

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

**AKUT İNME TANISI ALAN HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ  
GHRELİN VE OBESTATİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. E. Sabri ŞEYHANLI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

**ELAZIĞ  
2011**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

### Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

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

..... \_\_\_\_\_

### Danışman

### Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Acil Tıp asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde, eğitimimde ve tezimin yazım aşamasında katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a, eğitimime katkıları bulunan Yrd. Doç. Dr. M. Nuri BOZDEMİR ve Dr. İsa KILIÇASLAN'a,

Beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire ve tüm hastane personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoş görü ve paylaşmanın değerini öğreten varlıklarından güç aldığım sevgili eşime, oğullarım Talha ve M. Eymen'e teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

İnme, kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölümün üçüncü nedeni olup sekel bırakıcı bir hastalıktır. Acil servise inmeyle gelen hastaların erken teşhis ve tedavisi ile bu hastalığın mortalite ve morbidite üzerine etkileri azalmaktadır. Obestatin ile ghrelin peptid hormonlar olup, besin ve enerji kullanımı ile iştahı düzenlemektedirler.

Bu çalışmadaki amacımız yeni tanı almış stroklu hastalarında; tedavi öncesi serum ve idrar ghrelin ile obestatin seviyelerini belirlemek; parametreler arasındaki olası ilişkiyi saptamaktır.

Bu çalışma acil servisimize akut inme nedeniyle başvuran 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile ileriye yönelik olarak yapıldı. Hasta grubu; acil serviste anamnez, fizik muayene, BBT, Karotis doppler, MR, difüzyon MR ile tanı konulan hastalardan oluşturuldu. Hastalardan ve kontrol grubundan, ghrelin ve obestatin analizi için 1 ml serum ve 2 ml idrar örnekleri alındı. Alınan örnekler  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Bu örneklerden açıl ghrelin, deaçil ghrelin ve obestatin düzeyleri çalışıldı.

Serum açıl ve deaçil ghrelin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). İdrar açıl ghrelin düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ). Serum obestatin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ( $p=0.001$ ).

Bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ancak idrar ve kan ghrelin ve obestatin düzeylerinin acil servislerde inmenin tanı markerı olarak kullanılıp kullanılmaması konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Strok, ghrelin, obestatin, acil servis

## ABSTRACT

### PRETREATMENT GHRELIN AND OBESTATIN LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE STROKE

Stroke is the third reason of the deaths following heart diseases and cancer with leaving disability. Early diagnose and treatment of the patients with stroke in emergency service reduces the impact of this disease on mortality and morbidity. Obestatin and ghrelin are peptide hormones regulating food and energy usage and appetite.

The aim of this study was to define pretreatment blood and urine levels of ghrelin and obestatin in patients with newly diagnosed stroke and to determine the relationship between parameters.

Thirty patients presented with stroke in emergency service and a group of volunteers consisting of 30 individuals were included in the study. The patient group, the emergency department medical history, physical examination, CT, Carotid Doppler, MRI, diffusion MRI diagnosed patients was created. Patients and control group, serum (3 cc) and urine (2-3 cc) samples were collected for analysis of ghrelin and obestatin. Samples were saved at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Acyl ghrelin, deacyl ghrelin and obestatin levels were studied from blood and urine samples.

No statistically significant difference was found between serum acylated, deacylated ghrelin levels of two groups ( $p>0.05$ ). Statistically significant difference was found between urine acylated ghrelin levels of patients (stroke group) and control group ( $p<0.01$ ). There was a statistically significant difference between blood obestatin levels of two groups ( $p=0.001$ ).

The importance of our study is due to being the first study on this issue. However more studies are needed determine the usefulness of blood and urine obestatin and ghrelin levels as a diagnostic marker in stroke.

**Key words:** Stroke, ghrelin, obestatin, emergency department

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	i
<b>ONAY SAYFASI</b>	ii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>TABLO LİSTESİ</b>	viii
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	ix
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	x
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>1.1. GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>1.1.1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR</b>	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.1.3. Etiyopatogenez	3
1.1.1.3.1. Geniş arter ateroskleroza	5
1.1.1.3.2. Kardiyoembolizm	6
1.1.1.3.3. Küçük damar oklüzyonu	6
1.1.1.3.4. Diğer belirlenen etiyolojiler	7
1.1.1.3.5. Sebebi belirlenemeyenler	7
1.1.1.4. Risk faktörleri	7
1.1.1.4.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri	8
1.1.1.4.1.1. Yaş	8
1.1.1.4.1.2. Cins	8
1.1.1.4.1.3. Irk	8
1.1.1.4.1.4. Aile öyküsü ve genetik	8
1.1.1.4.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	9
1.1.1.4.2.1. Arteriyel hipertansiyon	9
1.1.1.4.2.2. Geçici iskemik atak	9
1.1.1.4.2.3. Asemptomatik karotis üfürüm/darlık	9
1.1.1.4.2.4. Kardiyak hastalık	9

1.1.1.4.2.5. Aortik ark ateromatozisi	10
1.1.1.4.2.6. Diabetes mellitus	10
1.1.1.4.2.7. Dislipidemi	10
1.1.1.4.2.8. Sigara	10
1.1.1.4.2.9. Alkol	11
1.1.1.4.2.10. Artmış fibrinojen seviyesi	11
1.1.1.4.2.11. Artmış homosistein seviyesi	11
1.1.1.4.2.12. Düşük serum folat seviyesi	11
1.1.1.4.2.13. Artmış anti kardiyolipin antikoru	11
1.1.1.4.2.14. Obezite	11
1.1.1.4.2.15. Oral kontraseptif kullanımı	11
1.1.2. GHRELİN	12
1.1.2.1. Tanım	12
1.1.2.2. Ghrelinin fizyolojik etkileri	12
1.1.2.3. Ghrelin ve hastalıklar	14
1.1.3. OBESTATİN	15
1.1.3.1. Tanım	15
1.1.3.2. Obestatinin fizyolojik fonksiyonları	15
1.1.3.3. Obestatin ve hastalıklar	16
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>18</b>
2.1. Hasta ve kontrol grubu	18
2.2. Örneklerin toplanması ve çalışılması	18
2.3. İstatistiksel analizler	19
<b>3. BULGULAR</b>	<b>20</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>25</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>31</b>
<b>6. EKLER</b>	<b>38</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>41</b>

## TABLO LİSTESİ

	<b>SAYFA</b>
<b>Tablo I.</b> TOAST sınıflamasına göre kardiyemboli kaynakları	7
<b>Tablo II.</b> İskemik strok için değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri	8
<b>Tablo III.</b> Ghrelinin artış yönünde etkilerini gösteren durumlar	13
<b>Tablo IV.</b> Grupların bazı demografik özellikleri	20
<b>TabloV.</b> Serum ve idrar açıl ghrelin düzeyleri	20
<b>TabloVI.</b> Serum ve idrar deaçıl ghrelin düzeyleri	22
<b>TabloVII.</b> Serum ve idrar obestatin düzeyleri	23

## ŞEKİL LİSTESİ

		SAYFA
<b>Şekil 1.</b>	Ghrelinin biyokimyasal yapısı	12
<b>Şekil 2.</b>	Hasta ve kontrol grubunda serum açil ghrelin düzeylerindeki değişim	21
<b>Şekil 3.</b>	Hasta ve kontrol grubunda idrar açil ghrelin düzeylerindeki değişim	21
<b>Şekil 4.</b>	Hasta ve kontrol grubundaki serum deaçil ghrelin düzeylerindeki değişim	22
<b>Şekil 5.</b>	Hasta ve kontrol grubundaki idrar deaçil ghrelin düzeylerindeki değişim	23
<b>Şekil 6.</b>	Hasta ve kontrol grubundaki serum obestatin düzeylerindeki değişim	24
<b>Şekil 7.</b>	Hasta ve kontrol grubundaki idrar obestatin düzeylerindeki değişim	24

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACTH</b>	: Adrenocorticotropic hormone
<b>AD</b>	: Anabilim Dalı
<b>AF</b>	: Atrial fibrilasyon
<b>AT-III</b>	: Antitrombin III
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı beyin tomografi
<b>BH</b>	: Büyüme hormonu
<b>CADASIL</b>	: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
<b>CAMP</b>	: Siklik adenozin mono fosfat
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DUSG</b>	: Doppler ultrasonografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
<b>GAH</b>	: Ghrelin Appetite Hormone
<b>GİA</b>	: Geçici iskemik atak
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GH</b>	: Growth hormone
<b>GHSR-1a</b>	: Growth hormone secretagogue receptor 1a
<b>HPLC</b>	: High performance liquid chromatography
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IGF-1</b>	: İnsulin-like growth factor-1
<b>INR</b>	: İnternational normalized ratio
<b>LDL</b>	: Low-density lipoprotein
<b>MELAS</b>	: Encephalomyopathy lactic acidosis and stroke
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>nNOS</b>	: Neuronal nitric oxide synthase
<b>PACI</b>	: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
<b>PAR-4</b>	: Prostat apoptozis response-4
<b>POCI</b>	: Posterior sirkülasyon infarktları
<b>PRL</b>	: Prolaktin

<b>RIA</b>	: Radyoimmünoassay
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler hastalık
<b>TACI</b>	: Total anterior sirkülasyon infarktları
<b>T2DM</b>	: Tip II diabetes mellitus
<b>TOAST</b>	: Trial of Org 10172 in Akut Stroke Treatment
<b>TSH</b>	: Thyroid stimulating hormone
<b>VKI</b>	: Vucut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ

İnme terimi, serebrovasküler hastalığa (SVH) bağlı olarak akut gelişen fokal nörolojik sendrom için kullanılmaktadır. Vasküler lezyon sonucu beyinde oluşan parankimal değişiklikler iskemi ve kanama olmak üzere başlıca iki tiptir. Dünya Sağlık Örgütü inmeyi “hızlı gelişen ve 24 saat veya daha uzun süren ya da ölümle sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı bulgular” olarak tanımlamıştır (1).

İnme ile endokrin sistem arası ilişki uzun yıllardır yapılan birçok çalışmaya konu olmuştur. İnme sonrasında sirkadiyen ritim ile salınan hormonların sekresyonlarında geçici veya kalıcı değişikliklere yol açabilir (2, 3).

