktörlerinin önlenmesi ve azaltılması son derece önemlidir (Eren ve Yücel, 2021).

Kesinleşmiş Faktörler

Hipertansyon: Hipertansyon, ateroskleroza hızlandırarak büyük arterlerin tıkanmasını veya embolisini kolaylaştırmaktadır. Laküner enfarkta yol açarak doğrudan obstrüktif ateroskleroza neden olmaktadır (Demirci Şahin ve ark., 2015b).Toplumda en yaygın görülen risk faktörüdür. Hem serebral enfarkt hem de intraserebral hemoraji riskini artırır (Demirci Şahin ve ark., 2015b). Yaklaşık olarak her on inmeden altısı hipertansiyona bağlanabilir (Jones ve Hall, 2004). Hipertansiyon ve sonuçları, iskemik inmelerin %50'si ve hemorajik inmelerin %70'inden fazlası ile ilişkilidir ancak kan basıncının iyi kontrolüne rağmen tekrarlayan serebrovasküler hastalıklar için %10 risk devam etmektedir (Webb ve Werring, 2022). Ortalama sistolik kan basıncının 115 mmHg'den fazla olması, küresel nüfusun %50-60'ının iskemik inme ve hemorajik inmenin de %70'inden fazlası ile ilişkilendirilebilen riskini açıklar. 40-69 yaş arasında 20 mmHg'lik bir sistolik kan basıncı artışı, inme riskini ikiye katlar (Lewington ve ark., 2002; Webb ve Werring, 2022).

40 yıldan uzun süreli yapılan bir araştırmada hipertansiyon tedavisinin inme gelişimini önlediğini ve aynı zamanda kalp yetmezliği, KAH, böbrek yetmezliği gibi yüksek kan basıncına bağlı organ hasarlarını da engellediğini göstermektedir (Jones ve Hall, 2004). Araştırmalar 60-79 yaşlarında sistolik kan basıncında her 10mm Hg azalmanın, inme riskinde 1/3 oranında azalmaya yol açtığını göstermektedir. Bu oran yaşa bağlıdır ve 80 yaşından sonra daha güçlü bir korelasyon göstermektedir (Demirci Şahin ve ark., 2015b).

Sigara: Sigaranın akut etkisi, aterosklerotik damarlarda trombüs oluşumunu artırırken, kronik etkisi ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. Yalnızca bir sigara içmenin ardından kalp hızı artar ve arteriyel esneklik azalır (Pezzini ve ark., 2004). Sigara içimi, kan fibrinojen seviyelerini artırır, trombosit agregasyonunu ve hematokriti artırır. Bu da kan viskozitesinin artmasına neden olur (Demirci Şahin ve ark., 2015b). Ayrıca çalışmalar sigara içmenin, inme patogenezi açısından önemli bir rol oynayan inflamatuvar faktörlerle yakın ilişkili olduğunu da ortaya koymuştur (Pan ve ark., 2019).

Framingham, Cardiovascular Health Study ve The Honolulu Heart Study gibi geniş kapsamlı çalışmalarda neredeyse tüm inme risk faktörleri incelendiğinde, sigara içiminin iskemik inme için güçlü bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerine göre inme riskini yaklaşık iki kat artırdığı belirlenmiştir (Bulut ve ark., 2013; Manolia ve ark., 1996; Whelton ve ark., 2002). Yine sigaranın hemorajik inme riskini de 2 ile 4 kat artırdığı bildirilmiştir (Bulut ve ark., 2013; Rodriguez ve ark., 2002). Ayrıca sigara, diğer inme risk faktörlerinin etkisini artırabilir. Örneğin, oral kontraseptiflerle sigara arasında sinerjistik bir etki olduğu ve birlikte iskemik inme riskini 7.2 kat, hemorajik inme riskini ise 3.7 kat artırdığı belirtilmektedir (Bulut ve ark., 2013; Goldstein ve ark., 2006).

Birçok araştırmada, pasif sigara içiminin de inme riskini artırdığı ancak bu riskin aktif içicilere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (Bonita ve ark., 1999; Bulut ve ark., 2013).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, altta yatan ateroskleroz ve tromboembolizm gibi patolojiler nedeniyle sıklıkla birbiriyle bağlantılıdır (Nakai ve ark., 2022). DSÖ'ye göre, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar dünya çapında en sık görülen ölüm nedenleridir ve 2016 yılında küresel olarak tüm ölümlerin %31'ini oluşturmaktadır (Nakai ve ark., 2022). Her ikisi de sıklıkla ortak risk faktörleri ve orta ve büyük arterlere zarar veren ateroskleroz gibi altta yatan patolojilerle bağlantılıdır. Ek olarak, kardiyovasküler risk faktörleri, atriyum ve ventriküllerdeki kan pıhtılarının beyne embolize olması durumunda kişiyi serebrovasküler olaylara yatkın hale getiren AF gibi aritmilerin gelişimi ile ilişkilidir. Bu nedenle, KVH serebrovasküler hasarın sık görülen bir nedenidir ve bunun tersi de

geçerlidir (Nakai ve ark., 2022). Örneğin, eski raporlarda hastaların yaklaşık %2-6'sı iskemik inmeden sonraki 3 ay içinde kardiyak nedenlerden ölmüştür (Adams ve ark., 2003; Silver ve ark., 1984).

İskemik inme, aynı zamanda mortalitenin de güçlü bir göstergesi olan, akut miyokard enfarktüsünün (MI) korkulan bir komplikasyonudur (Kajermo ve ark., 2014). AF, kapak hastalığı ve akut MI gibi çeşitli kardiyak bozukluklar, artan iskemik inme riski ile ilişkilidir (Nakai ve ark., 2022).

Diabetes Mellitus (DM): İnme ve diyabet, birçok ortak noktayı paylaşan ve dünya çapında artan KVH yüküne ve ölüm oranına katkıda bulunan iki ayrı durumdur. Her iki hastalığın görülme sıklığı artmakta, her ikisi de kan damarlarını etkileyen hastalıklar ve hipertansiyon, dislipidemi gibi diğer vasküler risk faktörleriyle ilişkilidir. Diyabet, serebrovasküler hastalıklar için belirlenmiş bir risk faktörüdür ve belki de serebrovasküler hastalık sonrası daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilebilir (Maida ve ark., 2022).

Diyabetli hastalarda inme riskindeki artış, yaş ve kan basıncından bağımsızdır. Diyabetik hastalarda azalmış insülin salınımı, ateroskleroz riskini artırır ve serebral küçük damarlarda tıkanıklıklara neden olur (Demirci Şahin ve ark., 2015b). Hiperglisemi, neokortekste ekstraselüler glutamat birikimine yol açarak artmış glutamat seviyelerinin hücre hasarına neden olmasıyla ilişkilendirilir. Bu da nitrik oksit üretimini ve IL-6 mRNA'sını baskılayarak serebral kan akımını azaltabilir ve vasküler hasara neden olabilir. Bu nedenle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişme riski açıktır (Demirci Şahin ve ark., 2015b; Maida ve ark., 2022). Diyabetin bir belirtisi olan anormal glikoz regülasyonu, akut inme geçiren kişilerin üçte ikisine kadar görülmekte ve diyabet hastalarının ölme veya ciddi şekilde sakat kalma olasılığını artırmaktadır (Maida ve ark., 2022).

Diyabetin süresi ile serebrovasküler hastalık riski arasındaki ilişki giderek daha belirgin hale gelmiştir. Örneğin, 55 yaşın altındaki inme hastalarında, diyabetlilerde riskin 10 kattan fazla olduğu bulunmuştur (Maida ve ark., 2022). Diyabetli bireylerde iskemik inme riski artarken, hemorajik inme riskinde bir artış görülmez (Demirci Şahin ve ark., 2015b). Diyabetin özellikle kronik komplikasyonları olan

makrovasküler hastalıklar (inme ve iskemik kalp hastalıkları), önlenbilirölüm nedenleri arasındadır. Bu hastalıkların 2030’larda artması beklenmektedir (Demirci Şahin ve ark., 2015b).

Dislipidemi: Dislipidemi ile inme riski arasındaki ilişki karmaşıktır; yüksek total kolesterol ve Düşük Yoğunluklu Lipoprotein kolesterol(LDL-K) fazlalığı iskemik inme riskini artırırken, yüksek HDL kolesterol düzeyi iskemik inme riskini azaltır (Demirci Şahin ve ark., 2015b). HDL kolesterol düşüklüğünün, koroner kalp hastalığı ve inmeyle ilişkili olduğu, yüksek HDL kolesterolün iskemik inme riskini azalttığı gösterilmiştir (Sanossian ve ark., 2007; Soyama ve ark., 2003). Her 10 mg/dl HDL-K artışı ile inme riski %11-15 oranında azalmaktadır (Amarenco ve Labreuche, 2009).

TK ise hemorajik inme ile ters yönlü ilişkilidir, hemorajik inme riski, TK azaldıkça artar (Boehme ve ark.,2017).

Yüksek TG seviyesi genellikle MS’nin bir parçası olup iskemik inme gelişiminde özellikle birlikte düşük HDL kolesterol varlığında bir risk faktörü olarak görülmektedir (Demirci Şahin ve ark., 2015b).

Sedanter Yaşam, Beslenme/Diyet ve Obezite: Hareketsizlik, inme dahil olmak üzere sağlık için birçok olumsuz etkiyle ilişkilidir. Fiziksel olarak aktif olan kişiler, hareketsiz olanlara göre inme riski ve inme nedeniyle ölüm riski daha düşüktür (Boehme ve ark., 2017). Fiziksel aktivite; kan basıncını, vücut ağırlığını ve nabız hızını düşürür, HDL kolesterolünü yükseltir, LDL-K kolesterolünü düşürür, platelet agregasyonunu azaltır ve insulin hassasiyetini artırarak glukoz toleransını düzeltir (Demirci Şahin ve ark., 2015b).

Diyet, inme riskini etkilediği gibi diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer inme risk faktörlerinin riskini de etkiler (Boehme ve ark., 2017). Bazı beslenme bileşenleri inme için iyi bilinen risk faktörleridir. Örneğin, sodyum alımının azaltılması ve potasyum tüketiminin artırılmasının inme riskini azaltabileceğine dair bazı ipuçları bulunmaktadır. Ancak, bu risk azalmasının hipertansiyonun kontrolüne bağımsız olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir (Demirci Şahin ve ark., 2015b). Kohort çalışmaları üzerine yapılan bir meta-analizde, meyve ve sebze tüketiminin

yüksek seviyelerinin inme riskini azaltabileceği bulunmuştur. Araştırmada, günlük üç porsiyondan az meyve ve sebze tüketiminin, günlük 3-5 porsiyon ve 5 porsiyondan fazla tüketimle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir (He ve ark., 2006).

Obezite genellikle yüksek kan basıncı, kan glikozu ve serum lipit seviyeleri ile birlikte görülür ve tüm bunlar inme için bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilir. Ayrıca, abdominal yağ birikimi ile ilişkili olan santral obezite, ateroskleroz ile daha yakından ilişkilidir (Demirci Şahin ve ark., 2015b). Yapılan bir meta-analizde, obezitenin (obezliğin yaygın bir ölçüsü olan Vücut Kütle İndeksi (VKİ)) inme riski üzerindeki etkisinin %76'sının kan basıncı, kolesterol ve glukoz düzeyleri tarafından aracılık edildiği bulunmuştur. Sadece kan basıncı, kiloya bağlı riskin %65'ini oluşturduğu belirlenmiştir. Abdominal yağlanmanın, VKİ tarafından gösterilen genel artıştan ziyade, riskin başlıca katkıda bulunan faktör olarak tanınmasının önemi giderek artmaktadır (Lu ve ark., 2014).

Orak Hücreli Anemi: Serebral inme, orak hücre hastalığının yaygın bir komplikasyonudur. On dört yaşına kadar orak hücreli anemi olan çocukların yaklaşık %8'inde iskemik veya hemorajik inme görülmektedir (Akkoca, 2022; Hirtz ve Kirkham, 2019).

Postmenopozal Hormon Tedavisi ve Oral Kontraseptif Kullanımı: Hormon replasman tedavisinin inme riskini artırdığı tespit edilmiştir. Bu artan risk esas olarak iskemik inme riskindeki artışla ilişkilidir. Tek başına ve progestojen ile kombine oral östrojen, muhtemelen doza bağlı bir risk artışıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, progestojenli veya progestojensiz düşük dozda transdermal östrojenlerin böyle yüksek bir inme riski ile ilişkilendirilmediği gözlenmiştir. Sentetik bir steroid olan tibolonun etkisi ise hala belirsizdir (Renoux ve Suissa, 2011).

Genç erkeklere göre genç kadınlarda inme vakalarının daha fazla olması, oral kontraseptif (OK) kullanımının genç kadınlar arasında inme nedenlerinden biri olduğunu düşündürmektedir. OK'lerde bulunan çeşitli östrojen ve progestojen kombinasyonlarına uzun süreli maruz kalma, kan pıhtılaşmasını, lipid ve lipoprotein metabolizmasını, endotel fonksiyonunu ve nörosteroidlerin, özellikle beyinden

türetilen 17 β -östradiolün yeni sentezini etkiler (Reddy ve ark., 2022).

Asemptomatik Karotis Arter Stenoza: Yıllık inme riski düşüktür. İnme riski stenoza %75'ten az olanlarda yılda %1.3, %75'den fazla olanlarda %2-2.5'tür (Kablan, 2018). Asemptomatik karotis arter stenoza olan hastalarda medikal tedavi ile yıllık inme oranlarındaki düşme $\leq$ %1 bulunmuştur (Demirci Şahin ve ark., 2015b).

Daha Az Kesinleşmiş Faktörler

Metabolik Sendrom (MS): Metabolik Sendrom kavramı obezite, dislipidemi, pre-hipertansiyon ve pre-diyabeti içerir. Sedanter bir yaşam tarzının MS'ye katkıda bulunduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. MS, ABD'de yaygındır ve nüfusun yaklaşık %34'ünün bu kriterleri karşıladığı bilinmektedir. Ayrıca, net bir KVH riski artışıyla ilişkilendirilse de, MS ile inme arasındaki ilişki artmış gibi görünse de tam olarak açıklanmamıştır (Arenillas ve ark., 2007; Boehme ve ark., 2017). MS'den kaynaklanan iskemik inme riskinin iki kat arttığı görülmektedir ve risk, sendromdaki bileşen sayısı arttıkça artmaktadır (Koren-Morag ve ark., 2005; Najarian ve ark., 2006). MS'nin bileşenlerinin tek tek inme ile ilişkili olması göz önüne alındığında, bu risk faktörlerinin kombinasyonunun artmış inme riski ile ilişkili olması beklenir (Najarian ve ark., 2006).

Alkol Kullanımı ve İlaç Bağımlılığı: Alkol tüketimi ile inme riski arasındaki ilişki, hangi tür inme olduğuna bağlıdır. Alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında J şeklinde bir ilişkinin kanıtları bulunmaktadır (Boehme ve ark., 2017). Hafif ila orta düzeyde alkol tüketimi (kadınlar için $\leq$ 1 kadeh, erkekler için $\leq$ 2 kadeh) inme riskine karşı koruyucu olabilirken, ağır içki tüketimi iskemik inme riski ile ilişkilendirilmiştir (Boehme ve ark., 2017). Hafif ve orta düzeyde alkol tüketenlerde HDL kolesterolü artırıcı, platelet agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltıcı etkileri olduğu bildirilmiştir (Bulut ve ark., 2013; Torres Duarte ve ark., 1995). Alkol tüketimi, hemorajik inme ile daha doğrudan bir doğrusal ilişkiye sahiptir, bu da alkol tüketiminin küçük miktarlarının bile hemoraji riskini artırabileceğini göstermektedir (Boehme ve ark., 2017). Buna karşın ağır alkol tüketimi, hipertansiyonla ilişkilidir ve alkol tüketen hipertansif hastalarda kötü kan basıncı kontrolü ile ilişkilidir, günde 5 kadehten fazla alkol tüketenlerde ise inme riskinin %69 oranında arttığı

söylenmektedir (Bulut ve ark., 2013; Hillbom ve ark., 1999). Yapılan bir çalışmada yüksek alkol alımında (>402.5 g/hafta) hemorajik inme riskinin 4 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (Bulut ve ark., 2013).

Kokain, eroin ve amfetaminler gibi bağımlılık yapan yasadışı maddelerin kullanımı, iskemik ve hemorajik inme alt tiplerinde artmış bir riskle ilişkilendirilmiştir (Boehme ve ark., 2017). Bu maddelerin etkileri multifaktöriyel olup ani kan basıncı yüksekliği, vaskülit ve hematolojik bozukluğa yol açarak inmeye neden olmaktadır (Demirci Şahin ve ark., 2015b).

