T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İSKEMİK İNME'DE TNF RELATED APOPTOSİS INDUCING LIGAND (TRAIL) 'IN ROLÜ

UFUK VURGUN

TEMEL SİNİRBİLİMLER DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR - 2016

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2010970111

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İSKEMİK İNME'DE TNF RELATED APOPTOSİS INDUCING LIGAND (TRAIL) 'IN ROLÜ

TEMEL SİNİRBİLİMLER DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

UFUK VURGUN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Şermin GENÇ

Bu araştırma TUBİTAK 1001 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı kapsamında TÜB/112S473 numarası ile desteklenmiştir.

TEZ KODU: DEU.HSI. PhD-2010970111

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Temel Sinirbilimler Doktora programı öğrencisi **İSKEMİK İNME'DE TNF RELATED APOPTOSİS INDUCING LIGAND (TRAIL) 'IN ROLÜ** konulu Doktora/Yüksek Lisans tezini 17.02.2017 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

Prof. Dr. Şermin GENÇ

DEU SBE Sinirbilimler AD

BAŞKAN

Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA

DEU Tıp Fak. Nöroloji AD

ÜYE

Doç. Dr. Erdem YAKA

DEU Tıp Fak. Nöroloji AD

ÜYE

Prof. Dr. Ersin KOYLU

Ege Ünv. Tıp Fak. Fizyoloji AD

ÜYE

Yard. Doç. Dr. Çiğdem TOSUN

İYTE Mol. Bio. Ve Gen. AD

ÜYE

Prof. Dr. PINAR AKAN

DEU Tıp Fak. Tıbbi Biyokimya AD

YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Kemal Sami KORKMAZ

Ege Ünv. Müh. Fak. Biyomüh. Bölümü

YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....i

TABLO DİZİNİ.....iii

ŞEKİL DİZİNİ.....iv

KISALTMALAR.....v

ÖZET.....1

ABSTRACT.....3

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..…… 5

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....5

1.2. Araştırmanın Amacı 6

1.3. Araştırmanın Hipotezleri…….……..…..6

2. GENEL BİLGİLER……...…….7

2.1. İskemik İnme…….……17

2.2. İskemik İnme için Biyobelirteç Geliştirilmesinin Önemi ..……...…17

1.2.1. Tanı Konmasının Kolaylaştırılması……...……17

1.2.2 İskemik İnme Etiyolojisinin Anlaşılması.……..……17

1.2.3. Erken Nörolojik Bozulmanın Tahmin Edilebilmesi……..……17

1.2.4. Dekompresif Hemikraniektomi'nin Kararlaştırılması…….……..……17

1.2.5. Uygulanacak İlaç Tedavisinin Belirlenmesi……..……17

2.3. İskemik inmede apoptoz……17

2.4. TRAIL……..…….……17

2.5. İskemide TRAIL ……...……17

2.5.1. Koroner iskemide TRAIL……...…17

2.5.2. İskemik İnme'de TRAIL (15)……17

2.1. Araştırmanın tipi ……...……17

3. GEREÇ VE YÖNTEM ……17

3.1. Araştırmanın tipi ……...……17

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı ……...……17

3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi ……17

3.4. Çalışma materyali ……17

3.5. Araştırmanın değişkenleri……18

3.6. Veri toplama araçları……..……18

3.7. Araştırma planı……..….20

3.8. Verilerin değerlendirilmesi……21

3.9. Araştırmanın sınırlılıkları ……22

3.10. Etik Kurul Onayı……..……22

4. BULGULAR……23

5. TARTIŞMA……...……31

6. SONUÇ VE ÖNERİLER……...……35

7. KAYNAKLAR……..……36

8. EKLER……...……46

8.1. Etik Kurul Onayı……...……46

8.2. Aydınlatılmış Onam ve Veri Toplama Formları……..……49

8.2.1. Aydınlatılmış Onam Formu……..……..……49

3.2.2. Veri Toplama Formları ……..……51

8.3. Özgeçmiş……...……53

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Hasta ve kontrollerin yaş, boy, kilo ve vücut kütle indeksi verileri…….....23

Tablo 2: Hasta ve kontrollerin demografik verileri.....24

Tablo 3: İnme hastalarının hastalık tipine göre dağılımı.....25

Tablo 4: Akut dönemde hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum TRAIL düzeyleri.....25

Tablo 5: Akut dönemde hastalarda ve sağlıklı kontrollerde TRAIL mRNA ΔCt düzeyleri.....26

Tablo 6: Serum TRAIL düzeyleri ve TRAIL mRNA ΔCt düzeylerinin ROC analizi karşılaştırılması.27

Tablo 7: İnme hastalarında zamana bağlı TRAIL protein düzeyleri değişimi……..….28

Tablo 8: İnme hastalarında zamana bağlı TRAIL mRNA ΔCt değerlerinin değişimi……..……29

Tablo 9: İnme hastalığının alt tiplerinde, TRAIL düzeyinin karşılaştırılması…….…..30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: İskemide Apoptoz.....12
Şekil 2: Serum TRAIL düzeyinin inme için ROC analizi.....26
Şekil 3: TRAIL mRNA ekspresyonunun inme için ROC analizi.....27
Şekil 4: İnme hastalarında TRAIL serum proteininin zamansal değişimi.....28
Şekil 5: İnme hastalarında ΔΔCt değerlerinin zamansal değişimi.....29

KISALTMALAR

AKS	Akut Koroner Sendromu
CRP	C-Reaktif Protein
DR5	Death Receptor 5
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ENB	Erken Nörolojik Bozukluk
HI	Hipoksik İskemi
HIV	Human Immunodeficiency Virus
İÖK	İskemik Önkoşullama
GABA	Glutamat γ – Aminobütirirk Asit
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MRÖ	Modifiye Rankin Ölçeği
MS	Multipl Skleroz
NIHSS	National Istitute of Health Stroke Scale
OPG	Osteoprotogerin
RANTES	Regulated on Activation Normally T-Cell Expressed and Secreted
PCR	Polymerase Chain Reaction
ROC	Receiver Operating Characteristics
SVO	Serebrovasküler Olay
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TPA	Tissue Plazminogen Activator

TEŞEKKÜR

2009 yılında yüksek lisans ile başlayan ve doktora tezimin tamamlanmasına kadar süren lisansüstü eğitimimin başından sonuna kadar ilgisini ve deneyimlerini esirgemeyen danışmanım ve hocam Prof. Dr. Şermin GENÇ'e dışarıdan bakan ve yargılayan bir göz olarak değil, adeta tez boyunca takım arkadaşımmış gibi benimle birlikte çalıştığı, bu yolu benimle birlikte bilfiil yürüdüğü, en imkansız durumların bile çözümü olduğunu öğrettiği ve saygınlığın isim ve konumdan değil, yalnızca çok çalışmak ve üretmekten geldiğini bizzat gösterdiği için teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Gerek lisansüstü eğitimim süresince yaptığım diğer çalışmalarda, gerek doktora tezimde bana her zaman bilimsel destek sağlayan; takıldığım ya da zorlandığım her noktada bir çözüm bulan ve "durmadan, yorulmadan araştır." kavramının hayat felsefem olmasını sağlayan Prof. Dr. Kemal Kürşed GENÇ'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamızın bilimsel tasarımından, verilerin anlamlandırılmasına kadar her adımda bana destek olan; Gece gündüz, haftasonu demeden rahatsız etmeme rağmen hiç şikayet etmeden, canla başla her sorunumu çözen Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU'na teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamızın klinik ayağında her zaman bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan, aynı zamanda çalışmamızın araştırmacılarından biri olan Prof. Dr. Kürşad KUTLUK ve hem araştırmacılardan biri hem de tez izleme jürimde yer alan Doç. Dr. Erdem YAKA'ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez izleme jürimde yer alan ve lisansüstü eğitimin süresince farklı derslerde bana hocalık yapan, Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA'ya bu güne kadar bana öğrettikleri ve her zaman pozitif olan yaklaşımı için teşekkür ve saygılarımı sunarım. Çalışmamıza katılan hastaların bakı ve takibini yapan, tüm proje boyunca benimle birlikte çalışan Onur YİĞİTASLAN'a teşekkür ederim.

Çalışmanın başladığı günden, noktalandığı güne kadar; çalışma planından, deneylerin yapılmasına kadar her konuda bana yardımcı olduğu, yeni şeyler öğrettiği, görmediklerimi gördüğü, hatalarımı düzelttiği için ekip arkadaşım Uğur TÜFEKCİ'ye teşekkür ederim.

Lisans eğitimim ve sonrasında izlediğim yolun asıl mimarı olan ve bana bakmayı, görmeyi, izlemeyi, düşünmeyi ve öğrenmeyi öğreten biyoloji öğretmenim Ayşe İhsan ZEYBEKOĞLU'na sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Hayata, insanlara ve olaylara bakışımı değiştiren ve bana hayatta; siyah – beyazdan çok griler olduğu, dolayısıyla hayata daha az katı bakmam gerektiğini öğreten tarih öğretmenim Handan ŞİMŞEK'e teşekkür ve saygılarımı sunarım. Konuştuğu dilin sadece dil değil, kişinin kimliği olduğunu, bu sebeple özeni ve saygıyı hak ettiğini öğreten edebiyat öğretmenim Ayla BUDAK'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu gün maddi ve manevi sahip olduğum her şey ve olduğum kişi için rahmetli annem Nur VURGUN ve babam Hasan Erol VURGUN'a teşekkür ederim.

Saygılarımla

Ufuk VURGUN

İSKEMİK İNME'DE TNF RELATED APOPTOSİS INDUCING LIGAND (TRAIL) 'IN ROLÜ

Ufuk VURGUN

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı

unhvurgun@gmail.com

ÖZET

Amaç: İnme, vasküler nedenlerden kaynaklanan nörolojik bir hastalıktır. İskemik inmeler, tüm inmelerin %80–90'ını oluşturmaktadır. İskemik inmede hastalığın prognozunun tahmini, tedavinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için biyobelirtece ihtiyaç bulunmaktadır. Tez kapsamında TNF ilişkili apoptoz uyarıcı ligand (TRAIL) proteini biyobelirteç adayı olarak seçilmiştir. TRAIL proteini iskemik inme patogenezinde rolü olan apoptoz yolağında yer almaktadır. Önceki çalışmalarda iskemik kalp hastalığı için biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. İskemik inme hayvan modellerinde beyinde TRAIL ekspresyonunu arttığı gösterilmiştir. Projede amaçlarımız; 1)İskemik inme hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin serum TRAIL protein düzeyinde ve periferik kan mononükleer hücrelerde mRNA düzeyinde farkı gözleyerek, hastalığın patogenezine katkı sağlamak, 2) İnme sonrası dönemde belirli periyotlarda serumdaki düzeyinde ve periferik kan mononükleer hücrelerde mRNA düzeyindeki değişimleri izleyerek, progresyon ile TRAIL düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek, 3) TRAIL düzeyi ve inmede rolü olan risk faktörleri arasındaki korelasyonun incelenmesi.