Son yıllarda keşfedilen polipeptid yapılı bir hormon olan ghrelin başlıca midede olmak üzere hipofiz, tükrük ve tiroid bezleri, meme, ince bağırsak, böbrek, kalp gibi birçok organda da sentezlenip endojen büyüme hormonu salgılatarak besin ve enerji kullanımı ile iştahı düzenler (4-7). Ghrelin ayrıca uyku ve hipofiz hormonal aks fonksiyonunu da etkiler (8).

Obestatin, ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanan 23 amino asit içeren anorektik bir peptiddir. Hücrelerde siklik adenozinmonofosfat (cAMP) miktarını artırarak etkisini göstermektedir. Ratlarda obestatin gastrik mukoza, dalak, serebral korteks, myenterik plexus ve testisin leydig hücreleri gibi çeşitli dokularda saptanmıştır (9). Hipofiz hücre kültürleri ile yapılan araştırmalarda obestatinin ghrelinle ilişkili bir peptid olduğu bildirilmiştir. Obestatin ghreline zıt olan etkisiyle iştahı baskılar ve yiyecek alımını engeller (10). Ratlarda yapılan çalışmalarda ghrelinin anksiyeteye neden olduğu ve uyanıklık durumunu sağladığı belirlenirken obestatinin ise zıt etkiyle anksiyeteyi giderdiği uyku üzerine etkili olduğu raporlanmıştır (9, 11).

Bu çalışmadaki amacımız akut inme hastalarında; tedavi öncesi muayene ve laboratuvar çalışmaları ile birlikte ghrelin ile obestatinin serum ve idrar seviyelerini belirlemek; parametreler arasındaki olası ilişkiyi saptamak; akut inme ile ghrelin ve obestatin ilişkisini araştırmaktır. Bunun sonucunda bu iki peptidin akut inme geçiren hastalarda tanı ve izlem parametresi olarak yeri hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışılacaktır.

## **1.1. GENEL BİLGİLER**

### **1.1.1. Serebrovasküler Hastalıklar**

#### **1.1.1.1. Tanım:**

Serebrovasküler hastalık (SVH), beynin bir veya birden çok kan damarının eşlik ettiği patolojik süreçler sonucu oluşan ani başlangıçlı, fokal veya global nörolojik semptomlar olarak tanımlanmıştır. Patolojik süreç, damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, damar lümeninin emboli veya trombüle obstrüksiyonu, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış, ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, anevrizma dilatasyonu, arterit, gibi nedenlerle gelişebilir (12, 13).

Serebrovasküler hastalık, dünyada kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni olup, beynin en sık görülen hastalıklarındandır. Hastaneye başvurularda önemli yer tutan SVH ölümcül olabildiği gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliğe yol açıp bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olabilmektedir (13, 14).

Dünya Sağlık Örgütü inme terimini “ ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır”. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır (14).

Tüm inmelerin %80-85’ini serebral infarkt olup bunların da %60’ı aterosklerotik lezyona sekonder serebroservikal arter oklüzyonu, %40’ı ise kardiyak veya proksimal damarlardan kaynaklanan embolik vakalardır. İnmelerin geriye kalan kısmının, %10-15’ini intraserebral hematoma, %6-8’ini subaraknoid kanama oluşturur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada inme nedeniyle başvuran hastaların %77’sinde iskemik inme saptanmıştır (15).

#### **1.1.1.2. Epidemiyoloji:**

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 700 binden fazla inme olgusu görülmekte olup tüm olguların 400 bini iskemik inmedir.

Türk Beyin Damar hastalıkları Derneği verilerine göre ülkemizdeki inme sıklığı 100 bin kişide 175 olup yılda ortalama 125 bin yeni inme olgusu tanımlanmaktadır. Olguların %25'i 65 yaşın altında iken, %72'si 65 yaşından büyüktür. İnme olgularında ölüm ve sakat kalım oranları da yüksektir. Ülkemiz verilerine göre hastaların 1/3'ü atak sırasında ölmekte, 1/3'ü ise sakat kalmakta ve başkalarına bağımlı olarak yaşamaktadır (15).

İnme prevalansı; yaşla birlikte artmaktadır. Batı toplumunda inme'nin prevalansı 8/1000, Japonya'da ise 20/1000 olarak bildirilmiştir (16).

Son on yılda yapılan çalışmalarda ortalama yaşam süresinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlı olarak batı ülkelerinde inmeye bağlı ölüm oranının azaldığı rapor edilmiştir (17).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranında yükselme olduğunu göstermektedir. Ancak iskemik inmelere oranla intraserebral kanamalar sonrasında yaşam oranı daha yüksektir. Bu nedenle iskemik inmelerde öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesi ve korunmaya yönelik çalışmalara gerek duyulmaktadır (18). Mortalite ve morbidite açısından ciddi bir toplum sağlığı problemi olan inmelerde hastalara uygun bakımın hızlı bir şekilde sağlanmaya başlanması için hastane öncesi acil tıp sistemi ve acil servislere önemli görevler düşmektedir. Reperfüzyon tedavisinin önem kazanmasıyla acil tıp sistemi içerisinde çalışanların görev ve sorumlulukları giderek artmaktadır (15).

### **1.1.1.3. Etiyopatogenez:**

Serebral enfarktlar, kan akımının ani olarak kesilmesi sonucunda obstrükte olan damarın beslediği serebral alanının fonksiyonuna bağlı olarak gelişen farklı nörolojik durumlarla kendisini gösterirler. Hastada oluşan nörolojik bulgular değerlendirilerek enfarktın yeri ve alanını yansıtan enfarkt tiplerinin belirlenmesi ve prognozunun tahmin edilmesi olanaklıdır (19). Sekonder korunma açısından da etiyopatolojik sınıflandırma önem taşımaktadır (1).

Bamford ve ark. (19) 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutan bir sınıflandırma yapmışlar ve iskemik strokları 4 gruba ayırmışlardır.

1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)

### 3. Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

### 4. Laküner infarktlar

Bu 4 gruptan;

1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI): Akut gelişen hemiparezi veya duyu kusuru ile birlikte olan veya olmayan hemipleji, yüksek serebral işlev bozuklukları (disfazi, diskalkuli, görsel vb) ve homonim hemianopsi görsel alan defektleri gibi bulguların bir arada olduğu bir tabloyu ifade edmektedir. Bu geniş infarkt a.serebri media'nın proksimal oklüzyonu veya a.karotis interna oklüzyonu sonucunda meydana gelir (1, 19).

2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI): Daha sınırlı bir tablo olup Total anterior dolaşım infarkt komponentlerinden sadece ikisi varsa (afazi ve sağ hemiparezi, ihmal ve sol hemiparezi veya motor/duyusal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması veya yeni gelişmiş izole kortikal disfonksiyon bulgusu (izole afazi gibi) kliniğiyle tanınır. Genellikle a.serebri media dallarından biri veya nadir olarak da anterior serebral arter tıkanması sorumlu tutulmaktadır (19).

3. Posterior sirkülasyon infarktları (PCI): Vertebrobaziler sistemin beslediği oksipital loblar, beyin sapı bulguları ve serebeller bulguların farklı kombinasyonlarının görülmesiyle tanınır. Bilateral motor ve/veya duyu defisit, konjuge göz hareket bozukluğu, uzun traktus bulgusu olmaksızın serebeller bozukluk ve izole homonim görme alanı defektlerinin görülmesi şeklinde klinik tablolar kendini gösterebilir (1, 19).

4. Laküner İnfarktlar: Penetran arterlerden birinin tıkanıklığına bağlı olarak gelişen küçük, derin enfarktlar olarak bilinirler. Kortikal bulgular ve hemianopsinin eşlik etmediği; motor ve/veya duyu bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini veya en azından ikisini içeren klinik bir tablodur. Pür motor strok, pür sensorial strok, sensorimotor strok, ataksik hemiparezi ve dizatri, beceriksiz el sendromu gibi bulgularla kendini gösterebilir (1, 19).

İskemik inme trombotik, embolik veya hemodinamik mekanizmalar sonucunda gelişebilir. İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi klinikte genellikle kullanılmaz. Bunun yerine iskemik inme değişik yaklaşım ve tedavi gerektiren etiyolojik alt tiplere ayırmak gerekmektedir.

Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışması klinik bulguların yanı sıra etiyojjiye de yer veren ve günümüzde yaygın olarak kullanılan bir sınıflamadır (12, 20, 21).

#### **TOAST Sınıflaması:**

1. Geniş arter ateroskerozu (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu (laküner infarkt)
4. Diğer belirlenen etiyojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler

#### **1.1.1.3.1. Geniş Arter Ateroskerozu:**

Bütün iskemik inmelerin %50'si geniş arter ateroskerozuna bağlıdır. Geniş arter ateroskerozu, genellikle ekstrakraniyal ve daha az sıklıkla olmak üzere intrakraniyal damarlarla ve bunların dallanma bölgelerinde uzun sürede gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulması sonucu ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak gelişir. Oluşan aterotrombotik lezyon, damarın stenoz ve oklüzyonu ile birlikte daha alt bölgelerde (watershed area) infarktlar da oluşturabilir. Bu mekanizmada proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter ateroskerozu sonucu oluşan inmelerde, 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar, intermittant klidikasyo öyküsü sıklıkla fizik muayenede karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal ve proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) ve kraniyal manyetik rezonans (MR)'da, bir arter alanına veya dalına uyan 1,5 cm'den büyük infarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge infarktları göze çarpar. Doppler ultrasonografi (USG) ve anjiyografide ise semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla obstrüksiyon veya darlık tespit edilir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter ateroskerozuna bağlı inme tanısı konulamaz (1, 21).

### **1.1.1.3.2. Kardiyoembolizm:**

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Diğer inme nedeni bulunamayan orta riskli hastalıklarda, olası kardiyoembolik strok tanısı konulabilir. Kardiyoembolik inmeler kısmen daha genç yaşları ilgilendirir ve sıklıkla hızlı gelişerek saniyeler-dakikalar içinde maksimal defisit açığa çıkarırlar. Başlıca klinik bulgu, ani gelişen, bilinç bozukluğunun eşlik edebildiği inmelerdir. Epileptik nöbetler, başlangıçta sık olarak strok ile beraberlik gösterir, bazı vakalarda ise, ilerleyen saatlerde, nörolojik defisitte hızlı düzelmeler gözlenir. Bilgisayarlı tomografi veya MR'de, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter sulama alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülebileceği gibi değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyon görülebilir. Tanı emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanması ile konur. En sık emboli nedeni olan kalp hastalıkları; atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları ve trombüsdür. Bu vakalarda, geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir (1, 21).

