

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT STROK İLE SERUM LİPOPROTEİN (a) DÜZEYİ İLİŞKİSİ

Dr. Ebru ALİOĞLU

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Recep AYGÜL

Uzmanlık Tezi
ERZURUM -2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I- ONAY	i
II- TEŞEKKÜR.....	ii
III- ÖZET	iii
IV- SUMMARY	v
V- KISALTMA VE SİMGELER	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. BEYİN DOLAŞIMI.....	2
2.2. İNME VE SINIFLAMASI	4
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.5. ATEROSKLEROZ	13
2.6. LİPOPROTEİNLER	18
2.7. LİPOPROTEİN (a).....	20
2.8. Lp (a) VE ATEROSKLEROZ	23
2.9. Lp (a) YÜKSEKLİĞİNİN ÖNLENMESİ	26
2.10. BEYİN VE DAMAR HASTALIKLARINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	27
3. MATERYAL VE METOD	31
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	54

ONAY

“Akut Strok ile Serum Lipoprotein(a) düzeyi ilişkisi” konulu çalışmamız Nöroloji Anabilim Dalının 18.10.2004 tarih ve 145 sayılı yazısı ile tez konusu olarak uygun görölmüş ve Atatürk Üniversitesi Tıp Faköltesi Etik Kurulunun 10.12.2004 tarih ve 53 nolu toplantısında araştırma protokolü, ekli belgeleri, gerekçe , amaç,yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik kurullara uygun olduğuna mevcudun oy birliğı ile karar verilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Faköltesi Dahili Tıp Bölüm Başkanlığının 06.02.2006 tarihli 1 sayılı oturumunda 1 nolu karar numarasıyla Dr.Ebru ALİOĞLU’nun tez konusunun kabulü ve tez yöneticiliğini Yrd.Doç.Dr.Recep AYGÜL’ün yapması karara bağlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık çalışmalarım süresince deneyim, bilgi ve desteğini esirgemeyen hocalarım; Sayın Prof.Dr.Yalçın YILIKOĞLU, Sayın Prof.Dr.İbrahim İYİĞÜN, Sayın Prof.Dr.Orhan DENİZ, Sayın Yrd.Doç.Dr.Hızır ULVİ, Sayın Yrd.Doç.Dr.Asuman VAROĞLU'na, ihtisasım süresince ve tezimin işleyişindeki her adımda beni yönlendiren ve destekleyen tez danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr.Recep AYGÜL'e, tez çalışmamda yardımcı olan Yrd.Doç.Dr.Hamit ACEMOĞLU'na , her zaman yanımda olduklarını hissettiğim çalışma arkadaşlarıma ve aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Ebru ALİOĞLU

ÖZET

AKUT STROK İLE SERUM LİPOPROTEİN (a) DÜZEYİ İLİŞKİSİ

Serebrovasküler hastalık (SVH)'lar, erişkin dönemin tüm nörolojik hastalıkları arasında, sıklık ve önem açısından birinci sırada yer alır. SVH'lar halen tüm dünyada gerek mortalite ve gerekse morbidite açısından önemli sağlık sorunlarından. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi “saniyeler içinde ani veya dakikalar içinde hızlı-akut başlangıçlı vasküler kökenli ve 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu ve belirtilerin oluşturduğu bir klinik sendrom” olarak tarif etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik inmeye zemin hazırlayan pek çok risk faktörü saptanmıştır. Bu risk faktörleri tedavi edici ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır. Son yıllarda vasküler hastalıklarda diğer lipoproteinlerden bağımsız bir risk faktörü olarak lipoprotein (a) [Lp (a)] ilgi çekmektedir. Bu çalışmada Lp (a) düzeyinin akut serebral infarkt ve ateroskleroz gelişimindeki muhtemel ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya 60 akut inmeli olgu (yaş aralığı: 40-90 yıl, yaş ort: 65.5 ± 12.4 yıl ve 35 % kadın, 25 % erkek) ile yaş (yaş aralığı: 44-95 yıl, yaş ort: 60.5 ± 12.1) ve cins (18 % kadın, 12 % erkek) olarak benzer, SVH öyküsü olmayan 30 sağlıklı birey alındı. Hastalara inme tanısı WHO'ya göre konuldu. Nörolojik değerlendirmeleri yapıp, nörogörüntüleme yöntemleri (BBT/MRI) ile hemoraji ve diğer olası nedenler dışlandı.

Olguların inme akut döneminin ilk haftası ve tedavinin 1. ayında Lp (a) ve diğer lipoproteinlere bakılmak üzere venöz yoldan 10 cc sabah açlık kan örnekleri alındı. Kontrollerden de yine açlık kan örnekleri alınıp benzer parametreler çalışıldı. Lp (a) > 30 mg/dl yüksek olarak kabul edildi. Radyolojik olarak lezyonlar 1.5 cm'den küçük ve 1.5 cm'den büyük olmasına göre ayrılıp lipoproteinler karşılaştırıldı. Olgular ve kontrollerin karotis doppler ultrasonografileri (USG) çekilip karotis lezyonu olup olmamasına göre hafiften ağıra skorlandı. En sonunda karotis doppler USG skorları hafif ve ağır olarak ayrılıp Lp (a) ve lipoproteinler yönünden tekrar karşılaştırıldı. İnme şiddeti ve prognoz tayininde ilk hafta ve 1. aylarda Barthel indexi uygulandı. Lp (a) ile

enfarkt çapı, inme şiddeti, doppler USG skorları ve lipoproteinlerin korelasyonuna bakıldı.

İstatistiksel karşılaştırmalar sonucunda olguların, serum Lp (a) düzeyi ve Doppler USG skorları kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p= 0,018$ ve $p< 0,001$, sırasıyla). Olguların ilk hafta ve 1. ayda Lp (a) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. %76'sı 30 mg/dl üzerinde Lp (a) değerlerine sahipti. Karotis doppler USG skorları açısından ağır skorlu olgular daha yüksek Lp (a) düzeyine sahiptiler. Barthel indexi ilk değerlendirmeye göre 2. değerlendirmede anlamlı yüksekti. Diğer lipoproteinler, inme şiddeti, prognoz, doppler USG skorları, infarkt çapı ve Barthel indexi ile Lp (a) düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Bu sonuçlar, Lp (a)'nın ateroskleroz gelişimine önemli katkısının olabileceğine işaret eder ve yine ateroskleroz gelişimine katkısı dolayısıyla iskemik inme için indirekt önemli bir risk faktörü olarak rol oynayabilir. Diğer lipoproteinlerden bağımsız bir risk faktörü olmasından dolayı Lp (a) tayini SVH'lar için riskli bireylerde faydalı olabilir. Bu bireylerin sekonder hiperlipidemi, stres, alkol, sigara, HT ve obezite gibi risk faktörlerine karşı dikkatli olmaları konusunda uyarılması önem arz eder. Lp (a) değerlerinin inme sonrası prognoz tayininde yeterince duyarlı olmadığı anlaşılmaktadır.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN ACUTE STROKE AND THE LEVEL OF SERUM LIPOPROTEIN (a)