Yöntem: Çalışmamıza 95 inme olgusu ve 95 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta grubundan 1., 7., 28. günde 3 kez ve kontrollerden 1 kez kan örnekleri alınmıştır. Hastaların değerlendirilmesinde NIH inme ölçeği ve Modifiye Rankin Ölçeği kullanılmıştır. Serum TRAIL protein düzeyi ELISA yöntemiyle, periferik kan mononükleer hücrelerinde TRAIL mRNA düzeyi ise real-time kantitatif PCR yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Serum TRAIL protein düzeylerinin ve periferik kan mononükleer hücrelerinde TRAIL mRNA ekspresyon düzeyinin, sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel anlamlılıkla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun yanında serum TRAIL proteni ve periferik kan mononükleer hücrelerinde TRAIL mRNA ekspresyon düzeyinin, zamanla artış eğilimi gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın iskemik inmede prognozunun tahminine, tedavinin belirlenmesine ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

Anahtar Sözcükler: İnme, apoptoz, TNF related apoptosis inducing ligand, doku plazminojen aktivatörü

ROLE OF TNF RELATED APOPTOSİS INDUCING LIGAND (TRAIL) İN ISCHEMIC STROKE

Ufuk VURGUN

Dokuz Eylul University, Health Science Institute, Department of Neuroscience

unhvurgun@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Stroke is a neurological disorder which is originating from brain vascular problem and it is the third common cause of death in all around the world. 80-90% of all strokes have ischemic origin. The diagnosis of stroke is made with neuroimaging. We still need a biomarker in ischemic stroke to predict prognosis, to determine the treatment and evaluation of response to treatment. In this project, TNF related apoptosis inducing ligand (TRAIL) has been selected as a candidate biomarker for ischemic stroke. TRAIL is located in apoptosis pathway which has an important role in ischemic stroke. Previous study showed that TRAIL is a biomarker for ischemic heart disease. In addition TRAIL expression in the brain was increased in animal model of stroke. Our aims are: 1)To make a contribution to pathogenesis of disease through searching the difference of TRAIL protein levels in serum and TRAIL mRNA in peripheric blood mononuclear cells of patients with controls, 2) To evaluate association between TRAIL levels and stroke progression through analyzing TRAIL protein levels in serum and TRAIL mRNA levels in peripheric blood mononuclear cells at different periods after stroke, 3) To evaluate the correlation between TRAIL level ischemic stroke risk factors.

Method: We got 95 stroke patients who will referred to Dokuz Eylul University Hospital for acute ischemic stroke within 24 hours and 95 healthy persons who are similar to patients groups for age and sex. Blood samples are taken from patients 3 times at 1st ,7th , 28th days

and once from healthy persons. NIH Stoke scale and Modified Rankin Scale are used for evaluation of patients. TRAIL protein level are evaluated by ELISA, TRAIL mRNA levels will be analysed with quantitative real-time PCR.

Results: Our study showed that stroke patients have statistically significant lower levels of TRAIL protein and TRAIL mRNA expression TRAIL protein level and TRAIL mRNA expression levels increased later periods.

Conclusion: We believe that our study will contribute to predict prognosis, to determine the treatment and evaluation of response to treatment in stroke.

Key Words: Stroke, apoptosis, TNF related apoptosis inducing ligand, tissue plasminogen activator

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

İnme, beyin damarlarındaki vasküler nedenlerden kaynaklanan, dünyada üçüncü ölüm nedeni olan nörolojik bir hastalıktır. İskemik inmeler ise tüm inmelerin %80–90'ını oluşturmaktadır. Bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olan inme için tanıda bilgisayarlı tomografi yöntemi gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Hastalığın akut döneminde 24 saate kadar uzayan dönemde görüntüleme yöntemleri lezyonu göstermede yetersiz kalabilmektedir. Özellikle rekombinant doku plazminojen aktivatörü (TPA) gibi hastalığın ilk 4-6 saatlik döneminde uygulanması gereken tedavilerde hastalık tanısı için erken dönem biyobelirteç ihtiyacı doğmaktadır.

İskemik inmede biyobelirteç ihtiyacı sadece hastalık tanısı için değil, hastalık alt tiplerinin ayrımı içinde gereklidir. Böyle bir biyobelirteç uygulanacak tedavinin seçiminde klinisyene katkı sağlayacaktır. Ayrıca uygulanacak tedaviden yarar görecek hastaları belirleyebilirse ciddi yan etkileri olan gereksiz tedavilerin önüne geçebilecektir. Ayrıca iskemik inme riski taşıyan bireylerin belirlenmesini sağlayacak belirteç bu kişilerin inmeye karşı koruyucu tedavi almalarına olanak sağlayabilecektir. Bu çalışmamızda iskemik inme için biyobelirteç adayı olarak TRAIL molekülünü inceledik.

TRAIL, apoptoz ve inflamasyon gibi iskemik inme patogenezine katılan iki ana hücresel mekanizmada yer alan bir moleküldür. Kardiak iskemide yapılan çalışmalar TRAIL'in hem tanı hem klinik progresyonu belirlemede faydalı biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur. Kardiak iskemiye benzer süreç olması nedeniyle serebral iskemi için de TRAIL düzeyinin biyobelirteç olabileceği düşündük. Bu nedenle çalışmamızda iskemik inmede serum TRAIL protein düzeyi ve periferik kan mononükleer hücrelerinde TRAIL mRNA düzeyi incelenmiştir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda; sağlıklı kontrollerle, iskemik inme tanısı almış hastaların akut ve kronik dönem serum TRAIL düzeyleri ve TRAIL mRNA düzeylerini karşılaştırarak TRAIL'in; iskemik inmede bir biyobelirteç rolü oynayıp oynamadığını belirlemeyi hedefledik.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H1: İskemik inme geçiren hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin serum TRAIL protein düzeyinde ve periferik kan mononükleer hücrelerde mRNA düzeyinde fark vardır.

H2: İnme geçirildikten sonraki dönemde belirli periyotlarda serum düzeyinde ve periferik kan mononükleer hücrelerde mRNA düzeyinde meydana gelen değişimler göz önünde bulundurulduğunda hastalığın progresyonu ile TRAIL düzeyleri arasında bir ilişki vardır.

H3: TRAIL düzeyi ve inmede rolü olan risk faktörleri arasındaki korelasyonun incelenmesi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskemik İnme

Dünya Sağlık Örgütü tarafından inme; vasküler nedenlerden kaynaklanan ani ve hızlı gelişen 24 saatten uzun süreli motor kontrol kaybı, his kusuru, denge bozukluğu, konuşma ve kognitif fonksiyon bozukluğundan komaya kadar gidebilen tablo olarak tanımlanmıştır **(Aho ve ark., 1980; Dalyan ve Çakçı 2004; Siket, 2016)**. Dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra en sık görülen üçüncü ölüm nedeni olarak gösterilmektedir. İnme, hayatta kalan kişilerde ciddi mental ve fiziksel özürlülüğe yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur **(Siket, 2016; Sudlow ve Warlow, 1996; Favate ve Younger, 2016)**.

İnme genel olarak yaşlı popülasyona ait bir hastalıktır ve inme için en önemli risk faktörünü yaş oluşturmaktadır. İnme sıklığı 55 yaşından sonra her on yılda bir iki katına çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir **(Spychala, 2016; Favate ve Younger, 2016)**. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik inmeler tüm inmelerin %80–90'ını oluşturmaktadır **(Favate ve Younger, 2016)**. Ülkemizde, Ege Üniversitesi'nde yapılan çalışmada, tüm inmelerin %77'si iskemik olduğu saptanmıştır **(Kumral ve ark., 2000)**.

İnmede risk faktörleri başlıca değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki gruba ayrılır. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, ırk değiştirilemeyen risk faktörleri arasında iken; kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperürisemi, sigara kullanımı ise değiştirilebilir risk faktörleri olarak kabul edilmektedir **(Sudlow ve Warlow, 1996; Hankey ve ark., 2006)**. İnme ve risk faktörleri arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda inme görülme sıklığı ile risk faktörleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir **(Gündüz, 2006)**. Kan basıncı yüksekliği ile risk artışı doğru orantılı olarak bulunmuş ve iskemik inme

olgularında %75 oranında hipertansiyon olduğu belirtilmiştir **(Sudlow ve Warlow, 1996; Sanossian ve Oubiagele, 2006; Isabel ve ark., 2016)**.

Diabetes mellitus ateroskleroza yatkınlığı, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer aterojenik risk faktörlerinin sıklığını arttırarak inme gelişme sıklığını arttırmaktadır **(Bornstein ve ark., 2014)**. Yüksek kolesterol düzeyi, atriyal fibrilasyon ve yüksek ürik asit düzeylerinin inme ile ilişkisi olduğu ve bunların tedavisi ile inme insidansında azalma olduğu gösterilmiştir **(Hankey, 2006; Dimitroula ve ark., 2008, Milionis ve ark., 2016)**. Yapılan çalışmalarda sigara, inme riskini 1,8 kat arttırmakta ve inmenin %12-18'inin aktif sigara kullanımına bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir **(Naik ve Cucullo, 2015)**.

Bazı kişilerde hiçbir klasik ya da yeni risk faktörü olmaksızın kalıtsal bir eğilim görülmektedir. Risk faktörlerinin bilinmesi, koruyucu önlemlerin alınması ve uygun tedavi ile inme ortaya çıkma insidansı azaltılabilir. Aynı zamanda daha etkin bir rehabilitasyon sağlanarak başarı şansı artmaktadır.

2.2. İskemik İnme için Biyobelirteç Geliştirilmesinin Önemi

Biyobelirteç mantığı o sırada oluşmakta olan tablonun meydana getirdiği reaksiyonların sonuçlarının ölçülmesine dayanır. Bu anlamda bir hastalıkta biyobelirteç saptanması, o hastalığın tanınması, sebebinin bilinmesi, tedavisinin yapılması, oluşacak hasarın büyüklüğünün bilinmesi demektir. İskemik inme için biyobelirteç geliştirilmesinin çeşitli yararları vardır:

1.2.1. Tanı Konmasının Kolaylaştırılması

Günümüzde iskemik inmenin tanısı klinik bulgulara ve nörogörüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. Ancak nöro-görüntülemenin yetersiz olduğu durumda hızla uygulanacak kan

testi tanının konmasını hızlandırabilir. **(Jickling ve Sharp, 2011)**. Aynı zamanda inme hastalarının küçük bir grubunda iskemik inme tanısı hala net olarak konulamamaktadır. Bu durumda yapılacak periferik kan testi hekimin koyduğu tanıya kesinlik kazandırmaktadır **(Foerch ve ark., 2009; Jensen ve ark., 2009; Whiteley ve ark., 2009)**.

1.2.2 İskemik İnme Etiyolojisinin Anlaşılması

İskemik inme; etiyolojisine göre, kardiyoembolik, büyük damar hastalığı, küçük damar hastalığı ve kriptojenik olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma hastaların %30'unda etiyoloji tespitinde yetersiz kalmaktadır. Olası bir biyobelirteç özellikle kriptojenik inme için ayrıt edici olup, altında yatan nedenlerin anlaşılarak tedavisinin yapılmasına olanak sağlayabilir **(Montaner ve ark., 2008; Jickling ve Sharp, 2010; Suwanwela ve ark., 2006; Hassan ve ark., 2004)**.

1.2.3. Erken Nörolojik Bozulmanın Tahmin Edilebilmesi

Biyobelirteçler aynı zamanda erken nörolojik bozulmayı (ENB) saptamada da kullanılabilir. ENB; 48 ila 72 saat sonra nörolojik durumun kötüleşmesidir. Glutamat, γ-Aminobutyric acid (GABA), ferritin, Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α), Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Matrix metalloproteinase (MMP), S100 calcium binding protein B (S100B) ve nitrik oksit gibi biyobelirteçlerle ilişkilidir **(Castellanos ve ark., 2008; Serena ve ark., 2005)**.

1.2.4. Dekompresif Hemikraniektomi'nin Kararlaştırılması

Geniş kortikal infarktı olan bazı hastalara dekompresif hemikraniektomi uygulanmaktadır. Yöntem erken uygulandığında sonuçları daha iyi yapabilmektedir **(Vahedi ve ark., 2007)**. Biyobelirteç hastada kötü gidişi tahmin ederek, operasyonun gerekliliğini zamanında yapılmasını sağlayabilir.