### **1.1.1.3.3. Küçük damar oklüzyonu (Laküner infarktlar):**

Tüm iskemik inmelerin %20-25'inden sorumludur. Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan küçük infarktlardır. Büyük çoğunluğu bazal ganglionlar, kapsula interna veya ponsta görülür. Genellikle hipertansiyon ve DM'u olan yaşlı hastalarda görülen inme tipidir (1, 21-23). Radyolojik olarak 1,5 cm.den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir. Lakünler asemptomatik olabileceği gibi kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan pür motor ve sensoriyal inme, ataksik hemiparezi, dizatri-beceriksiz el sendromu gibi klasik laküner sendromlara yol açabilirler. Bu vakalarda emboliye neden olabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar tıkanması olmamalıdır (21).

**Tablo I:** TOAST sınıflamasına göre kardiyemboli kaynakları

<b>A-Yüksek riskli nedenler</b>	<b>B-Orta riskli nedenler</b>
Mekanik protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
Atrial fibrilasyon	Mitral annuler kalsifikasyon
Atrial fibrilasyonlu mitral stenoz	AF olmadan mitral stenoz
Sol atrium/atrial appendikste trombüs	Sol atrial turbulans
Hasta sinüs sendromu	Konjestif kalp yetmezliği
Yeni miyokard infarktüsü (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikülde trombüs	Atrial flutter
Dilate kardiyomiyopati	Yalnız atrial fibrilasyon
Akinetik sol ventriküler segment	Bioprotez kalp kapağı
Atrial miksoma	Nonbakteriel trombotik endokardit
Enfektif miyokardit	Atrial septal anevrizma
	Hipokinetik sol ventriküller segment
	Miyokard infarktüsü (>4 hafta, <6 ay)

#### **1.1.1.3.4. Diğer belirlenen etiyolojiler:**

Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha az oranda görülürler. Bu grupta, santral sinir sisteminin (SSS) primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL (subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte serebral otozomal dominant arteriopati) ve serebral amiloid anjiyopati gibi küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ile ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Emboliye neden olabilecek kalp hastalığı ve geniş arter ateroskleroza ekarte edilmelidir (1, 21).

#### **1.1.1.3.5. Sebebi belirlenemeyenler:**

Yeterince incelenemeyen veya ayrıntılı tetkiklere rağmen nedeni saptanamayan; ayrıca iki yada daha fazla olası nedeni içinde bulunduran inmeler bu grupta yer alır (1, 21).

#### **1.1.1.4. Risk faktörleri:**

İskemik strok için risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılır (24).

##### **1.1.1.4.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri:**

###### **1.1.1.4.1.1. Yaş**

İnme insidansı ilerlemiş yaş ile birlikte dramatik olarak artar ve ileri yaş inme için en güçlü risk faktörü olarak kabul edilmektedir (24) . Elibeş yaşından sonraki

her dekatta inme insidansı 2 kat artış gösterir. Tüm inmelerin yaklaşık yarısı 70 yaşından sonraki bireylerde meydana gelmektedir(24).

**Tablo II:** İskemik strok için değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri

<b>1. Değiştirilebilen risk faktörleri</b>	<b>2. Değiştirilemeyen risk faktörleri</b>
Arteriyel hipertansiyon	Yaş
Geçici iskemik atak	Cinsiyet
Geçirilmiş strok	Irk, etnik köken
Asemptomatik karotis üfürümü ve darlık	Aile hikâyesi
Kalp hastalıkları	Genetik
Arkus aorta ateromatozisi	
Diabetes mellitus	
Dislipidemi	
Sigara içimi	
Alkol kullanımı	
Fibrinojen yüksekliği	
Hiperhomosisteinemi	
Düşük serum folat seviyesi	
Artmış antikardiolipin antikorlar	
Hormon tedavisi	
Obezite	

#### **1.1.1.4.1.2. Cins**

Erkeklerde kadınlara göre 75 yaşına kadar daha sık olarak gözlenmektedir (1, 24).

#### **1.1.1.4.1.3. Irk**

Serebral inme, zenci ve hispaniklerde beyazlara göre daha sık görülmekte olup bunun diabet ve arteriyel hipertansiyonun bu grupta daha yüksek prevalansta görülmesine bağlanmaktadır (1, 24).

#### **1.1.1.4.1.4. Aile öyküsü ve genetik**

Serebral infarkt patogeneğinde kalıtım küçük rol oynamaktadır. Birinci derece inme aile öyküsünün olması riski arttırmaktadır Protein C,S ve antitrombin III (AT-III) eksikliği genetiksel hematolojik anomaliler olup inmeye neden olabilirler. Daha nadir görülen metabolik hastalıklardan olan mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, inme epizotları içeren MELAS, Fabry hastalığı inmeye neden olabilirler (24).

#### **1.1.1.4.2. Değiştirilebilir risk faktörleri:**

##### **1.1.1.4.2.1. Arteriyel hipertansiyon**

Strok için ikinci en kuvvetli risk faktörü hipertansiyon kabul edilmektedir. Arteriyel hipertansiyon ateroskleroza arttırıp kalp hastalığına gidişi hızlandırarak iskemik inme neden olmakta ve iskemik inme riskini 4 kata kadar arttırmaktadır. Bu risk izole sistolik hipertansiyon ve nabız basıncı yükselmiş olan hastalarda daha fazladır. Sistolik kan basıncında 10–12 mmHg ve diastolik basıncın 5-6 mmHg düşürülmesi inme insidansında %38-42 oranında azalmaya neden olabilir. Yaşlılarda (60 yaş ve üstü) izole sistolik hipertansiyonun tedavi edilmesi 5 yıllık süreyle nonfatal ve fatal inmede %36–42 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (1, 24).

##### **1.1.1.4.2.2. Geçici iskemik atak**

Geçici iskemik atak (GİA) geçiren hastalar inme ve vasküler nedenlere bağlı ölüm açısından daha yüksek risk taşırlar. Geçici iskemik atak geçirenlerde yıllık inme riski %1–15 arasında olup ilk yıl içerisinde inme görülme riski en yüksektir (24).

##### **1.1.1.4.2.3. Asemptomatik karotis üfürüm/darlık**

Asemptomatik karotid üfürümü olan bireylerin bir yıllık yaklaşık inme riski %1,5 iken 5 yıllık riski %7,5'dir. Karotid arter stenozu %75'den az olanlarda yıllık inme riski %1,3 iken, fazla olanlarda yıllık kombine geçici iskemik atak ve inme riski %10,5'tur (24).

##### **1.1.1.4.2.4. Kardiyak hastalık**

Kalp hastalıkları iskemik strok için önemli bir risk grubu olup yapısal kalp hastalıkları ve özellikle atrial fibrilasyon gibi aritmiler embolik strok riskini artırır. Kalp kapak hastalığı, miyokart infarktüsü, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ve mitral kapak prolapsusu iskemik inme riskini artıran diğer kardiyak nedenlerdendir (20, 21).

Kalp yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, diabet, eski inme veya geçici iskemik atak hikâyesi, 75 yaş ve üstü non valvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda emboli riski artmaktadır. Non valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda warfarin kullanılarak INR düzeyini 2–3 arasında tutmak iskemik inme riskini 2/3 oranında azaltır. Erkeklerde iskemik kalp hastalığına eşlik eden sol ventriküler

hipertrofiyi gösteren EKG bulgusu inme için majör risk faktörlerinden olup sol atriyal hipertrofide de inme riski artmaktadır (24).

#### **1.1.1.4.2.5. Aortik ark ateromatosisi**

Aort, aterosklerozun en sık meydana geldiği yerdir. Uzamış ateromlar açıklanamamış GİA'nın ve inmelerin nedeni olabilirler. Trans ekokardiyografi ile saptanmış aortik ark ateromu serebral iskemi için bağımsız bir risk faktörüdür (24).

#### **1.1.1.4.2.6. Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus olanlar ile diabeti olmayanlar arasında iskemik SVH riski DM olan grupta yaklaşık 4 kat artmakla birlikte iskemi sonrası morbidite ve mortalite riski de artmaktadır (21, 25) Diabet hastalarında makrovasküler hastalık, hastalar arasında ölüm nedeninin başlıca sebebidir. Diabete sekonder inme mekanizması serebrovasküler ateroskleroz ve kardiyak embolizm ile açıklanabilir. Diabette artmış inme riski yaş ve kan basıncından bağımsızdır ancak diabetle beraber hipertansiyonunda olması inme riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Retinopati ve otonomik nöropatinin eşlik ettiği DM hastaları iskemik inme için daha riskli olduğu gösterilmiştir. Kontrollü diabetin veya normal HemoglobinA1c'nin inme riskini veya rekürsini azalttığına dair kanıt yoktur (24).

#### **1.1.1.4.2.7. Dislipidemi**

Yüksek total kolesterol ve yüksek LDL konsantrasyonları ateroskleroz ile ilişkili olduğu kanıtlanmış olsa da total kolesterol seviyesi ile SVH'nin direkt ilişkisi net değildir (24, 25). İskandinavya Simvastatin Takip Çalışma Grubu, hiperkolesterolemisi ve koroner kalp hastalığı olan bireylerde kolesterol düzeyini düşürmenin total mortalite oranı, majör koroner olayları ve kardiyak revaskülarizasyonu azalttığı Post hoc analizleri ayrıca fatal ve non fatal inme ve GİA'larda %28 azalma olduğunu göstermiştir (24).

#### **1.1.1.4.2.8. Sigara**

Sigara içimi koroner kalp hastalığı, inme, periferik arter hastalıklarının majör risk faktörüdür. İnme riski sigara içen bireylerde içmeyenlere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (24, 25). Sigara tarafından meydana gelen aterogeneze, kan oksijen kapasitesini azaltarak, kardiyak aritmilere neden olarak arteriyel spazm ve arteriyel trombozu tetikleyerek neden olduğu düşünülmektedir. Sigara içiminin

bırakılmasından sonra inme riskinde azalma olabilmesi için en az 5 yıl geçmesi gerekmektedir (24).