Migren: Migren, genel popülasyonun %20'sini etkileyen yaygın bir birincil baş ağrısı bozukluğudur. Hastaların yaklaşık %90'ı ilk atağı 50 yaşından önce geçirir. Migren hastalarının üçte birinde, bir atak öncesinde veya sırasında, çoğunlukla görme bozukluklarının yanı sıra duyuşal, dil, beyin sapı veya motor semptomlar gibi geri dönüşlü nörolojik semptomlarla karakterize edilen aura yaşanır. Migren ve inme cinsiyet üstünlüğü, başlangıç yaşı, klinik görünüm, sonuç ve tedavi açısından büyük farklılıklar göstermektedir; ancak biriken kanıtlar migrenin inme için bir risk belirteci olduğunu göstermektedir. Beş meta-analiz de dahil olmak üzere çok sayıda çalışma, migreni, özellikle de auralı migreni iskemik inme riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir. (Qie ve ark., 2020).

İnme ve migren arasındaki mekanik bağlantıya dair kanıtlar, auralı migrende en güçlüsüdür ve beyinde yayılan depolarizasyonun anahtar ortak mekanizma olduğunu öne sürmektedir. Yine de nöroinflamasyon ve oksidatif stres gibi diğer mekanizmalar muhtemelen her iki patolojiye de katkıda bulunur ve aşırı pıhtılaşma durumu da hem migrende hem de inmede rol oynayabilir (Giniatullin ve ark., 2023).

Uykuda Solunum Bozukluğu: Son yıllarda, giderek artan sayıda kanıt, Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun (OUAS) inme gelişimiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. 7096 inme hastasını içeren 89 gözlemsel çalışmadan yapılan bir meta-analizde, inme hastalarında Apnea-Hypopnea Index (AHI) ≥ 5 /saat ve ≥ 30 /saat olan OUAS prevalansının sırasıyla %71 ve %30 olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, akut, subakut ve kronik dönemler boyunca elde edilen sonuçlarla uyumludur. 58 çalışmadan 3 milyon hastayı kapsayan bir başka meta-analizde, serebrovasküler hastalığı olan

hastalarda OUAS prevalansının %58.8'e kadar çıktığını göstermiştir. Özellikle OUAS, 3-10 yıllık takip periyodunda inme riskini 2 kat artırmaktadır. 10 prospektif çalışmanın meta-analizi benzer sonuçlar gösterdi. Ancak gözlemsel çalışmalardan elde edilen bu bulguların belirgin bir sınırlaması vardır; cinsiyet, yaş, obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi altta yatan karıştırıcı faktörlerin etkisinin üstesinden gelinemez. OUAS'nin inme üzerinde anlamlı bir nedensel etkisi gözlenmemesine rağmen, OUAS hala inme gelişimini etkileyebilir. OUAS ile inme arasındaki bazı altta yatan patofizyolojik mekanizmalar, akut ve kronik hemodinamik, biyokimyasal ve hücrel anormallik seviyelerinde fark edilmiştir. OUAS ile ilişkili reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu, inflamatuvar medyatörlerin salınımı ve adezyon moleküllerinin artan ekspresyonu, ateroskleroz ve inme gelişiminde anahtar rol oynayan hiperkoagülabilité ve endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır. OUAS, AF riskini artırarak kardiyembolik inmeye neden olabilir. OUAS, serebral hemodinamikleri, beyin hasarını ve otonomik disfonksiyonu doğrudan etkileyerek akut felce neden olabilir (Li ve ark., 2023). Bu olası mekanizmaları dikkate alarak, OUAS ve inme arasında nedensel bir ilişkiyi kanıtlamak için daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır.

Hiperhomosisteinemi: Homosistein, esansiyel bir aminoasit olan methioninin metabolizması sırasında oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Kofaktör olarak vitamin B₁₂ ve folik asite ihtiyaç duyar. B₆, B₁₂, Folik asit vitamini aracılı üç yol ile metabolize edilir. Homosistein kan düzeyleri, genetik enzim çeşitliliği ve diyetle vitamin alınımı ile etkilenebilmektedir.

Hiperhomosisteinemi, aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar, venöz tromboz için yaygın, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Yüksek hiperhomosisteinemi, arterioskleroz ve serebral tromboemboli gelişimi ile yakın ilişkilidir. Orta hiperhomosisteinemi ise vasküler risk faktörü olup, tıkalı damar hastalıklarına, koroner ve serebral hastalıklara yol açabilir (Gezici ve ark., 2008).

Yüksek Lipoprotein(a): Lipoprotein(a) (Lp(a)), apolipoprotein B-100'ün glikoprotein apoprotein(a)'ya kovalent olarak bağlandığı düşük yoğunluklu (LDL) bir partiküldür. Bu lipoprotein parçacığının yapısı ve kimyasal özellikleri LDL'ninkine benzer. Apoprotein(a), plazminojen ile yapısal benzerliğe sahiptir ancak enzimatik aktivitesine sahip değildir. Bu nedenle, fibrinolizini inhibe edebilir ve plazminojenin

katalitik kompleksi, doku plazminojen aktivatörü ve fibrine bağlanarak tromboza katkıda bulunabilir. Lp(a), deneysel modellerde aterojeneze katkıda bulunur ve KAH riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bir çalışmada Lp(a) düzeylerinin büyük damar aterotrombotik hastalığına bağlı inme geçiren hastalarda laküner inme geçiren hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Meschia ve ark., 2014).

Hiperkoagülabilité: Edinsel ve kalıtsal hiperkoagülabilité durumları (trombofililer), venöz tromboz ile ilişkilidir, ancak arteriyel serebral infarktüs ile ilişki büyük ölçüde vaka serilerine veya vaka-kontrol çalışmalarına dayanmaktadır. Bu durumlardan, genellikle edinsel bir durum olan Antifosfolipid antikorlar (aPL)'lerin varlığı, arteriyel tromboz ile en güçlü ilişkilendirilen durumdur. Antikardiyolipin antikorları (aCL) (daha yaygın ancak daha az spesifik) ve lupus antikoagülanı (daha az yaygın ancak daha spesifik) aPL'leri tespit etmek için en sık kullanılanlardır. Retrospektif ve prospektif çalışmalar aCL ile ilk iskemik inme arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Ağırlıklı olarak sistemik lupus eritematozus (SLE)'li hastaları ve yeterince ayrıntılı olmayan potansiyel olarak diğer vasküler risk faktörlerini içeren sınırlı, çoğunlukla kontrolsüz verilerden, aPL'li asemptomatik hastaların yıllık %0 ila %3,8 tromboz riskine sahip olduğu tahmin edilmektedir (Meschia ve ark., 2014).

Kronik İnflamasyon: İnflamatuar biyobelirteçlerin seviyeleri, tıpkı diğer KVH'ler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskiyle ilişkili olduğu gibi, artan inme riskiyle de ilişkilendirilmiştir (Boehme ve ark., 2017). Beyin kan damarlarının endotel yüzeyindeki hasar intralümenal tromboz ve inme için bir risk faktörü olmaktadır. Bir akut faz reaktanı olan hsCRP (high sensitive-CRP) seviyesinin yüksek olmasının inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (Kablan, 2018; Luna ve ark., 2014). Ancak genetik çalışmalar hsCRP ile iskemik inme riski arasında nedensel bir ilişki olduğunu doğrulamamıştır. Bir çalışmada CRP genindeki tek nükleotid polimorfizmleri hsCRP seviyelerindeki artışlarla ilişkilendirilmiş ancak bu polimorfizmler inme riskindeki artışla ilişkilendirilmemiştir (Boehme ve ark., 2017; Zacho ve ark., 2008). Kronik inflammatuar hastalıklarda (romatoid artrit, sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik vaskülitler gibi) inme riski artmaktadır (Bang ve ark., 2015; Kablan, 2018).

İnflamasyonun inme riski ile ilişkisinin mekanizmaları net olarak bilinmemektedir. Ateroskleroz yüksek oranda inflammatuar karakterli bir süreçtir. Plaklar yüksek oranda

inflatuar hücreler ve mediatörler içermektedir. Artmış inflamasyon plağın rüptüre olarak semptomatik hale gelmesini kolaylaştırmaktadır. İnflatuar belirteçlerin artmış düzeyleri aterosklerotik yükün fazla veya aktif formdaki aterosklerozun göstergesi olabilirler (Boehme ve ark., 2017; Kablan, 2018).

CRP dışında, proinflatuar sitokinler (IL-6, IL-18), Lp-PLA2, matriks metalloproteinazlar, CD40 ligand ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) bu süreçte rol oynayan ve kronik inflamasyon için muhtemel risk faktörü belirteçlerdir (Kablan, 2018; Ovbiagele ve Nguyen-Huynh, 2011).

Enfeksiyon ve Sepsis: İnflamasyonun inme riskine katkıda bulunabileceği diğer bir yol da enfeksiyondur. Son veriler, yaygın enfeksiyonlara maruz kalmanın inme için potansiyel bir risk faktörü olduğunu ve akut enfeksiyonların da inme için tetikleyici olarak rol oynayabileceğini göstermektedir (Boehme ve ark., 2017). Bazı yaygın bakteriyel ve viral enfeksiyonların (C. pneumoniae, H. pylori, H. influenzae, HSV tip I ve II, CMV, EBV), aterosklerotik plak ilerlemesi ile uzun dönemde inme riskini artırdığı gösterilmiştir (Boehme ve ark., 2017; Kablan, 2018).

Son araştırmalar aynı zamanda İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonunun, oldukça aktif anti-retroviral tedavi çağında bile hem iskemik hem de hemorajik inme riskinde hafif bir artışla ilişkili olduğunu bulmuştur (Chow ve ark., 2014; Ovbiagele ve Nath, 2011). Enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan kişilerde inme riski, ilk 90 gün boyunca artış göstermektedir. Akut enfeksiyonu takip eden ilk 3 gün içinde, inme riski enfeksiyonsuz döneme kıyasla 3 kat fazladır ve sonraki 90 gün boyunca kademeli olarak azalmaktadır (Kablan, 2018).

Çalışmalar, şiddetli sepsisin yeni başlayan atriyal fibrilasyonla ilişkili olduğunu ve bu nedenle inme riskinin arttığını göstermektedir. (Boehme ve ark., 2017; Walkey ve ark., 2014). Sepsis, hiperkoagülabilitateye ve trombosit aktivasyonuna yol açar. Sepsis sırasında dokularda iskemi ve birçok organda nekroz gelişebilir. Sepsis sonrasında, inme riski bir yıl boyunca sürebilir. (Kablan, 2018).

Diğer yandan, Danimarka'da yapılan toplum temelli bir kohort çalışması, kan dolaşımına bakteri maruziyeti sonrası kardiyovasküler olayların yaklaşık %80'inin,

hastaneye yatış sırasında meydana geldiğini ve inme riskinin enfeksiyondan sonraki ilk 3 ila 15 gün içinde en yüksek olduğunu göstermiştir (Boehme ve ark., 2017).

Böbrek Hastalıkları: Kronik böbrek hastalığının (KBH) iki eşit derecede önemli bileşeni vardır: tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) bir azalma ve/veya albuminüri varlığı. Her iki bileşen de bağımsız inme risk faktörleri olarak bulunmuştur (Wyld ve Webster, 2021). KBH ve inme birkaç risk faktörünü paylaşırlar, en dikkate değer olanları yaşlılık, diyabet ve hipertansiyondur, ancak KBH ayrıca inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Artan risk yükü genç bireyler ve kadınlar için daha kötüdür, son dönem KBH'li bireylerin yaş uyumlu akranlarına göre riskleri 11 kat daha fazladır. Risk ayrıca KBH tedavisine göre değişir, diyalize başlayanlar için bir risk zirvesi olmasına rağmen, tedavinin ilk ayından sonra düşer. Artan riskin önerilen mekanizmaları üremi, serebral kan akımı disfonksiyonu, vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik, kronik inflamasyon, vasküler erişim etkileri ve hemodiyalizde antikoagülasyon kullanımını içerir (Wyld ve Webster, 2021). 83 çalışmanın katıldığı büyük bir meta-analizde, eGFR düştükçe, inme riskinin doz-cevap şeklinde arttığını bulmuştur. Her 10 mL/dk/1.73m²'lik eGFR azalması için, inme göreceli riski %7 artar (Masson ve ark., 2015; Wyld ve Webster, 2021).

Albuminüri, doz yanıt ilişkili bir şekilde (eGFR'den bağımsız olarak) inme riski için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Albuminürideki her 25 mg/mmol artış için, inme riskinin %10 arttığı bulunmuştur (Masson ve ark., 2015; Wyld ve Webster, 2021). Proteinüri ile inme riski arasındaki ilişki açıktır, ancak bu ilişkiyi destekleyen mekanizma net değildir. Baskın hipotez, proteinürinin hem glomerüler hasarın hem de yaygın endotel disfonksiyonunun bir yansıması olabileceğidir (Wyld ve Webster, 2021).

2.2. Asprosin

2.2.1. Asprosinin Keşfi

Asprosin üzerine yapılan ilk araştırma, 2016 yılında, nadir mutasyon kaynaklı NPS hastalarını temel alıyordu. Bu hastalar, aşırı zayıflık, lipodistrofi ve düşük kalori tüketimi ile enerji harcaması ile karakterizedirler. Araştırma ekibi, NPS'li ve birbiriyle

alakasız iki bireyde hem kısmi hem de genel lipodistrofik bozuklukların sıklıkla insülin direnciyle ilişkili olması nedeniyle glikoz ve insülin homeostaz durumlarını incelemek üzere yola çıktı. Ancak, NPS hastalarının gece boyunca açlık plazma insülin düzeylerinin, öglisemiye koruyarak, sağlıklı deneklere göre 2 kat daha düşük olduğunu tespit ettiler. Tüm ekzom ve Sanger dizileme analizi, her iki hastanın da *FBN1* geninde (profibrilini kodlayan) kesik mutasyona sahip olduğunu ortaya çıkardı. Bu mutasyon, profibrilinin C-terminal bölünme ürününün kaybına neden oldu ve araştırmacılar tarafından daha önce bilinmeyen bir protein hormon keşfedildi.

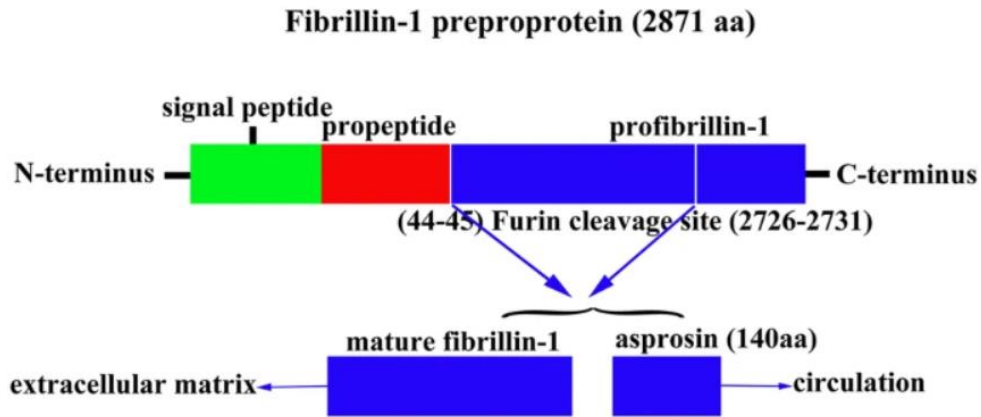
Romere ve ekibi, hepatik glikoz salınımını modüle eden ve açlıkla indüklenen bu hormonun eksikliğinde gözlenen subkutan beyaz yağ dokusunun azalmasından ve beyaz yağ dokusunun plazma ASP'nin bir kaynağı gibi görünmesinden dolayı, Yunanca'daki "beyaz" anlamına gelen "aspros" kelimesinden esinlenerek ona "Asprosin" adını vermişlerdir (Romere ve ark., 2016).

2.2.2. Asprosinin Biyosentezi

Asprosin protein hormonların yeni kurulan alt sınıfı kaudamine yeni katılan, yeni bir adipokindir. Bu sınıfın üyeleri, aynı zamanda çok daha büyük, işlevsel olarak ilgisiz, hormonal olmayan bir protein üreten bir bölünme olayından türetilir. Çok daha büyük, işlevsel olarak ilgisiz, hormonal olmayan bir proteinin bölünmesinden küçük bir protein hormonunun oluşması beklenmiyordu. Bunlar, N-terminal ürünü hormon alanının dışında ilgisiz bir işlevi olan çok daha büyük bir protein olan bir bölünme olayının C-terminal ürünleridir (Basu ve ark., 2021).

Asprosin, *FBN1* geni tarafından kodlanan fibrillin 1'in bir C-terminal bölünme ürünüdür (Romere ve ark., 2016). *FBN1* geni, 15q21.1 kromozomunda bulunur. 237 kilobaz uzunluğundadır ve 66 ekson içerir. Bu gen, 2871 amino asitten oluşan bir preproprotein kodlar. Bu preproprotein, 24 amino asitlik bir sinyal peptidi ve bir proprotein fibrillin-1 içerir (Şekil 2.7) (Zhang ve ark., 2024). Son 2 ekson (65 ve 66), 30 kDa ve 140 amino asit uzunluğundaki ASP üretiminden sorumludur (Ovali ve Bozgeyik, 2022; Zhang ve ark., 2024). Hücrelerden hücre dışı boşluğa salgılandıktan sonra, proprotein fibrillin-1, aktive edilmiş proteaz furin tarafından bölünmeye uğrar ve sonuçta olgun fibrillin-1 ve ASP olmak üzere iki farklı protein oluşur (Jensen ve

ark., 2014; Ovali ve Bozgeyik, 2022; Zhang ve ark., 2024).