1.2.5. Uygulanacak İlaç Tedavisinin Belirlenmesi

Biyobelirteçler tedavinin durumunun belirlenmesi açısından da önemlidir. Hastanın uygulanacak farmasötik tipine olan direnci ve yanıtı göz önünde bulundurularak hastaya uygun ilaç tipinin seçilmesinde önemli rol oynar **(Serebruany ve ark., 2001)**. Örneğin bir kan testiyle aspirine dirençli bir inme hastasının saptanması, geç kalınmadan daha verimli alternatif bir tedavi yoluna gidilmesini sağlar.

İnme tanısı, etiyolojisi ve prognozu ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişkileri ortaya koyan pek çok çalışma olmasına karşın, günümüzde belirli bir biyobelirteç tek başına doğrudan bir klinik sonucu işaret etmemektedir. 1996 ila 2007 yılları arasında yapılan inme biyobelirteç meta-analizleri, tek bir gruba dahil biyobelirteçlerin hastalığın önceden belirlenmesinde başarılı olmadığını göstermiştir **(Whiteley ve ark., 2009)**. Bu sebeple bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. İnme vakalarının çok değişken olması ve hastanın kaybının gerçekleşmesi durumunda kronik takibin yapılamaması, biyobelirteç çalışmalarını yavaşlatıcı bir sebeptir **(Whiteley ve ark., 2009)**.

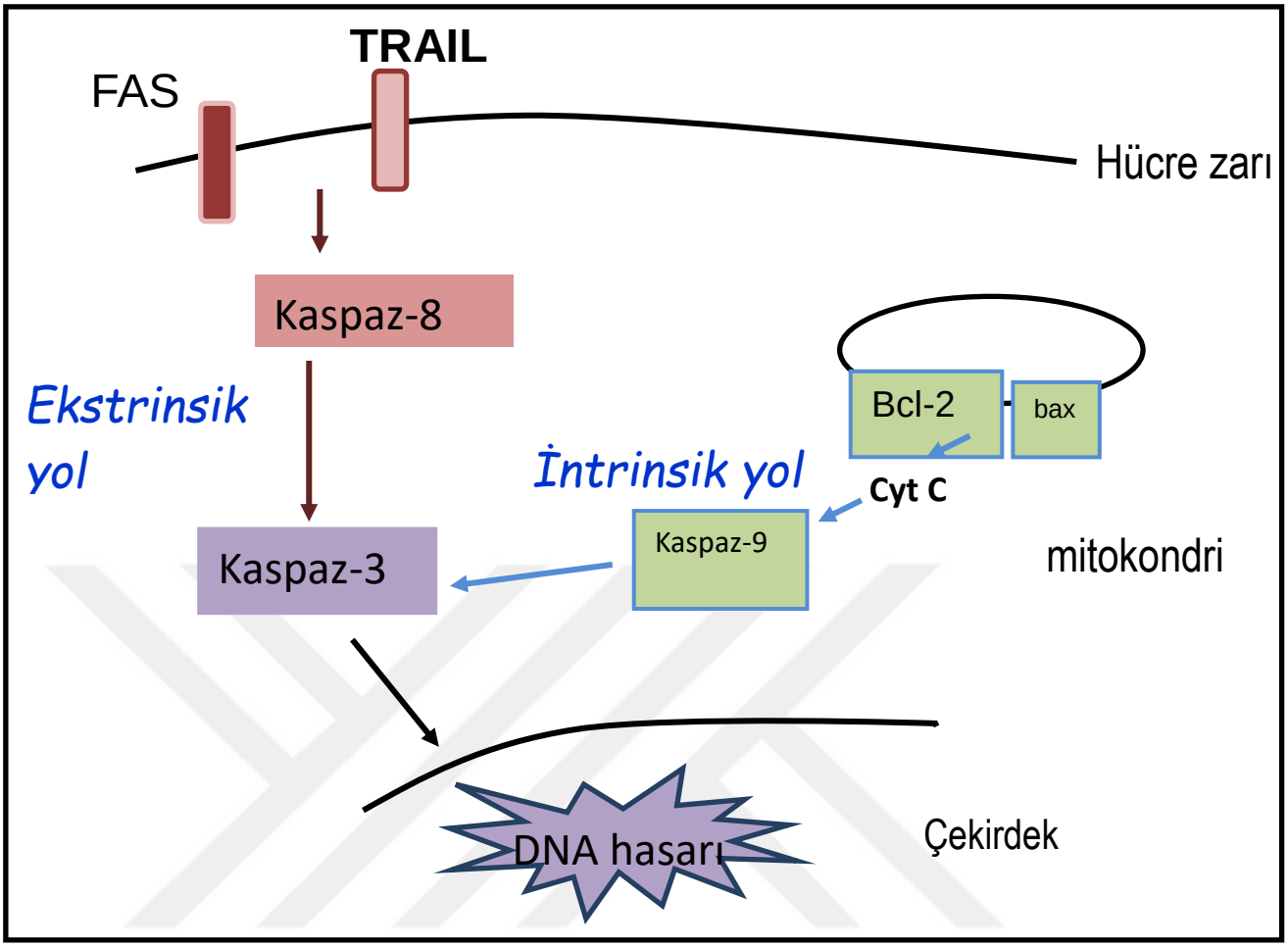
2.3. İskemik inmede apoptoz

İskemik inmede beyin dokusunun oksijen ve glikozdan yoksun kalması sonucu olarak değişik hücre içi mekanizmaların hasara yol açtığını görmekteyiz. Bu mekanizmaların başında glutamat toksisitesi, serbest radikal hasarı, hücreiçi kalsiyum değişimleri, inflamasyon ve apoptoz gelmektedir.

Apoptoz ya da programlanmış hücre ölümü iskemide nekrozla birlikte nöron ölümünden sorumludur **(Benchoua ve ark., 2001)**. Apoptoz aktivasyonunun inme bölgesini çevreleyen gecikmiş hasardan sorumlu olduğu düşünülmektedir **(Zheng ve ark., 2003; Phan ve ark., 2002)**. Her ne kadar apoptoz için iki ayrı yol tanımlansa da iki yolda sonunda ortak yolla devam eder. İntrinsik ya da mitokondriyal yolda sitokrom c, mitokondri membranının

zayıflaması ya da bcl-2 ailesine ait pro-apoptotik proteinlerin porları açması sonucu mitokondriyal membrandan salınır. Mitokondriden salınan sitokrom c, kaspaz ailesinin üyesi olan kaspaz-9'u aktive eder. Daha sonra intrinsik yoldaki diğer moleküllerde aktive olur ve hücre ölümü gerçekleşir **(Chou ve ark., 2008; Sims ve Muyderman, 2010)**. Ekstrinsik yolda hücre yüzeyinde bulunan FAS ve TRAIL gibi ölüm reseptörlerinin ligandları tarafından uyarılması ile apoptotik yol başlatılır **(Labiche ve ark., 2004)**. FasL'nin Fas'a bağlanması, ölüm tetikleyici sinyal kompleksi (DISC) stimülasyonunu indükleyerek kaspaz-8 aktivasyonuna neden olur. Kaspaz-8 aktivasyonu diğer kaspazların katılımıyla intrinsik apoptotik yolağın aktivasyonuna öncülük eder **(Chou ve ark., 2008; Sims ve Muyderman, 2010)**. İskemik bölgelerin penumbrasındaki apoptozun varlığı iskemi hayvan modellerinde gösterilmiştir **(Unal-Cevik ve ark., 2004)**. İskemik inmede apoptozun varlığını ve hücre ölümündeki rolünü ortaya koyan başka bir bulgu ise kaspaz inhibitörlerinin iskemi modellerinde koruyucu etki göstermesidir. Bir kaspaz-3 inhibitörü olan Z-DEVD-FMK, iskemi anında hayvanlara verildiğinde, nöronların, apoptozdan korunduğu gözlenmiştir. Buna karşın Z-DEVD-FMK, iskemiden 24 saat sonra verildiğinde herhangi bir nöroprotektif sonuç gözlenmemiştir **(Yuan, 2009**). Benzer bir nöroprotektif etki orta serebral arter oklüzyonunda kaspaz-1 inhibitörü ile de elde edilmiştir **(Rabuffetti ve ark., 2000)**.

Proje önerimizde biyobelirteç adayı olarak seçilen TRAIL apoptoz yolağının ekstrinsik bölümünde yer alan hücre ölüm ligandlarından birisidir.



Şekil 1: İskemide Apoptoz. İskemide Fas ve TRAIL gibi ölüm reseptörlerinin ekspresyon artışı ve kaspaz aktivasyonu söz konusudur. Ayrıca mitokondri membran geçirgenliğinin artışına yol açan Bcl-2 ailesi protein ekspresyon değişimi ve bunu takiben intrinsik apoptotik yolun aktive olması da iskemide gözlenmektedir.

2.4. TRAIL

TNF related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL), Tumor Necrosis Factor (TNF) sitokin ailesine ait ve inflamasyona ve hücre reseptörü aracılı apoptotik hücre ölümüne aracılık eden bir liganddır **(Collison ve ark., 2009)**. Bu molekülün inflamatuvar uyaranlarla mikroglial ekspresyonunun *in vitro* artışı tarafımızca daha önce gösterilmiştir **(Genc ve ark., 2003)**. Beyinde normalde reseptörleri bulunan, fakat kendisinin basal koşullarda ekspresyonu gösterilemeyen TRAIL, patolojik durumlarda aktive mikroglial hücrelerden salgılanıyor

olabilir. TRAIL multipl skleroz (MS), inme, HIV demansı, omurilik hasarı gibi nöroinflamatuvar hastalıklarda nöron ve oligodendrosit ölümünden sorumlu tutulmaktadır (**Aktas ve ark., 2005; Cui ve ark., 2010; Cantarella ve ark., 2010; Hoffmann ve ark., 2009; Huang ve ark., 2005a; Jurewicz ve ark., 2006; Huang ve ark., 2005b; Matysiak ve ark., 2002).**

MS hastalarında yapılan bir çalışmada TRAIL düzeyi ve interferon beta tedavisine yanıt arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalar arasında ilaca cevap verenler TRAIL'in erken ve devamlı artışıyla vermeyenlerden ayrılmıştır. Bazı MS hastalarında interferon betaya karşı gelişen nötralize edici antikorların varlığında TRAIL'in baştaki upregülasyonunun sonradan ortadan kalktığı gözlenmiştir. Hastaların serum örneklerinde tedavi başlamadan önce artan çözünebilir TRAIL konsantrasyonunun birinci yılda tedaviye verilecek yanıtın tahminini sağlayacağı sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak MS hastalarında TRAIL ekspresyonunun interferona yanıt için biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır **(Wandinger ve ark., 2003)**. Alzheimer hastalarında yaptığımız önceki çalışmamızda serum TRAIL düzeyinin hastalığın ileri evresinde azaldığını göstermiştik (**Genc ve ark., 2009**). Bu çalışmamızda da iskemik inmede prognozu tahminde TRAIL düzeyinin biyobelirteç olabileceği görüşündeyiz.