#### **1.1.1.4.2.9. Alkol**

Yoğun alkol alımı artmış iskemik ve hemorajik inme ile ilişkilidir. Fazla miktarda alkol alımı kan basıncı, kan trigliserit düzeyi, paroksizmal atrial fibrilasyon ve kardiyomiyopati riskini artırarak strok riskinin artmasına, az miktarda alkol alımının ise strok için bir risk faktörü olmadığı veya riski azalttığı gösterilmiştir (21, 24).

#### **1.1.1.4.2.10. Artmış fibrinojen seviyesi**

Plazma fibrinojen düzeyinin yükselmesi serebral enfarkt açısından bağımsız bir risk faktörüdür (24).

#### **1.1.1.4.2.11. Artmış homosistein seviyesi**

Serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı olanlarda hiperhomosisteinemi prevalansı %12–47 arasında değişmektedir (24).

#### **1.1.1.4.2.12. Düşük serum folat seviyesi**

Azalmış serum folat düzeyi özellikle zenci popülasyonunda inme için tek başına risk faktörüdür (24).

#### **1.1.1.4.2.13. Artmış antikardiyolipin antikoru**

Anti fosfolipid antikoru özellikle 50 yaşından daha küçük bireylerde GİA ve inme ye neden olabilecek tromboz için artmış risk faktörüdür (24).

#### **1.1.1.4.2.14. Obezite**

Vücut kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle tüm yaşlardaki kadın ve erkeklerde sık görülen abdominal ve trunkal obezitenin kardiyovasküler hastalık açısından önemli risk faktörü olmakla beraber inme riskinde arttırmaktadır (1, 24).

#### **1.1.1.4.2.15. Oral kontraseptif kullanımı**

Oral kontraseptiflerin inme ile ilişkili risk, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanan ileri yaş (35 yaş ve üstü) ile beraber arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi olmasıyla artmaktadır (24).

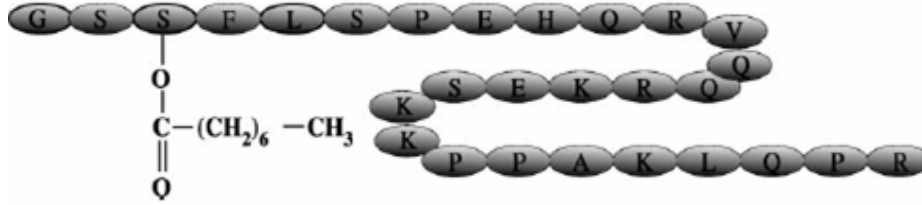
## 1.1.2. GHRELİN

### 1.1.2.1. Tanım:

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamlarından Kojima ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Enerji metabolizması üzerinde etkili olduğu bilinen 28 aminoasitten oluşmuş lipofilik, peptid grubundan bir hormondur (26, 27).

Ghrelin başlıca mide fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromaffin hücrelerinden salgılanmaktadır. Mideden başka hipotalamus, hipofiz, tiroid bezi, meme, ince barsak, böbrekler, kalp, tükrük bezi, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, immun sistem, ve dişlerden de sentezlenebilir (28).

Ghrelin grow sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” sözcüklerinin birleşiminden türetilmiştir (26). Ghrelinle ilgili bir çok kısaltma türetilmesine rağmen Aydın’ın 2006 yılında “Ghrelin Appetite Hormone”(GAH) sözcüklerinin baş harfleri alınarak üretilen “GAH” kısaltmasının uygun olduğu görüş birliğine varılmıştır (29).



Şekil 1: Ghrelinin biyokimyasal yapısı

Ghrelin’in yarılanma ömrü 15-20 dakika arasında olup vücut sıvılarında ve dokularda aktif ghrelin ve deaçile ghrelin olmak üzere iki farklı formda bulunduğu gösterilmiştir (30).

### 1.1.2.2. Ghrelinin fizyolojik etkileri:

Ghrelin’in büyüme hormonu (GH), ACTH, prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilemektedir (28).

**Tablo III:** Ghrelinin artış yönünde etkilerini gösteren durumlar

ACTH / Kortizol salınımı	Kemik oluşumu
Açlık hissi	Parasempatik aktivite
Büyüme Hormonu salınımı	Plesental fetal büyüme
Gastrik asit salınımı	Prolaktin sekresyonu
Gastrik boşalma/Hareket	Tümör büyümesi
Gıda alınımı	Uyku
İştah	Yağ dokusu
Kalpte inotropik etki	Vazodilatasyon
Kan glukoz	Vücut ağırlığı

Ghrelinin ayrıca arteriyel basıncı, ısı regülasyonunu ve yağ oksidasyonunu azaltıcı etkilere de sahiptir.

**a) Ghrelin ve büyüme hormonu:**

Ghrelinin GH salınımını *invivo* ve *invitro* şartlarda doza bağımlı olarak artırır. Büyüme hormonunun salgılanması iki farklı yolla olmaktadır. Birinci yolda; GH salgılatıcı hormon, hipofiz içine GH salgılatıcı hormon reseptörü vasıtasıyla girer ve intraselüler cAMP seviyesini artırarak GH salınımını uyarır. İkinci yolda ise; GAH hipofiz membranında bulunan reseptörler vasıtasıyla hipofiz içine girer ve fosfolipaz C aktivasyonu ile intraselüler kalsiyum düzeyini arttırarak GH salınımını uyararak etkisini gösterir (28). Ghrelin en potent GH'yı salgılatıcı hormon olarak bilinmektedir. Ghrelin GH salınımını artırırken somatostatin salınımının da azalmasına neden olmaktadır (31). İnsan ve hayvanlara intravenöz verilen ghrelinin GH salgılanmasını artırdığı gözlenmiştir (32). Ghrelin, GH ve vagus siniri arasında ilişki olduğu görülmüştür. Vagus siniri kesildiğinde ghrelin verilmesine rağmen GH salınımı azalmıştır (33).

**b) Ghrelin ve enerji dengesi:**

İnsanlarda ghrelin düzeyleri, obesite ve kalori alımı ile azaldığı, açlıkta ve anoreksiya nervoza hastalarında arttığı görülmüştür (34). Ghrelinin hipotalamus arkuat nükleuslarındaki ventromedial nöronlarından nöropeptid Y salınımına neden olarak iştahı artırdığı gösterilmiştir (30). Ayrıca obez ve malnütrisyonlarda yapılan

çalışmalarda, obezlerde ghrelin düzeylerinin azalmış, malnütrisyonlarda ise artmış olduğu gösterilmiştir (35).

#### **c) Obestatin ve ghrelin:**

Obestatin ile ghrelin birbirlerine zıt etki gösterirler, ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanan obestatin'in primer görevi kilo alımını baskılamak olup 2005 yılında keşfedilmiştir. (36). Etkisini hücrelerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir. Ratlarda obestatin gastrik mukoza, dalak, serebral korteks, myenterik pleksus ve testisin leydig hücrelerinde saptanmıştır (37).

#### **d) Diğer etkileri:**

Ghrelin kalp atım hızını arteriyel basıncı değiştirmeden düşürür. Ayrıca ratlarda intraserebroventriküler enjeksiyonunun sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürdüğü gözlenmiştir (38).

İnvivo kemik mineralizasyonunu artırdığını kemik mineralizasyon ölçümleri sonuçları ile görülmüştür ayrıca gastrektomi yapılan canlılarda ghrelin salgılanmasındaki azalma nedeni ile kemik kaybının olduğu gözlenmiştir (39).

Ghrelinin GH, ACTH, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını ve mide asidi sekresyonunu artırdığı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki ettiği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği, somatostatin sekresyonunu engellediği, beslenme ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistem üzerinde de etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca inflamatuvar sitokinlere olan yanıtı da azalttığı gösterilmiştir (28).

Ghrelin vücutta başlıca serum/plazma, amniyon sıvısı, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve sütte bulunmaktadır (28, 34, 40).

#### **1.1.2.3. Ghrelin ve hastalıklar:**

Ghrelin seviyeleriyle hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Boy kısalığında ghrelin miktarı artarken (41), akromegali tanısı olan hastalarda ghrelin seviyesinin azalmış veya değişmemiş olduğu görülmüştür (28).

Anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, malignitelere bağlı anoreksiya ve kaşekside kan ghrelin seviyesinin arttığı bildirilmektedir (42).

Tip II diabette veya insülin direnci olan hastalarda ghrelin düzeylerinin düşük olduğu ancak Tip I diabetli hastalarda ise yapılan çalışmalarda ghrelin düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir (43).

Hipotroidili ratlarda serum ghrelin seviyelerinin artmış ancak hipertroidide ise azalmış olduğu görülmüştür (44).

Kronik böbrek yetmezliği, peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında ise serum ghrelin seviyelerinin artmış olduğu görülmüştür (28).

### **1.1.3. OBESTATİN**

#### **1.1.3.1. Tanım:**

Obestatin, 2005 yılında keşfedilen peptid yapılı bir hormondur (36). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmaktadır primer etkisi kilo alımını baskılamaktır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasına rağmen mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz de sentez edildiği bildirilmiştir (45, 46). Obestatin hücrelerde cAMP'yi artırarak ghreline zıt etki göstererek kilo alımını baskılamaktadır (28).

#### **1.1.3.2. Obestatinin fizyolojik fonksiyonları:**

##### **a) Gıda alımına etkileri**

Zhang ve ark. (36) insan obestatinin gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerine etkisini araştırmak için fareler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada farelere obestatin uygulaması ile gıda alımını baskıladığı, jejunal kontraksiyonu inhibe ettiği ve kilo alımını azalttığını göstermiştir. Bunlar, ghrelinin etkilerine zıt etkidir.

##### **b) Gastrointestinal motilite üzerine etkileri**

İn vivo obestatin uygulamasının midenin boşalmasında uzamış bir gecikmeye neden olduğunu in vitro izometrik kuvvet ölçümleri ise obestatin uygulaması, jejunumun kas demetlerinin kontraktıl aktivitesini azaltmakta ve ghrelinin etkisini antagonize ettiği bildirilmiştir (36).