Şekil 2.7. Fibrillin-1 Proproteininin Şematik Gösterimi ve Furin Tarafından Olgun Fibrillin-1 ve ASP'e Proteolitik Bölünmesi

Asprosin, temel olarak açlık sırasında beyaz yağ dokusundaki adipositler tarafından üretilir ve salgılanır (Mazur-Bialy, 2021; Romere ve ark., 2016). Sağlıklı bireylerin serumundaki konsantrasyonu, erkeklerde 5.94 ± 3.04 nmol/L ve kadınlarda 4.02 ± 0.49 nmol/L aralığındadır (Mazur-Bialy, 2021; Wiecek ve ark., 2018). ASP'nin dolaşımdaki yarı ömrü nispeten kısadır; bakteriyel rekombinant His-Tag formu için yaklaşık 20 dakika, glikozile formu için ise yaklaşık 145 dakikadır (Duerrschmid ve ark., 2017; Mazur-Bialy, 2021).

2.2.3. Doku ve Vücut Sıvılarında Asprosin

Adipoz doku artık sadece bir enerji rezervi olarak düşünülüyor: aynı zamanda adipokin adı verilen biyoaktif polipeptitleri salgılayan karmaşık çok işlevli bir endokrin organ olarak da önemli bir role sahiptir. Son birkaç on yılda, adipokinlerin enflamasyon, bağışıklık, kan basıncı ve lipidik ve enerjik metabolizmada rolü olduğu gösterilmiştir (González-Rodríguez ve ark., 2022). Romere ve arkadaşları tüm insan dokularında *FBN1* mRNA profilini inceleyerek yağ dokusunun tüm dokular arasında en yüksek *FBN1* mRNA ekspresyonunu gösterdiğini bulmuşlardır. Bu bağlamda önemli bir oyuncu olan ASP, öncelikle subkutan ve visceral beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır (Romere ve ark., 2016). Bununla birlikte kalp, karaciğer, pankreas, mide, iskelet kasları, akciğerler, böbrek ve beyin gibi diğer organların da bu glikojenik peptidi ürettiği gösterilmiştir (Kocaman ve Kuloğlu, 2020; Zhang ve ark.,

2024). Son araştırmalar, tükürük, anne sütü, idrar, serum ve plazma gibi farklı vücut sıvılarında ölçülebilir miktarlarda ASP bulunduğunu bildirmiştir (Gozel ve Kilinc, 2021; Morcos ve ark., 2022; Ugur ve Aydın, 2019). Ayrıca, ASP'nin yumurtalıklarda, plasentada ve insan kıkırdaklarında da bulunduğu belirlenmiştir (Hoffmann ve ark., 2022; Kerslake ve ark., 2021; Morcos ve ark., 2022). Total kalça protezi ameliyatına tabi tutulan hastalarda serum ASP seviyeleri ile kıkırdak oligomerik matris proteini (COMP) olarak adlandırılan kıkırdak bozulmasına yönelik spesifik bir belirteç arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Morcos ve ark., 2022).

2.2.4. Asprosin Reseptörleri

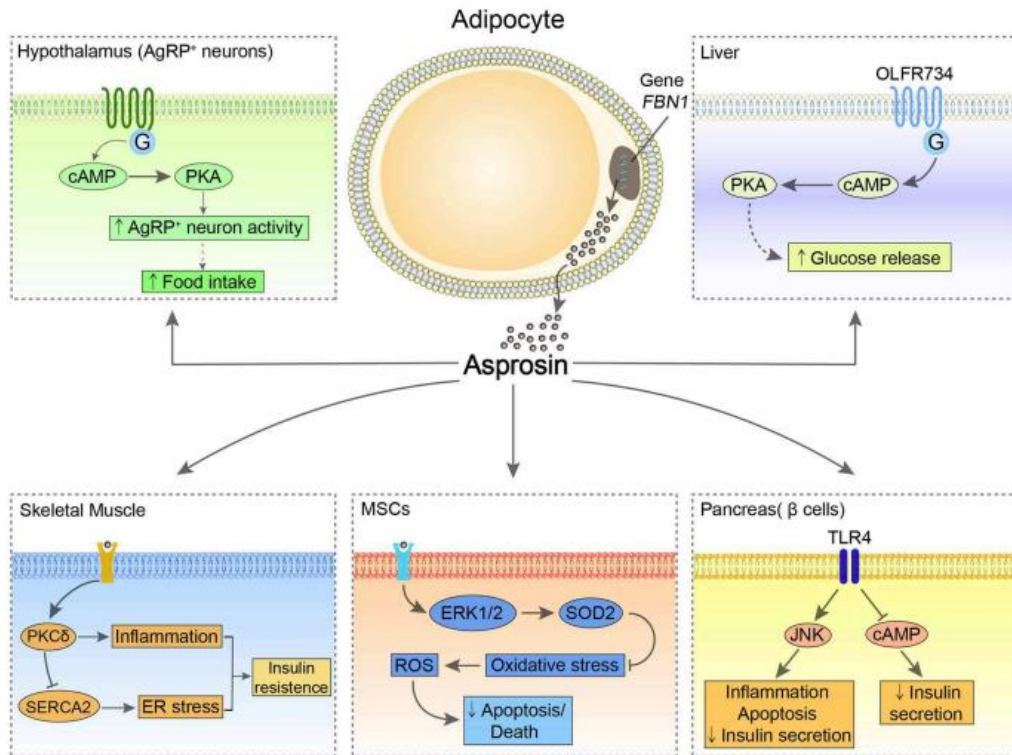
Asprosin, insanlarda ve farelerde nanomolar konsantrasyonda salgılanır. Salgılandıktan sonra sirkadiyen bir ritimle kan dolaşımına girer (Romere ve ark., 2016). Sekresyondan sonra dolaşımdaki ASP'nin MSS, periferik dokular ve organlar üzerinde çeşitli etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (şekil 2.8) (Yuan ve ark., 2020).

Periferde ana hedef organlar ve dokular: karaciğer, pancreas, iskelet kası ve kalptir (Yuan ve ark., 2020). Karaciğer, glikojen sentezi, depolanması, glukoneogenez ve glikolizi kapsayan glikoz metabolizmasında merkezi bir rol oynar. Aynı zamanda ASP'nin ana hedef organını temsil eder (Romere ve ark., 2016; Trefts ve ark., 2017). Beyaz adipoz dokudan salgılanan ASP, glukoneogenezi teşvik etmek için hepatositlerin yüzeyinde bulunan OR4M1 reseptörüne (farelerde OLFR734 olarak adlandırılır) bağlanarak siklik adenosin monofosfat (cAMP) ikinci haberci sistemine bağımlı protein kinaz A (PKA) sinyal yolunu aktive ederek karaciğer glukoz üretimini teşvik eder (Farrag ve ark., 2023; Romere ve ark., 2016).

Romere ve arkadaşlarının yaptığı bir alışma, ASP'nin açlık sırasında indüklenen glukojenik bir hormon olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur ve bu koşullarda tüm vücut enerji homeostazını korumak için başlıca sorumlu olduğunu belirtmiştir (Romere ve ark., 2016). Dikkat çekici bir şekilde, OR4M1 koku alma reseptörü, testis, yumurtalık ve koku soğancığında yoğun bir şekilde bulunurken, karaciğer ve hipotalamusta daha az bulunur (Li ve ark., 2019). Bu reseptör, G proteinine bağlı reseptör (G protein-coupled receptor - GPCR) ailesine ait olup, öncelikle çevresel koku sinyallerini algılamakla görevlidir. ASP, koku epiteli, koku ampulü, testis, karaciğer

ve böbrek dokularında pankreas, iskelet kası, beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusuna göre daha güçlü bağlanma sinyalleri vermiştir (Li ve ark., 2019). İlginç bir şekilde, ASP, Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ile TLR4/JNK aracılığıyla bağlanarak ROT üretimini artırır ve pro-inflamatuar sitokinleri artırır, bu da Pankreas β -hücrelerinin inflamasyonunu ve apoptozunu teşvik eder (Lee ve ark., 2019). Ayrıca ASP, kaspaz3 ekspresyonunu artırarak β -hücresi apoptozunu uyarmış ve AMPK ile aktive olan protein kinaz (AMPK) - rapamisin (mTOR) yolağının mekanik hedefini bozarak β -hücresi otofajisini inhibe etmiştir (Wang ve Hu, 2021).

Asprosin, fare iskelet kası hücrelerinde bulunan bilinmeyen reseptörlere bağlanarak, PKC δ /SERCA2 aracılığıyla endoplazmik retikulum (ER) stresi ve inflamasyon yollarını aktive ederek insülin duyarlılığını azaltır. Ancak, insülin direnci (IR) için bir risk faktörü olan ROT üretimi, iskelet kasındaki ASP'den etkilenmez (Jung ve ark., 2019).



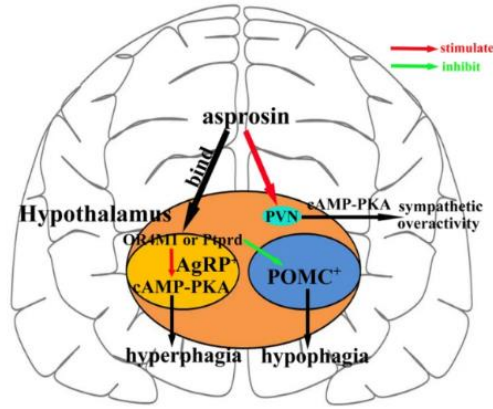
Şekil 2.8. Asprosinin Olası Merkezi ve Periferik Etkileri

Öte yandan, ASP kalpte koruyucu bir rol oynayabilir. ASP, glukozla indüklenmiş apoptotik fare kardiyomiyositlerinde malondialdehit (MDA) ve ROT üretimini önemli ölçüde inhibe eder ve bu hücreleri kurtarır (Feng ve ark., 2018). Yine ASP ön tedavisi

ile miyokardiyal mezenkimal hücreler ERK1/2-SOD2 yolağı aktive edilerek oksidatif strese bağlı apoptozdan korunabilir (Zhang ve ark., 2019).

Merkezi olarak, ASP hormonu kan-beyin bariyerini geçebilir ve daha sonra iştahı uyarmak için beslenme nöral devresini aktive eder (Duerrschmid ve ark., 2017). Hipotalamus, iştah ve enerji dengesinin düzenlenmesinden sorumlu önemli bir beyin bölgesidir (Duerrschmid ve ark., 2017; Liu ve ark., 2020). Beslenme kontrol merkezi olarak hipotalamus, anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları ve oreksijenik agouti ile ilişkili peptid (AgRP) nöronları olmak üzere iki tip nöron popülasyonuna dayanarak iştahı düzenler (Sohn, 2015). ASP, kan-beyin bariyerini geçme kapasitesine sahiptir ve hipotalamus içindeki OR4M1 reseptörüne doğrudan bağlanır. Ardından, gama-aminobütirik asit (GABA) bağımlı bir şekilde anoreksijenik POMC⁺ nöron aktivitesi üzerinde inhibisyonel bir etki gösterir (Duerrschmid ve ark., 2017; Li ve ark., 2019). Yapılan hayvan deneylerinde, ASP uygulamasının gıda alımını ve aşırı yeme isteğini arttırdığı, ASP sinyalini bloke etmenin iştahın azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (Duerrschmid ve ark., 2017). Bununla birlikte, OLFR734 (OR4M1) reseptör nakavt fareleri, ASP'nin glukojenik etkilerini tamamen bloke etmedi, bu da OLFR734 reseptörlerinin farelerin AgRP⁺ nöronundaki ASP için tek reseptör olmadığını düşündürmektedir (Li ve ark., 2019). Son zamanlarda, protein tirozin fosfataz reseptörü (Ptpd), hipotalamusun AgRP nöronlarında bir ASP reseptörü olarak tanımlanmıştır (Mishra ve ark., 2022).

Wang ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı bir çalışmada, paraventriküler çekirdek (hypothalamic paraventricular nucleus - PVN) olarak bilinen başka bir hipotalamik çekirdekte yüksek düzeyde ASP mRNA ve protein ekspresyon düzeyleri tespit etmişler. Sempatik aktivitenin, kardiyovasküler sistemin ve nöroendokrin aktivitenin düzenlenmesinde rol oynayan PVN'deki ASP, NADPH-oksidaza bağımlı süperoksit üretimi yoluyla sempatik aktiviteyi, kan basıncını ve kalp atış hızını arttırmaktadır. cAMP-PKA sinyal yolu, ASP kaynaklı NADPH oksidaz aktivasyonuna ve ardından gelen süperoksit üretimine dahil olmuştur (Wang ve ark., 2022). Bu gözlemler, ASP'nin hipotalamusta iştahı düzenleyen ve tüm vücut homeostazisini koruyan bir nörohormon veya nörotransmitter olarak işlev görebileceğini güçlü bir şekilde düşündürmektedir (Şekil 2.9) (Zhang ve ark., 2024).



Şekil 2.9. Hipotalamusta ASP'nin Potansiyel Moleküler Mekanizmaları

AgRP agouti ile ilişkili peptid, POMC proopiomelanokortin, PVN para ventriküler çekirdek

2.2.5. Asprosinin Hastalıklardaki Rolü

Önemli ölçüde, plazma ASP seviyeleri glikoz metabolizması, lipid profili, IR ve β hücre fonksiyonu ile bağlantılıdır. Gerçekten de, ASP metabolik süreçte güçlü bir rol oynar, hepatik glikoz üretimini indükler ve iştah davranışını etkiler. Klinik ve klinik öncesi araştırmalar, obezite, diyabet, inflamasyon, polikistik over sendromu (PKOS), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (AYKH), KVH ve çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere çeşitli metabolik hastalıklarda dolaşımdaki ASP seviyelerinin düzensiz olduğunu gösterdi (Farrag ve ark., 2023; Luís ve ark., 2020; Yuan ve ark., 2020).

Diyabet ve Asprosin

Asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır ve açlığa yanıt veren, glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olan glikojenik bir hormon olarak kabul edilir (Farrag ve ark., 2023; Romere ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2024). Mevcut çalışmalar, ASP'nin dolaşım sistemine girdikten sonra glukagon ile benzer işlevlere sahip olduğunu rapor etti. Karaciğer hücreleri, hipotalamik nöronlar, adacık β hücreleri, iskelet kas dokusu gibi hücreler üzerinde etki ederek glukoz salınımını, besin alımını, insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığını düzenler. Sonuç olarak, ASP glukoz seviyelerini artırıcı bir etkiye sahiptir (Diao ve ark., 2023).

Wang ve arkadaşlarının araştırması, 143 Çinli denek üzerinde gerçekleştirilmiş olup bunlar üç gruba ayrılmıştır: normal glukoz regülasyonu (NGR, n=52), bozulmuş glukoz regülasyonu (BGR, n=40) ve yeni tanı konmuş tip 2 diyabet (nT2DM grubu,

n=51). Sonuçlar, plazma ASP seviyelerinin BGR ve nT2DM bireylerinde belirgin şekilde yüksek olduğunu ve çeşitli klinik parametrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir (Wang ve ark., 2018). Ayrıca bel çevresi, açlık plazma glukozu, glukoz yüklemesinden sonraki plazma glukozu (2hPG), glikozile hemoglobin (HbA1c), TG ve IR için homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) ile pozitif bir korelasyon bulmuşlardır (Wang ve ark., 2018). DM₂ hastalarında gözlenen yüksek ASP seviyeleri sadece IR ile değil, aynı zamanda KVH'lerin aterosklerotik risk faktörü ile de ilişkilidir (Naiemian ve ark., 2020).

Asprosinin prodiyabetojenik etkisi göz önüne alındığında (Romere ve ark., 2016), ASP salınımının hiperlipidemi tarafından da tetiklenebileceği ve TLR4/JNK aracılığıyla yol açabileceği pankreatik beta hücre disfonksiyonuna ve dolayısıyla insülin salınımının bozulmasına neden olabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark., 2019). Dahası, rekombinant ASP, doza bağımlı bir şekilde inflamatuvar yanıtı artırır (Lee ve ark., 2019). ASP ayrıca inflamasyonu ve ER stresini teşvik ederek kas hücresinin insüline duyarlılığını bozar ve PKC δ /SERCA-2 yolunun ASP tarafından aktivasyonuna bağlı olan iskelet kası IR'ye yol açar (Jung ve ark., 2019).