2.5. İskemide TRAIL

2.5.1. Koroner iskemide TRAIL

Çözünebilir TRAIL'in vasküler hücrelerde pikomolar ve nanomolar konsantrasyonlarda aktif olduğunu göstermiştir **(Zauli ve ark., 2006; Li ve ark., 2003; O'Brien ve ark., 2007; Simoncini ve ark., 2009; Zauli ve ark., 2003; Alladina ve ark., 2005; Secchiero ve ark., 2005; Secchiero ve ark., 2006)**. Bazı *in vitro* çalışmalar TRAIL'in endotelyal hücre hasarını indüklediğini ve endotelyal trombin aktivitesi için hedef oluşturduğunu gösterirken **(Simoncini ve ark., 2009)**, diğer çalışmalar hayvan modellerinde TRAIL'in anti-inflamatuar ve anti-aterosklerotik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (**Zauli ve ark., 2003; Alladina ve ark., 2005; Secchiero ve ark., 2005)**.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda **(Schoppet ve ark., 2006; Secchiero ve ark., 2009; Niessner ve ark., 2009)** TRAIL seviyelerinin daha düşük olduğu ve miyokardiyak hasarı ve C Reaktif Protein (CRP) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur **(Michowitz ve ark., 2005)**. Başka bir çalışma akut miyokardiyak enfakt ve koroner arter hastalığı grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede osteoprotegerin ve daha düşük seviyede çözünebilir TRAIL değerlerine sahip olduğunu göstermiştir **(Shaker ve ark., 2010)**. Mori K ve ark., 2010 yılında yayımlanan çalışmalarında serum TRAIL seviyelerinin koroner arter hastalığının varlığıyla doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir **(Mori ve ark., 2010)**. Başka bir çalışma, TRAIL mRNA ekspresyonunun akut miyokardiyak enfakt hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin oranda yüksek olduğunu ve CD4+ ve CD14+ hücrelerinde TRAIL protein ekspresyonunun kontrollere kıyasla hastalarda daha yüksek olduğu ortaya koymuştur **(Nakajima ve ark., 2003)**. TRAIL düzeyi ile iskemi klinik veya radyolojik bulguları arasında korelasyonlar da saptanmıştır. Örneğin düşük çözünebilir TRAIL düzeyi ile Thin-cap fibroateroma plaklarının varlığı arasında belirgin bir ilişki gözlenmiştir **(Deftereos ve ark., 2012)**. ELISA ile ölçülen TRAIL düzeyi ile ultrasonografi kullanılarak ölçülen karotid ve femoral arteriel kalınlığı arasında bir ilişki olduğu ve bu durumun henüz koroner arter hastalığı belirtisi ortaya çıkmadan ve kalp krizi olmaksızın oluştuğu gözlenmiştir **(Kawano ve ark., 2011)**. Artmış çözünebilir TRAIL konsantrasyonunun daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. **(Niessner ve ark., 2009)**.

Başka çalışmada akut koroner sendrom (AKS) hastalarının kanında TRAIL eksprese eden aktive CD4+ T hücrelerinin arttığı ve bu durumun endotelyal hasara neden olduğu görülmüştür. Erken statin tedavisinin aterosklerotik plaklardaki T hücre aracılı endotelyal hücre hasarını baskılayabileceği ve kardiyovasküler olayı önleyebileceği ileri sürülmüştür **(Sato ve ark., 2010)**. Diğer bir çalışmada Kardiyo-Vasküler hastalığı (KVH) olan yaşlı kişilerde düşük TRAIL düzeyinin 6 yılın üzerinde artan ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük TRAIL konsantrasyonunun KVH'li yaşlı hastaların klinik gelişimleriyle ilgili olabileceği ortaya konmuştur **(Volpato ve ark., 2011)**. Başka bir çalışma koroner arter hastalığı olan kişilerde perkütan koroner girişim sonrası restenoz gelişiminin "regulated on activation normally T-cell expressed and secreted (RANTES)" adlı kemokin molekülü ile

ilgili olduğu, çözünebilir TRAIL'in bu RANTES bağımlı restenoz tablosunu önleyebileceğini ileri sürmüştür **(Satoh ve ark., 2010)**.

2.5.2. İskemik İnme'de TRAIL

Yapılan hayvan çalışmasında mikrovasküler kelepçeler (microvascular clamp) yardımıyla sıçanlarda iskemi oluşturulmuş ve 72 saatlik reperfüzyon sonrası hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Dorsal hipokampus'tan seri kesitler alınmış, bu kesitlerden TUNEL ve immunofluorescence boyama yapılmıştır. Korteks ve striatumdan semi-kantitatif RT-PCR analizi yapılmıştır. Sonuç olarak TRAIL ve TRAIL death receptor-5 (DR5) ekspresyonunun geçici global iskemi sonrası arttığı gözlenmiş, DR5 inhibisyonunun nörodejenerasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. TRAIL'in global serebral iskemi sonrası gecikmiş nöronal hasar patogenezinde zararlı bir rol oynadığını ve TRAIL fonsiyonunun baskılanmasının tedavi yolunda beyinde nöroprotektif strateji olduğunu ortaya koymuştur. **(Cui ve ark., 2010)**.Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada yeni doğan sıçanlar kullanılmış ve karotid kesisi yapılarak hipoksik iskemi modeli gerçekleştirilmiştir. Daha sonra yavrular, 94%'ik nitrojenle dengelenmiş 6%'lik oksijen bölmelerine alınarak Hipoksik iskemi (HI) oluşması için 2,5 saat bırakılmışlardır. Sakrifikasyon öncesi hayvanlardan doğrulma refleksi, göz açma süresi ve T-Maze gibi davranış testleriyle nöro-musküler veriler elde edilmiştir. Sakrifikasyon sonrası alınan beyin dokularından immünohistokimya, Western Blot ve Real-Time PCR yapılmıştır. HI sonrası 24 saatte kortekste TRAIL ekspresyon düzeylerinde artma, death receptor pozitif hücrelerde artış, decoy reseptörlerinde artış ve kaspaz-3'te artış gözlenmiştir. TRAIL'in hipoksik iskemi'yi takip eden 24 saat sonunda artmış olduğunu göstermiştir. **(Huang ve ark., 2011)**.Diğer bir çalışmada farklı olarak, neonatal sıçan nöronları izole edilmiş ve iskemi, invitro olarak oksijen-glukoz deprivasyonu ile yaratılmıştır. Hücre ölümünün takibi için tripan blue ve immunoblot analiz yapılmıştır. İÖK'nin *in vitro* da TRAIL aracılı apoptoza karşı koruyucu rol oynadığı gözlenmiştir. Ayrıca İÖK ile oluşan korumanın ve decoy reseptör ekspresyonunun da NFκB aracılığı ile oluştuğu ortaya konmuştur. Çalışmada iskemik önkoşullama (İÖK) uygulaması sonrası nöronlarda DcR1 ve DcR2'nin arttığı ve bu İÖK'deki reseptör ekspresyonunun NFκB bağımlı olduğu gözlenmiştir. **(Panneerselvam ve ark., 2011)**.

İskemik inme hastalarında TRAIL düzeylerini inceleyen sınırlı çalışma vardır. (**Kang ve ark., 2015; Sarchielli ve ark., 2013**). Tez çalışmamızda; biyobelirteç adayı olan TRAIL'in serum protein ve mRNA ekspresyonu incelenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, deneysel nitelikte bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmamız; Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda 2010 – 2016 yılları arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Araştırma**,** olgu-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Olgu kontrol çalışması için; %95 güven aralığında, %80 power (beta hata %20) ve olgu/kontrol oranı=1 alınarak NCSS-PASS 2000 programı yardımı ile hesaplanan en küçük örnek büyüklüğü, her bir grup için 77 olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan en küçük örnek büyüklüğü göz önünde bulundurarak; 95 olgu ve 95 sağlıklı kontrol alınması planlanmıştır. DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji AD'e inme nedeni ile 24 saatlik süre içinde başvuran 95 olgu alınmıştır. Olgu grubu ile yaş ve cinsiyet açısından grup eşleştirmeye dikkat edilerek 95 sağlıklı gönüllü kontrol olarak alınmıştır. Nörolojik ve ağır sistemik hastalığı olanlar çalışma gruplarından dışlanmıştır.

3.4. Çalışma materyali

Hasta grubundan ilk gün (1. Gün), ilk hafta (7. Gün) ve ilk ayda (28. Gün) kan örneği alınmıştır. Örnekler bir adet serum ayırma tüpü ve bir adet hemogram tüpüne alınmıştır. Hastalar haricinde, hasta sayısına denk sayıda sağlıklı gönüllü kontrollerden bir defa kan örneği alınmıştır. Tüm örnek alım işlemleri, DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. (20.06.2012 – 17.06.2014)

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Bağımlı Değişkenler

Araştırmamızın bağımlı değişkeni serebrovasküler hastalık (SVO) varlığıdır. Bu durum; olgu ve kontrol temelli çalışma ile desteklenmiştir. 60 yaş üzeri, daha önce inme geçirmemiş, inme servisine ilk 24 saat içinde başvuran ve başka nörolojik ve/veya sistemik hastalık tanısı almamış olgular ve olgularla yaş ve cinsiyet bakımından benzerlik gösteren ve başka nörolojik ve/veya sistemik hastalık tanısı almamış kontroller seçilmiştir.

3.5.2. Bağımsız Değişkenler

Araştırmamızın bağımsız, temel biyolojik değişkenleri; Olgu ve kontrollerin kan serumlarındaki çözünebilir TRAIL düzeyleri ve kanlarındaki TRAIL mRNA ekspresyon düzeyleridir.

3.5.3. Kontrol (Yardımcı) Değişkenleri

Araştırmamızdaki kontrol (yardımcı) değişkenler; olgu ve kontrollerin yaşı, vücut kütle indeksi, cinsiyet dağılımları, hipertansiyon ve diyabet varlığı; sigara, alkol, antiagregan/antikoagülan kullanımı ve başka nörolojik ya da sistemik hastalık varlığıdır.

3.6. Veri toplama araçları

3.6.1. Hastaların Seçimi ve Kan Örneklerin Alımı

Hasta grubundan ilk gün (1. Gün), ilk hafta (7. Gün) ve ilk ayda (28. Gün) kan örnekleri alınmıştır. Örnekler bir adet serum ayırma tüpü ve bir adet hemogram tüpüne alınmıştır. Hastalar haricinde, hasta sayısına denk sayıda sağlıklı gönüllü kontroller alınmıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrollerden demografik veriler ve risk faktör verileri alınmıştır. Bu veriler hasta ve sağlıklı kontrollerden bir defa alınmıştır. Bunun dışında inme hastalarının kliniğe geldikleri ilk gün Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) kriterine göre inme sınıflandırılması yapılmıştır. Ayrıca hastalara hem ilk gün hem de takip süreleri süresince (yedinci gün, 28. gün, altıncı ay) NIH İnme Ölçeği (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) ve Modifiye Rankin Ölçeği (mRÖ) değerlendirilmesi yapılmıştır.

3.6.2. Serumda TRAIL Düzeylerinin Belirlenmesi

Alınan kan örnekleri 10 dk 4000 rpm'lik santrifüjlenerek serumlar ayrıştırılmıştır. Serum örnekleri analiz edilene kadar -80^{0}C'de saklanmıştır. Daha sonra TRAIL ELISA kiti (R&D Systems, Amerika) ile serum TRAIL analizi yapılmıştır. Tüm örnekler ve kitten çıkacak olan standartlar, dublike olarak, kit protokolüne göre çalışılmıştır.