##### **c) Enerji homesotazının regülasyonu**

Obestatin, ghrelin ile aynı gen tarafından salınan bir peptid olarak kabul edilmekte ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkilendirilmektedir (36). Sibilia ve arkadaşları; gıda alımı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, enerji harcaması, lökomotor aktivite, respiratuar katsayı veya enerji dengesinin regülasyonunda görev alan hipotalamik nöropeptidler gibi enerji metabolizması ile ilgili çeşitli faktörleri

uzun dönem obestatin uygulaması ile incelemiş ancak herhangi bir etkinin olduğu gözlenememiştir (45).

#### **d) Hormon sekresyonunun regülasyonu**

Anestezi alan erkek sıçanlarda intravenöz ve intraserebrovenriküler obestatin uygulaması plazma GH, PRL, ACTH ve TSH seviyelerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gözlenmiştir (47).

#### **e) Hafıza ve anksiyete üzerine etkileri**

Anksiyete ve açlıkta obestatinin etkileri fonksiyonel olarak ghrelinin etkilerinin tersi olduğu halde ghrelin ve obestatinin hafızayı arttırdığı görülmüştür (48).

#### **f) Obestatinin uyku üzerine etkileri**

Önceki çalışmalar ghrelinin ratlarda uyanıklığı arttırdığını göstermiştir ancak yeni çalışmalar ışığında, obestatinin aynı türler üzerinde uyku yönü ile ghrelinin tersi etki gösterdiği görülmüştür (49).

#### **g) Diğer etkileri**

Obestatin ilk olarak ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan biyoaktif bir peptid olarak tanımlanmıştır. Yeni çalışmalar obestatinin su içme, hafıza ve anksiyete, uyku, hücre proliferasyonu, pankreatik sıvı sekresyonu ve hastalıklardaki etkisini de açığa çıkarmıştır (37).

#### **1.1.3.3. Obestatin ve hastalıklar:**

Obestatinin keşfinden bu yana, obestatin ve hastalık ilişkisi, bozulmuş glukoz regülasyonu, tip II diabetes mellitus (T2DM), Prader-Willi Sendromu (zeka geriliği, duygulanım bozukluğu, kaslarda güç kaybı ve hipotonus, kısa boylu cücelik, iştah bozukluğuna bağlı morbid obezite), obezite, postgastrektomi ve anorexia nervosa hastalarında araştırılmış. Obestatin bozulmuş glukoz regülasyonu ve T2DM hastalarında iştah regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiş olup bu da obestatinin uzun dönem vücut ağırlığı regülasyonunda muhtemelen rol oynadığını desteklemektedir (50, 51).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hasta ve kontrol grubu:

Bu çalışma acil servisimize akut inme nedeniyle başvuran hastalarda ileriye yönelik olarak yapıldı. Çalışma için 26.02.2009 tarih ve 1816 proje nolu etik kurul onayı alındı. Çalışmaya tedavi edilmemiş ve yeni tanı almış 30 akut iskemik inme'li hasta ile aynı yaş grubunu içeren 30 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Akut inme tanısı alan hastaların hepsi ilk SVH tanısı alan ve anamnez, fizik muayene, BBT, karotis doppler, MR görüntüleme veya difüzyon MR ile tanı konulup tedavi başlanan hastalardan oluşturuldu. Hasta, hasta yakınları ve sağlıklı kişiler ile diyalog kurularak çalışmamız hakkında bilgi verilerek gerekli yazılı onay alındı. Hastalardan; tedavi öncesi muayene ve laboratuvar çalışmaları yanında serum ve idrar ghrelin ile obestatin seviyelerinin çalışılması için kan ve idrar örnekleri alındı.

### 2.2. Örneklerin toplanması ve çalışılması:

Çalışmaya katılacak her bir bireyden tanı anında ghrelin ve obestatin analizi için kan ve idrar örnekleri alındı (1 ml serum, 2 ml idrar). Ghrelin; HPLC, ELİSA ve RİA ile ölçülebilmektedir. Ancak peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum ve idrar ghrelin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her 1 ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 µl eklendi. Santrifüj edildikten sonra elde edilen örneklere 1/10 hacim kadar 1 NHCl eklendi. HCL eklenmesi örneklerde presipitasyona yol açarken bu miktardaki HCL ilavesi peptidlere etki etmemektedir. Örnekler, -20 ile -80 °C'de saklandı (28). Tüm kan örnekleri toplandıktan sonra ghrelin ve obestatin düzeyleri çalışıldı.

İdrar obestatin düzeyleri, kan örneklerinde olduğu gibi çalışıldı (Fırat Biyokimya, 2007 de validasyonu yapılmıştır). İdrar ghrelin düzeyleri daha önce validasyonu yapılan yöntemle çalışıldı (52).

### Validasyon yöntemi:

Recovery (geri kazanım) deneyi: Örnekler bilinen miktarda standartlar eklenip ne kadar standart eklendikten sonra hormon olduğunu gösteren yöntem.

Linearity deneyi: Örnekler dilüsyon yapıldıktan sonra linearitenin korunup korunmadığı test edilmiştir. Deney sonunda linearitenin varlığı tespit edilmiş olup yöntemin validasyonu (geçerliliği) gösterilmiştir.

Coefficient-Variation deneyi: Bu deney gün içi ve günler arası olmak üzere iki şekilde düzenlenmiştir. Gün içi yapılarında örneklerdeki hormon miktarının gün içinde ne kadar değiştiğini, günler arası yapılarında ise örneklerdeki hormon miktarının günler arası ne kadar değiştiğini gösteren bir yöntemdir. Hesaplama ise standart sapmanın ortalamasıyla bölünüp 100 ile çarpımına eşittir. CV değeri %10'un altında ise testin geçerli olduğu anlamına gelir.

**Ghrelin:** Biotec L 800 cihazda, Bertin firma ghrelin elisa kitlerle, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA yöntemle) çalışıldı ve fmol/ml çıkan sonuçlar pg/ml olarak düzenlendi.

**Obestatin:** Biotec L 800 cihazda, Bachem firma obestatin elisa kitlerle, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA yöntemle) çalışıldı ve ng/ml olarak ifade edildi.

### **2. 3. İstatistiksel Analizler:**

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama±Standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız guruplar arası Student t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı.

Çalışma için gerekli kitlerin finansmanı 1816 numaralı proje kapsamında Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sağlandı.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubu olarak akut iskemik inme tanısını ilk kez almış toplam 30 hasta alındı. Hastaların 13'ü kadın (%43,3), 17'si erkek (%56,7) idi. Yaş ortalamaları  $69,77 \pm 1,76$  yıldır (50–86). Kontrol grubuna ise yaş ortalaması  $66,23 \pm 2$  (3535–88), olan ve inme öyküsü olmayan 30 olgu alındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo IV).

**Tablo IV:** Grupların bazı demografik özellikleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)	$69,77 \pm 1,76$	$66,23 \pm 2,35$	$p > 0.05$
Cinsiyet	Kadın 13 (%43,3)	Kadın 14 (%46,7)	$p > 0.05$
	Erkek 17 (%56,7)	Erkek 16 (%53,3)	$p > 0.05$

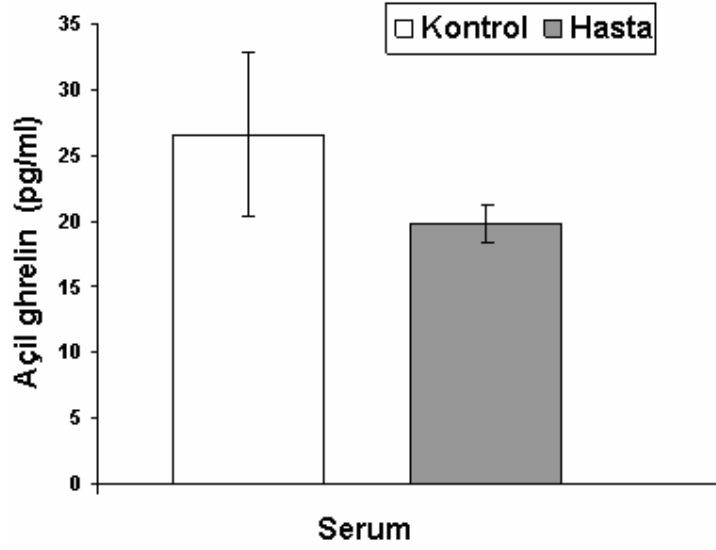
Açıl ve deaçıl ghrelin, obestatin düzeyi serum ve idrar olmak üzere iki ayrı vücut sıvısında, tedavi başlangıcında alınan örneklerden ölçüldü.

Serum açıl ghrelin düzeyleri hasta grubunda,  $19,88 \pm 1,44$  pg/ml, kontrol grubunda ise  $26,63 \pm 6,26$  idi. Serum açıl ghrelin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo V).

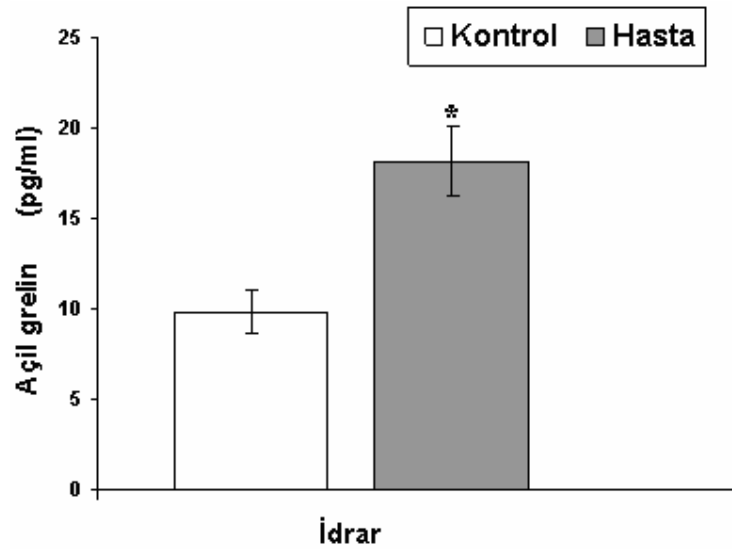
İdrar açıl ghrelin düzeyleri hasta grubunda,  $18,20 \pm 1,96$  pg/ml, kontrol grubunda ise  $9,80 \pm 1,19$  idi. İdrar açıl ghrelin düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p = 0.001$ ) (Tablo V).