Asprosin ve Obezite

İştah kontrolü, açlık hormonlarına karşı karmaşık bir nörometabolik fizyolojik dizi veya yolak olarak bilinir (Luís ve ark., 2020). Duerrschmid ve ekibinin araştırması, ASPin kan-beyin bariyerini aşabildiğini ve hipotalamik beslenme sistemini harekete geçirerek iştah uyarımını tetikleyebildiğini ortaya koydu. Hipotalamus sistemi, iştah kontrolünden sorumlu olup, NPY/AgRP (oreksijenik) ve POMC/CART (Anoreksijenik) nöronlarının düzenlenmesinden oluşur (Duerrschmid ve ark., 2017; Luís ve ark., 2020). Hipotalamusta, yağ dokusundan salınan ASP, AgRP nöronlarını aktive eder ve POMC⁺ nöronlarını inhibe ederek iştahın uyarılmasına, yağlanmanın ve vücut ağırlığının artmasına yol açar (Duerrschmid ve ark., 2017; Yuan ve ark., 2020). Ayrıca obez insanların ve farelerin, patolojik olarak yüksek dolaşımdaki ASP konsantrasyonları sergilediğini ve monoklonal bir antikor kullanılarak plazma ASP'nin nötralizasyonunun, obez farelerde iştahı ve vücut ağırlığını azalttığını ve ayrıca glisemik profillerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Duerrschmid ve ark., 2017).

Özellikle, ASP salgılanması gece açlığı sırasında artar ancak beslenme veya yetersiz enerji alımıyla azalır (Duerschmid ve ark., 2017; Hu ve ark., 2021; Romere ve ark., 2016). Uğur ve ekibinin çalışması, ASP konsantrasyonunun VKİ ile paralel olarak arttığını net bir şekilde ortaya koymuştur. Ayrıca, tükürük bezlerinin de ASP ürettiğini göstermişlerdir. Deneklerin VKİ arttıkça, tükürük ve kandaki düşük LDL-K ve ASP değerleri de artmıştır (Uğur ve Aydın, 2019). Ayrıca, bariatrik cerrahi sonrası VKİ'nin azalmasıyla ilişkili olarak ASP düzeyleri önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (C. Y. Wang ve ark., 2019). Obez yetişkin hastalarda serum ASP seviyeleri yükselir, ancak bariatrik cerrahi ile kilo kaybından sonra düşer (Cantay ve ark., 2022; C. Y. Wang ve ark., 2019). ASP seviyesi obez çocuklarda aşırı kilolu çocuklara göre daha belirgin bir şekilde yükselir ve kızlar erkeklerden daha yüksek seviyelere sahiptir (Sünnetçi Silistre ve Hatipoğlu, 2020). Anti-ASP monoklonal antikorlarının kan şekerini, iştahı ve vücut ağırlığını azalttığı ve ASP'nin terapötik bir hedef olduğunu doğruladığı gösterilmiştir (Hoffmann ve ark., 2020).

Araştırmacıların, artmış bir ASP seviyesinin anoreksiya nervozaya eşlik edebileceğini ve bu hastalarda bulimia gelişiminde rol oynayabileceğini gösterdikleri de belirtilmelidir (Hu ve ark., 2021; Mazur-Bialy, 2021).

Obezite çocuklarda sık görülen bir hastalıktır ve sıklıkla birçok metabolik hastalığın eşlik ettiği bir hastalıktır. AYKH, çocuklar ve ergenler arasında obezitenin en sık görülen komplikasyonlarından biridir (Liu ve ark., 2021). ASP hormonu, AYKH ile yakından ilişkilidir, ancak kesin rolü belirsizliğini korumaktadır (Farrag ve ark., 2023). Karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) önemli farklılıklar gösteren AYKH'li obez Çinli çocuklarda plazma ASP düzeyleri zayıf gruba göre belirgin şekilde daha yüksekti (Liu ve ark., 2021). Benzer şekilde, AYKH'li yetişkinlerde (yaş>18) HOMA-IR, Açlık kan şekeri, TG ve serum albümini ile pozitif korelasyon gösteren artmış serum ASP seviyeleri tespit edilmiştir (Ke ve ark., 2020).

Polikistik Over Sendromu ve Asprosin

Polikistik Over Sendromu (PKOS), premenopozal kadınlarda sıkça görülen bir endokrin ve metabolik bozukluktur. Genellikle IR, abdominal obezite,

kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilir (Escobar-Morreale, 2018). Ancak, PKOS'un patogenezi ve ilerlemesinde ASP'nin rolü henüz net değildir. Alan ve ekibinin yaptığı araştırmalar, IR olan kadınlarda yüksek serum ASP düzeyleri ile PKOS gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Alan ve ark., 2019). Ayrıca, Li ve arkadaşlarının çalışmaları, PKOS'lu kadınlarda ASP seviyelerinin yüksek olduğunu ve testosteron ile pozitif korelasyon gösterdiğini, ancak estradiol ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (Li ve ark., 2018). Ancak, Chang ve ekibinin çalışmaları, PKOS'lu kadınlarda ASP seviyelerinin önemli ölçüde artmadığını göstermiştir (Chang ve ark., 2019).

Kanser ve Asprosin

Kanser hücreleri, özgün metabolik aktivitelerle belirgin özellikler gösterirler; bunlar genellikle hızlı glukoz alımını ve lipid metabolizması düzensizliği içerir (Jones ve Thompson, 2009).

Daha önce belirtildiği gibi, ASP, hiperinsülinemi ve IR'ye yol açar. Bu durum oksidan-antioksidan dengesini etkileyebilir ve kanser gelişimini ve metastazını teşvik eden İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1) seviyelerini artırabilir (Romere ve ark., 2016; Ryu ve ark., 2014; Y. Wang ve ark., 2018).

Araştırmalar, birçok adipokinin, hücre göçü, proliferasyonu ve diğer anti-apoptoz yollarını artırarak tümör oluşumunu ve kanser ilerlemesini destekleyebileceğini öne sürmektedir (Booth ve ark., 2015).

Kerslake ve ark. normal insan yumurtalıklarında ve malign yumurtalık dokularında ASP ve konjuge koku alma reseptörü OR4M1'in yüksek ekspresyon seviyelerini tanımladılar ve tümör mikroçevresindeki etkisini ortaya koydular (Kerslake ve ark., 2021). Ek olarak, ASP'nin ERK1/2 fosforilasyonunu indüklediği ve hücre iletişimi ve proliferasyonu ile ilişkili çok sayıda sinyal yolunu değiştirdiği bildirilmiştir (Kerslake ve ark., 2022).

Kocaman ve ekibi malign mezotelyoma (MM) olarak bilinen nadir yüzey tümörünün parafine gömülü örneklerinde yaptıkları çalışmalarda ASP'nin immünoreaktivitesini

MM örneklerinde kontrol grubu olarak kullandıkları reaktif mezotelyal hiperplazi (RHM) örneklerinden daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (Kocaman ve Artaş, 2020).

Kanser ilerledikçe, kanser hastalarının çoğunda, tümörün tipine ve evresine bağlı olarak prevalans oranları %9 ile %85 arasında değişen, kısa süreli sağkalıma ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olan kaşeksi sendromu (KAKS) olarak adlandırılan kanserle ilişkili yetersiz beslenme gelişebilir (Van Cutsem ve Arends, 2005). Sistemik inflamasyon, enerji dengesizliği ve yağ dokusu kaybı olsun ya da olmasın istemsiz yağsız vücut kütlesi kaybı ile karakterizedir (Fearon ve ark., 2011). Anoreksiya sırasında, beslenme eksikliğine yanıt olarak yağ dokusu tükenir, ancak KAKS’de yağ dokusu ve iskelet kası dejenerasyonu meydana gelir (Tisdale, 1997). Anoreksiyadan muzdarip kanser hastalarında, ancak KAKS’de, anoreksik olmayan deneklere göre önemli ölçüde daha düşük ASP seviyeleri gözlenmiştir (Du ve ark., 2021).

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Asprosin

İnvivo bir çalışma, ASP’nin kardiyak fonksiyonun (miyokard enfarktüsü) iyileştirilmesinde MSH’lerin işlevini ve sağkalımını düzenleyebileceğini öne sürdü. Dolaşımdaki ASP düzeyinin azalmasının metabolik aktivitede azalmaya neden olduğu ve hastalarda oksidatif strese neden olduğu belirtilmektedir (Wiecek ve ark., 2019; Yuan ve ark., 2020). İskemik mikroçevrede ASP, MSH’yi ROT oluşumuna ve apoptoza karşı korumuştur. Bu sitoprotektif etki, SOD2 protein ekspresyonunun yukarı regülasyonu ve ERK1/2-SOD2 yolunun aktive edilmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir (Zhang ve ark., 2019). Benzer şekilde, 2020 yılında yapılan klinik bir çalışmada, 50 dilate kardiyomiyopati (DKM) hastanın 5 yıl boyunca majör advers kardiyovasküler olayları takip edilerek Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, DKM hastalarının ASP düzeyleri daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Wen ve ark., 2020). Hücresel model olarak kardiyomiyoblastları kullanarak, ASP’nin hipoksi kaynaklı hücre ölümünü önlediğini ve hipoksi altında mitokondriyal solunumu ve proton sızıntısını arttırdığını göstermişlerdir (Wen ve ark., 2020).

Koroner arter hastalığı, atriyal duvarlarda lipid birikmesinin bir sonucu olarak miyokarda kan akışının azalmasını içeren çok yönlü, kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir. Adipokinlerin salınımının bozulmasıyla birlikte visseral yağlanma patogenezinde anahtar rol oynar. KAH tanısı alan 88 hastanın serum IL-6, TNF- α , ASP düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmada KAH hastalarında, KAH olmayan kişilere kıyasla serum ASP'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde serum TNF- α ve IL-6, KAH grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (Moradi ve ark., 2021).



3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza, Mart 2023 - Ocak 2024 tarihleri arasında Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran, klinik bulgular ve radyolojik inceleme (beyin tomografisi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme) ile iskemik ve hemorajik SVH tanısı alan 67(35 %52.2 erkek, 32 %47.8 kadın) hasta dahil edilmiştir; kontrol grubu olarak ise rutin kontrolleri için hastanemize başvuran hasta grubu ile ortalama olarak aynı yaş aralığına sahip 30 sağlıklı gönüllü (20 erkek, 10 kadın) dahil edilmiştir. Hastaların hepsi nörolojik muayeneden geçti. Tıbbi öykü (hipertansyon, diyabet, koroner kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyon) ve demografik veriler sorular sorularak toplandı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar
- Radyolojik görüntülemeye göre iskemik veya hemorajik SVH tanısı alan hastalar

Çalışmadan hasta dışlama kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar,
- Gebe hastalar,
- Mental retarde veya kooperasyon sağlanamayan hastalar

Kontrol grubu için dışlama kriterleri:

- Serebrovasküler hastalık geçirmiş olmak
- Hipertansiyon,
- Diabet,
- Gebe hastalar,
- Kardiyovaskler hastalık,
- Dislipidemi,
- Romatoid artrit

3.1. Numunelerin Toplanması

Acil Servis başvurusunda SVH tanısı almış hastalardan alınan kan örnekleri biyokimya testleri için jelli biyokimya serum tüplerine 5 mL aktarıldı. Biyokimya tüpleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 1500xg'de 10 dakika santrifüj edilerek üst fazdan elde edilen serum fazları 1.5 mL'lik ependorf tüplerine alikotlanarak aktarıldı. Tüm serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.2. Biyokimyasal Analizler

Kan alındığı gün laboratuvarından çalışılan Gukoz, Koleterol, HDL-K, LDL-K, TG ve CRP değerleri cihazdan kaydedildi.

Asprosin Ölçümü

Serum ASP konsantrasyonları ticari olarak sağlanan insana spesifik Human ASP ELISA kit (Cat.No:E4095hu) kullanılarak ölçüldü. Sandviç enzime bağlı immünosorbent çalışma prensibi ile kit föyündeki prosedürlere uygun olarak ve kit içeriğindeki solüsyonlar ve yakalama antikoru ile kaplı 96 kutucuktan oluşan plate kullanılmıştır. Kitin Intra-Assay: CV<8% ve Inter-Assay: CV<10% 'du.

Standart eğri oluşturmak için kit içeriğindeki stok standart ve standart dilüsyon solüsyonu kullanılarak seri dilüsyonla 64, 32, 16, 8, 4 ng/mL'lik konsantrasyonlarda 5 adet standart hazırlandı. Kit ölçüm prosedürüne göre aşağıdaki adımlar takip edildi:

- Öncelikle standart olarak belirlenen kuyucuklara her bir standarttan 50 µL standart ve bilinmeyen numune olarak belirlenen kuyucuklara ise serum numunelerden 40 µL ve anti-ASP antibody'den 10 µL pipetle aktarıldı.
- Her bir kuyucuğa 50 µL streptavidin-HRP eklendi.
- Kör kuyucuğuna ise herhangi birşey konulmadı.
- Plate kapatıcıyla kapatılıp 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
- İnkübasyon sonunda plate dekante edilip 5 kez yıkama solüsyonu yıkandı (300 µL kullanılır her kuyucuk için).
- Her kuyucuğa 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B solüsyonu eklenip ve 10

1 dakika 37 °C ‘de ışıktan korunarak inkübe edildi.

-Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyon eklendi. Maviden sarıya renk değişimi gözlemlendi.

-10 dakika içinde 450 nm ‘de mikropate okuyucu spektrofotometrede okutuldu. Absorbans değerine karşılık çizilen standart konsantrasyonuna ait grafiğe göre tüm numunelerin konsantrasyonları hesaplandı.

Glukoz, Kolesterol, HDL-K, LDL-L ve TG Ölçümü

Serum Glukoz, Kolesterol, HDL-K, LDL-L ve TG ölçüm analizleri BECKMAN COULTER AU5800 klinik analizörde ilgili kitleri kullanarak kullanım yönergeleri doğrultusunda yapılmıştır.

C-Reaktif Protein Ölçümü

Serum CRP ölçüm analizleri BN II System (Siemens) analizöründe biyokimya serum tüplerinde elde edilen serumlarda üreticinin önerilerine göre ilgili kit no 22940 kullanılarak yapılmıştır.

3.3. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler

Araştırmada biyokimyasal analiz aşamasında kullanılan araç gereçler Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler

BECKMAN COULTER AU5800	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Glukoz, Kolesterol, HDL-K, LDL-L ve TG ölçümü için kullanıldı
HAIER DW-86L628 (-40) - (-86) Ultra Derin Dondurucu	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Örnek saklama ve kitlerin muhafazasında kullanıldı
BN II System (Siemens)	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	C-Reaktif Protein ölçümü için kullanıldı

Masa tipi santrifüj	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Kan örneklerinden serum ve plazma elde etmek için kullanıldı
Thermo Scientific / Multiskan: Microplate okuyucu spektrofotometre Vorteks	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	ELISA kitlerin ölçümünde kullanıldı.
Saf Su Cihazı	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	Serum ve kit içeriklerinin homojen karıştırılması işleminde kullanıldı.
Otomatik pipetler	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Kit solüsyonlarının hazırlanması ve çalışmalarda kullanılacak cam malzeme temizliğinde kullanıldı.
Mikroplate Yıkayıcı Stat Fax 2600 Microplate Washer, USA	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	Numune transferleri ve kit ölçümlerinde kullanıldı.
Manyetik Karıştırıcı Heidolph Titramax 1000	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	Elisa çalışmasında kullanıldı
Vorteks IKA-MS 3 basic, USA	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	Elisa çalışmasında kullanıldı

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesine IBM SPSS.20 paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin frekans analizi sayı, yüzde olarak, numerik verilerin frekans analizi, ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SD), median, Interquartile Range (IQR) olarak sunuldu. Toplanan verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov ile analiz edildi. İki grup karşılaştırılmasında normal dağılımı durumunda numerik veriler için Student t test ile, anormal dağılmadığı durumlarda nonparametrik testlerden Man Whitney U testi uygulandı. İki'den fazla grup karşılaştırması için ise yine normal dağılımı durumunda ANOVA, normal dağılım göstermesi durumunda ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson, normal dağılım sağlamayan veriler için ise Spearman analizi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanımlanıp kullanılamayacağını değerlendirmek için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi testi uygulandı $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

3.5. Araştırmanın Etik İlkeleri

Çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 03.02.2023 tarih ve 23/2 sayılı izni ile yapılmıştır. Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışmaya kabul edilen hastalardan sözlü ve yazılı tıbbi onam alınmıştır. Hastalara istedikleri zaman çalışmadan ayrılabilirler ve ayrıldıkları takdirde alacakları sağlık hizmetinde bir aksama olmayacağı anlatılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 47.8 (N:32) kadın, %52.2 (N:35) erkekti. Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Tüm gruplara ait demografik verileri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Bilgiler

	SVH Grubu N: 67 Ort ± SD	Kontrol Grubu N: 30 Ort ± SD
Yaş (yıl)	72.76 ± 13.14	73.20 ± 6.15
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	35/32	20/10

SVH alt grupları yaş ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık ($p>0.05$) gözlenmezken artan yaşla beraber ek hastalıklarda artış olduğu görüldü. 67 hastanın 55’i ek hastalık (Diyabet, kardiyovasküler, hipertansiyon, hiperlipidemi) tanılarından en az birini, 12’si ise ek hastalık tanılarında hiçbirini almamıştır. Ek hastalık tanılarında en az birini alanların 48’i iskemik SVH grubunda, 7’si ise hemorajik SVH grubundadır. Ek hastalık tanısı almayan hastaların ise 10’u iskemik SVH grubu, 2’si hemorajik SVH grubundadır.