3.6.3. TRAIL mRNA Analizi

Periferik kan örneklerinden RNA, 'Nucleospin RNA izolasyon' kiti ile elde edilmiştir. Bu işlemde önce lizis solüsyonuyla hücre ve nukleus membranı parçalanarak DNA ve RNA açığa çıkarılmıştır. Ardından DNA ve RNA'nın silikaya yapışma özelliğinden yararlanmak için örnekler silika membran içeren kolondan geçirilmiştir. Daha sonra silikaya yapışan DNA'nın uzaklaştırılması için deoksiribonukleaz enzimiyle enkübasyon yapılmıştır. Sonrasında etanol solüsyonlarıyla yıkama yapılmış ve RNA, santrifüj ardından distile su içinde toplanmıştır. RNA'nın saflığı ve konsantrasyonu spektrofotometrik ölçüm ile değerlendirilmiştir. Complementary DNA (cDNA) sentezi için 5 μg RNA, 50 pmol random hekzamer, 100 μM dNTP mix, 10 ünite MMLV-Reverse transkriptaz enzimi kullanılmıştır. Örnekler 'termal cycler' 'aletinde 37°C'de 1 saat enkübe edilerek cDNA elde edilmiştir. Ardından kontrol housekeeping bir gen olan GAPDH ve TRAIL mRNA'sına özgül primer ve problar (Roche, Almanya) kullanılarak real-time PCR yapılmıştır. Sonuçlar kopya sayısı olarak ve kontrol genin kopya sayısına oranlanarak verilmiştir.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

	01.2012 – 06.2012	06.2012 – 01.2013	01.2013 – 06.2013	06.2013 – 01.2014	01.2014 – 06.2014	06.2014 – 01.2015	01.2015 – 06.2015	06.2015 – 01.2016	01.2016 – 06.2016	06.2016 – 01.2017
Ön Hesaplama ve Tezi Planlanması	X									
Örneklem Alımı		X	X	X	X					
Serum Örneklerinden ELISA çalışılması						X				
Kan Örneklerinden CDNA sentezi						X				
Sentezlenen Örneklerden PCR çalışılması							X			
Verilerin İstatistiksel Analizi								X		
Makale Yazımı									X	X
Tez Yazımı									X	X

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistik analizi, SPSS için Windows istatistik programının 18.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizde, olgu ve kontrol grubunun tüm değişkenleri için dağılımlar, ortalama ± standart sapmadeğerleri kontrol edilmiştir. İnme ve kontrol grubunun sosyo-demografik özelliklerinde kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için dağılımların normal dağılıma uygunluğu kontrolü yapıldıktan sonra t – testi veya normal dağılıma uymadığı değişkenlerde Mann-Whitney U testleri uygulanmıştır.

Analitik veri analizinde: çalışmanın birinci amacının kontrolü için,(İskemik inme geçiren hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin serum TRAIL protein düzeyinde ve periferik kan mononükleer hücrelerde mRNA düzeyinde fark var mıdır?) t – testi uygulanmıştır. Serum TRAİL ve mRNA düzeylerinin inme için ayırt edici bir özelliği olup olmadığı ROC analizi ile eğri altında kalan alanın değerlendirilmesi ile değerlendirilmiştir.

Araştırmanın ikinci amacını test etmek için; (TRAIL düzeyinin stroke geçirildikten sonraki belirli periyotlarda ölçülerek serumdaki düzeyinde veperiferik kan mononükleer hücrelerde mRNA düzeyinde meydana gelen değişimleri izlemek ve hastanın progresyon süreciyle olan ilişkisini incelemek) yalnızca olgu grubunda zaman ve TRAIL düzeyinin dağılımları arasındaki farklılık(4 farklı zaman dilimi); dağılım ve n sayısı değerlendirilerek normal dağılıma uygunluk sağlanamadığından Friedman Varyans Analizi ile değerlendirilmiştir. Friedman test anlamlı bulunduğunda farkın hangi zaman dilimleri arasındaki karşılaştırmalardan kaynaklandığını bulmak için nonparametrik koşulda Dunn teoremine dayalı çoklu karşılaştırma testleri gerçekleştirilerek, farkın hangi gruplar arası karşılaştırmalardan doğduğu saptanmıştır.

Araştırmanın üçüncü amacını test etmek için: (TRAIL düzeyi ile birlikte inmede rolü olan risk faktörlerinin tamamının inme gelişim riski tahminine katkı sağlamak.) sonuç değişkeni (olgu ve kontrol olma durumu) ilişki varlığı tek değişkenli analizlerle kontrol edilen

diğer tüm değişkenlerin bağımsız değişkenler olarak modele dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir.

Tüm analiz sonuçlarında $p < 0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak alınmıştır.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamız kapsamında karşılaşılan sınırlayıcı faktör ise; hastaların, zamana bağlı değerlendirilmesi konusudur. Bu durumun başında iskemik inme'nin yüksek mortalite oranı gelmektedir. Ayrıca iskemik inme hastalarının büyük bir kısmında meydana gelen kalıcı ve düzelme eğiliminde olmayan hasarlar, hastayı ve yakınlarını kontrollere gelme açısından demotive etmiştir. Benzer bir sıkıntı İzmir dışında yaşayan ve ulaşımı zor olan hasta popülasyonunda da gözlemlenmiştir.

3.10. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız; Dokuz Eylül Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca, 29/06/2012 tarih ve 72-SBKAEK protokol numaralı 2012/14-03 kararı ile onaylanmıştır. Örneklem seçiminde kullanılan, katılımcılar için oluşturulan onam ve veri formları ektedir.

4. BULGULAR

Yapılan analizler sonucunda hasta ve kontrollerin diğer antropometrik ölçümleri benzer bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrollerin yaş, boy, kilo ve vücut kütle indeksi verileri.

	Kontrol	Hasta	P*
Yaş	69,65 ± 8,12	67,35 ± 10,13	0,085
Boy(m)	1,68 ± 0,08	1,69 ± 0,07	0,554
Ağırlık (kg)	77,00 ± 12,99	78,55 ± 12,99	0.414
BMI	27,16 ± 3,58	27,44 ± 3,25	0, 582

*t-testi

Hastalarda, kontrollere göre hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve antiagregan/antikoagülan kullanımı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Gruplar arasında alkol kullanımı, diğer nörolojik veya sistemik hastalık tanısı bakımından fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrollerin demografik verileri

	Kontrol		Hasta		P**
	n=95	%*	n=95	%*	
Cinsiyet					
Kadın	50	50,0	40	40,0	0.155
Erkek	50	50,0	60	60,0	
Hipertansiyon					
Pozitif	42	42,0	70	75,3	**<0.001**
Negatif	58	58,0	23	24,7	
Diyabet					
Pozitif	11	11,0	23	24,7	**0.012**
Negatif	89	89,0	70	75,3	
Sigara					
Kullanan	31	31,0	47	50,5	**0.006**
Kullanmayan	69	69,0	46	49,5	
Alkol					
Kullanan	21	21,0	19	20,4	0.922
Kullanmayan	79	79,0	74	79,6	
Antiagregan/ Antikoagülan					
Kullanan	25	25,0	36	38,7	**0.038**
Kullanmayan	75	75,0	57	61,3	
Başka Nörolojik Tanısı					
Bulunan	1	1,0	4	4,3	0,138***
Bulunmayan	99	99,0	89	95,7	
Başka Sistemik Hastalık					
Bulunan	27	27,0	25	26,9	0.985
Bulunmayan	73	73,0	68	73,1	

*Sütun % **pearson ki-kare ***Ki-kare yates

Hastaların iskemik inme alt tipine bakıldığında çoğunluğun sırasıyla kardiyoembolik ve büyük damar hastalığı olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: İnme hastalarının hastalık tipine göre dağılımı

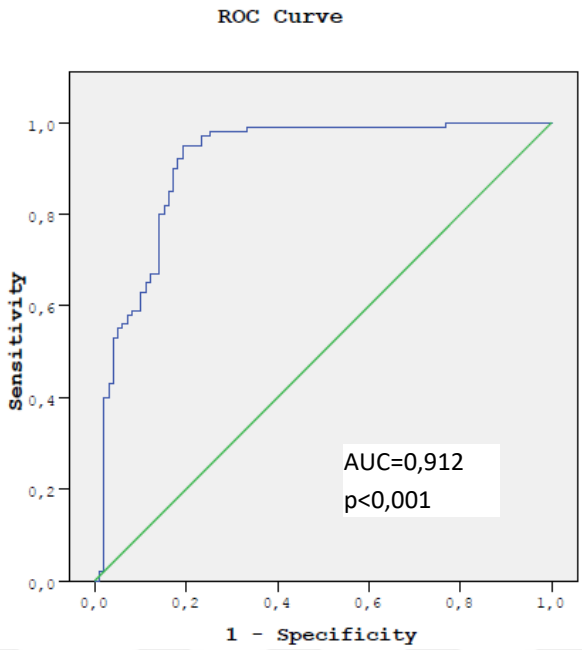
	n	%
Büyük Damar Hastalığı	31	16,3
Küçük Damar Hastalığı	16	8,4
Kardiyoembolik	32	16,8
Kriptojenik	16	8,4

Akut dönemde (ilk 24 saatte) inme hastalarından alınan serum örneklerinde kontrol olgularına göre serum TRAIL protein düzeyinin istatiksel anlamlılıkta düşük olduğu saptandı (Tablo 4). ROC analizinde ise serum TRAIL düzeyinin hasta ve kontrolleri ayırt edici bir test olduğu saptanmıştır (p=0.000). Eğri altında kalan alan 0.912'dir (p<0.001) (Şekil 1).

Tablo 4: Akut dönemde hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum TRAIL düzeyleri

	Kontrol (Ortalama ±SD)	**Hasta** (Ortalama ±SD)	**p ***
Serum TRAIL düzeyleri (pg/ml)	155,07 ± 52,74	84,23 ± 23,53	<0,0001

*t-testi



Şekil 2: Serum TRAIL düzeyinin inme için ROC analizi

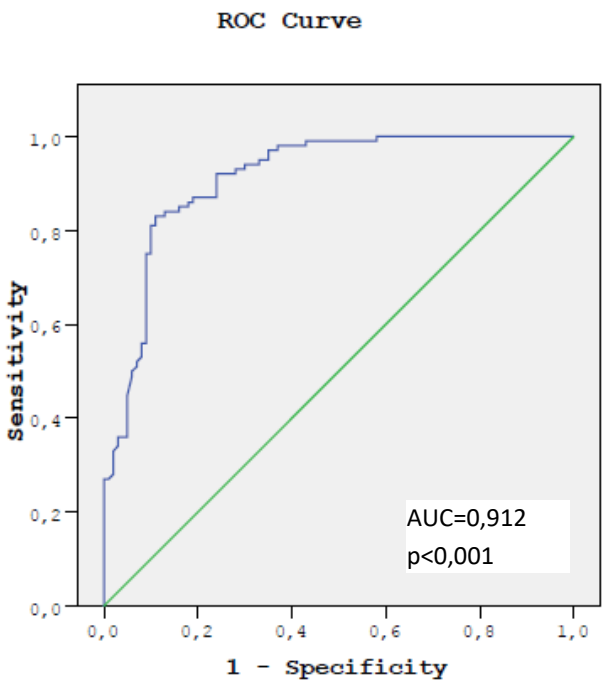
Akut dönemde inme hastalarından alınan lenfosit örneklerinde kontrol olgularına göre TRAIL mRNA düzeyinin istatiksel anlamlılıkta düşük olduğu saptandı (Tablo 5).