**Tablo V:** Serum ve idrar açıl ghrelin düzeyleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Serum (pg/ml)	$19,88 \pm 1,44$	$26,63 \pm 6,26$	$p > 0.05$
İdrar (pg/ml)	$18,20 \pm 1,96$	$9,80 \pm 1,19$	$p = 0.01$



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunda serum açıl ghrelin düzeylerindeki değişim

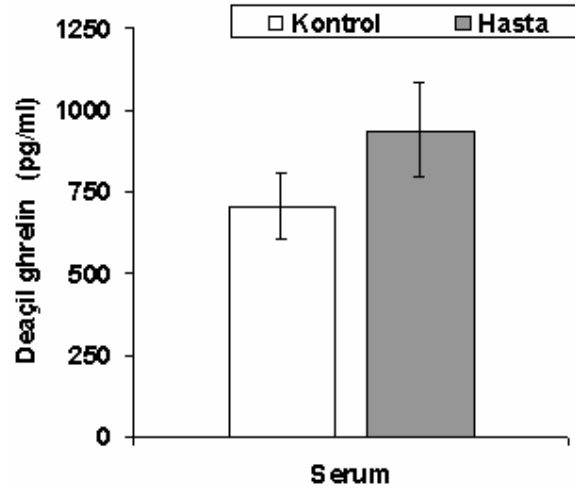


Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda idrar açıl ghrelin düzeylerindeki değişim, \* kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardır (p<0,05).

Serum deaçil ghrelin düzeyleri hasta grubunda  $937,80 \pm 144,14$  pg/ml, kontrol grubunda  $705,30 \pm 102,19$  pg/ml olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo VI).

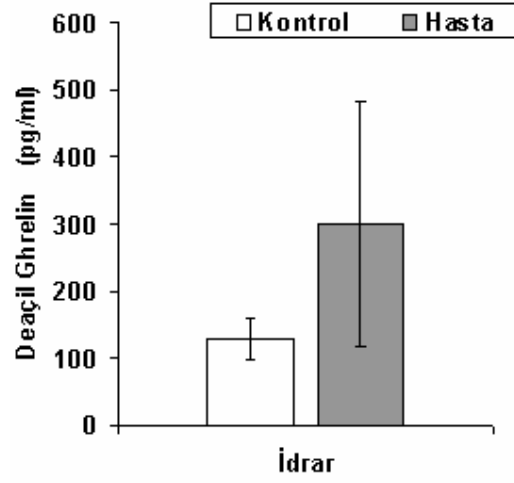
**Tablo VI:** Serum ve idrar deaçil ghrelin düzeyleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Serum (pg/ml)	$937,80 \pm 144,14$	$705,30 \pm 102,19$	$p > 0.05$
İdrar (pg/ml)	$299,25 \pm 183,74$	$127,67 \pm 31,57$	$p > 0.05$



**Şekil 4:** Hasta ve kontrol grubundaki serum deaçil ghrelin düzeylerindeki değişim

İdrar deaçil ghrelin düzeyleri hasta grubunda  $299,25 \pm 183,74$  pg/ml, kontrol grubunda  $127,67 \pm 31,57$  pg/ml olarak lld. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo VI).

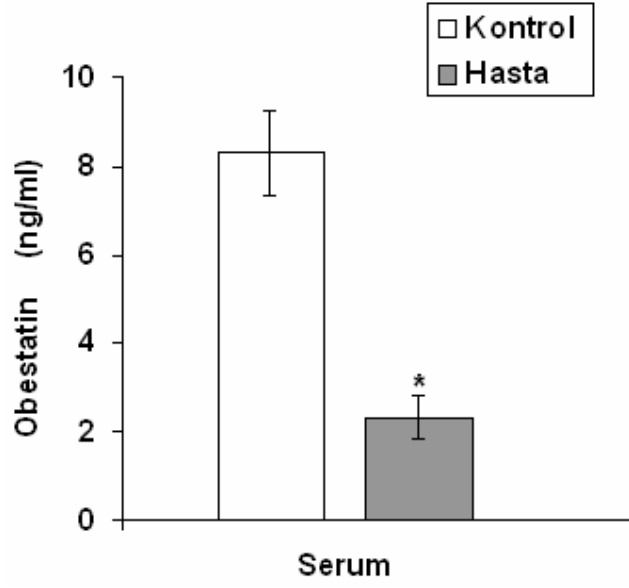


**Şekil 5:** Hasta ve kontrol grubundaki idrar deaçil ghrelin düzeylerindeki değişim

Serum obestatin düzeyleri hasta grubunda  $2,31 \pm 0,49$  ng/ml bulundu. Kontrol grubunda ise  $8,29 \pm 0,97$  ng/ml idi. Serum obestatin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,01$ ) (Tablo VII).

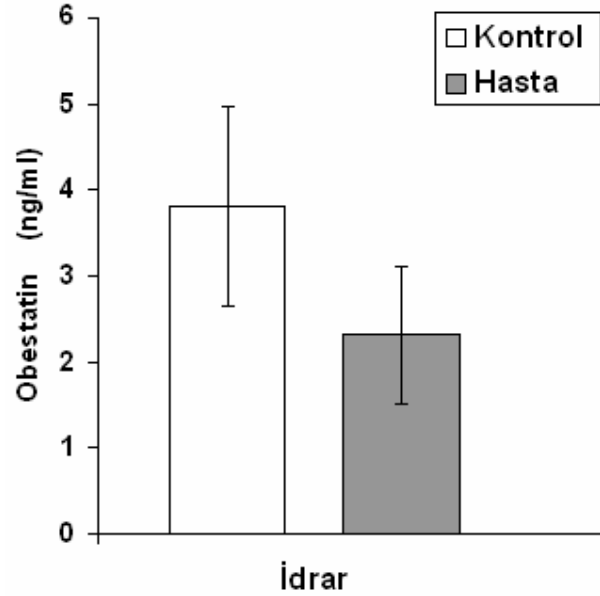
**Tablo VII.** Serum ve idrar obestatin düzeyleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Serum (ng/ml)	$2,31 \pm 0,49$	$8,29 \pm 0,97$	$p < 0,01$
İdrar (ng/ml)	$2,30 \pm 0,81$	$3,81 \pm 1,16$	$p > 0,05$



**Şekil 6:** Hasta ve kontrol grubundaki serum obestatin düzeylerindeki değişim, \* kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardır. ( $p < 0,05$ )

İdrar obestatin düzeyleri hasta grubunda  $2,30 \pm 0,81$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $3,81 \pm 1,16$  ng/ml olarak ölçüldü. İdrar obestatin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo VII).



**Şekil 7:** Hasta ve kontrol grubundaki idrar obestatin düzeylerindeki değişim

#### 4. TARTIŞMA

İnme terimi SVH'ye bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli, fokal nörolojik sendromu ifade etmektedir. Vasküler lezyon sonucu beyinde gelişen parankimal değişiklikler iskemi ve kanama olmak üzere başlıca iki tiptir (1).

Serebrovasküler hastalık dünyada kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni olup, beynin en sık görülen hastalıklarındandır. Hastaneye başvurularda önemli yer tutan SVH ölümcül olabildiğı gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlev kaybına yol açıp bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olabilmektedir (13, 14).

Serebrovasküler hastalıklar genellikle hayatın ilerleyen dekatlarında ortaya çıkarlar. Yaş SVH için önemli bir risk faktörüdür. 55 yaşından sonra inme riski 2 kat artmakta ve tüm inmelerin %50'si 70 yaş üzerinde meydana gelmektedir (24). Yoneda ve ark. (53) yapmış oldukları bir çalışmada 913 iskemik inme tanısı almış hastaların yaş ortalamasının  $70\pm 11$  olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kıyan ve ark. (54) ise yaş ortalamasını 67.5, Gürger ve ark. (55)  $68.68\pm 14.63$  olarak tespit etmiştir. Çalışmamızda ise hastaların yaş ortalamasının  $69.77\pm 1.76$  olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun literatürlerdeki bilgilerle paralellik gösterdiği saptanmıştır.

Üç yüz doksan beş vakalık bir iskemik strok çalışmasında cinsiyet olarak erkek %55, kadın %45 oranında tespit edilmiştir (56). Mustanoja ve ark. (57) erkek oranını %55, Cansever (58) %63, Kıyan ve ark. (54) erkek cinsiyeti %56,5 olarak belirtmişlerdir.

Son dönemlerde popüler bir hormon olan ghrelin endojen olarak büyüme hormonu salgılatıcı özelliğe sahiptir (4). Ghrelin endokrin sistem ve protein sentezi üzerine çeşitli etkilere neden olmaktadır (5-8). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan obestatin ise 23 amino asit içeren peptid yapılı bir hormon olup ghrelince zıt etki göstermektedir (9).

Biz çalışmamızda acil serviste akut iskemik inme tanısı alan hastalarda; muayene ve laboratuvar çalışmaları yanında serum ve idrar ghrelin ile obestatin seviyelerini belirleyip, bu iki hormonun strok geçiren hastalarda tanı belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir.

Takeda ve ark. (59) ratlarda akut iskemik renal yetmezlik oluşturarak yapmış oldukları bir çalışmada, akut iskemik renal yetmezlik sonrası subkutan ghrelin enjeksiyonu uygulamışlardır. Uygulama sonrası akut iskemik renal yetmezlik oluşturulan ratların böbreklerinde ghrelinin koruyucu etkisini serum IGF-1 düzeyini arttırarak gösterdiğini belirlemişlerdir.

El Eter ve ark. (60) yaptıkları çalışmada ratlarda çölyak arteri klempleyerek akut gastrik iskemi ve reperfüzyon oluşturmuşlardır. Deneysel olarak yapılan bu çalışmada akut gastrik iskemi/reperfüzyon oluşturulan ratlarda ghrelinin invitro ve invivo olarak antioksidan özelliğinin olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan çalışmada ghrelinin antioksidan özelliği ile mideyi iskemik yaralanmaya karşı koruduğunu belirlemişlerdir.