Cerebrovascular diseases (CVD) take in the first places interms of frequency and importance among all neurologic diseases of adulthood. CVD are important health problems as regards both mortality and morbidity in all over the world. World Health Organization (WHO) defines stroke as a clinical syndrome occuring with neurologic findings and manifestations lasting for more than 24 hours and vascular rooted with sudden acute onset in minutes or sudden in seconds.

A lot of risk factors preparing the medium for ischemic stroke with epidemiologic studies have been detected. The risk factors are very important as regard curative and conservative medicine. In recent years, lipoprotein (a) [Lp (a)] has attracted attention from vascular disease as an independent risk factor from other lipoproteins. In this study, we investigated possible relationship of Lp (a) level in the development of acute serebral infarct and arteriosclerosis.

60 cases with acute stroke (age interval: 40-90 years; mean age: 65.5 ± 12.4 year, 35 female, 25 male) and 30 healtly individuals (age interval: 44-95 years and mean age: 60.5 ± 12.1) and (18 female and 12 male) not hawing similer CVD were included in the study. The diagnosis of stroke was given to the patients according the WHO. Neurologic evaluations were made and hemorrhagia the other possible reasons were ruled out by means of neurologic imagination methods.

In the first month of the treatment and acute period of the stroke cases, 10 cc morning-fast blood samples were taken in order to evaluate Lp(a) and samples from the controls. Lp (a) > 30 mg/dl was accepted high. Radiologically, lesions were devided in to as bigger than 1.5 cm diamater or smaller than 1.5 cm diamater and lipoproteins were compared to carotis Doppler USG of the cases and controls were imagined and according to whether there is symptom

they were arranged from the light to the heavy. In the end, the scores of carotis doppler USG were divided as light and heavy and were compared to as regards Lp (a) and lipoproteins. In the determination of prognosis and stroke severity, Barthel was applied in the first week and month. The diameter of infarct and Lp (a), and stroke severity, doppler USG scores and correlation of lipoproteins were examined.

In the end of statistical comparisons, serum Lp (a) level and doppler USG scores were found significantly higher than the controls ($p=0.018$ and $p<0.001$; respectively). A significant increase couldn't be determined among Lp (a) values of 1st week and 1st month. Of the cases 76% had Lp (a) value over 30 mg/dl. According to USG scores the cases with heavy scores had higher Lp (a) level. Barthel index were higher in the second evaluation than that of the first one. There was no significant relationship between other lipoproteins stroke severity, prognosis, doppler USG scores, infarct size and Barthel index with Lp (a) level.

These results emphasize that Lp (a) may contribute significantly to the development of atherosclerosis and so it may play a part as an indirect risk factor for ischemic stroke. Because of independent from the other lipoproteins, the determination of Lp (a) may be beneficial in individuals carrying risk for CVD.

These individuals should be warned about risk factors such as secondary hyperlipidemia, stress, alcohol, cigarette, HT and obesity. It is understood that Lp (a) values are not sensitive sufficiently in determination of prognosis after stroke

KISALTMA VE SİMGELER

- SVH:** Serebrovasküler hastalıklar
- HT:** Hipertansiyon
- DM:** Diyabetes mellitus
- Lp (a):** Lipoprotein (a)
- Apoprotein (a):** Apo (a)
- a:** Arteria
- a.a:** arteria(çoğul)
- r.r:** rami(çoğul)
- WHO:** Dünya sağlık örgütü
- NINDS:** National institute neurological disorders and stroke
- AF:** Atriyal fibrilasyon
- LDL-K:** Düşük molekül ağırlıklı kolesterol
- HDL-K:** Yüksek molekül ağırlıklı kolesterol
- MRI:** Magnetik rezonans görüntüleme
- CRP:** C reaktif protein
- GİA:** Geçici iskemik atak
- EKG:** Elektrokardiyografi
- T-Kol:** Total kolesterol
- İKA:** İnternal karotid arter
- VLDL-K:** Çok düşük molekül ağırlıklı kolesterol
- t-PA:** Doku plazminojen aktivatorü
- PAI-1:** Plazminojen aktivatör inhibitör-1
- TGF-beta:** Transforming growth factor beta
- TG:** Trigliserid
- BBT:** Bilgisayarlı beyin tomografisi
- SPECT:** Single photon emission computarised tomography
- PET:** Pozitron emisyon tomografi
- KKA:** Ana karotis arter
- EKA:** Eksternal karotis arter

IMT: Intima-media kalınlığı

TFT: Tiroid fonksiyon testleri

KAH: Koroner arter hastalığı

USG: Ultrasonografi

ASL: Aterosklerotik lezyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) gelişmiş toplumlarda kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü sırada ölüm nedeni ve erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet sebebidir.⁽¹⁾ SVH'nın kişisel etki ve toplumsal yükünün azaltılmasında halen en önemli mücadele, risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenabilir olanların tedavisi gibi gözükmektedir. Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler yılda her 1000 kişiden 2'sinin inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri ilk bir yıl içinde ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir.^(2,3)

SVH'da önlenabilir risk faktörleri arasında ateroskleroz ve hipertansiyon (HT) ön sırada yer almaktadır.^(4,5,6) Aterosklerozun erken yaşta başlaması, uzun bir seyir göstermesi ve damar duvarında ciddi değişikliklere yol açması sonucunda çeşitli patolojik olaylara zemin hazırlamaktadır. Aterosklerozun gelişiminde HT, diyabet (DM), sigara ve genetik faktörlerin katkısı yanında hiperlipidemi ve lipoprotein metabolizma bozukluklarının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda lipid ve lipoprotein metabolizması ile ilgili olarak pek çok yeni parametreler belirlenmiş ve bunlardan birisi de vasküler hastalık gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olan lipoprotein (a)'dır [Lp (a)]. Lp (a)'daki Apoprotein (a) [Apo (a)] proteini ile plazminojenin genetik kodlarının, 6. kromozom üzerinde birbirine çok yakın lokalize olması, son yıllarda Lp (a)'ya ilgiyi artırmıştır.⁽⁷⁾