ROC analizinde TRAIL mRNA ΔCt değerlerinin hasta ve kontrolleri birbirinde ayırt edici olduğu saptanmıştır (p=0.000). Eğri altında kalan alan 0.912'dir (Şekil 2). Eğri altında kalan alan (AUC) açısından ELISA sonuçları ve TRAIL mRNA analizi arasında fark gözlenmemiştir. Serum TRAIL düzeyleri ve TRAIL mRNA ΔCt değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 5: Akut dönemde hastalarda ve sağlıklı kontrollerde TRAIL mRNA ΔCt düzeyleri

	Kontrol (Ortalama ±SE)	**Hasta** (Ortalama ±SE)	**p ***
ΔCt değerleri	3,58 ± 0,17	0,99 ± 0,13	<0,0001

*****Mann-Whithey U

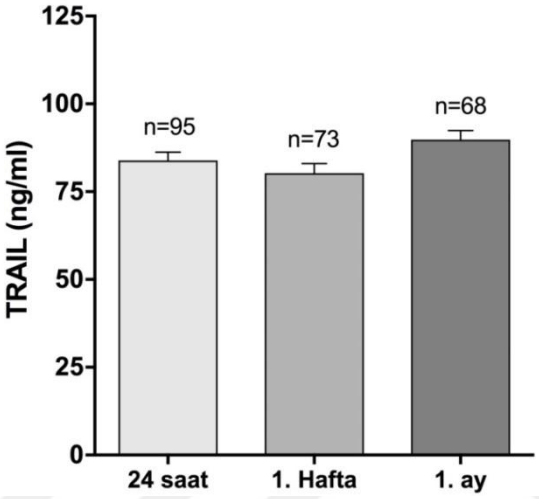


Şekil 3: TRAIL mRNA ekspresyonunun inme için ROC analizi

Tablo 6: Serum TRAIL düzeyleri ve TRAIL mRNA ΔCt düzeylerinin ROC analizi karşılaştırılması.

	Serum TRAIL düzeyi	**TRAIL mRNA ΔCt düzeyleri**
Cut-off	107,32	2,035
AUC	0,909	0,914
%95 CI	0,864 – 0,953	0,874 – 0,955
p for AUC	<0,001	<0,001
Sensitivity (%)	87,4	85,3
Specifity (%)	83,2	84,2

Hastalardan akut dönem (24 saat), 1.hafta 1. ayda tekrarlı olarak örneklerden çalışılan serum TRAIL protein düzeyleri karşılaştırılmıştır. Grup ortalaması Friedman test ile karşılaştırıldığında 1. aydan itibaren artış olduğu saptanmıştır. Hastalardaki 1.gün, 7 gün, ve 1.aydaki TRAIL protein düzeyi ortalamaları Tablo 6'de ve Şekil 4'de sunulmuştur.



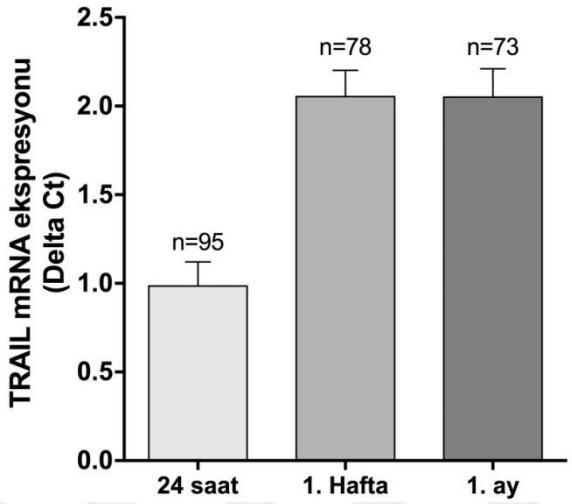
Şekil 4: İnme hastalarında TRAIL serum proteininin zamansal değişimi

Tablo 7: İnme hastalarında zamana bağlı TRAIL protein düzeyleri değişimi

	Ortanca	**(min-max)**	**P***	**Post hoc testler**	**P****
1.gün	82,81	(27,55 : 188,38)	< 0.001	**1.gün-1.hafta**	0,080
1. hafta	75,12	(30,27 : 145,22)		**1.gün-1.ay**	**0,002**
1. ay	88,41	(42,65 : 147,46)		**1.hafta-1.ay**	**< 0.001**

***friedman test** ****Dunn çoklu karşılaştırma testleri**

TRAIL mRNA ekspresyonunun hastalarda zamansal değişim analizinde yalnızca ilk 24 saat ile diğer zaman noktaları arasındaki değişim anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$, Friedman test). Hastalardaki 1.gün, 7 gün, ve 1.aydaki TRAIL mRNA ΔCt ortalamaları Tablo 7'de ve Şekil 5'de sunulmuştur.



Şekil 5: İnme hastalarında ΔΔCt değerlerinin zamansal değişimi

Tablo 8: İnme hastalarında zamana bağlı TRAIL mRNA ΔCt değerlerinin değişimi

	Ortanca	**(min-max)**	**P***	**Posthoc testler**	**P****
1.gün	1,140	(-1,44 ; 3,68)	**0.025**	1.gün-1.hafta	< 0,001
1. hafta	2,48	(0,85 ; 3,52)		1.gün-1.ay	< 0,001
1. ay	2,49	(1,7 ; 3,59)		1.hafta-1.ay	0,444

***friedman test** ****Dunn çoklu karşılaştırma testleri**

Serum TRAIL düzeyinin, inme alt türlerindeki dağılımı incelenmiş, ancak alt gruplar arasında bir istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır (p=0.281) (Tablo 8).

Tablo 9: İnme hastalığının alt tiplerinde, TRAIL düzeyinin karşılaştırılması.

	Median	(min-max)	$P_{friedman}$
Büyük Damar Hastalığı	78.26	(27.55 : 110.15)	0,281
Kardiyoembolik	85.08	(48.39: 188.38)	
Kriptojenik	72.92	(-57.32: 107.24)	
Küçük Damar Hastalığı	85.68	(45.22 : 115.57)	

TRAIL protein düzeyi ile NIHSS skor değişimi arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0.861). Benzer biçimde ilk 24. saatteki TRAIL mRNA düzeyi ile NIHSS skor değişimi arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0.427).

Hastaların risk faktörleri/koruyucu faktörleri (Hipetansiyon, diabet, sigara içimi, alkol kullanımı, antiagregan kullanımı, başka bir nörolojik hastalık varlığı) ile serum TRAIL düzeyi ve mRNA ölçümleri ile karşılaştırılmış ancak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada iskemik inmede serum TRAIL protein düzeyi ve periferik kan mononükleer hücrelerinde TRAIL mRNA ekspresyon düzeyinin akut dönemde azaldığı, kronik dönemde artış eğilimi gösterdiği saptanmıştır. **(Collison ve ark., 2009)**.

İnme, ölüm oranı ve kalıcı hasar bakımından tüm patolojiler içinde başı çekmektedir **(Go ve ark., 2013)**. İnmenin iki ana alt tipinden biri olan ve kriptojenik, laküne, tromboembolik gibi küçük alt tipleri bulunan iskemik inme, tüm inmelerin %87'ini oluştururken, diğer tipi olan ve beynin bir bölümünün kanlanmasındaki azalma ya da tamamen kesilmesiyle oluşan hemorajik inmelerin oranı %13'tür **(Llyod-Jones ve ark., 2010)**. İskemik inme, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi pek çok risk faktöre bağlıdır. Yine de bazı hastalarda herhangi bir risk faktörü gözlenmeksizin tablo gelişebilir **(Llombart ve ark., 2013)**. Günümüzde akut tablolarda bilinen en etkili tedavi, trombolitik tedavidir. Tablo oluşumunu takiben dört buçuk saat içinde uygulanan rekombinant doku plazminojen aktivatörü (TPA) tedavisinden göreceli olarak oldukça az hasta gerçekten yarar görmektedir **(Miao ve Liao , 2014)**. BT'nin ilk altı saat içinde inmeyi tespit edememesi ve infarkt lezyonlarının 12 – 24 saatten önce görülememesi önemli bir sorundur **(Latchaw ve ark., 2009)**. Daha önce de bahsedildiği gibi hastalara rekombinant TPA uygulamasının ilk dört buçuk saat içinde yapılmasının zorunluluğu göz önünde bulundurulursa, daha hızlı çalışan bir tanı yönteminin bulunmasının gerekliliğinin önemi ortaya çıkmaktadır **(Jaffer ve ark., 2011)**.

Uygun biyobelirteç, hem hızlı tanı hem de hastalığın seyrinin belirlenmesi anlamında oldukça önemlidir. Aynı zamanda kan ve benzeri maddelerden yapılabilecek tetkikler, hasta açısından bir tehlike yaratmaması da bu tip biyobelirteçlerin önemini vurgulamaktadır. İyi bir diyagnostik biyomarkır; özgül, hassas ve spesifik olmalıdır. Aynı zamanda inmenin alt tiplerini belirleyebilmeli ve migren, fonksiyonel hemiparezi gibi tabloyu taklit eden klinik tabloları da ayırt edebilmelidir **(Miao ve Liao, 2014)**.

Çalışmamızda hastalarda ilk 24 saatte ölçülen serum TRAIL düzeyinin, sağlıklı kontrollere oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yapılan ROC analizi bunu doğrulamış ve serum TRAIL düzeyinin inme hastalığı için oldukça uygun ayırıcı biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada sessiz beyin infarktlı hastaların serum TRAIL düzeyinin kontrollere kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur (**Sarchielli ve ark, 2013**). Bizim çalışmamızda akut fazdaki ölçümlerde TRAIL düzeyi kontrollere kıyasla düşük bulunmuş, zaman ilerledikçe yapılan ölçümlerde serum TRAIL düzeyinin ilk haftada azaldığı, daha sonra zamanla (ilk birinci ayda) arttığı gözlenmiştir.

İskemik inmede periferik kan lenfositlerinde mRNA değişimini inceleyen bir ön çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız literatürde bir ilktir. Bunun yanında akut kardiak iskemide TRAIL mRNAve protein ekspresyonunun kontrollere kıyasla hastalarda dokularda azaldığı, periferik mononükleer hücrelerde ise arttığı gösterilmiştir **(Nakajima ve ark., 2003)**. Bizim çalışmamızda periferik mononükleer hücrelerde TRAIL mRNA artışı gözlenmemiş, aksine iskemi akut döneminde azalma saptanmıştır.

Serum TRAIL protein düzeyi kardiak iskemide bazı klinik bulgularla korelasyon göstermiştir. Örneğin düşük çözünebilir TRAIL düzeyi ile Thin-cap fibroateroma plaklarının varlığı arasındaki ilişki gibi TRAIL düzeyi ile iskemi klinik veya radyolojik bulguları arasında korelasyonlar da saptanmıştır **(Deftereos ve ark., 2012)**. ELISA ile ölçülen TRAIL düzeyi ile ultrasonografi kullanılarak ölçülen karotid ve femoral arteriel kalınlığı arasında bir ilişki olduğu ve bu durumun henüz koroner arter hastalığı belirtisi ortaya çıkmadan ve kalp krizi olmaksızın oluştuğu gözlenmiştir **(Kawano ve ark., 2011)**. Başka bir çalışmada Kardiyo-Vasküler hastalığı (KVH) olan yaşlı kişilerde düşük TRAIL düzeyinin 6 yılın üzerinde artan ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük TRAIL konsantrasyonunun KVH'li yaşlı hastaların klinik gelişimleriyle ilgili olabileceği ortaya konmuştur **(Volpato ve ark., 2011)**. Çalışmamızda inme gelişimine yol açabilecek risk faktörleri ile TRAIL düzeyi arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirilmiş, ancak bir ilişki saptanamamıştır. Ayrıca iskemik inme tiplerini birbirinden ayırmada hem serum TRAIL düzeyi hem periferik mononükleer hücrelerde TRAIL mRNA düzeyi başarı gösterememiştir.

MSS'de iskemik inmede TRAIL ile ilgili çok fazla klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yapılan in vivo çalışmalar, TRAIL'in iskemik inme için bir biyobelirteç olabileceği fikrini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda TRAIL'in baskılanmasının beyinde nöroprotektif stratejinin ortaya çıkmasını sağladığı gözlenmiştir **(Cui ve ark., 2010)**. İnme sonrası 24 saatte kortekste TRAIL ekspresyon düzeyinde artış gözlenmiştir **(Huang ve ark., 2011)**. In vitro çalışmalarda oksijen-glukoz deprivasyonuna tabi tutulan sıçan nöronlarında İÖK'nın TRAIL aracılı apoptoza karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir **(Panneerselvam ve ark., 2011)**.