Miao ve ark.'nın (61) ratlarda yapmış oldukları bir çalışmada oluşan fokal iskemi ve reperfüzyon sonrasında i.v verilen ghrelinin invivo ve invitro etkileri sonucunda kortikal nöronların iskemi sonrası hasarı GHSR-1a aracılığıyla azalttığı ve ghrelin'in iskemi sonrası oluşan korteks hasarı tedavi stratejisinde önemli bir regülatör olabileceği görülmüştür. Sonuç olarak ghrelinin iskemik alanın ve iskeminin etkilerinin azaltılmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Aydın ve ark.'nın (62) yapmış oldukları 8 doğum sonrası bayan ve 8 erkekte oluşan bir çalışma grubunda vucut sıvılarındaki (serum, idrar, süt, salya) açile ve deaçile ghrelin düzeyleri HPLC yöntemi kullanılarak ölçülmüş ve sonuç olarak her iki ghrelin formunun bilimsel çalışmalarda tanı amaçlı kullanılabilceği görülmüş. Biz de çalışmamızda ghrelini serumda ve idrarda tanı amaçlı bir marker olup olamayacağını ölçtük.

Hwang ve ark.'nın (63) yapmış oldukları bir çalışmada inmede salınımı artan proapoptotik bir gen olan prostat apoptozis response-4 (PAR-4) orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) sonrası açile ve deaçile ghrelin verilmesinden sonraki düzeyine bakılmış, prostat apoptozis response-4 (PAR-4) düzeyini mitokodriyal aracılı yolla inhibe ederek azalttığı ve ghrelin'in her iki formunda kortikal nöronları koruyucu etkisinin olduğu görülmüştür. Ghrelin ve deaçile ghrelin verilen hastalarda iskemik bölge volümünün azaldığını tespit etmişlerdir. 80 ve 160 µg/kg ghrelin verilen hastalarla deaçile ghrelin verilen hastalar karşılaştırılmış ve her iki grupta da doz arttıkça serebral infarkt volümünün daha da azaldığını tespit etmişlerdir. Ghrelinin

nöroprotektif etkisini büyüme hormon salgılatıcı faktör yoluyla gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmada ghrelin kadar deaçile ghrelinin de in vivo olarak reperfüzyon ve geçici fokal beyin iskemisinde kortikal nöronları hasarlanmadan koruduğunu göstermişlerdir. İskemi başlangıcında ghrelinin her iki formunun sistemik uygulanmasının infarkt volümünü önemli ölçüde azalttığını belirlemişlerdir.

William ve ark.'nın (64) yaptıkları rat çalışmasında da ghrelinin kan beyin bariyerini geçtiği ve santral iskemik bölgelerde nöroprotektif rol aldığı belirlenmiş fakat bunun mekanizmasını aydınlatılamadıklarını vurgulamışlardır. Krazewski ve ark. (65) yaptıkları bir çalışmada iskemi ve reperfüzyon oluşturulan hayvanlarda kortikal nöronların apopitozisini ghrelinin önemli oranda azalttığı gösterilmiştir.

Cheyou ve ark.'nın (66) ratlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada stroklarda ghrelin'in ve vagus siniri vasıtasıyla inflamasyonu ve nöronal nitrik oksit sentezini baskılayıp baskılamadığına bakılmıştır. Bunun için bazı ratlara bilateral trunkal vagotomi uygulanarak sağ taraflı kalıcı orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) oluşturulmuş, 4nmol insan ghrelin'i salin ile infüzyon tedavisi verilmiş, 24 saat sonra nörolojik defisit değerlendirilmiş, vagus siniri intakt olan ratlarda ghrelin tedavisi sonrası vagus siniri intakt olmayan ratlara göre nörolojik defisit %57, infarkt alanının ise %25 oranında MCAO'da TNF-alfa, İL-6, nNOS gen düzeyi, nitrotirozin ve apopitozis'te artış beklenirken ghrelin tedavisiyle düzeylerinde belirgin azalma olduğu görülmüş, sonuç olarak strokta ghrelin'in inflamasyonu, nNOS aktivitesini, apopitozisi vagus siniriyle beraber azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği görülmüştür.

Erşahin ve ark. (67) ratlarda SAK oluşturarak yaptıkları deneysel çalışmada ghrelinin nöroprotektif etki oluşturduğunu göstermişlerdir. Oksidatif beyin hasarının bazı modellerinde ghrelinin beyin glutasyon içeriğini koruduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ghrelin verilen ratlarda nöronal yaralanma belirleyicilerinin plazma düzeyinin azaldığını belirlemişlerdir. Oksidatif hasarı içeren şiddetli beyin hasarı durumlarında inhibe olduğu gösterilen Na-K-ATPase enzim aktivitesini tersine çevirdiği göstermiştir. Sonuç olarak SAK'lı ratlarda ghrelinin nöroprotektif ve antiinflamatuvar özellikleri olduğunu belirtmişlerdir. Ghrelinin SAK'lı hastalardaki inflamasyonlar gibi benzer nöroinflamatuvar olaylarda da tedavide yeni yaklaşım olabileceği vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda ilk kez akut iskemik inme tanısı alan hastalarda idrar ve kandan alınan örneklerde ghrelin düzeylerinin nasıl değiştiğini inceledik. Hasta ve kontrol grubu arasında açıl ghrelin açısından İdrarda ölçülen miktar istatistiksel olarak anlamlıydı. Açıl ghrelin ve deaçil ghrelin serum örneklerinde tanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edemedik.

Çalışmamızda akut iskemik inme tanısı almış hastalarda idrar gibi diğer vücut sıvılarında ghrelin düzeyleri bakmamızdaki amacımız idrar örneklerinin girişimsel olmayan yöntemlerle toplanabilmesidir. Serum ile idrar örnekleri sonuçlarının birbirine paralel olduğunun gösterilmesi durumunda hastaların tanı ve takiplerinde girişimsel olmayan idrar örnekleri kullanılabilir. Ayrıca vücut sıvılarındaki ghrelin düzeyleri arasında paralellik gösterilirse erişkin yaşta görülen diğer hastalıklarla ghrelin arasındaki ilişkinin belirlenmesi için yapılabilecek başka çalışmalarda girişimsel olan serum seviyesi yerine girişimsel bir yöntem gerektirmeyen idrar örneği kullanılabilir hedeflenmiştir.

Ghrelin serum düzeyi ve strok arasında çalışmalar yapılmış olmasına rağmen idrar düzeyleri konusunda dikkate değer çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda idrar açıl ghrelin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.001$ ). İdrar deaçil ghrelin düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).

Ghrelinin açıl form düzeylerinin serum ve idrar düzeylerinde korelasyon göstermesi serum düzeylerine alternatif olarak idrar gibi diğer vücut sıvılarının ghrelin düzeylerinin takibinde kullanılabilirliği gösterilmiştir. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Obestatin anorektik bir peptid olup ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve etkisini hücrelerdeki cAMP miktarını artırarak göstermektedir (9). Yapılan araştırmalarda obestatin'in ghrelinle ilişkili fakat zıt etki gösteren bir peptid olduğu ve zıt etkisiyle iştahı baskılayıp, yiyecek alımını engellediği tespit edilmiştir (10). Yapılan bazı çalışmalarda ghrelinin ratlarda anksiyeteye neden olduğu obestatin'in ise bu etkiye zıt olarak anksiyeteyi giderici etki yaptığı gösterilmiştir. Ghrelinin ratlarda uyanıklık durumunu sağladığı obestatin'in ise ghreline zıt olarak uyku üzerine etkili olduğu raporlanmıştır (9, 11).

Ozby ve ark.'nın (68) yapmış oldukları bir çalışmada 44 iskemik kalp hastalığı tanısı almış hasta ve 27 kontrol grubu üzerinde yapmış olduğu obestatin ve ghrelin'in serum ve tükürük düzeyine bakmışlardır. İskemik kalp hastalığı ile bu iki hormonun tükürük düzeyi arasında ilişki görülmediği ancak kontrol grubunun tükürük düzeylerinin serum ghrelin ve obestatin düzeyleri ile korele olduğu görülmüştür.

Zhang ve ark.'nın (34) yapmış oldukları deneysel bir çalışmada ratlarda intraperitoneal obestatinin uygulanmasının gıda alımını üzerindeki etkisine bakılmış ve obestatin'in gıda alımını baskılayıcı etki gösterdiği saptanmıştır.

Sibilia ve ark.'nın (45) yaptıkları bir çalışmada uzun dönem obestatin uygulanmış ve obestatin'in diğer hipotalamik nöropeptidler gibi lökomotor aktivite, gıda alımı, vücut ağırlığı, enerji tüketimi veya enerji dengesinin regülasyonu gibi etkileri incelenmiş ancak obestatinin bu durumlar üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda obestatin düzeyleri ghrelinde olduğu gibi ilk kez akut strok tanısı alıp tedavi başlanmamış hasta ve kontrol grubunda iki farklı vücut sıvısında (serum ve idrar) tek örnek alınarak düzeylerine bakıldı. Serum obestatin düzeylerinde kontrol grubuyla iskemik SVH'lı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0.01$ ). İdrar obestatin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilemedi ( $p > 0.05$ ).