Lp (a), plazminojen homoloğu Apo (a)'ya disülfid bağıyla bağlanmış, Apoprotein B100 (Apo-B100) grubu taşıyan lipoprotein parçacığı olarak tanımlanmaktadır.⁽⁸⁾ Lp (a) plazminojene benzerliği nedeniyle, plazminojen reseptörüne bağlanmak için plazminojen ile yarışmaktadır. Plazminojenin plazmine dönüşümü inhibe olmaktadır. Lp (a)'nın plazminojene benzer bu yapısal ve metabolik özelliği partikülün hem aterojenik, hem de trombotik etkili olmasını sağlamaktadır.⁽⁹⁾

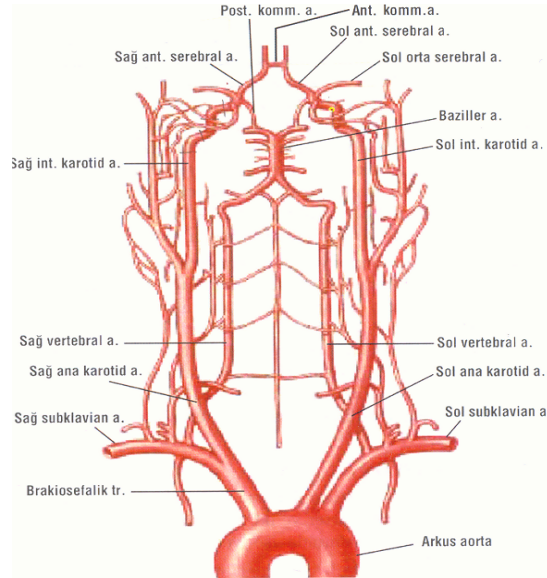
Aterosklerotik orjinli olduğu belirlenen iskemik inme olgular ile ateroskleroz için risk faktörü olmayan sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bu çalışmada plazma Lp (a) düzeylerinin karotid aterosklerozu ile korelasyonunun bulunup bulunmadığı ve Lp (a)'nın aterosklerotik orjinli iskemik inme için diğer risk faktörlerinden (HT, DM, hiperlipidemi, geçirilmiş SVH öyküsü, obezite,

alkol, sigara kullanımı) bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. ^(5,6)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Dolaşımı

Beynin canlılığı ve fonksiyonlarının devamı için en önemli faktör kesintisiz bir kan akımının varlığıdır. Serebral kan akımı serebral perfüzyon basıncının, serebral vasküler rezistansa oranıyla belirlenir.⁽¹⁰⁾ Kardiyak outputun %15'i beyne gelmekte, vücudun kullandığı oksijenin yaklaşık %20'si erişkin beyni tarafından tüketilmektedir.⁽¹¹⁾ İnsan beynine gelen kan akımının yaklaşık dakikada 800 ml olduğu (50ml/100gr beyin dokusu/dakika) belirlenmiştir. Serebral kan akımı, gri maddede (70-80ml/100gr/dk) beyaz maddeye göre (30/100gr/dk) daha hızlıdır ve 12ml/100gr/dakika'nın altına düştüğünde geriye dönüşsüz beyin hasarı meydana gelmektedir.^(1,3,5,6,11) Beyin arteriyel kan akımı, arkus aortadan köken alan iki internal karotid arter ve sağda brakiosefalik trunkus, solda subklavian arterden kaynaklanan iki vertebral arter ile bunların oluşturduğu Willis poligonu ve dalları tarafından sağlanmaktadır (Şekil 1). ⁽¹²⁾



Şekil1.Serebral Arterler (Balkan S, Serebrovasküler hastalıklar, 2005, S.2)

1-A. Karotis Interna: Bu arter boyun bölgesinde a. karotis kommunisin verdiği iki uç daldan birisidir. A. karotis kommunis solda direkt aortadan çıkarken, sağda ise turuncus brakiosefalikusdan çıkar. Sağda ve solda iki a. karotis interna, a. karotis kommunislerin boyundaki bifurkasyon noktasından başlayarak basis kraniye doğru yükselirler, os petrosum hizasından kraniyal boşluğa girerler. A. karotis interna seyrine göre dört kısımda incelenir.

1-Pars servikalis: A. karotis interna bu bölgede dal vermez.

2-Pars petroza: A. karotikotimpanika ve a. kanalis pterigoidei dallarını verir

3-Pars kavernoza: Bu bölgede r. sinüs kavernoze, a. hipofizyaliz inferior ve r. meningeus dallarını verir

4-Pars serebralis: Bu bölgede a. oftalmika, a. kommunikans posterior, a. karoidea anterior, a. serebri anterior, a. serebri media dallarını verir.

A. karotis interna beyin kaideinde a. serebri anterior ve a. serebri media olmak üzere iki uç dala ayrılır. Sağlı sollu iki a. serebri anteriorlar a. kominikans anterior vasıtasıyla birbirleriyle birleşirler. ^(13,14,15)

II-A. Vertebralis: A. subklavyanın birinci parçasından çıkar. Altıncı servikal vertebradan itibaren proses transversus'lardaki foramen transversarium'ların içinde yukarı doğru yükselir ve foremen magnumdan geçerek kranyum boşluğuna girer. A. vertebralis kranyum boşluğu içinde rr. meningei, a. sipinalis anterior, a. sipinalis posterior, a. inferior posterior serebelli, rr. medullaris medialis, rr. medullaris lateralis dallarını verir. Sağ ve sol a. vertebralisler ponsun alt kenarı hizasında birleşerek a. basilaris'i oluşturur. A. basilaris ponsun ön yüzünde sulkus basilaris içinde yukarıya doğru yükselirken, aa. pontis, a. labirenti, a. inferior serebelli, a. superior serebelli ,a. serebri posterior dallarını verir. ^(13,14,15)

III-Sirkulus arteriosus serebri (willis poligonu): Sisterna interpedinkularis içerisinde a. karotis interna ile a. basilarisin dalları ve bunlar arasındaki anastomozların meydana getirdiği sirkulus arteriosus serebrinin oluşumuna katılan arterler, a. serebri anterior, a. komunikans anterior, a. serebri media, a. serebri posterior, a. kominikans posteriordur. A. kominikans anterior,

sağ ve sol a. serebri anteriorları birleştirir. A. kominikans posterior ise a. karotis interna ile a. serebri posterioru birleştirir.^(13,14,15)