SVH alt gruplarına ait demografik ve ek hastalık verileri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. SVH Alt Grubuna Ait Demografik ve Ek Hastalık Verileri

	İskemik SVH N:58 Ort±SD	Hemorajik SVH N:9 Ort±SD
Yaş (yıl)	72.12± 13.19	76.89±12.80
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	27/31	8/1
Ek Hastalık (Var/Yok)	48/10	7/2

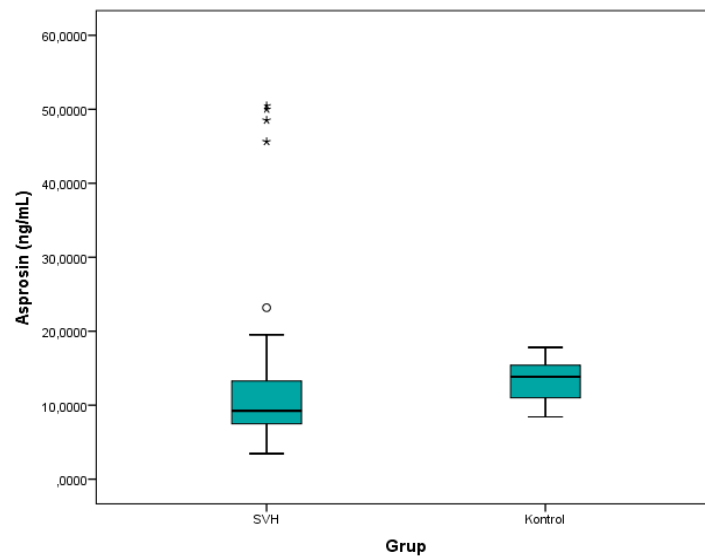
SVH grubunda serum ASP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). SVH grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında glukoz,

HDL-K, TG ve CRP ortalamaları anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p<0.05$). Kolesterol ve LDL-K ortalaması SVH grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

SVH ve kontrol grubuna ait ASP, glukoz, kolesterol, HDL-K, LDL-K, TG ve CRP analiz sonuçları Tablo 4.3’de verilmiştir. Şekil 4.1’de SVH ve kontrol gruplarına ait serum ASP düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 4.3. SVH ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları

	SVH Grubu N: 67		Kontrol Grubu N: 30		P değeri
	Ort±SD	Med (IQR)	Ort±SD	Med (IQR)	
ASP (ng/ml)	12.69±10.00	9.24 (7.48)	13.26 ±2.76	13.85 (4.49)	0.001
Glukoz (mg/dL)	147.25±61.88	126.00 (73)	90.73 ±17.88	88.00 (21)	0.000
Kolesterol (mg/dL)	175.20 ± 51.20	171.00 (68.00)	161.36 ± 49.56	160.00 (88.25)	0.271
HDL-K (mg/dL)	48.77 ± 15.13	45.00 (20.00)	40.46 ±7.95	39.00 (6.75)	0.006
LDL-K (mg/dL)	114.59 ±35.06	111.00 (55.00)	113.20±30.19	110.00 (30.00)	0.963
TG (mg/dL)	154.34±113.80	121.00 (98.00)	109.83±46.50	95.00 (103.00)	0.042
CRP (mg/L)	20.14±36.35	4.67 (14.23)	1.79±2.71	0.00 (5.00)	0.000



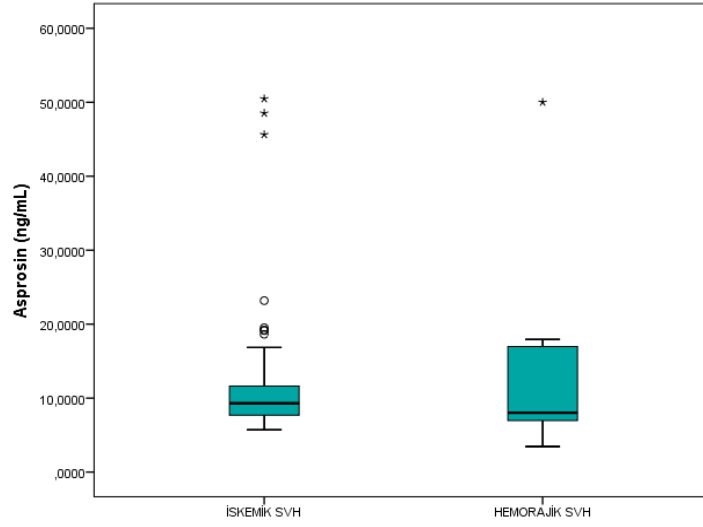
Şekil 4.1. SVH ve Kontrol Gruplarına Ait ASP Düzeyleri

Çalışmada 67 SVH hastası görüntüleme yöntemlerine göre iskemik SVH (N:58) ve hemorajik SVH (n:9) olarak iki alt gruba ayrıldı. İstatistiksel olarak SVH alt grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde en yüksek ASP düzeyi hemorajik SVH grubunda belirlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Glukoz, kolesterol, HDL-K, LDL-K, TG ve CRP düzeyleri de aynı şekilde hemorajik SVH’de iskemik SVH’ye göre daha yüksek belirlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

SVH alt gruplara ait biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 4.4’te ve görsel olarak SVH alt gruplarına ait serum ASP düzeyleri Şekil 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.4. SVH Alt Grubuna Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları

	İskemik SVH N:58		Hemorajik SVH N:9		P Değeri
	Ort±SD	Med (IQR)	Ort±SD	Med (IQR)	
ASP (ng/mL)	12.47±9.30	9.30 (4.78)	14.14±14.32	8.02 (11.14)	0.645
Glukoz (mg/dL)	144.57±63.86	116.50 (71)	164.56±46.29	162.00 (76.0)	0.371
Kolesterol (mg/dL)	171.62±46.17	167.50 (70.50)	198.33±75.78	183.00 (46.00)	0.147
HDL-K (mg/dL)	47.72±13.81	44.00 (14.25)	55.55±21.66	63.00 (41.00)	0.285
LDL-K (mg/dL)	112.75±36.30	108.50 (57.25)	126.44±23.92	134.00 (34.00)	0.279
TG (mg/dL)	150.70±111.63	123.00 (94.25)	177.77±131.66	95.00 (158.00)	0.511
CRP (mg/L)	18.01±36.22	4.67 (9.08)	33.87±36.20	33.70 (54.98)	0.226



Şekil 4.2. SVH Alt Gruplarına Ait Serum ASP Düzeyleri

SVH alt grupları kontrol grubuyla beraber değerlendirildiğinde ise ASP düzeyi anlamlı olarak ($p < 0.05$) iskemik SVH grubunda kontrol grubuna göre daha düşük belirlenmiştir. Glukoz ve CRP düzeyleri kontrol grubunda hemorajik SVH ve iskemik SVH'ye göre beklenildiği gibi anlamlı olarak ($p < 0.05$) daha düşük belirlenmiştir. Ancak HDL-K'nin kontrol grubuna göre iskemik ve hemorajik SVH grubunda anlamlı olarak ($p < 0.05$) yüksek olması beklenilmemekteydi. TG ve kolesterol düzeyleri de kontrol grubunda hemorajik SVH ve iskemik SVH'ye göre beklenildiği gibi düşüktü ancak anlamlı değildi ($p > 0.05$). LDL-K düzeyi ise kontrol grubunda hemorajik SVH grubuna göre daha düşüktü ancak iskemik SVH grubuna göre yüksekti ve anlamlı değildi ($p > 0.05$).

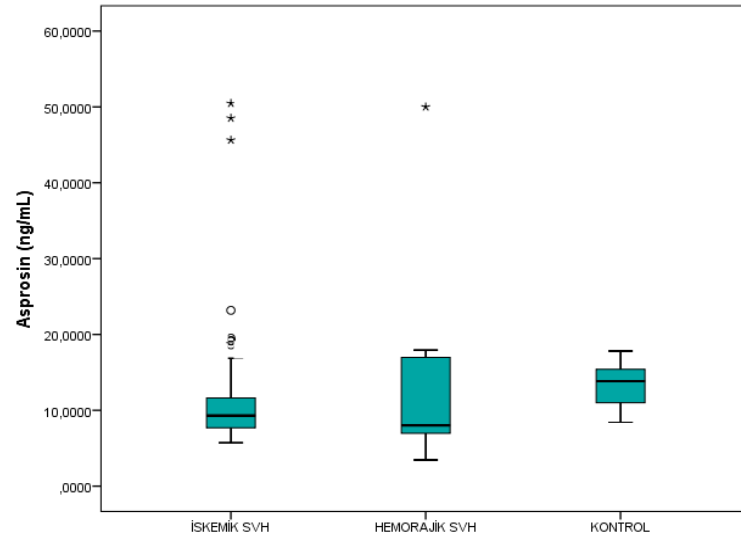
SVH alt grupları ve kontrol grubuna ait biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 4.5'te ve görsel olarak tüm gruplara ait ASP düzeyleri Şekil 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.5. SVH Alt Gruplarının ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları

	Kontrol Grubu N:30		İskemik SVH N:58		Hemorajik SVH N:9		P Değeri
	Ort±SD	Med (IQR)	Ort±SD	Med (IQR)	Ort±SD	Med (IQR)	
ASP (ng/mL)	13.26 ±2.76	13.85 (4.49)	12.47 ±9.30 ^a	9.30 (4.78)	14.14 ±14.32	8.02 (11.14)	0.006
Glukoz (mg/dL)	90.73 ±17.88	88.00 (21.00)	144.57 ±63.86 ^a	116.50 (71)	164.56 ±46.29 ^a	162.00 (76.0)	0.000

Kolesterol	161.36	160.00	171.62	167.50	198.33	183.00	0.341
(mg/dL)	±49.56	(88.25)	±46.17	(70.50)	±75.78	(46.00)	
HDL-K	40.46	39.00	47.72	44.00	55.55	63.00	0.004
(mg/dL)	±6.75	(6.75)	±13.81 ^a	(14.25)	±21.66 ^a	(41.00)	
LDL-K	113.20	110.00	112.75	108.50	126.44	134.00	0.459
(mg/dL)	±30.19	(30.00)	±36.30	(57.25)	±23.92	(34.00)	
TG	109.83	95.00	150.70	123.00	177.77	95.00	0.126
(mg/dL)	±46.50	(103.00)	±111.63	(94.25)	±131.66	(158.00)	
CRP	1.79	0.00	18.01	4.67	33.87	33.70	0.000
(mg/L)	±2.71	(5.00)	±36.22 ^a	(9.08)	±36.20 ^a	(54.98)	

a: Kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı



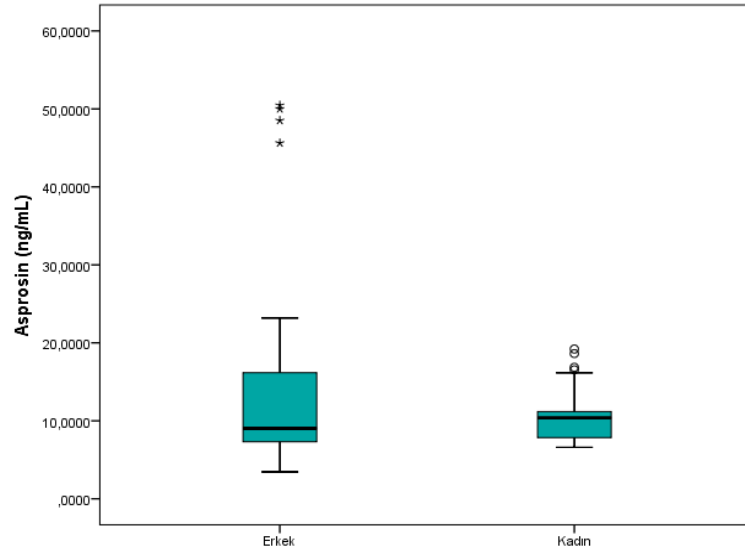
Şekil 4. 3 Tüm Gruplara Ait Serum ASP Değerlerinin Karşılaştırması

SVH grubunda cinsiyetlere göre yaş ve biyokimyasal analizler incelendiğinde kadın ve erkek hastalar arasında yaş ortalamalarında anlamlı bir farklılık ($p>0.05$) gözlenmemiştir. Gruplar arasındaki ASP ortalamasına bakıldığında erkek hastalarda daha fazladır ancak anlamlı değildir ($p>0.05$). Diğer biyokimyasal parametrelerden kolesterol, HDL-K ve LDL-K de SVH grubundaki erkek hastalarda daha yüksektir ve anlamlı değildir ($p>0.05$). Glukoz, TG ve CRP ise SVH grubundaki kadın hastalarda daha yüksektir ve anlamlı değildir.

SVH grubuna ait kadın ve erkek hastalarda yaş ve biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 4.6'da, ASP değerlerinin karşılaştırması ise Şekil 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.6. SVH Grubunun Kadın ve Erkek Hastalara Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları

	Kadın N:32		Erkek N:35		P Değeri
	Ort±SD	Med (IQR)	Ort±SD	Med (IQR)	
Yaş (yıl)	73.91±12.58	75.50 (19)	71.71±13.73	73.00 (16)	0.500
ASP (ng/mL)	10.62±3.57	10.39 (3.41)	14.59±13.22	9.03 (9.73)	0.105
Glukoz (mg/dL)	150.91±59.54	131.50 (94.0)	143.91±64.63	123.00 (68.0)	0.648
Kolesterol (mg/dL)	169.53±47.39	158.50 (64.25)	180.40±54.62	176.00 (61.00)	0.390
HDL-K (mg/dL)	48.31±15.62	43.50 (15.50)	49.20±14.88	46.00 (20.00)	0.813
LDL-K (mg/dL)	111.21±37.33	112.00 (64.25)	117.68±33.10	111.00 (53.00)	0.455
TG (mg/dL)	179.90±135.29	125.00 (160.00)	130.97±85.27	101.00 (74.00)	0.079
CRP (mg/L)	23.17±44.95	4.67 (12.46)	17.37±26.58	4.67 (14.43)	0.519



Şekil 4.4. SVH Grubunun Kadın ve Erkek Hastalara Ait ASP Değerlerinin Karşılaştırması

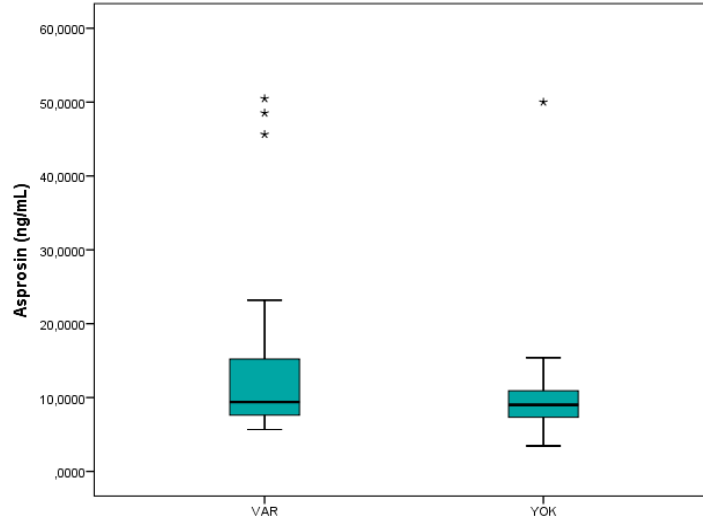
SVH grubunda ek hastalıklara göre yaş ve biyokimyasal analizler incelendiğinde artan yaşla beraber ek hastalıklarda anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p < 0.05$). Ancak ASP

ortalamasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Yine SVH grubunda ek hastalık tanısı almış ve almamış hastalar arasında glukoz, kolesterol, HDL-K, LDL-K, TG ve CRP düzeyleri yüksek belirlenmiştir ancak anlamlı değildir ($p>0.05$).

SVH grubuna ait ek hastalık tanısı almış ve almamış hastalarda yaş ve biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 4.7’de, ASP değerlerinin karşılaştırması ise Şekil 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.7. SVH Grubunun Ek Hastalıklara Göre Yaş ve Biyokimyasal Analiz Sonuçları

	Ek Hastalık Var N:55		Ek Hastalık Yok N:12		P Değeri
	Ort±SD	Med (IQR)	Ort±SD	Med (IQR)	
Yaş (yıl)	74.89±12.13	76.00 (16)	63.00±13.68	65.50 (23)	0.010
ASP (ng/mL)	12.79±9.57	9.39 (8.00)	12.24±12.23	9.01 (3.68)	0.865
Glukoz (mg/dL)	151.20±64.92	130.00 (84)	129.17±43.04	116.50 (61)	0.267
Kolesterol (mg/dL)	177.67±52.90	176.00 (69.00)	163.91±42.64	165.50 (81.25)	0.403
HDL-K (mg/dL)	49.80±14.97	45.00 (20.00)	44.08±15.60	42.50 (18.00)	0.239
LDL-K (mg/dL)	116.32±35.10	113.00 (53.00)	106.66±35.31	109.00 (57.75)	0.391
TG (mg/dL)	164.30±120.38	125.00 (162.00)	108.66±61.58	97.50 (66.50)	0.126
CRP (mg/L)	20.39±36.77	4.67 (14.43)	18.98±35.91	4.88 (13.98)	0.904



Şekil 4.5. SVH Grubunun Ek Hastalıklara Göre ASP Değerlerinin Karşılaştırması

ASP'nin diğer parametrelerle ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı. Bu korelasyon analizi sonucuna göre ASP'nin yaş, Glukoz, Kolesterol, HDL-K, LDL-K, TG ve CRP ile herhangi bir korelasyon tespit edemedik.