Çalışmamızdaki amaçlardan birisi de obestatin'in idrar düzeyi sonuçları serum düzeyleri ile korelasyon göstermesi halinde alternatif olarak diğer vücut sıvılarının obestatin düzeylerinin takiplerde kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir. Ancak çalışmamızda düzey açısından olumlu bir korelasyon görülmedi, bu nedenle iskemik SVH'lı hastalarda obestatinin tanı markerı olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak acil serviste akut strok tanısı alan hastalarda ghrelin'in her iki formunun serum düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı yoktu. İdrar açıl ghrelin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber, idrar deaçıl ghrelin düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Obestatin serum düzeyleri iki grup arasında anlamlı sonuç

verirken, idrar obestatin düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Çalışmamızla araştırabildiğimiz kadarıyla idrarda ve serumda ölçülen açil ve deaçil ghrelin ile obestatin açısından iskemik SVH'lı hastalarda ilk çalışma olması nedeniyle sonuçlarımız oldukça önemlidir. Çalışmamızdaki bulguları daha iyi ve objektif değerlendirmek için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Son dönemlerde popüler markerlar olan obestatin ve ghrelin hakkında yapılan çalışmalar gittikçe artan sayılarda devam etmektedir. Ayrıca ghrelin ve obestatinin serum düzeylerine alternatif olarak idrar gibi diğer vucut sıvılarında da her iki hormonun seviyelerine bakılabileceği gösterilmiştir. Ancak daha uzun süreli ve daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Gürger M. Acil Serviste Akut İskemik Stroklu Hastaların Tanısında Kreatin Kinaz, Kreatin Kinaz-MB, Troponin I, D-Dimer, Değerlerinin Kullanılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, 2007.
2. Schwarz S, Schwab S, Klinga K, Masser-Gluth C, Bettendorf M. Neuroendocrine changes in patients with acute space occupying ischemic stroke. *J Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 725–727.
3. Skvortsova VI, Platonova IA, Ostroutsev IV, Zhuravlea Elu, Chigrai ZA, Efremova NM, Ogareva NV. The influence of hormones of stres-promoting system on the course of acut ischemik stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2000; 100: 22–27.
4. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
5. Aydın S, Ozkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci* 2006; 26: 272–283.
6. Aydın S, Aydın S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006; 27: 878–882.
7. Kierson JA, Dimmetteo DM, Loche RG, Macley AB, Spear ML. Ghrelin is cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 991-995.
8. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E407–415.
9. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P et al. Obestatin: its physico chemical characteristic and physiological functions. *Review* 2008; 29: 639-645.
10. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le AG, Audinot V, et al. Comment on “Obestatin a peptide encoded by the ghrelin gene opposes ghrelin’s effects on food intake”. *Science* 2007; 315: 766-769.
11. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neuroscience Letters* 2006; 404: 222-226.

12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute stroke treatment. Stroke 1993; 24: 35-41.
13. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). Cerebrovascular disease. Principles of Neurology. 6th ed, USA: Mc Graw Hill Co, 1997; 777-873.
14. Kumral K, Kumral E. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. 1. Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 2011: 444-446.
15. Pekdemir M. İskemik inme. Satar S, Güneysel Ö (editör). Acilde Nöroloji. Adana: Nobel Kitapevi, 2009: 151-166.
16. Varol S. Akut İskemik İnme ve Metabolik Sendrom Birlikteliği. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 2007.
17. Kuller LH. Incidence rates of strokes of in the 80 s. The end of the decline in Stroke. Stroke 1989; 20; 841-843.
18. Öztürk ZE. İlk İnme Sonrası Saptanan Risk Faktörlerinin Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 2004.
19. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337: 1521-1526.
20. Utku U, Çelik Y. İnmede etyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (editör). Serebrovasküler Hastalıklar. 1.Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 2002: 49-62.
21. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 1.Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2002: 3-31.
22. Arboix A, Martí Vizalta JL, Pujal J, Sanz M. Lacuner infarct and nuclear magnetic resonance. Eur Neurol 1990; 30: 47-51.
23. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Mele GV. Stroke subtypes and hypertension. Primary hemorrhage vs infarction, large vs small artery disease. Arch Neurol 1996; 53: 265-269.

24. Biller J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition, Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125–1166.
25. Warlov CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlow JM. *STROKE: A Practical Guide to Management*. 2. Edition, Oxford: Blackwell Science, 2001.
26. Kojima M, Hosada H, Date Y, Nakazato M, Matsua H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–659.
27. O Ukkola. Endocrinological activities of ghrelin: new insights. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 351-356.
28. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 82–95.
29. Aydın S. Proposal for the abbreviation of ghrelin-the appetite hormone. *Horm Res* 2006; 66: E206.
30. Aydın S, Ozkan Y, Caylak E. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
31. Beck B, Richy S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci* 2004; 10: 473-478.
32. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
33. Peino R, Baldelli R, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsua H et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 1120-1128.
34. Yücel G. Valproat Kullanan Epileptik Çocuklarda Serum İnsulin, Leptin, Ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 Düzeyleri. *Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 2006.*
35. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghrelin and the regulation of energy homeostasis. *Clinical Laboratory International* 2003; 27: 12-14.

36. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996–999.
37. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639–645.
38. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Lida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 972–982.
39. Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues. *Endocrine* 2001; 14: 133–135.
40. Aydin S. Discrepancy of milk ghrelin level. *Acta Paediatr* 2007; 96: 320–321.
41. Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin IGF1 and IGFBP3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J* 2006; 53: 479–484.
42. Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Cappiello V, et al. Circulating ghrelin levels in celiac patient. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2474–2478.
43. Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F. Ghrelin IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type I diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 1433–1439.
44. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casaueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 159–163.
45. Sibilio V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31–34.
46. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648–1653.
47. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007; 138: 141–144.

- 48.** Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 907–912.
- 49.** Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006; 4042: 222–226.
- 50.** Qi X, Li L, Yang G, Lio J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 593–597.
- 51.** Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, Mc Culloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes* 2008; 32: 129–135.
- 52.** Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748–2752.
- 53.** Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, et al. Hospital cost of ischemic innee and intracerebral hemorrhage in japanese innee centers. *Health Policy* 2005; 73: 202–211.
- 54.** Kıyan S, Özsaraç M, Ersel M, Aksay E, Yürüktümen A, Musalar E, et al. Acil servise başvuran akut iskemik inmeli 124 hastanın geriye yönelik bir yıllık incelenmesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009; 8: 15-20.
- 55.** Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, Gürger M, Özden M, Bozgeyik Z, et al. Acil servise iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda hastane içi mortalitenin belirlenmesinde kardiyak belirteçlerin rolü. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2008; 8: 59-66.
- 56.** Rojas JJ, Zurru MC, Patrucco L, Romano M, Riccio PM, Cristiano E. Ischemic inme registry. *Medicina* 2006; 66: 547-551.
- 57.** Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, Viitanen V, Curtze S, Atula S, et al. Outcome by stroke in patients receiving thrombolytic treatment: descriptive subtype analysis. *Stroke* 2011; 42; 102-106.
- 58.** Cansever T. İskemik İnmede Risk Faktörleri Ve TOAST Sınıflaması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 2005.

- 59.** Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, et al. Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 113–121.
- 60.** El Eter E, Al Tuwajjiri A, Hagar H, Arafa M. In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1791-1799.
- 61.** Miao Y, Xia Q, Hou Z, Zheng Y, Pan H, Zhu S. Ghrelin protects cortical neuron against focal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: E795-800.
- 62.** Aydın S, Karatas F, Geckil H. Simultaneous quantification of acylated and desacylated ghrelin in biological. *Biomed Chromatogr* 2008; 22: 1354-1359.
- 63.** Hwang S, Moon M, Kim S, Hwang L, Ahn KJ, Park S. Neuroprotective effect of ghrelin is associated with decreased expression of prostate apoptosis response-4. *Endocr J* 2009; 5: E609-617.
- 64.** Willam AB, Tschöp M, Sandra A, Robinson, Mark LH. Extent and direction of transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 822-827.
- 65.** Krajewski S, Krajewska M, Ellebry LM, Welsh K, Xie Z, Deveraux QL, et al. Release of caspase-9 from mitochondria during neuronal apoptosis and cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5752-5757.
- 66.** Cheyuo C, Wu R, Zhou M, Jacob A, Copa G, Wang P. Ghrelin suppresses inflammation and neuronal nitric oxide synthase in focal cerebral ischemia via the vagus nerve. *Shock* 2011; 35: 258-265.
- 67.** Erşahin M, Toklu HZ, Erzik C, Çetinel Ş, Akakin D, Velioglu A, et al. The anti-inflammatory and neuroprotective effects of ghrelin in subarachnoid hemorrhage induced oxidative brain damage in rats. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1143-1155.
- 68.** Ozbay Y, Aydın S, Dagli AF, Akbulut M, Dagli N, Kilic N, et al. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease. *BMB Rep* 2008; 41: 55-61.

## 6. EKLER

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### **Hekimin açıklaması:**

Akut inme tanısı alan hastalarda tedavi öncesi ghrelin ve obestatin düzeyleri araştırılacaktır. Araştırmamızda ghrelin ve obestatin hormonlarının tedavi öncesi seviyeleri tespit edilerek bu hormonların tedaviye etkileri araştırılacaktır. Akut inme-ghrelin ve akut inme-obestatin ilişkisi ile tedavi ile bu ilişkinin alabileceği olası seyri belirlenecektir.

Araştırmanın ismi: “Akut inme tanısı alan hastalarda tedavi öncesi ghrelin ve obestatin düzeyleri”.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde/hastanızda akut inme tanısının bulunmasıdır. FÜ. Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile bu hastalığın tedavisi ve yapılan tedavinin rutin kan tahlilleri, idrar ve analizleri ile takibi yapılacaktır.

#### **Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:**

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

#### **Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar:**

Bu çalışmadaki amacımız yeni tanı almış akut inme hastalarda; tedavi öncesi rutin muayene ve laboratuvar çalışmaları yanında serum ve idrar ghrelin ile obestatin seviyelerini belirlemek; parametreler arasındaki olası ilişkiyi saptamak; akut inme - ghrelin ve akut inme- obestatin ilişkisi ile tedavi ile bu ilişkinin alabileceği olası seyri belirlemektir. Böylece bu iki hormonun akut inme geçiren hastalarda tanı ve izlem parametresi olarak yeri hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışılacaktır.

Sizin/Hastanızın tanısı konduktan sonra uygulanacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenip tedavi başlatılacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

**Katılımcının/Hastanın Beyanı:**

Sayın Dr. Eyüp Sabri ŞEYHANLI tarafından F.Ü. Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Eyyüp Sabri ŞEYHANLI'yı 23335555-1242 ve F.Ü Tıp Fakültesi Acil ABD'den arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımım ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde ‘‘katılımcı’’ (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

mzalı bu form kâğdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme taığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

## 7. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Şanlıurfa'da doğdum. İlk ve orta ve lise eğitimimi Şanlıurfa'da tamamladım. 1995 yılında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım eğitimi 2001 yılında bitirerek mezun oldum. 2002–2004 yılları arasında Şanlıurfa Birecik İlçesi Devlet hastanesi acilinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2004–2005 yılları arasında vatan borcumu ödedikten sonra 2005 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk cerrahisi A.D. bölümünde çalışmaya başladım. 1 yıl araştırma görevlisi olarak görev yaptım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.