Karotis sistemi; frontal ve parietal lobların dış ve medial yüzlerini, frontal lobun orbital yüzünü, temporal lobun üst yüzünü kanlandırır. Perforan dalları ise kapsüla interna, bazal ganglionların büyük kısmını, talamusun ön kısmını ve optik radyasyonun büyük bir kısmını kanlandırır.^(16,17)

Vertebro-basiler sistem; beyin sapını, serebellumu, temporal lobun alt yüzünü, oksipital lobun dış ve medial yüzünü kanlandırır. Perforan dalları ise talamusun arka kısmını, optik radyasyonun bir kısmını kanlandırır.^(16,17)

2.2. İnme ve Sınıflaması

Serebrovasküler hastalık (SVH), beyin damarlarının travma dışı nedenlere bağlı olarak yırtılma ya da tıkanma sonucunda ortaya çıkan hemorajik veya iskemik beyin damar hastalıklarını kapsamaktadır. Dünya sağlık örgütü (WHO), SVH'ı serebral işlevlerin fokal ya da global bozukluğuna bağlı olarak, hızla gelişen klinik bulguların yirmi dört saatten daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması olarak tanımlanmaktadır.⁽¹⁷⁾ İnme etiyolojisine yönelik olarak ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm SVH'lar "İskemik" ve "Hemorajik" olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılması ile, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır. Tıkaçıcı beyin damar hastalıkları inme olgularının yaklaşık %60-80'ini oluştururken beyin parankimi içine kanama ile giden serebrovasküler hastalıklar %10-15'ini, subaraknoid kanama %3-10'unu oluşturmaktadır.⁽¹⁸⁾

National Institute Neurological Disorders And Stroke (NINDS) tarafından önerilen klinik sınıflama; kanayıcı serebrovasküler hastalıklar, vasküler demans ve hipertansif ensefelopati dışlanarak sunulmuştur.⁽¹⁹⁾

A-Aseptomatik SVH

B-Fokal beyin bozukluğu ile giden SVH

I.Geçici iskemik atak

II.İskemik inme

1-Aterotrombotik

2-Embolik

a-Kardiyoembolik

b-Arterden artere emboli

3-Laküner

A- Asemptomatik SVH : Vasküler hastalığa ait serebral ve retinal semptomlar olmaksızın, sessiz beyin infarktı ya da kraniyoservikal arterlerde asemptomatik darlık saptanan olguları kapsamaktadır.

B- Fokal beyin bozukluğu ile giden SVH: Geçici iskemik ataklar ve iskemik inme bu başlık altında incelenmektedir.

I. Geçici iskemik atak: İskemik kökenli olduğu düşünülen, genellikle bir damar sulama alanına lokalize edilen, nörolojik defisiti açıklayabilecek başka bir neden bulunmayan, 24 saatten daha kısa sürede düzelen fokal beyin fonksiyon kaybı epizotlarını ifade eder.

II. İskemik inme: Hızlı gelişen, 24 saatten uzun süren veya ölümle sonlanan, serebrovasküler hastalık dışında görünür nedeni olmayan, fokal, nörolojik defisitle giden tablolardır. İskemik inmeler aterotrombotik, embolik ve lakuner olmak üzere 3 klinik katogoriye ayrılarak incelenir.

1- Aterotrombotik inme: Ekstrakranial ve majör intrakranial arterlerin belirli bölgelerinin aterosklerotik lezyonları sonucu oluşan infarkt tipidir. Aterotrombotik infarktlar ateroskleroz sonucu etkilenen ekstrakranial ve büyük intrakranial arterlerde iki yolla ortaya çıkar. Birincisinde genişleyen aterosklerotik plak damar lümenini daraltır, büyük damardaki tıkanma veya şiddetli stenoz distalde perfüzyon yetmezliğine neden olur. Tıkalı damarda tıkanmanın orijini üzerinde kan akımı durağanlaşır ve distale doğru ilerleyerek iskemiye neden olur. İkinci yolda aterosklerotik plaktaki trombüsün veya plak parçalarının koparak distale doğru embolizasyonu (arterden-artere emboli) infarkta neden olur.

2- Embolik

a- Kardiyoembolik inme: Hızlı başlangıçlı fokal (veya global) defisitle birliktedir. Kardiyak emboli kaynağı kanıtlarının gösterilmesi; serebral aterosklerotik lezyonların yokluğu ve inmenin laküner özellikler taşıması ile karakterizedir. Kardiyak emboli aralıklı veya devamlı artrial fibrilasyon (AF)

veya flutter, yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, mitral veya aortik kapak hastalığı ile birliktedir.

b- Arteden artere emboli:Karotid arterler ve aortada oluşan ateromatöz ülsere plaklardan kopan embolinin intrakranial arterleri tıkamasıyla veya benzer şekilde karotid ve vertebro-basiler arterlerin diseksiyonu ve/veya fibromusküler displazisi nedeniyle olabilir.⁽¹⁸⁾

3- Laküner inme: Sıklıkla derin, küçük penetran arterlerin etkilenmesi ile ortaya çıkan lezyonları tanımlayan klinik bir tablodur. Bu klinik tabloda etkilenen arterler genellikle hemisferlerin ve beyin sapının derin gri ve beyaz maddesini sulayan derin perforan arterlerdir. Genellikle HT veya DM olan yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalık için karakteristik klinik sendromlar (Pür motor, Pür sensoriyel , Sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizatri - beceriksiz el sendromu vb.) ve nöroradyolojik olarak 1.5 cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanıyı koydurucudur. Bu vakalarda potansiyel kardiyembolizm veya ipsilateral ana arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar daralmaları bulunmamalıdır.⁽¹⁸⁾

2.3. Epidemiyoloji

İnme dünya toplamalarında üçüncü ölüm nedeni , sakatlık / özürlülük yapmada birinci olup, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur.⁽²⁰⁾ Türkiye'de inmelerin prevalans veya insidansına ait sağlıklı veriler yoktur. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası erkeklerde serebrovasküler olaylardan dolayı ölüm oranı 40-250 / 100.000 ve kadınlarda 20-160/100.000'dir. Doğu Avrupa ülkeleri ve Japonya'da bu oranlar (100/100.000) artmaktadır. Kuzey İskandinavya ülkeleri, Hollanda, ABD, Kanada ve İsviçre'de bu oranlar 100/100.000'in altında olup, düşmektedir. ⁽²¹⁾