Tablo 4.8 ve Tablo 4.9 ASP'nin korelasyon analiz sonuçlarını vermektedir.

Tablo 4.8. SVH ve Kontrol Gruplarında ASP ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Parametreler	Asprosin	
	r	p
Yaş (Yıl)	0.054	0.602
Glukoz (mg/dL)	-0.134	0.190
Kolesterol (mg/dL)	0.005	0.964
HDL-K (mg/dL)	-0.145	0.158
LDL-K (mg/dL)	-0.016	0.877
TG (mg/dL)	-0.150	0.142
CRP (mg/L)	-0.169	0.098

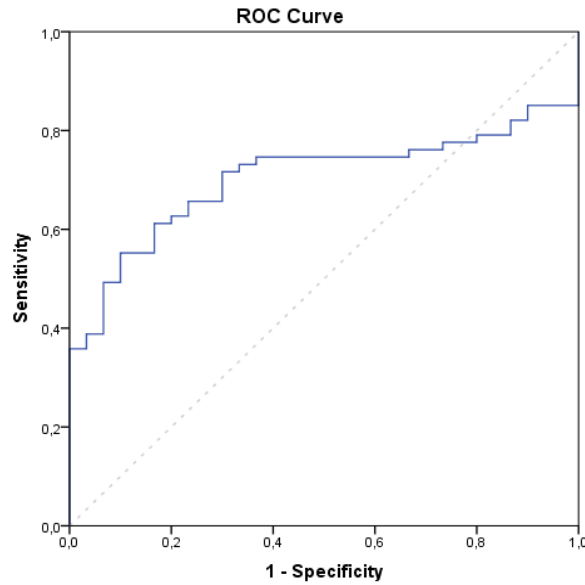
Tablo 4.9. SVH Grubunda ASP ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Parametreler	Asprosin	
	r	p
Yaş (Yıl)	0.071	0.566
Glukoz (mg/dL)	0.039	0.754
Kolesterol (mg/dL)	-0.032	0.795
HDL-K (mg/dL)	0.002	0.986
LDL-K (mg/dL)	-0.118	0.343
TG (mg/dL)	-0.183	0.138
CRP (mg/L)	0.049	0.695

SVH grubunda ASP düzeylerinin bu hastalara bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0.703 olarak tespit edildi (p:0.001).Yapılan analizde sensivite %61, spesifite %80 ve cut-off değeri 10.72 ng/mL olarak belirlenmiştir. ASP'ye ait SVH ve kontrol grubu ROC analiz sonuçları Tablo 4.10'da, SVH ve kontrol grupları için ASP ROC eğrisi ise şekil 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.10. ASP'ye Ait SVH ve Kontrol Grubu ROC Analizi

Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.703	0.052	0.001	0.601	0.805

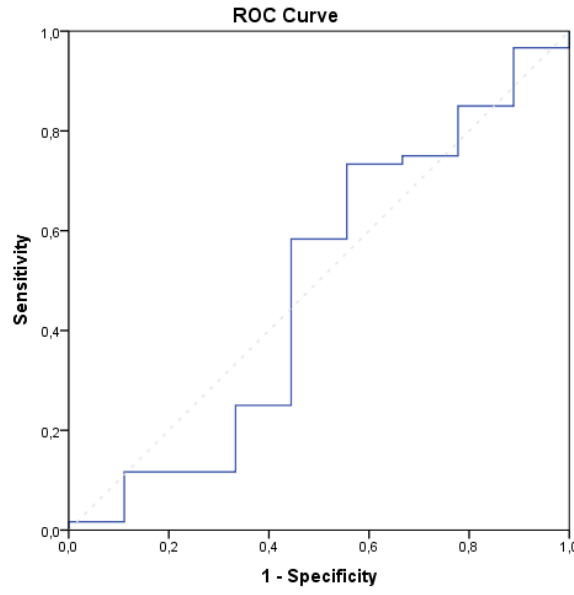


Şekil 4. 6. SVH ve Kontrol Grupları İçin ASP ROC Eğrisi

İskemik ve Hemorajik SVH arasında yapılan ROC analiz sonuçları Tablo 4.11’de, İskemik ve Hemorajik SVH grupları için ASP ROC eğrisi Şekil 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.11. İskemik ve Hemorajik SVH Arasında Yapılan ROC Analiz Sonuçları

Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.556	0.130	0.594	0.301	0.810



Şekil 4.7. İskemik ve Hemorajik SVH Grupları İçin ASP ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), ciddi mortalite ve morbidite oranlarıyla dikkat çeken, toplumda yaygın görülen önemli bir sağlık sorunudur (Fesci ve ark., 2006; Şahan ve ark., 2010). 2022’de yayınlanan Küresel İnme Bilgi Formu, son 17 yılda felç geçirme riskinin %50 arttığını ve artık 4 kişiden 1’inde yaşamı boyunca felç geçirme olasılığının bulunduğunu belirtmektedir (WHO, 2022). Bu hastalıklar, nörolojik defisitler nedeniyle kişilerin yatağa bağımlı hale gelmesine, kişisel bakım yetersizliklerine ve sürekli bakım gereksinimine yol açar (Fesci ve ark., 2006). Bu nedenle, SVH’nin hastane öncesi dönemde hızlı tanımlanması ve müdahale edilmesi hayati önem taşır (Akkoca, 2022).

Günümüzde SVH tanısında BT, BTA, MR gibi görüntüleme cihazları kullanılmaktadır. Ancak bu cihazlar her tesisde bulunmamakta, her zaman zamanında yapılamamakta ve bazı hastalarda (örneğin, bir kalp pili varlığında, huzursuz veya kritik hastalarda) kontrendike veya pratik olmayabilir. Birçok merkezde nörolog bulunmaması gerçeği, daha az deneyimli tıp pratisyenlerinin tanıyı yapmasını gerektirebilir. Tanısal belirsizlik, inme hastalarına yönelik tedavilerde gecikmeye katkıda bulunur. Dolayısıyla, inme tanısı ve etiyolojisini belirlemede yardımcı olabilecek bir biyobelirteç tabanlı test, önemli klinik etkiye sahip olabilir (Kernagis ve Laskowitz, 2012).

Çalışmamızda; ASP’nin, SVH ile ilişkisi ve SVH’nin tanısında bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımının araştırılması hedefinden yola çıkarak 67 SVH ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 97 gönüllüde serum ASP ve glukoz, kolesterol, HDL-K., LDL-K., TG ve CRP değerlerini inceledik. Hasta grubundaki İskemik SVH ve Hemorajik SVH gruplarının serum ASP düzeyleri karşılaştırıldığında, sağlıklı kontrollerin ASP düzeylerine kıyasla beklenenin aksine anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hasta alt gruplarında ek hastalıkları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. 67 hastanın 55’i ek hastalık (Diyabet, kardiyovasküler, hipertansiyon, hiperlipidemi) tanılarından en az birini, 12’si ise ek

hastalık tanılarında hiçbirini almamıştır. Ek hastalık tanısı alan SVH grubunun 48'i iskemik SVH grubunda, 7'si ise hemorajik SVH grubunda belirlenmiştir. Ek hastalık almayan SVH grubunun 10'u iskemik SVH grubunda 2'si hemorajik SVH grubundadır. SVH grubunda artan yaşla beraber ek hastalıklarda anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Ancak ASP ortalamasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun bir kan belirtecidir ve akut faz yanıtının ayırt edici özelliğidir. Yüksekliği birçok durum için olumsuz prognostik anlamlar taşır ve aynı zamanda çeşitli popülasyonlarda uzun vadeli SVH riskinin spesifik olmayan bir göstergesi olduğu da gösterilmiştir. İskemik veya hemorajik inmeyi takiben majör akut faz yanıtıyla ilişkili CRP artışları, ölüm ve vasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. İnmenin akut aşamasında inflamasyonun beyindeki hasarı kötüleştirdiği iyi bilinmektedir. Enflamasyonun başlangıç aşamasında, interlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi nekrotik hücrelerden proinflamatuvar sitokinler salınır. Doğrudan sonuçlar mikroglia aktivasyonu ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin değiştirilmesidir. Arteriyel duvarın endotel hücreleri sıkı bağlantılarını kaybeder ve Hücre adhezyon molekülleri (Cell Adhesion Molecules-CAM) ekspres eder. Bunlar lökositlerin beyin parankimine toplanmasına ve göç etmesine olanak tanır. Deneysel felç sonrasında beyin dokusunun makrofajlar, nötrofil granüositleri ve T hücreleri ile infiltrasyonu birkaç kez gösterilmiştir. Öncelikle lökositlerin arter duvarına tutunması mikrodamar tıkanıklığına yol açacaktır. Daha da ilginç, bağışıklık hücreleri ROT'leri ve Matriks metalloproteinazları (Matrix Metalloproteinases-MMP) salgılayarak hücre ölümüne ve sitokinlere neden olur. Bu, kısmi gölgenin ve beyin şişmesinin enfarktüs genişlemesine dönüşmesine yol açar (Campbell ve ark., 2006; Grønberg ve ark., 2013; O'Carroll ve ark., 2015; Tobin ve ark., 2014). CRP konsantrasyonu felçten sonraki ilk 48 saatte yükselir, ancak 7.günde hala artar ve başlangıçtan sonra 3-6 ay boyunca yüksek kalır. Hs-CRP inflamasyonda çok önemli bir rol oynar ve ateroskleroza veya lezyon plaklarını teşvik ederek beyin hasarını artırabilir. Hastalar iskemik inmenin akut evresini yaşarken, beyin iskemik hasarının neden olduğu inflamasyon nedeniyle kanlarında hs-CRP'de artış olur. Enfekte olmayan hastalarda hs-CRP konsantrasyonunun artması, felç sonrası nöroinflamatuvar reaksiyonun düzeyini yansıtabilir; hs-CRP düzeyi ne kadar yüksek olursa, inflamatuvar yanıt da o kadar ciddi olur (Eikelboom ve ark., 2003; Winbeck ve ark., 2002; Yu ve ark., 2019). Bizim

çalışmamızda da literature parallel olarak SVH hastalarında CRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

2016'dan beri yapılan araştırmalarda AYKH, obezite, MS, diyabet ve KVH gibi çeşitli mekvhatabolik ilişkili hastalıklarda ASP düzeyinin arttığı belirtilmiştir (Gozel ve Kilinc, 2021; Hekim ve ark., 2023; Ke ve ark., 2020; Shabir ve ark., 2021; Summers ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2024).

Hekim ve arkadaşlarının ASP'nin diyabet üzerindeki etkilerini serum glukoz, irisin, grelin, leptin düzeyleri ve hepatik TG, kolesterol, LDL-K düzeylerine odaklanarak yaptıkları araştırmada, kontrol ve diyabetik farelere ASP (10 µg/kg) intraperitoneal olarak 3 gün aralıklarla 4 kez uygulanmış ve daha sonra kontrol ve diyabetik farelerde glukoz, irisin, grelin, leptin düzeyleri ve hepatik TG, kolesterol, LDL-K parametreleri araştırılmıştır. Asprosin uygulaması sağlıklı hayvanlarda kan şekeri seviyesini artırırken, diyabetik hayvanlarda kan şekeri seviyesini değiştirmemiştir. Bununla birlikte ASP, diyabetik farelerde hepatik TG, kolesterol ve LDL-K'de artan seviyeleri azaltmıştır (Hekim ve ark., 2023).

Moradi ve arkadaşları dolaşımdaki ASP'yi KAH bağlamında değerlendirmek için yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında, 88 KAH hastası ve 88 KAH olmayan sağlıklı kontrolde serum ASP düzeylerini karşılaştırmışlardır. KAH hastalarında, KAH olmayan kişilere kıyasla serum ASP'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur (7.84 ± 2.08 'e karşı 5.02 ± 1.29 µg/mL). Ayrıca KAH olan hastalarda dolaşımdaki ASP seviyeleri, toplam kolesterol (TK) ve TG konsantrasyonları ile doğrudan ilişkili olduğu gözlenmiştir (Moradi ve ark., 2021). SVH'lı hastalarda gerçekleştirdiğimiz çalışmada benzer olarak TG düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak asprosin düzeyi ile herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir.

Literatürde SVH ve ASP arasındaki ilişkiyi araştıran üç adet çalışma bulunmaktadır: Güler, ekibiyle yaptığı bir çalışmada, ilk 24 saat içinde minör iskemik atak geçiren 30 hasta ve 28 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak almış ve hastalardan birinci ve üçüncü gün içerisinde iki kez, kontrol grubundan ise bir kez kan örneği almıştır. Hasta grubunda ilk gün ASP düzeyleri üçüncü güne göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.013$), ve ilk gün ASP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuçta minör iskemik inme başlangıcında ASP düzeyinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında arttığını, ayrıca hasta grubunda asprosin tedavisinin birinci ve üçüncü günleri arasında ASP düzeyinin zamanla azaldığını belirtmişlerdir (Güler, 2021). Mevcut çalışmamızda ilk gün kanları değerlendirilmiş olup SVH hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük serum asprosin düzeyi tespit edilmiştir.

Albayrak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise serebral enfarktüs (CI), intrakraniyal kanama (ICH), subaraknoid kanama (SAH) ve sağlıklı gönüllüler olmak üzere 4 gruba ayrılan gönüllülerde serum ASP ve glukoz değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta SAH (13.8 ± 1.1), CI (15.4 ± 1.2) ve ICH (28.9 ± 2.8) hastalarında kontrol grubuna göre (11.6 ± 1.2) anlamlı derecede daha yüksek ASP değerleri olduğunu belirlemişlerdir. Benzer şekilde SVH grubu hastalarında sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve glukoz seviyelerini de yüksek bulmuşlardır (Albayrak ve ark., 2023). Bizim araştırmamızda bu araştırmamın da aksine SHV grubunda ASP'nin daha düşük olduğu görüldü. Ancak paralel olarak glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek gözlemlendi.

SVH ve ASP arasındaki ilişkiyi araştıran son çalışmada ise Tanbek ve ekibi CI/reperfüzyon modelinde Asp'nin hangi hücre ölümü/sağkalım süreçlerini tetiklediğini açıklamak amacıyla 48 adet erkek Wistar Albino sıçanını kontrol, CI, Asp+CI, CI+Asp, CI+Asp+3-MA ve Asp+CI+3-MA olmak üzere 6 gruba ayırmışlardır. Asp+CI grubunda, önce Asp uygulanmış, daha sonra serebral CI oluşturulmuştur. CI+Asp grubunda ise, önce serebral iskemi oluşturulmuş daha sonra ASP uygulanmıştır. CI+Asp+3-MA grubunda, önce CI oluşturulmuş sonra ASP uygulanmıştır ve ardından ototofaji inhibitörü 3-MA uygulanmıştır. Asp+CI+3-MA grubunda ise, önce Asp uygulanır ve ardından CI oluşturulduktan sonra ototofaji inhibitörü 3-MA uygulanmıştır. Sonuçta ASP'nin, CI/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu ve terapötik etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. İskemi öncesi ASP uygulaması ototofaji yollarını daha fazla aktive ederken, iskemi sonrası ASP uygulanması nöronal ölüm/sağkalım dengesini daha fazla aktive ederek apoptoz yollarını koruduğu bildirilmiştir (Tanbek ve ark., 2024). Bu çalışma bizim çalışmamızda SHV hastalarında serum asprosin düzeylerinin düşük olarak bulmamızı destekler niteliktedir.

2016 yılında keşfedilen bir adipokin olan asprosinin merkezi sinir sistemi, periferik dokular ve organlar üzerinde birçok etkisi olduğu bilinmektedir (Yuan ve ark., 2020). Asprosin SVH’de koruyucu bir rol oynayabilir. Serum asprosin seviyeleri ile diyabetik kardiyomiyopati (DCM) arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla, fare kardiyomiyositleri üzerinde yapılan in vitro bir çalışma, asprosinin, MDA ve ROS üretimini azaltarak yüksek glikoz koşulları altında kardiyomiyositleri apoptozdan koruyabildiğini öne sürülmüştür (Feng ve ark., 2018). Diğer bir araştırmada lipid yüklü makrofajlarda asprosin mRNA ve protein düzeylerinde önemli bir azalma gözlemlenmiş ve önemli olarak, LV-Asprosin enjeksiyonu alan apoE -/- farelerin daha az lezyon alanı ve lipid birikimi geliştirdiğinin yanı sıra kollajen içeriğinin arttığını ifade edilmiştir. Bu araştırma Asprosinin, p38’i aktive ederek daha sonra Ser383’te ETS protein ailesi benzeri (Elk-1)’i fosforile ettiği, böylece makrofajlardan kolesterol akışının arttırılması için Elk-1’e bağımlı ATP-bağılı kaset transporter A1 (ABCA1) ve ABCG1 transaktivasyonunu teşvik ettiğini belirtmişlerdir (Zou ve ark., 2022). Bu veriler, asprosinin ateroskleroz gelişiminde koruyucu rolünü destekleyen güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Ayrıca makrofaj asprosin düzenlemesinin aterosklerotik KVKH’nın önlenmesi ve tedavisinde yeni bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim bizim bulgulara da SVH tanısı alan kişilerde ASP düzeyleri düşük tespit edilmiştir.