İskemik inmede serum TRAIL düzeyini inceleyen bir çalışmada serum TRAIL düzeyinin iskemik inmede kötüleşen tablo ile ters orantılı olduğu gözlenmiştir **(Kang ve ark., 2015)**. Bunun yanında serum TRAIL düzeyi ve TRAIL reseptörleri olan osteoprotegerin (OPG) ve ölüm reseptörü 5 (DR5) düzeyleri ile Büyük Damar Hastalığı'nın arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada hastalarda serum TRAIL düzeylerinin, kontrollere kıyasla daha düşük olduğu ve ağır serebral ateroskleroz riskinin; TRAIL, OPG ve DR5 arttıkça, azaldığı gösterilmiştir **(Pan ve ark., 2015)**.

Çalışmamızda da klinik gidişle TRAIL ilişkisi incelenmiştir. Bunun için hastalık tablosunu ortaya koyan önemli bir bakı skoru olan NIHSS skorlamasından yararlanılmıştır. Skorun yüksekliği tablonun ağırlığını ortaya koymaktadır. Bu sebeple hastaların tanı ve taburcu anlarındaki NIHSS skorları karşılaştırılmış ve bunların serum TRAIL düzeyi ve periferik mononükleer hücrelerde TRAIL mRNA ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. NIHSS skorlamasının değişimi bakımından ayrı ayrı gruplar arasında ve tüm grup arasında bir korelasyon görülmemiştir. Kang ve ark tarafından yapılan çalışmada inmenin klinik parametreleri ve hastalığın şiddeti ile serum TRAIL protein düzeyleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (**Kang ve ark., 2015**).

TPA alan hasta grubumuzda TPA tedavisine yanıt veren hastaları ayırt edebilecek biyobelirteç olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bunun içinde NIHSS skorlar değişimi ile serum TRAIL düzeyi ve periferik mononükleer hücrelerde TRAIL mRNA ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. Ancak TPA alan grup, örneklemin tamamına kıyasla oldukça küçük kalmış ve iki grup arasında bir korelasyon saptanamamıştır.

Çalışmamızın önemli bir yanı iskemik inmede periferik mononükleer hücrelerde TRAIL mRNA ekspresyon düzeylerinin ilk kez değerlendirilmesi olmasıdır. Bir diğer önemi ise serum TRAIL düzeyi ve periferik mononükleer hücrelerde TRAIL mRNA ekspresyon düzeylerinin iskemik inmede zamansal değişimini inceleyen ilk çalışma olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızda serum TRAIL protein ve periferik kan mononükleer hücrelerinde TRAIL mRNA düzeyinin inme için biyobelirteç olabileceğini göstermiştir.

Sonuçlandırdığımız çalışmanın devamında:

- Zamana bağlı değerlendirmenin daha uzun süreli kapsayacak şekilde yapılması,
- Sağlıklı kontrollerin de zamana bağlı olarak izlenmesi ve onlardan örnek alınması,
- Kan verilerine radyolojik ve nöroelektrofizyolojik bulguların eklenmesi önerilerimizdir.

7. KAYNAKLAR

Aho K, Harmsen S, Hataon S, Marquardsen J ve ark. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 1980;58, 113-30.

Aktas O, Smorodchenko A, Brocke S, Infante-Duarte C ve ark. Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. Neuron 2005;46:421-32

Alladina SJ, Song JH, Davidge ST, Hao C ve ark.TRAIL-induced apo- ptosis in human vascular endothelium is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt through the short form of cellular FLIP and Bcl-2. J Vasc Res 2005;42:337–47.

Benchoua A, Guégan, C, Couriaud C, Hosseini H ve ark. Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction. J Neurosci 2001;15;21(18):7127-34.

Bornstein NM, Brainin M, Guekht A, Skoog I ve ark. Diabetes and the brain: issues and unmet needs. Neurol Sci. 2014;Jul;35(7):995-1001.

Cantarella G, Di Benedetto G, Scollo M, Paterniti I ve ark. Neutralization of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand reduces spinal cord injury damage in mice. Neuropsychopharmacology 2010;35:1302-14.

Castellanos M, Sobrino T, Pedraza S, Moldes O ve ark. High plasma glutamate concentrations are associated with infarct growth in acute ischemic stroke. Neurology 2008;71:1862–1868

Chou BB, Toledo-Pereyra LH. Caspase-independent programmed cell death following ischemic stroke. J Invest Surg 2008;21(3):141-7.

Collison A, Foster PS, Mattes J. Emerging role of tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a key regulator of inflammatory responses. Clin Exp Pharmacol Physiol 2009;36:1049-53.

Cui M, Wang L, Liang X, Ma X ve ark. Blocking TRAIL-DR5 signaling with soluble DR5 reduces delayed neuronal damage after transient global cerebral ischemia. Neurobiol Dis 2010;39(2):138-47

Dalyan M, Çakçı A. İnme rehabilitasyonu In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N, editörler. Tıbbi Rehabilitasyon. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri 2004;p: 589-618.

Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Kaoukis A ve ark. Association of soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand levels with coronery plaque burden and composition. Heart 2012;98(3):214-8.

Favate AS, Younger DS. Epidemiology of Ischemic Stroke. Neurol Clin 2016;Nov;34(4):967-980.

Foerch C, Montaner J, Furie KL, Ning MM ve ark. Invited article: Searching for oracles? Blood biomarkers in acute stroke. Neurology 2009;73:393–399.

Genc S, Kizildag S, Genc K, Ates H ve ark. Interferon gamma and lipopolysaccharide upregulate TNF-related apoptosis-inducing ligand expression in murine microglia. Immunol Lett 2003;85:271-4.

Genc S, Egrilmez MY, Yaka E, Cavdar Z ve ark. TNF-related apoptosis-inducing ligand level in Alzheimer's disease. Neurol Sci 2009;30(3):263-7.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ ve ark. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013;127(1): 143-52.

Gündüz B. İnme ve prognozu etkileyen faktörler. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52: 30-3.

Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke what is their potential?. Stroke 2006;37: 2181-8.

Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R ve ark. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. Brain 2004;127:212–219

Hoffmann O, Zipp F, Weber JR. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in central nervous system inflammation. J Mol Med 2009;87:753-63.

Huang Y, Erdmann N, Peng H, Zhao Y ve ark. The role of TNF related apoptosis-inducing ligand in neurodegenerative diseases. Cell Mol Immunol 2005;2:113-22.

Huang Y, Erdmann N, Zhao J, Zheng J. The signaling and apoptotic effects of TNF-related apoptosis-inducing ligand in HIV-1 associated dementia. Neurotox Res 2005;8:135-48.

Huang Z, Song L, Wang C, Liu JQ ve ark. Hypoxia-ischemia upregulates TRAIL and TRAIL receptors in the immature rat brain. Dev Neurosci 2011;33(6):519-30

Isabel C, Calvet D, Mas JL. Stroke prevention. Presse Med. 2016;Nov 2. pii: S0755-4982(16)30315-3.

Jaffer H, Morris VB, Stewart D, Labhasetwar V. Advances in stroke therapy. Drug Deliv Transl Res 2011;1(6):409–419.

Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Levine RL ve ark. Potential biomarkers for the diagnosis of stroke. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7:389–393

Jickling GC, Xu H, Stamova B, Ander BP ve ark. Signatures of cardioembolic and large-vessel ischemic stroke. Ann Neurol 2010;68:681–692

Jickling GC, Sharp FR 2011. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke. Neurotherapeutics 2011;8(3):349-60

Jurewicz A, Matysiak M, Andrzejak S, Selmaj K. TRAIL-induced death of human adult oligodendrocytes is mediated by JNK pathway. Glia 2006;53:158-66.

Kang YH, Park MG, Noh KH, Park HR ve ark. Low serum TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) levels are associated with acute ischemic stroke severity. Atherosclerosis 2015;240(1):228-33.

Kawano N, Mori K, Emoto M, Lee E ve ark. Association of serum TRAIL levels with atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract 2011;91(3): 316-20

Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H ve ark. The Ege Stroke Registry. A hospital based study in the Aegian Region, İzmir, Turkey. Analysis of 2000 patients. Cerebrovascular Dis 1998; 8: 278- 88.

Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. NeuroRx 2004;1(1):46-70.

Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ ve ark. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. Stroke 2009;40(11):3646–3678.

Li JH, Kirkiles-Smith NC, McNiff JM, Pober JS. TRAIL induces apoptosis and inflammatory gene expression in human endothelial cells. J Immunol 2003;171:1526–33.

Llombart V, García-Berrocoso T, Bustamante A, Fernández-Cadenas I ve ark. "Cardioembolic Stroke Diagnosis Using Blood Biomarkers. Current Cardiology Reviews 2013;9: 340-352

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M ve ark. Heart disease and stroke statistics–2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2010;121:e46–e215.

Matysiak M, Jurewicz A, Jaskolski D, Selmaj K. TRAIL induces death of human oligodendrocytes isolated from adult brain. Brain 2002;125:2469-80.

Miao Y, Liao JK. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke. Expert Rev Neurother 2014;14(2): 173–185

Michowitz Y, Goldstein E, Roth A, Afek A ve ark. The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2005;45(7): 1018-24

Milionis H, Barkas F, Ntaios G, Papavasileiou V ve ark. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors to treat hypercholesterolemia: Effect on stroke risk. Eur J Intern Med. 2016;Oct;34:54-57.

Montaner, J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribo M ve ark. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. Stroke 2008;39:2280–2287

Mori K, Ikari Y, Jono S, Shioi A ve ark. Association of serum TRAIL level with coronary arttery disease. Thromb Res 2010;125(4): 322-5

Nakajima H, Yanase N, Oshima K, Sasame A ve ark. Enhanced expression of apoptosis inducing ligand TRAIL in mononuclear cells after myocardial infarction. Jpn Heart J 2003;44(6): 833-44

Naik P, Cucullo L. Pathobiology of tobacco smoking and neurovascular disorders: untied strings and alternative products. Fluids Barriers CNS. 2015;Oct 31;12:25.

Niessner A, Hohensinner PJ, Rychli K, Neuhold S ve ark. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failture patients. Eur Heart J 2009;30(7): 789-96

O'Brien LA, Richardson MA, Mehrbod SF, Berg DT ve ark. Activated protein C decreases tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand by an EPCR- indepen- dent mechanism involving Egr-1/Erk-1/2 activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:2634–41.

Pan X, Pang M, Ma A, Wang K ve ark. Association of TRAIL and Its Receptors with Large-Artery Atherosclerotic Stroke. PLoS One 2015;Sep 3;10(9): e0136414. doi: 10.1371/journal.pone.0136414.

Panneerselvami M, Patel PM, Roth DM, Kidd MW ve ark. Role of decoy molecules in neuronal ischemic preconditioning. Life Sci 2011;88(15-16):670-4

Phan TG, Wright PM, Markus R, Howells DW ve ark. Salvaging the ischaemic penumbra: more than just reperfusion?. Clin Exp Pharmacol Physiol 2002;29(1-2):1-10.

Rabuffetti M, Sciorati C, Tarozzo G, Clementi E ve ark. Inhibition of caspase-1-like activity by Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-chloromethyl ketone induces long-lasting neuroprotection in cerebral ischemia through apoptosis reduction and decrease of proinflammatory cytokines. J Neurosci 2000;15;20(12):4398-404.