İrklar arasında da bazı farklılıklar vardır. Amerikalı zencilerde de beyazlara göre ölüm oranı her iki cinsiyet için 2.5 kat fazladır. ⁽²²⁾

SVH'nın epidemiyolojisini incelemede en geçerli verilerden biri de insidansdır. 45 yaşından önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü tüm inmelerin ancak %3-5' ini oluşturmaktadır. Nencini ve ark.⁽²³⁾ 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100.000 kişi olarak bildirmiştir. 15 yaşından önce

travmatik olmayan ve perinatal dönem dışında inme insidansı 2.7 /100.000 kişi olarak tahmin edilmektedir. 55-64 yaşlarda yıllık inme insidansı 1.7-3.6 /1000; 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000, 75 yaşından sonra 13.5-17.9/1000 dur. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. ^(24,25) Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranının son dekatlarda yükseldiğini göstermektedir. ABD’de yapılan çalışmalarda inmede bir yıl sonraki yaşam süresi 1970-1973’lerde %49 iken , 1979-1980’de %62’ye çıktığı gösterilmiştir. ⁽²⁶⁾

2.4. Risk Faktörleri:

İnmenin önlenmesi ve koruyucu tedavide risk faktörlerinin belirlenmesi ve değiştirilebilir olanların önlenmesi günümüzde ilk hedef olarak yerini almıştır. SVH’nın yüksek morbidite ve mortalite hızını düşünürsek hastalığın oluşmadan önlenmesinin çok önemli olduğu sonucuna varırız. SVH oluşmasında tek bir risk faktörünün sorumlu olması nadirdir, genellikle birçok risk faktörünün rolü vardır. Cinsiyet, yaş, LDL-Kolesterol (LDL-K), HDL-Kolesterol(HDL-K), kan basıncı, sigara, DM, sol ventrikül hipertrofisi en çok araştırılan risk faktörleri olmuş, son yıllarda obezite, fizik aktivite azlığı, hematolojik faktörler ve genetik faktörler de bunlara eklenmiştir. Yaş ve erkek cinsiyet en önemli risk faktörüdür. Ancak her ikisi de değiştirilir olmadığından araştırmalar değiştirilebilecek risk faktörleri üzerine odaklanmıştır. ^(27,28,29) İskemik SVH’ larla ilişkili risk faktörleri aşağıda verilmiştir. ⁽²⁷⁾

İskemik İnme İçin Risk Faktörleri:

A- İyi Kanıtlanmış Risk Faktörleri

1. HT
2. Kalp Hastalıkları
 - Artrial Fibrilasyon
 - İnfektif endokardit
 - Mitral Stenoz
 - Geniş Myokard infarktüsü
3. Sigara kullanımı
4. Asemptomatik karotid stenozu
- 5.Orak hücreli anemi

6. Diayabetes Mellitus
7. Hiperhomosisteinemi
8. Sol ventrikül hipertrofisi
9. İleri yaş
10. Hereditör / Ailevi faktörler
11. Irk
12. Coğrafi konum

B- Daha Az Kanıtlanmış Risk Faktörleri

1. Yükselmiş kan kolesterol lipidleri
2. Kalp Hastalıkları
 - Kardiyomyopati
 - Segmental duvar hareket anormallikleri
 - Nonbakteriyal endokardit
 - Mitral anuler kalsifikasyon
 - Mitral valv prolapsusu
 - Spontan ekokardiyografik bozukluklar
 - Aort stenozu
 - Patent foramen ovale
 - Artrial septal anevrizma
3. Oral kontraseptif kullanımı
4. Alkol kötü kullanımı
5. Madde bağımlılığı
6. Fiziksel inaktivite
7. Obesite
8. Yükselmiş hematokrit
9. Diyetle ilgili faktörler
10. Hiperürsülinemi ve İnsülin direnci
11. Akut stres
12. Migren
13. Hiperkoagulabilite ve İnflamasyon
 - Fibrin şekillenmesi ve fibrinolizis
 - Fibrinojen

- Antikardiyolipin antikoru
- Genetik ve edinilmiş hastalıklar

14. Subklinik Hastalıklar

- İntimal Medial Kalınlaşma
- Aortik ateroma
- Kol-Bacak kan basıncı oranı
- Magnetik rezonans görüntülemeye (MRI) infarkt benzeri görüntüler

15. Düşük sosyoekonomik durum

16. Mevsimler ve iklimler

C-Yeni Risk Faktörleri

1. Lipoprotein (a)
2. Kronik Chlamydia pneumonia enfeksiyonu
3. Yükselmiş fibrinojen düzeyi
4. Yükselmiş C- reaktif protein (CRP) düzeyi
5. Düşük antioksidan düzeyleri
 - E Vitamini
 - C Vitamini
 - Beta karoten
6. Genetik bozukluklar
 - Trombositlerde glikoprotein III a P1A1/A2 polimorfizmi
 - ACE geninde delesyon
 - Faktör V Leiden mutasyonu
 - Protrombin 20210 mutasyonu
7. Trombojenik faktörler
8. Antitrombin III eksikliği
9. Protein C ve Protein S eksikliği
10. Aktive protein C rezistansı
11. Faktör VIII. düzeyinde artış
12. Antifosfolipid antikor sendromu
13. Plazminojen aktivatör inhibitör -1 yüksekliği
14. t-PA düzeyinin düşük olması

15. Soluble adezyon molekülleri :ICAM

VCAM

Yeni görülen inme olgu sayısını belirleyen en önemli faktör yaştır. Yaşla birlikte inme insidansında önemli bir artış izlenmektedir. İskemik inme olgularının büyük çoğunluğunu 65 yaş üzerindeki kişiler oluşturmaktadır. Garraway ve ark.⁽³⁰⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, 1960-1964 yılları arasında 55-59 yaşları arası yıllık ortalama inme oranı 100.000 kişide 209 iken; aynı oran 80 yaş ve üzeri grupta 100.000 kişide 2932 olarak bulunmuştur. (Oran 1:14) 1970-1971 yılları arasında 55-59 yaş grubundaki yıllık inme oranı 100.000' de 205; 80 yaş üzeridekilerde ise 100.000'de 1287 olarak bulunmuştur .(Oran 1:6)

Yaş aynı zamanda inme prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. Nakayama ve ark.⁽³¹⁾ tarafından Danimarka'da yapılan bir çalışmada, 54 yaş altında 3 haftalık mortalite oranı %7.4 , 85 yaş üzerinde mortalite oranı %39.4 olarak bulunmuştur.