Çalışmanın sınırlılıkları ele alındığında; öncelikle asprosin düzeyi hem sirkadiyen ritim gösterir hem de beslenme durumuyla kandaki düzeyi değişkenlik gösteren bir moleküldür. Acil servise başvuran hastaların genel durumları göz önüne alındığında hem saatlerini hem de açlık tokluk durumları değerlendirmeye alınamamıştır. Bir diğeri asprosin metabolik hastalıklarda yüksek olduğu gözlemlendiği çalışmalarda mevcuttur. Ancak bizim hastalarımızın birçoğunda bu hastalıklardan bir veya bir kaç eşlik etmekte olduğu için bu kriterler dışlanamamıştır. Son olarak da hasta grubunun yaş ortalaması yüksek olduğu için aynı yaş grubuna sahip kişilerden kontrol grubu oluşturulmaya çalışılmıştır. Her ne kadar sağlıklı olarak kontrol grubuna dahil edilmiş olsalar da bu yaş grubunda tanı konulmamış ya da bilinmeyen hastalıklara sahip katılımcılar olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SVH hastalarında serum ASP düzeyinin hastalığın tanısında bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımının araştırılması hedeflenen mevcut çalışmada:

- SVH hastalarında serum ASP düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur.
- SVH alt grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde en yüksek ASP düzeyi hemerojik SVH grubunda olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olamadığı görülmüştür.
- ROC analiz sonucuna göre ASP, SVH ve ve sağlıklı kontrolleri ayırtetmede $AUC > 0.5$ olduğu ve serum asprosin değerinin tanı testi olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

SVH hastalarında serum asprosin düzeylerinin düşük olması hastalığın patogenezinde rol alabileceği düşündürmektedir. Ayrıca SVH hastalarında düşük asprosin düzeylerinin tanıda kullanılabilecek aday bir biyobelirteç olduğu söylenilebilir.

KAYNAKLAR

- Adams, R. J., Chimowitz, M. I., Alpert, J. S., Awad, I. A., Cerqueria, M. D., Fayad, P. and Taubert, K. A. (2003). Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A Scientific Statement for healthcare professionals from the stroke council and the council on clinical cardiology of the American Heart Association/American Stroke A. *Stroke*, 34(9), 2310–2322.
- Akkoca, A. (2022). Hastane Öncesi Serebravasküler Hastalıklara Yaklaşım Organizasyonu. *Hastane Öncesi Dergisi*, 7(August), 261–273.
- Alan, M., Gurlek, B., Yilmaz, A., Aksit, M., Aslanipour, B., Gulhan, I. and Taner, C. E. (2019). Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 35(3), 220–223.
- Albayrak, S., Aydin, M. A., Ugur, K., Hanbeyoglu, O., Aydin, S., Erol, E. and Aydin, S. (2023). Subfatin, asprosin, alamandine and maresin-1 in cerebral ischemia, intracranial and subarachnoid hemorrhages. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(10), 4471–4480.
- Amarenco, P. and Labreuche, J. (2009). Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *The Lancet Neurology*, 8(5), 453–463.
- Amin, H. P., Madsen, T. E., Bravata, D. M., Wira, C. R., Johnston, S. C., Ashcraft, S. and Esenwa, C. (2023). Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*, 54(3), E109–E121.
- Arenillas, J. F., Moro, M. A. and Dávalos, A. (2007). The metabolic syndrome and stroke: Potential treatment approaches. *Stroke*, 38(7), 2196–2203.
- Asplund, K., Karvanen, J., Giampaoli, S., Jousilahti, P., Niemelä, M., Broda, G. and Kulathinal, S. (2009). Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 european populations in the MORGAM project. *Stroke*, 40(7), 2319–2326.
- Badimon, L. and Vilahur, G. (2007). *Update in Diagnostic Procedures : Platelets , Arterial Thrombosis and Cerebral Ischemia*. 24(suppl 1), 30–39.
- Bang, O. Y., Ovbiagele, B. and Kim, J. S. (2015). Nontraditional risk factors for ischemic stroke: An update. *Stroke*, 46(12), 3571–3578.
- Barthles, D. and Das, H. (2020). Current Advances in Ischemic Stroke Research and Therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 1866(4), 165260.
- Basu, B., Jain, M. and Chopra, A. R. (2021). Caudamins, a new subclass of protein hormones. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 32(12), 1007–1014.
- Boehme, A. K., Esenwa, C. and Elkind, M. S. V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472–495.
- Bonita, R. (1992). Epidemiology of stroke. *The Lancet*, 339(8789), 342–344.

- Bonita, R., Duncan, J., Truelsen, T., Jackson, R. T. and Beaglehole, R. (1999). Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tobacco Control*, 8(2), 156–160.
- Bonita, R., Stewart, A. and Beaglehole, R. (1990). International trends in stroke mortality:1970-1985. *Stroke*, 21(7), 989–992.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J. and Foster, M. (2015). Adipose tissue, obesity and adipokines: Role in cancer promotion. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 21(1), 57–74.
- Bousser, M. and Ferro, J. M. (2007). Cerebral venous thrombosis : an update. *Lancet Neurol*, 6(2):162-70.
- Bulut, A., Cabalar, M., Senadim, S., Kayran, Y., Guveli, B. and Yayla, V. A. (2013). The Influence of Smoking and Alcohol on Stroke. *Istanbul Medical Journal*, 14(4), 231–233.
- Campbell, D. J., Woodward, M., Chalmers, J. P., Colman, S. A., Jenkins, A. J., Kemp, B. E. and MacMahon, S. W. (2006). Soluble vascular cell adhesion molecule 1 and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting ischemic stroke in patients with cerebrovascular disease. *Archives of Neurology*, 63(1), 60–65.
- Cantay, H., Binnetoglu, K., Gul, H. F. and Bingol, S. A. (2022). Investigation of serum and adipose tissue levels of asprosin in patients with severe obesity undergoing sleeve gastrectomy. *Obesity*, 30(8), 1639–1646.
- Chandra, A., Li, W., Stone, C., Geng, X. and Ding, Y. (2017). The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circulation*, 3(2), 45.
- Chang, C. L., Huang, S. Y., Hsu, Y. C., Chin, T. H. and Soong, Y. K. (2019). The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11.
- Chow, F. C., He, W., Bacchetti, P., Regan, S., Feske, S. K., Meigs, J. B. and Triant, V. A. (2014). Elevated rates of intracerebral hemorrhage in individuals from a US clinical care HIV cohort. *Neurology*, 83(19), 1705–1711.
- Della-Morte, D., Pacifici, F. and Rundek, T. (2016). Genetic Susceptibility to Cerebrovascular Disease. *Curr Opin Lipidol*, 27(2), 187–195.
- Demirci Şahin, A., Üstü, Y. ve Işık, D. (2015b). Serebrovasküler Hastalıklarda Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi. *Ankara Medical Journal*, 15(2), 106–113.
- Demirci Şahin, A., Üstü, Y., Işık, D. ve Uğurlu, M. (2015a) Serebrovasküler Hastalık Geçiren Hastaların Demografik Özellikleri ve Birinci Basamak Sağlık Merkezlerinde Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi. *Ankara Medical Journal*, 15(4), 196–208.
- Diao, H., Li, X., Xu, Y., Xing, X. and Pang, S. (2023). Asprosin, a novel glucogenic adipokine implicated in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 37(11), 108614.
- Du, C., Wang, C., Guan, X., Li, J., Du, X., Xu, Z. and Zheng, Z. (2021). Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Supportive Care*

- in *Cancer*, 29(3), 1369–1375.
- Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., Romere, C. and Chopra, A. R. (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Medicine*, 23(12), 1444–1453.
- Eikelboom, J. W., Hankey, G. J., Baker, R. I., McQuillan, A., Thom, J., Staton, J. and Yi, Q. (2003). C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 12(2), 74–81.
- Eren, F. ve Yücel, K. (2021). İskemik ve Hemorajik İnme Hastalarında Kan Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması ve Mortalite ile İlişkisi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 11(2), 400–408.
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284.
- Farrag, M., Ait Eldjoudi, D., González-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Ruiz-Fernández, C., Capuozzo, M., González-Gay M. A., Mera, A., Lago, F., Soffar, A., Essawy, A., Pino, J., Farrag, Y. and Gualillo, O. (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*, 13(January), 1–17.
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L. and Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncology*, 12(5), 489–495.
- Feng, J., Yang, Y., Yang, Y. and Pei, H. (2018). GW29-e0080 The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(16), C2.
- Fesci, H., Kutlutürkan, S. ve Özer, Z. (2006). Serebro Vasküler Hastalık Ve Hemşirelik. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(2), 63–67.
- Flynn, R. W. V., MacWalter, R. S. M. and Doney, A. S. F. (2008). The cost of cerebral ischaemia. *Neuropharmacology*, 55(3), 250–256.
- Gállego, J. and Martínez-Vila, E. (2005). Asymptomatic cerebrovascular disease and systemic diagnosis in stroke, atherothrombosis as a disease of the vascular tree. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 20 Suppl 2(suppl 2), 1–10.
- Gezici, T., Kökeş, Ü., Hız, F., Bilge, S. ve Çelebi, A. (2008). Akut İskemik ve Akut Hemorajik İnmede Risk Faktörü Olarak Homosistein. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(3), 181–185.
- Giniatullin, R., Khazipov, R., van den Maagdenberg, A. M. J. M. and Jolkkonen, J. (2023). Editorial: Common and distinct mechanisms of migraine and stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17.
- Goldstein, L. B., Adams, R., Alberts, M. J., Appel, L. J., Brass, L. M., Bushnell, C. D. and Sacco, R. L. (2006). Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council. *Stroke*, 38(1), 207.

- González-Rodríguez, M., Ruiz-Fernández, C., Cordero-Barreal, A., Ait Eldjoudi, D., Pino, J., Farrag, Y. and Gualillo, O. (2022). Adipokines as targets in musculoskeletal immune and inflammatory diseases. *Drug Discovery Today*, 27(11), 103352.
- Gozel, N. and Kilinc, F. (2021). Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynologia Polska*, 72(1), 37–43.
- Grønberg, N. V., Johansen, F. F., Kristiansen, U. and Hasseldam, H. (2013). Leukocyte infiltration in experimental stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 10, 1–9.
- Güler, S. and Güler, Ş. (2021). The evaluation of serum asprosin concentration in minor ischemic stroke. *J. Ponte*, 77(6).
- Hazrati, L. N., Bergeron, C. and Butany, J. (2009). Neuropathology of cerebrovascular diseases. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 26(2), 103–115.
- He, F. J., Nowson, C. A. and MacGregor, G. A. (2006). Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Lancet*, 367(9507), 320–326.
- Hekim, M. G., Kelestemur, M. M., Bulmus, F. G., Bilgin, B., Bulut, F., Gokdere, E., Ozdede M. R., Kelestimur, H., Canpolat, S. and Ozcan, M. (2023). Asprosin, a novel glucogenic adipokine: a potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 129(5), 1038–1044.
- Hillbom, M., Numminen, H. and Juvela, S. (1999). Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*, 30(11), 2307–2312.
- Hirtz, D. and Kirkham, F. J. (2019). Sickle Cell Disease and Stroke. *Pediatric Neurology*, 95, 34–41.
- Hoffmann, J. G., Xie, W. and Chopra, A. R. (2020). Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. *Diabetes*, 69(4), 559–566.
- Hoffmann, T., Morcos, Y. A. T., Janoschek, R., Turnwald, E. M., Gerken, A., Müller, A. and Hucklenbruch-Rother, E. (2022). Correlation of metabolic characteristics with maternal, fetal and placental asprosin in human pregnancy. *Endocrine Connections*, 11(3).
- Hu, Y., Xu, Y., Zheng, Y., Kang, Q., Lou, Z., Liu, Q. and Chen, J. (2021). Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naïve anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders*, 26(1), 313–321.
- Iadecola, C. (2013). The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, 80(4), 844–866.
- Jensen, S. A., Aspinall, G. and Handford, P. A. (2014). C-terminal propeptide is required for fibrillin-1 secretion and blocks premature assembly through linkage to domains cbEGF41–43. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(28), 10155–10160.
- Jones, D. W. and Hall, J. E. (2004). Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Evidence from New Hypertension Trials. *Hypertension*, 43(1), 1–3.

- Jones, R. G. and Thompson, C. B. (2009). Tumor suppressors and cell metabolism: A recipe for cancer growth. *Genes and Development*, 23(5), 537–548.
- Jung, T. W., Kim, H. C., Kim, H. U., Park, T., Park, J., Kim, U. and Jeong, J. H. (2019). Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 20888–20899.
- Kablan, Y. (2018). İnme: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri*, 11(2), 1–19.
- Kajermo, U., Ulvenstam, A., Modica, A., Jernberg, T. and Moos, T. (2014). Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction. *Stroke*, 45(5), 1324–1330.
- Kajimura, S. (2017). Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(2), 69–70.
- Kapral, M. K., Fang, J., Hill, M. D., Silver, F., Richards, J., Jaigobin, C. and Cheung, A. M. (2005). Sex differences in stroke care and outcomes: Results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*, 36(4), 809–814.
- Ke, F., Xue, G., Jiang, X., Li, F., Lai, X., Zhang, M. and Gao, L. (2020). Combination of asprosin and adiponectin as a novel marker for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*, 134(June), 155184.
- Kernagis, D. N. and Laskowitz, D. T. (2012). Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease. *Annals of Neurology*, 71(3), 289–303.
- Kerslake, R., Hall, M., Vagnarelli, P., Jeyaneethi, J., Randeve, H. S., Pados, G. and Karteris, E. (2021). A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncology Letters*, 22(3), 1–14.
- Kerslake, R., Sisu, C., Panfilov, S., Hall, M., Khan, N., Jeyaneethi, J. and Karteris, E. (2022). Differential Regulation of Genes by the Glucogenic Hormone Asprosin in Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19), 1–18.
- Keskin, T., Erden, Y. and Tekin, S. (2021). Intracerebroventricular asprosin administration strongly stimulates hypothalamic-pituitary-testicular axis in rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 538(May), 111451.
- Kirkham, F. J. (2007). Therapy insight: Stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(5), 264–278.
- Kirmit, A. (2008). Akut iskemik serebral infarktli hastalarda homosisteinin inme ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye.
- Kleindorfer, D., Khoury, J., Kissela, B., Alwell, K., Woo, D., Miller, R. and Broderick, J. P. (2006). Temporal trends in the incidence and case fatality of stroke in children and adolescents. *Journal of Child Neurology*, 21(5), 415–418.
- Kocaman, N. and Artaş, G. (2020). Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotechnic and Histochemistry*, 95(3), 171–175.

- Kocaman, N. and Kuloğlu, T. (2020). Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue and Cell*, 66(January).
- Koç, İ. (2022). *COVID-19 ve serebrovasküler hastalıklar*. Tıpta uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı ve Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye.
- Koren-Morag, N., Goldbourt, U. and Tanne, D. (2005). Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: A prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke*, 36(7), 1366–1371.
- Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H. and Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 486(March), 96–104.
- Lewington, S., Clark, R., Qizilbash, N., Peto, R. and Collins, R. (2002). Mortality: a Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet*, 360(9349), 1903–1913.
- Li, E., Shan, H., Chen, L., Long, A., Zhang, Y., Liu, Y. and Wang, Y. (2019). OLFR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metabolism*, 30(2), 319-328.e8.
- Li, P., Dong, Z., Chen, W. and Yang, G. (2023). Causal Relations Between Obstructive Sleep Apnea and Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Nature and Science of Sleep*, 15(April), 257–266.
- Li, X., Liao, M., Shen, R., Zhang, L., Hu, H., Wu, J. and Zheng, H. (2018). Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018.
- Li, Z. Y., Zheng, S. L., Wang, P., Xu, T. Y., Guan, Y. F., Zhang, Y. J. and Miao, C. Y. (2014). Subfatin is a Novel Adipokine and Unlike Meteorin in Adipose and Brain Expression. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 20(4), 344–354.
- Liu, L. J., Kang, Y. R. and Xiao, Y. F. (2021). Increased asprosin is associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *World Journal of Pediatrics*, 17(4), 394–399.
- Liu, Y., Long, A., Chen, L., Jia, L. and Wang, Y. (2020). The Asprosin–OLFR734 module regulates appetitive behaviors. *Cell Discovery*, 6(1), 6–8.
- Longstreth, W. T., Bernick, C., Fitzpatrick, A., Cushman, M., Knepper, L., Lima, J. and Furberg, C.D. (2001). Frequency and predictors of stroke death in 5 , 888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 13;56(3), 368-375.
- Lu, Y., Hajifathalian, K., Ezzati, M., Woodward, M., Rimm, E. B., Danaei, G. and Feskens, E. J. (2014). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *The Lancet*, 383(9921), 970–983.