Sanossian N, Ovbiagele B. Multimodality stroke prevention. Neurologist 2006;12: 14-31.

Sarchielli P, Nardi K, Chiasserini D, Eusebi P ve ark. Immunological profile of silent brain infarction and lacunar stroke. PLoS One 2013;Jul 9;8(7):e68428. doi: 10.1371/journal.pone.0068428.

Sato K, Nuki T, Gomita K, Weyand CM ve ark. Statins reduce endothelial cell apoptosis via inhibition of TRAIL expression on activated CD4 T cells in acute coronary syndrome. Atherosclerosis 2010;213(1): 33-9

Satoh D, Inami N, Shimazu T, Kajura T ve ark. Soluble TRAIL prevents RANTES-dependent restenosis after paercutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease. J Thromb Thrombolysis 2010;29(4): 471-6

Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Hofbauer LC. 2006. Osteoprotegerin (OPG) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) levels in atherosclerosis. Atherosclerosis 2006;184:446–7.

Secchiero P, Corallini F, di Iasio MG, Gonelli A ve ark. TRAIL counteracts the proadhesive activity of inflammatory cytokines in endothelial cells bydown-modulating CCL8 and CXCL10 chemokine expression and release. Blood 2005;105:3413–9.

Secchiero P, Candido R, Corallini F, Zacchigna S ve ark. Systemic tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery shows antiatherosclerotic activity in apolipoprotein E-null diabetic mice. Circulation 2006;114:1522–30.

Secchiero P, Corallini F, Ceconi C, Parrinello G ve ark. Potential prognostic significance of decreased serum levels of TRAIL after acute myocardial infarction. PLos One, 2009;4(2): e4442

Serebruany V, Sani Y, Eisert C, Schevchuck A ve ark. "Effects of aggrenox and aspirin on plasma endothelial nitric oxide synthase and oxidised low-density lipoproteins in patients after ischaemic stroke. The aggrenox versus aspirin therapy evaluation (agate) biomarker substudy. Thromb Haemost 2011;105:81–87

Serena J, Blanco M, Castellanos M, Silva Y ve ark. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. Stroke 2005;36:1921–1926.

Shaker OG, El-Shehaby A, Nabih M. Possible role of osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand as markers of plaque instability in coronary artery disease. Angiology 2010;61(8): 756-62

Siket MS. Treatment of Acute Ischemic Stroke. Emerg Med Clin North Am., 2016;Nov;34(4):861-882.

Spychala MS, Honarpisheh P, McCullough LD. Sex differences in neuroinflammation and neuroprotection in ischemic stroke. J Neurosci Res.2016;Jan 2;95(1-2):462-471

Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: What makes studies comparable? Stroke 1996;27: 550-8.

Simoncini S, Njock MS, Robert S, Camoin-Jau L ve ark. TRAIL/Apo2L mediates the release of procoagulant endothelial microparticles induced by thrombin in vitro: a potential mechanism linking inflammation and coagulation. Circ Res 2009;104: 943–51.

Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. Biochim Biophys Acta 2010;1802(1):80-91.

Suwanwela NC, Chutinet A, Phanthumchinda K. Inflammatory markers and conventional atherosclerotic risk factors in acute ischemic stroke: Comparative study between vascular disease subtypes. J Med Assoc Thai 2016; 89:2021–2027

Unal-Cevik I, Kilinç M, Can A, Gürsoy-Ozdemir Y, ve ark. Apoptotic and necrotic death mechanisms are concomitantly activated in the same cell after cerebral ischemia. Stroke, 2004;35(9):2189-94.

Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A ve ark. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (decimal trial). Stroke 2007;38:2506–2517

Volpato S, Ferrucci L, Secchiero P, Corallini F ve ark. Association of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with total and cardiovascular mortality in older adults. Atherosclerosis 2011;215(2): 452-8

Yuan J. Neuroprotective strategies targeting apoptotic and necrotic cell death for stroke. Apoptosis 2009;14(4):469-77.

Wandinger KP, Lünemann JD, Wengert, O, Bellmann-Strobl J ve ark. TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis. Lancet 2003;361(9374):2036-43

Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: A systematic review. Stroke 2009;40:e380–389

Zauli G, Pandolfi A, Gonelli A, Di Pietro R ve ark. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) sequentially upregulates nitric oxide and prostanoid production in primary human endothelial cells. Circ Res 2003;92:732– 40.

Zauli, G, Secchiero P. The role of the TRAIL/TRAIL receptors system in hematopoiesis and endothelial cell biology. Cytokine Growth Factor Rev 2006;17:245–57.

Zheng Z, Zhao H, Steinberg GK, Yenari MA. Cellular and molecular events underlying ischemia-induced neuronal apoptosis. Drug News Perspect 2003;16(8):497-503.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Raporu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk. 18)

29.06.2012

Prof.Dr.Şermin GENÇ

Kurulumuz tarafından 29.06.2012 tarih ve 72-SBKAEK protokol numaralı 2012/14-03 kararı ile onayı alınan **"İskemik İnme'de TNF Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL)'ın Rolü"** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ
Başkan

Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İncirаltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ					
	DOSYA NO	72-SBKAEK			
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İskemik İnme'de TNF Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL)'ın Rolü			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şermin GENÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ens.Sinir BilimleriA.D			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz	İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL ARAŞTIRMA		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	TÜRKÇ ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Mevcut
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/14-03	Tarih: 29.06.2012
	Prof.Dr.Şermin GENÇ'in sorumlusu olduğu **"İskemik İnme'de TNF Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL)'ın Rolü"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ

Unvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	Uzmanlık Alanı	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	Katılmadı
Dr.Ecz.İskender İNCE	Biyofarmasötik ve Farmakokinetik	Ege Üniversitesi İlaç ve Farmakokinetik Arş-Uyg.Merk.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Hale AKPINAR	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	Katılmadı
Prof.Dr.Caner ÇAVDAR	İç Hastalıkları (Nefroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	Katılmadı
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevantif Onkoloji A.D.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Dayimi KAYA	Kardiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Erol TAVMERGEN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Yeşim TUNÇOK	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	Katılmadı
Prof.Dr.Şule KALKAN	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Tayfun OZANKAYA	Hukuk	Serbest	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
İhsan ÇELİKDEMİR	75.Yıl Özel İlköğretim Okulu Md. Yard.	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	

* :Toplantıda Bulunma

8.2. Onam ve Veri Formları Örneği

8.2.1. Aydınlatılmış Onam Formu Örneği

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU (Hasta için)

İnme önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Gelişmiş toplumlarda üçüncü ölüm nedeni ve birinci sakatlık sebebidir. İnme yalnız hastayı değil tüm hasta ailesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Çeşitli nedenlerle beyne giden bazı damarlar tıkanır. Bu bölgelerin kontrol ettiği organlar çalışamaz duruma gelir. Acil müdahale edilmezse hastaların kaybı söz konusudur.

Bu çalışmada, iskemik inme hastalarında hastalığın tanısında ve tedavinin izlenmesinde kullanılabilecek bir apoptoz ilişkili protein olan tümör nekroz faktör ailesinden bir ligand (TRAIL) düzeyini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalına akut iskemik inme ön tanısıyla yatırılan 100 hasta alınacaktır. Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, sistemik ve nörolojik bir hastalığı olmayan aynı sayıdaki kişiler ise kontrol grubunu oluşturacaktır. ***Gönüllülerden örnek alma işleminin gönüllüye herhangi bir olumsuz risk veya rahatsızlığı olmayacaktır.*** Tüm hastalardan akut iskemik inme tablosu oluştuktan sonra hastaların birinci gün, yedinci gün, 28. gün ve altıncı ayda olmak üzere toplam dört defa koldan 10 ml kan örneği alınacaktır. Bu işlemleri Nöroloji Anabilim Dalından Doç.Dr. Erdem Yaka ve Dr. Onur Yiğitaslan gerçekleştirecektir. ***Kan örnekleri ve örneklerden elde edilen serumlar; çalışma bitiminde imha edilecektir.***

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Araştırmanın gönüllüye herhangi bir yararı olmayacaktır. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmamanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın;
Adı Soyadı:
Telefon Numarası :
Adresi :
Tarih:
İmza:

Hasta Yakınının;
Adı Soyadı:
Telefon Numarası :
Adresi :
Tarih:
İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin
Adı Soyadı:
Tarih:
İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının
Adı Soyadı. Şermin Genç
Tel. 02324122601
02322390077
Tarih.
İmza:

8.2.2. Veri Kayıt Formu Örneği

Stroke Hastasına ait Veri Formu

Gönüllünün Adı	
Gönüllünün alındığı tarih	
Cinsiyet	
Doğum Tarihi	
Yaş	
Eğitim düzeyi	
Boy	
Ağırlık	
BMI	
Hipertansiyon	
Diyabet	
Sigara Kullanımı	
Alkol Kullanımı	
Anti-agregan/ Anti-koagülan kullanımı	
Nörolojik Hastalık varlığı	
Sistemik Hastalık varlığı	
Sistolik Kan Basıncı	
Diastolik Kan Basıncı	
Hiperlipidemi	
Total Kollesterol	
HDL	
LDL	
Trigliserit	

AKŞ	
CRP	
Modifiye Rankin Skoru	
NIH Stroke Score	
<u>TOAST:</u> Klinik Bulgu Lezyon Lokalizasyonu Lezyonun Büyüklüğü İnternal Karotis Arter Stenozu (Var/Yok) Kardiyak Emboli Kaynağı (Var/Yok)	
İskemik Kalp Hastalığı	
İnme Öyküsü	
TRIL Düzeyi	

8.3. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ
UFUK VURGUN

TC Kimlik No / Pasaport No:	22367191832
Doğum Yılı:	1985
Yazışma Adresi :	141 Sokak No 75 Daire 4, Köprü, İzmir 35280 İzmir/Türkiye
Telefon :	
e-posta :	unhvurgun@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ	SİNİRBİLİM	Yüksek Lisans	2011
Türkiye	Ege Üniversitesi	FEN FAKÜLTESİ	Biyoloji	Lisans	2008

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Psikiyatri , Fizyoloji , Moleküler Biyoloji Ve Genetik

PROJE DENEYİMİ

Proje Adı	Kurum	Bütçe	Tarih	Görev	Proje Türü
İskemik İnmede TNF Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL)'in Rolü		182000	01.06.2013-01.06.2015	Bursiyer	Ulusal
Alzheimer Hastalığı'nda Visfatin'in Rolü		25000	01.02.2010-01.02.2011	Bursiyer	Ulusal

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		**Tamamlanan**	**Devam Eden**
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
En İyi Araştırma Ödülü	Türk Geriatri Derneği Dergisi	2010

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Vurgun, Ufuk; Sahin, Ozlem; Tufekci, Kemal Ugur; Keskinoglu, Pembe; Yener, Gorsev; Genc, Kemal Kursad; Genc, Sermin, ASSOCIATION OF PERIPHERAL VISFATIN LEVELS AND VISFATIN G-948T GENE POLYMORPHISM WITH ALZHEIMER'S DISEASE IN A TURKISH POPULATION, 2013, TURKISH JOURNAL OF GERIATRICS-TURK GERIATRI DERGISI

Özlem ŞAHİN, Ufuk VURGUN, Osman YILMAZ, Ataç SÖNMEZ, Ayfer DAYI, Görsev YENER, Şermin GENÇ. D-GALAKTOZ ENJEKSİYONU İLE İN VİVO OLARAK OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEİMER HAYVAN MODELİNDE ERİTROPOETİNİN TERAPÖTİK ETKİSİ. Turk J Geriatrics, 2010, Cilt 13, Sayı 3, Sayfa(lar) 145-149

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Diğer yayınlar

Düzenleme Tarihi :20/01/201