Erkeklerde inme insidansı kadınlara göre daha fazladır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalara göre erkeklerde inme mortalitesi, kadınlardan %23-85 daha fazla bulunmuştur. Bonita ve ark.⁽³²⁾ tarafından 1970-1985 yılları arasında 40-69 yaşları arası, 27 ülkenin serebrovasküler hastalık profili çıkarılmıştır. Bu çalışmaya göre inme mortalitesi, erkeklerde daha fazla ve inme sonrası iyileşme, kadınlarda daha iyi olmaktadır. Aterosklerotik SVH'nın şiddeti ve dağılımı farklı etnik gruplara ait hastalarda değişkenlik göstermektedir. ⁽³³⁾ Beyazlarla karşılaştırıldığında zencilerde inme nedeniyle ölüm oranı daha fazladır. Yaşa bağlı insidans beyazlara göre zenci erkekler için 1.5 kat , zenci kadınlar için ise 2.3 kat daha fazladır. ⁽³⁴⁾

HT, toplumda prevelansı en yüksek olan hem serebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür.⁽¹⁸⁾ Antihipertansif ilaç tedavisi iskemik kalp hastalıklarının önlenmesinde daha az etkili iken; etkin tedavi alan hastalarda inme insidansını, ortalama %40 oranında azaltmaktadır. ⁽³⁵⁾ Normotansif kişilerdeki risk ile karşılaştırıldığında kesin HT varlığında (sistolik kan basıncı > 160 mmHg ; diyastolik kan basıncı > 95 mmHg) SVH riski , erkeklerde 3.1 , kadınlarda 2.9 kat artmaktadır. Embolik olmayan iskemik

SVH için kadınlarda ve erkeklerde, 45-84 arası tüm yaş gruplarında SVH riski, HT şiddetinin artması ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı düzeyleri SVH görülme olasılığı ile kuvvetli bir ilişki içindedir. ⁽³⁶⁾ Sistolik HT'ü olan kişilerde diyastolik kan basıncının artması ile SVH riski artmamaktadır. Buna karşın diyastolik kan basıncının 95 mmHg ve daha yüksek olan kadın ve erkeklerde sistolik kan basıncı düzeyi arttıkça, SVH riski orantılı olarak artmaktadır. Sonuç olarak 65 yaşından sonra SVH riski sistolik kan basıncı düzeyleri ile daha kuvvetli bir ilişki içine girmekte ve sistolik kan basıncı düzeylerindeki her 10 mmHg artış ile SVH riski artmaktadır. ⁽³⁷⁾ İnme riskinin azalmasında hangi değerlerin optimal değer olduğu tartışılmakla birlikte, "Hypertension Optimal Treatment" çalışmasında, 140/85 mmHg ve altındaki değerlerin yararı ortaya konmuştur. ⁽¹⁸⁾

Serebrovasküler hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalite için major risk faktörlerinden biride diyabettir. ⁽³⁸⁾ DM özgü major biyokimyasal anormallik kronik hiperglisemidir. ⁽³⁹⁾ Aterotrombotik beyin infarktı için, glukoz intoleransının etkisi (yani tanı konmuş diyabet, glikozüri veya 150mg/100ml'nin üzerindeki kan şekeri) kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Tüm yaş gruplarında, glukoz tolerans bozukluğu olan erkeklerde ve kadınlarda embolik olmayan iskemik inme riski, diyabetik olmayanlara göre ortalama iki kat artmıştır. ⁽¹⁸⁾

İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Kardiyak fonksiyon bozukluğu olan kişilerde , kan basıncı düzeyindeki artış inme riskini belirgin olarak arttırmaktadır. ⁽⁴⁰⁾ Olguların %40'ında ekokardiyografik olarak saptanabilen başlıca sol ventriküler mural trombüsten kaynaklanan serebral embolidir. Gençlerdeki en önemli embolijenik kalp hastalıkları, AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit , potent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu, Libman-Sack's endokarditi, dilate kardiyomyopatilerdir. Efektif antikoagülasyonun (INR: 2.5 ve üzeri) inme riskini %70 azalttığı gösterilmiştir. ⁽¹⁸⁾ Orta yaş ve üzerinde en sık görülen kardiyomemboli sebebi miyokard infarktüsüdür. Akut miyokard infarktüsünden sonra 6 yıl içinde inme gelişme riski erkeklerde %8, kadınlarda

%11 olarak bulunmuştur. İnme en çok anterior miyokard infarktüsü sonrasında görülmektedir. (%2-6 olguda).⁽¹⁸⁾ İleri yaşta en önemli risk; nonvalvüler AF'dur. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı da artan bu hastalığın prevalansı 80-89 yaşlarında %8.8 olup, relatif risk 4-4.5 olarak bulunmuştur. Nonvalvüler AF'da yıllık inme görülme olasılığı daha önce geçirilen (Geçirilmiş iskemik atak) GİA veya inme, sistolik HT ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, DM ve kadın cinsiyet olmak ile artmaktadır.⁽⁸⁾ M-Mode ekokardiyografi ile tespit edilen sol ventrikül hipertrofisi ile inme insidansı arasında direkt ilişki saptanmıştır. Aterotrombotik inme ekokardiyografide (EKG) sol ventrikül hipertrofisi bulguları olan erkeklerde 4 kat, kadınlarda 6 kat artmaktadır.⁽⁴¹⁾ Serum lipid fraksiyonlarının aterosklerotik süreçte ve koroner kalp hastalığının etyopatogenezinde oynadığı rol uzun yıllardan beri bilinmesine rağmen, iskemik SVH için risk faktörü olduğu konusunda çelişkili bulgular mevcuttur. Total kolesterol (T-Kol) ve inme arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 13.000 inmeli hasta incelenmiş ve çalışma sonucunda, T-Kol ile inme arasında önemli birliktelik bulunamamıştır.⁽⁴²⁾

Sigara içilmesi, prevalansı oldukça yüksek olması (ortalama %25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup; 1980'li yıllardan beri yapılan çalışmalarda, iskemik inme için relatif riski 1.8-6 olarak bulunmuştur. Bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1.2 olarak bulunmuştur.⁽¹⁸⁾ Çeşitli çalışmalarda intraserebral hemoraji ve subaraknoid kanamada olduğu gibi beyin infarktı ile sigara kullanımı arasında açık bir ilişki ortaya konmuştur.⁽⁴³⁾ "Honolulu Heart Study" çalışmasında ise 10 yıllık takipte sigara içenlerde İskemik inmenin yanı sıra, subaraknoid kanama riskinde oldukça arttığı bulunmuş, bu yüksek değerler çalışmaya alınma kriterleri ile ilişkili olabileceği veya sigaranın akut kan basıncı yüksekliğine yol açarak gerçekten arteriyel rüptür sebebi olabileceği düşünülmektedir.⁽⁴⁴⁾

Ekstrakraniyal Doppler Ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalarda da, kolesterol seviyesi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Son yıllarda, lipid düşürücü ajan olan statinlerle yapılan çalışmalarda iskemik inme riskinin %11 – 32 arasında azaldığı gösterilmiştir.