- Luís, C., Fernandes, R., Soares, R. and Von Hafe, P. (2020). A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome. *Porto Biomedical Journal*, 5(6), e108.
- Luna, J. M., Moon, Y. P., Liu, K. M., Spitalnik, S., Paik, M. C., Cheung, K. and Elkind, M. S. V. (2014). High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6-dominant inflammation and ischemic stroke risk: The Northern Manhattan study. *Stroke*, 45(4), 979–987.
- Maida, C. D., Daidone, M., Pacinella, G., Norrito, R. L., Pinto, A. and Tuttolomondo, A. (2022). Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4).
- Masson, P., Webster, A. C., Hong, M., Turner, R., Lindley, R. I. and Craig, J. C. (2015). Chronic kidney disease and the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(7), 1162–1169.
- Mazur-Bialy, A. I. (2021). Asprosin—a fasting-induced, glucogenic, and orexigenic adipokine as a new promising player. Will it be a new factor in the treatment of obesity, diabetes, or infertility? a review of the literature. *Nutrients*, 13(2), 1–10.
- Meschia, J. F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S. and Wilson, J. A. (2014). Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals. *Stroke*, 45(12):3754-832.
- Midi, İ. ve Afşar, N. (2010). İnme Risk Faktörleri. *Klinik Gelişim*, 10(1), 1–14.
- Miller, J. B., Suchdev, K., Jayaprakash, N., Hrabec, D., Sood, A., Sharma, S. and Levy, P. D. (2018). New Developments in Hypertensive Encephalopathy. *Current Hypertension Reports*, 20(2), 1–7.
- Mishra, I., Xie, W. R., Bournat, J. C., He, Y., Wang, C., Silva, E. S. and Chopra, A. R. (2022). Protein tyrosine phosphatase receptor δ serves as the orexigenic asprosin receptor. *Cell Metabolism*, 34(4), 549-563.e8.
- Moradi, N., Fouani, F. Z., Vatannejad, A., Bakhti Arani, A., Shahrzad, S. and Fadaei, R. (2021). Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), 88.
- Morcos, Y. A. T., Lütke, S., Tenbrieg, A., Hanisch, F. G., Pryymachuk, G., Piekarek, N. and Sengle, G. (2022). Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Scientific Reports*, 12(1), 1–19.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M. and Turner, M. B. (2016). Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), e38-360.
- Naiemian, S., Naeemipour, M., Zarei, M., Lari Najafi, M., Gohari, A., Behroozikhah, M. R. and Miri, M. (2020). Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 12(1), 1–8.
- Najarian, R. M., Sullivan, L. M., Kannel, W. B., Wilson, P. W. F., D’Agostino, R. B. and Wolf, P. A. (2006). Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes

- mellitus as a risk factor for stroke the framingham offspring study. *Archives of Internal Medicine*, 166(1), 106–111.
- Nakai, M., Iwanaga, Y., Sumita, Y., Wada, S., Hiramatsu, H., Iihara, K. and Ogawa, H. (2022). Associations among cardiovascular and cerebrovascular diseases: Analysis of the nationwide claims-based JROAD-DPC dataset. *PLoS ONE*, 17(3 March), 1–13.
- O’Carroll, S. J., Kho, D. T., Wiltshire, R., Nelson, V., Rotimi, O., Johnson, R. and Graham, E. S. (2015). Pro-inflammatory TNF α and IL-1 β differentially regulate the inflammatory phenotype of brain microvascular endothelial cells. *Journal of Neuroinflammation*, 12(1), 1–18.
- O’Donnell, M. J., Denis, X., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P. and Yusuf, S. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *The Lancet*, 376(9735), 112–123.
- Ovali, M. A. and Bozgeyik, I. (2022). Asprosin, a C-Terminal Cleavage Product of Fibrillin 1 Encoded by the FBN1 Gene, in Health and Disease. *Molecular Syndromology*, 13(3), 175–183.
- Ovbiagele, B. and Nath, A. (2011). Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*, 76(5), 444–450.
- Ovbiagele, B. and Nguyen-Huynh, M. N. (2011). Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*, 8(3), 319–329.
- Özdemir, G., Özkan, S., Uzuner, N., Özdemir, Ö. ve Güyüçener, D. (2000). Türkiye’de Beyin Damar Hastalıkları İçin Majör Risk Faktörleri: Türk Çok Merkezli Stroke Çalışması. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, 6(2), 31-35.
- Öztürk, Ş. (2009). Serebrovasküler Hastalık Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri-Dünya Ve Türkiye Perspektifi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 13(1), 51–58.
- Pan, B., Jin, X., Jun, L., Qiu, S., Zheng, Q. and Pan, M. (2019). The relationship between smoking and stroke. *A meta-analysis. Medicine (Baltimore)*, 98(12), e14872.
- Parmar, P. (2018). Stroke: Classification and diagnosis. *Clinical Pharmacist*, 10(1), 1–20.
- Pezzini, A., Grassi, M., Del Zotto, E., Bazzoli, E., Archetti, S., Assanelli, D. and Padovani, A. (2004). Synergistic Effect of Apolipoprotein E Polymorphisms and Cigarette Smoking on Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*, 35(2), 438–442.
- Powers, W. J., Derdeyn, C. P., Biller, J., Coffey, C. S., Hoh, B. L., Jauch, E. C. and Yavagal, D. R. (2015). 2015 American Heart Association/American stroke association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American . *Stroke*, 46(10), 3020–3035.
- Qie, L. R., Kurth, T., Gulati, S. and Dodick, D. W. (2020). Migraine and risk of stroke.

- Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(6), 593–604.
- Rafii, M. S. and Hillis, A. E. (2006). Compendium of cerebrovascular diseases. *International Review of Psychiatry*, 18(5), 395–407.
- Reddy, V., Wurtz, M., Patel, S. H., McCarthy, M. and Raval, A. P. (2022). Oral contraceptives and stroke: Foes or friends. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 67(July), 101016.
- Reeves, M. J., Fonarow, G. C., Zhao, X., Smith, E. E. and Schwamm, L. H. (2009). Quality of care in women with ischemic stroke in the GWTG program. *Stroke*, 40(4), 1127–1133.
- Renoux, C. and Suissa, S. (2011). Hormone therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke. *Women's Health*, 7(3), 355–361.
- Rodriguez, B. L., D'Agostino, R., Abbott, R. D., Kagan, A., Burchfiel, C. M., Yano, K. and Curb, J. D. (2002). Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*, 33(1), 230–236.
- Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B. and Turner, M. B. (2012). Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American heart association. *Circulation*, 125(1), 188–197.
- Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F. and Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*, 165(3), 566–579.
- Ryu, T. Y., Park, J. and Scherer, P. E. (2014). Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes and Metabolism Journal*, 38(5), 330–336.
- Sade, R. ve Ogul, H. (2016). Serebrovaskuler Olay. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 4(2), 198–210.
- Şahan, M., Satar, S., Koç, A. F. ve Sebe, A. (2010). İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. 19(2), 85–140.
- Sanossian, N., Saver, J. L., Navab, M. and Ovbiagele, B. (2007). High-density lipoprotein cholesterol: An emerging target for stroke treatment. *Stroke*, 38(3), 1104–1109.
- Scheid, R. and Teich, N. (2007). Neurologic manifestations of ulcerative colitis. *European Journal of Neurology*, 14(5), 483–493.
- Sezer, O., Armagan, E., Durak, V. A., Çıkrıklar, H. İ. ve Çelebi, H. (2022). Akut Serebrovasküler Hastalık Tanısı ile Takip Edilen Hastalardaki Sıvı Elektrolit Dengesizliklerinin Analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 48(3), 307–313.
- Shabir, K., Brown, J. E., Afzal, I., Gharanei, S., Weickert, M. O., Barber, T. M., and Randeva, H. S. (2021). Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 60(May), 120–132.

- Shinkawa, A., Ueda, K., Hasuo, Y., Kiyohara, Y. and Fujishima, M. (1990). Seasonal variation in stroke incidence in hisayama, Japan. *Stroke*, 21(9), 1262–1267.
- Shivane, A. G. (2016). Neuropathology of cerebrovascular diseases. *Diagnostic Histopathology*, 22(9), 311–317.
- Silver, F. L., Norris, J. W., Lewis, A. J. and Hachinski, V. C. (1984). Early mortality following stroke: A prospective review. *Stroke*, 15(3), 492–496.
- Sohn, J. W. (2015). Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Reports*, 48(4), 229–233.
- Soyama, Y., Miura, K., Morikawa, Y., Nishijo, M., Nakanishi, Y., Naruse, Y., and Nakagawa, H. (2003). High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: The Oyabe study. *Stroke*, 34(4), 863–868.
- Summers K. M., Bush S. J., Davis M. R., Hume D. A., Keshvari S. and West J. A. (2023). Fibrillin-1 and asprosin, novel players in metabolic syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 138(1):106979.
- Sünnetçi Silistre, E. and Hatipoğlu, H. U. (2020). Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatrics International*, 62(4), 467–476.
- Tanbek, K., Yuksel, F., Tekin, S., Tekin, C. and Sandal, S. (2024). Asprosin improved neuronal survival by suppressing apoptosis and enhancing the activity of the autophagy pathway in the MCAO model in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 28(5), 1937–1946.
- Terént A. (2003). Trends in stroke incidence and 10-year survival in Söderhamn, Sweden, 1975-2001. *Stroke*, 34(6):1353-1358.
- Thom, T., Haase, N., Rosamond, W., Howard, V. J., Rumsfeld, J., Manolio, T., Zheng, Z. J., Flegal, K., O'Donnell, C., Kittner, S., Lloyd-Jones, D., Goff, D., C. Jr, Hong, Y., Adams, R., Friday, G., Furie, K., Gorelick, P., Kissela, B., Marler, J., Meigs, J., Roger, V., Sidney, S., Sorlie, P., Steinberger, J., Wasserthiel-Smoller, S., Wilson, M. and Wolf, P. (2006). Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 113(6):e85-151.
- Tisdale, M. J. (1997). Cancer cachexia: Metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition*, 13(1), 1–7.
- Tobin, M. K., Bonds, J. A., Minshall, R. D., Pelligrino, D. A., Testai, F. D. and Lazarov, O. (2014). Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: What is known and where we go from here. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(10), 1573–1584.
- Torres Duarte, A. P., Dong, Q. S., Young, J., Abi-Younes, S. and Myers, A. K. (1995). Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. *Thrombosis Research*, 78(2), 107–115.
- Trefts, E., Gannon, M. and Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Current Biology*, 27(21), R1147–R1151.
- Ugur, K. and Aydin, S. (2019). Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *International Journal of Endocrinology*, 2521096.

- Utku, U. (2007). İnme Tanımı, Etiyolojisi, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. *Türk Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi*, 53(1), 1–3.
- Van Cutsem, E. and Arends, J. (2005). The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*, 9(SUPPL. 2), 51-63.
- Walkey, A. J., Hammill, B. G., Curtis, L. H. and Benjamin, E. J. (2014). Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest*, 146(5), 1187–1195.
- Wang, C. Y., Lin, T. A., Liu, K. H., Liao, C. H., Liu, Y. Y., Wu, V. C. C., and Yeh, T. Sen. (2019). Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International Journal of Obesity*, 43(5), 1019–1025.
- Wang, R. and Hu, W. (2021). Asprosin promotes β -cell apoptosis by inhibiting the autophagy of β -cell via AMPK-mTOR pathway. *Journal of Cellular Physiology*, 236(1), 215–221.
- Wang, X. L., Wang, J. X., Chen, J. L., Hao, W. Y., Xu, W. Z., Xu, Z. Q. and Li, X. Z. (2022). Asprosin in the Paraventricular Nucleus Induces Sympathetic Activation and Pressor Responses via cAMP-Dependent ROS Production. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 1–14.
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., Zheng, Y. and Zheng, H. (2018). Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of Inflammation*, 2018.
- Webb, A. J. S. and Werring, D. J. (2022). New Insights into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*, 53(4), 1054–1064.
- Wen, M. S., Wang, C. Y., Yeh, J. K., Chen, C. C., Tsai, M. L., Ho, M. Y. and Hsieh, I. C. (2020). The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1), 402.
- Whelton, P. K., He, J., Appel, L. J., Cutler, J. A., Havas, S., Kotchen, T. A. and Joanne, K. (2002). Primary prevention of hypertension. *Clinical and Public Health Advisory From the National High Blood Pressure Education Program. JAMA.*, 288(15), 1882–1888.
- Whisnant, J. P. and Jeffrey, ; (1990). Special Report From the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke*, 21(4), 637–676.
- Who. (1989). Special Report From the World Health Organization Stroke — 1989. *Who*, 20(10), 1407–1431.
- World Health Organization. (2022, October 29). World Stroke Day 2022. World Health Organization. <https://www.who.int/srilanka/news/detail/29-10-2022-world-stroke-day-2022>
- Wiecek, M., Szymura, J., Maciejczyk, M., Kantorowicz, M. and Szygula, Z. (2018). Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines - A comparison between sexes. *Frontiers in Physiology*, 9(December), 1–12.

- Wiecek, M., Szymura, J., Sproull, J. and Szygula, Z. (2019). Decreased blood asprosin in hyperglycemic menopausal women as a result of whole-body cryotherapy regardless of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9).
- Winbeck, K., Poppert, H., Etgen, T., Conrad, B. and Sander, D. (2002). Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*, 33(10), 2459–2464.
- Wyld, M. and Webster, A. C. (2021). Chronic Kidney Disease is a Risk Factor for Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30(9), 105730.
- Yalçın, F. (2009). *Serebrovasküler hastalıklarda visfatinin rolü*. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.
- Yu, B., Yang, P., Xu, X., and Shao, L. (2019). C-reactive protein for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Bioscience Reports*, 39(2), 1–8.
- Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B. and Wu, J. (2020). Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11(February), 1–7.
- Zacho, J., Tybjaerg-Hansen, A., Jensen, J. S., Grande, P., Sillesen, H. and Nordestgaard, B. G. (2008). Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 359(18), 1897–1908.
- Zalba, G., San, G. and Moreno, M. U. (2007). Update in Diagnostic Procedures : Oxidative Stress , Endothelial Dysfunction and Cerebrovascular Disease. *Cerebrovascular Disease*, 24(suppl 1), 24–29.
- Zhang, Y., Yang, P., Zhang, X., Liu, S. and Lou, K. (2024). Asprosin: its function as a novel endocrine factor in metabolic-related diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*, (0123456789).
- Zhang, Z., Tan, Y., Zhu, L., Zhang, B., Feng, P., Gao, E. and Sun, Y. (2019). Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sciences*, 231(May), 116554.
- Zou, J., Xu, C., Zhao, Z. W., Yin, S. H. and Wang, G. (2022). Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 1–16.



EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

EBYU Tarih ve Sayısı: 20.02.2023-241784

**ERZİNCAN BİNALI YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	Serebrovasküler Hastalık Tanısı Alan Hastalarda Serum Asprosin Düzeyleri"
---------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	EBYU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	EBYU Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Etik Kurul Sekreteryası Merkez/ ERZİNCAN
	TELEFON	(0446) 226 18 18
	FAKS	-
	E-POSTA	yay@erzincan.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Nezahat KURT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya ABD.			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yüksek Lisans Öğrencisi Nurdan Alcan ALP Uzm.Dr.Engin KURT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	EBYU Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ÇALIŞMANIN TÜRÜ	Yükseklisans Tezi			
	ÇALIŞMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.01.2023	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	19.01.2023	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		Araştırma bütçesi bulunmamaktadır.		
	SİGORTA	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN
İmza:

1

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	Serebrovasküler Hastalık Tanısı Alan Hastalarda Serum Asprosin Düzeyleri"
---------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	EBYU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	EBYU Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Etik Kurul Sekreteryası Merkez/ ERZİNCAN
	TELEFON	(0446) 226 18 18
	FAKS	-
	E-POSTA	yay@erzincan.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Nezahat KURT
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya ABD.
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yüksek Lisans Öğrencisi Nurdan Alcan ALP Uzm.Dr.Engin KURT
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	EBYU Tıp Fakültesi
	DESTEKLEYİCİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ÇALIŞMANIN TÜRÜ	Yükseklisans Tezi
	ÇALIŞMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.01.2023	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	19.01.2023	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		Araştırma bütçesi bulunmamaktadır.		
	SİGORTA	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Ertuğrul ERHAN
İmza:

1

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı Nurdan ALCAN ALP Kars'ın Sarıkamış ilçesinde doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Sarıkamış'ta tamamladıktan sonra Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesindeki Kimya bölümünde lisans eğitimini 2008 yılında tamamladı. 2008 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlayan araştırmacı öğrenimini tamalamadan 2016 yılında başladığı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü lisans eğitimini 2020 yılında bitirmiştir. 2021 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlamıştır.