Bu çalışmalarda normal kolesterolü kişilerde de riskin azalması, statinlerin antitrombotik ve nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir.⁽⁴⁵⁾

Serum fibrinojen düzeylerinin aterogeneze ve arteriyal trombüs formasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Göteborg’ da 54 yaşındaki erkeklerde inme insidansı ile fibrinojen düzeyleri arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur.⁽⁴⁶⁾ Fibrinojenin inme riski ile ilişkili mekanizması viskozite, trombositler ve aterogeneze üzerindeki etkilerini ve trombin için substrat oluşturarak pıhtı oluşumundaki direk rolüne bağlıdır.^(47,48)

Gerek interselüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından ekprese edilmesi, gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Aterosklerotik karotis plaklarında Chlamydia pneumoniae isimli bakterinin bulunması, yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir. İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan CRP ve serum amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır. “CARE” ve “Physicians Health” çalışmalarında da, aspirin ve pravastatin’in CRP’yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir.⁽¹⁸⁾

Son yıllarda SVH’lara bağlı mortalitede belirgin azalma görülmesinde risk faktörleri ile mücadelenin önemli rol oynadığı, özellikle HT’un kontrol altına alınmasının hem hastalığın görülme sıklığında, hem de şiddetinde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir.⁽⁴⁹⁾

Bu nedenle bilinen risk faktörlerinin belirlenmesi ve henüz bilinmeyen risk faktörlerinin ortaya konması, koruyucu tedavi açısından son derece önemlidir. Mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan SVH’lardan korunmak için risk faktörleri üzerinde önemle durmak gerekir.

2.5. Ateroskleroz

Ateroskleroz yaygın bir hastalık olup bütün orta ve büyük boy arterleri tutabilir. Gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlayan bu hastalık erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra erkeklerde dört, kadınlarda beşinci dekattan sonra ortaya çıkar. Aterotrombotik beyin infarktında metabolik,

moleküler ve biyolojik anormalliklerin tam olarak saptanması, düzeltilmesi veya değiştirilmesi ile inme gelişimi önlenabilir ve inme tedavisi sağlanabilir. ^(50,51,52)

İskemik SVH'nin patogeneğinde en önemli faktörlerden birisi serebral aterosklerozdur. Lipid bozuklukları ateroskleroz gelişiminde ve komplikasyonlar ında önemli risk faktörüdür. Plazma lipidlerinin aterom plakların oluşumunda önemli rol oynadığını işaret eden birçok bulgu vardır. İnsan ve hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar hiperlipideminin aterogenezi büyük ölçüde arttırdığını göstermektedir. Familial hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalar, lipoproteinlerdeki aşırı artışların açıkça serebral aterogenez ve SVH erken oluşumu ile ilişki olduğunu göstermektedir. Ratlarda yapılan çalışmada hiperkolesterolemi ile HT'un bir arada olması intrakraniyal aterosklerozisi hızlandırdığı görülmüştür. ^(52,53,54)

Ateroskleroz musküler arterlerin yavaş, progresif bir hastalığıdır. Atherom adıyla bilinen lokalize lipid birikimlerine bağlı olarak intima tabakasının kalınlaşmasıyla kendini gösteren bir arter lezyonudur. Kendi başına klinik olarak sessizdir. Ancak end organ hasarı, inme, iskemik kalp hastalığı veya ekstremitelerde periferik vasküler yetmezlikle sonuçlanır. ⁽²¹⁾

Ateroskleroz için klasik risk faktörleri ileri yaş , erkek cinsiyet, sigara kullanımı, DM, düşük HDL-K düzeyi ve pozitif aile öyküsüdür. Minör risk faktörü olarak obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir. Ateroskleroz için yeni risk faktörleri arasında hiperhomosisteinemi, Lp (a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği ve enfeksiyöz ajanlar sayılabilir. Bu yeni risk faktörleriyle yapılan çalışmalar henüz yetersizdir. Geniş epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır. ⁽²¹⁾ Vasküler ağaçtaki aterosklerotik bozukluğun dağılımı oldukça karakteristiktir. Aorta diğer organlardan daha erken ve oldukça belirgin etkilenir. Abdominal aorta, aortik ark ve torasik aorttan fazla etkilenir. Pulmoner arterler, renal arterler ve mezenterik arterler en az etkilenenlerdir. ^(21,55,56)

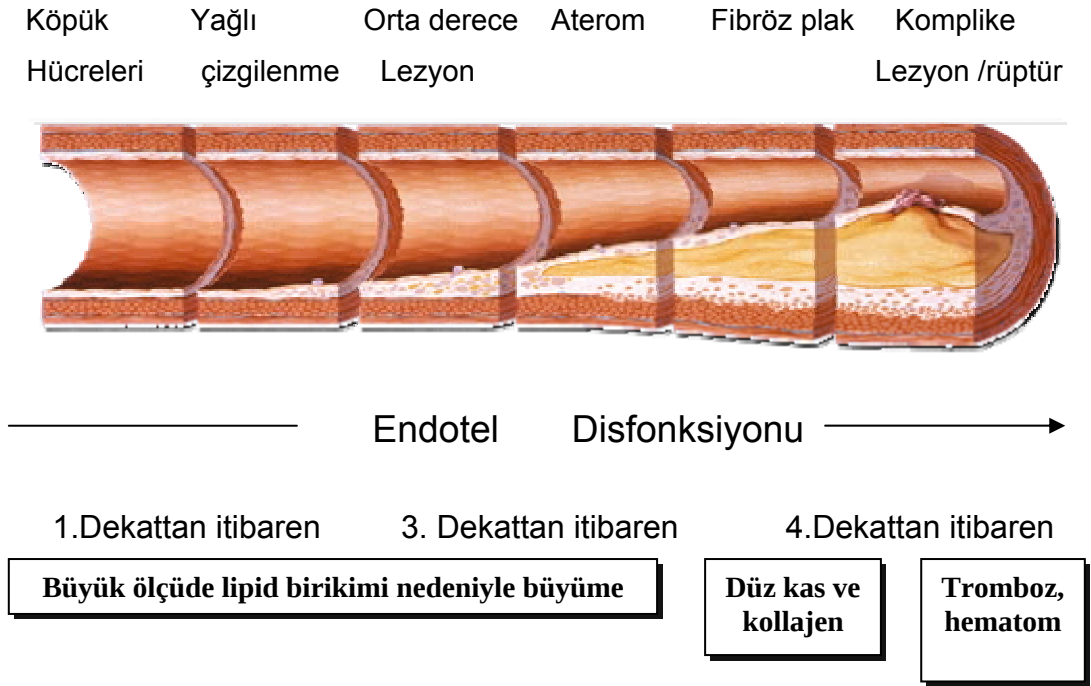
Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenme aortada infant ve erken çocukluk döneminde gözlenirken, vertebral arterler ve intrakraniyal arterlerde hayatın geç dönemlerinde ortaya çıkar. ^(21,55,57) Vasküler ağacın bir bölümünün ateroskleroz geliştirmeye neden diğerlerinden daha fazla eğilimli

olduğu bilinmemektedir. Lokal hemodinamik ve reolojik faktörler bunun cevabı olabilir. Düşük “Shear” stresli ve damarların bifurkasyon noktalarında daha belirgin olarak gözlenir .⁽²¹⁾

Yatkın toplumlarda, kişinin ateroskleroz geliştirme eğilimini etkileyen kişisel özellikler söz konusudur. Bunların en önemlisi yaştır. Aterom plağının erken yaşlarda başladığına ilişkin somut veriler bulunmaktadır. Ancak erkeklerde 35, kadınlarda 45 yaşın altında klinik hastalık tablosu gelişmesi çok seyrek ve yalnızca yatkınlık gösterenlerde ortaya çıkar. Bu yaşlardan sonra klinik olarak belirgin aterosklerozun prevalansında dekadlar boyunca her iki cinsten de süregelen bir artış söz konusudur. ⁽⁵⁶⁾ Kişinin cinsiyeti de önemli bir belirleyicidir. Diğer faktörlerin benzerliği durumunda, erkekler ateroskleroz geliştirmeye kadınlara göre çok daha yatkındırlar. ⁽⁵⁷⁾ Aterosklerozda en erken lezyon, yağ çizgisi olup kendisinin klinik tanı olmadığı, daima hastalığa yol açan en son belirtiye cevap olduğu kabul edilmiştir. ⁽⁴⁴⁾

Hem düz kas hücreleri hem de dolaşımdaki monositler lipid depolanmasında önemli rol oynarlar. ⁽⁵⁸⁾

Köpük hücre oluşumunda erken basamakta monositlerin endotele göçü başlar ve kolesterol birikimine zemin hazırlarlar. Bunu takiben monositler çeşitli kemoatraktanlar vasıtasıyla hücreler arası boşluklardan arter duvarı içine geçerler. Subendotelyal alan içinde monositler makrofajlara farklılaşırlar. Sonra makrofajlar lipoproteinleri alırlar ve köpük hücre formuna dönüştürürler. Yağ çizgisi “ Fatty Streak” intimada bu lipid yüklü makrofaj birikimi ile karakterli sarı çizgilerdir. Kompleks aterosklerotik lezyonları geliştirebilir ve bunlar fibröz plaklar olarak isimlendirilir. (Şekil 2) ⁽⁵⁹⁾



Şekil 2. Ateroskleroz gelişimi (Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır. Circulation 1995;92:1355-1374)

Aterosklerozis elastik arterler, büyük ve orta çaplı musküler arterlerde gelişen intimal fibröz plaklar ile karakterizedir. Ateromatöz plak, fibröz “cap” ile örtülü, merkezinde lipid bulunan, intimaya lokalize bir lezyondur. Tipik plak lipitten zengindir. İleri evrede fibröz skara dönüşebilir. Ateroskleroz komplike olduğunda, obstrüksiyon, trombüs, anevrizma ve rüptüre yol açar, emboliye neden olabilir. Erken ateromatöz lezyonlar, damar yatağında kan akımındaki hızlanmaların, yavaşlamaların, kanın damar duvarına çarpma hızındaki değişikliklerin, çarpaz ve tersine kan akımının ortaya çıktığı bölgelerde, özellikle karotis bulbusunda arterin posterior ve dış duvarı boyunca lokalize olmaktadır. ⁽⁶⁰⁾

Aterosklerotik lezyonların klinik olaylara yol açma potansiyeli plak içeriğine bağlıdır. Eğer plağın inflamatuvar komponenti, lipidden fazla ve düz kas çatısı ince ise, rüptüre olma ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi fazla demektir. Yoğun olarak risk faktörlerine sahip kişilerde genelde plak içeriği bu tehlikeli özellikleri taşır. Risk faktör modifikasyonu ile plağı bir miktar stabilize

etmenin, yani lipid içeriğini azaltarak inflamatuvar özelliği de azaltmanın olası olduğu gösterilmiştir. ^(61,62)

Intrakraniyal arterlerde ateroskleroz genellikle internal karotis arterin (İKA) terminal kısmını, baziller arteri ve daha az miktarda da orta serebral arteri, anterior serebral arteri, perikallosal arterleri ve posterior serebral arterleri etkiler. ⁽⁶¹⁾ Karotis sisteminde aterosklerotik plaklar sıklıkla aort kavşından çıkış bölümünde karotis kommunis başlangıcında, İKA'nın çıkış bölümünde ve intrakraniyal olarak İKA'nın sifon bölgesinde yerleşir. ⁽⁶²⁾ Karotis ateromatöz plaklarının çoğu düzgün yüzeyli, stenoz yapmayan, iyi forme fibröz bir kılıfı olan, asemptomatik plaklardır. Plaklar belirgin stenoza (>%70 daralma) sebep olduklarında emboli kaynağı oluşturarak veya lümenin trombotik oklüzyonu ile semptomatik olurlar. ⁽⁶²⁾ Komplike veya semptomatik plaklar fibröz plaklarla aynı lokalizasyonda oluşur. Bu plaklar fibröz plaklardan daha komplekstirler ve intimal hücresel proliferasyonu, lipid depolanması, kalsifikasyon, hemoraji, ülserasyon ve tromboz oluştururlar. ⁽⁶²⁾ Semptomatik karotis plaklarının önde gelen özellikleri olan ülserasyon ve plak içi hemorajinin iskemik semptomların gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. ⁽⁶³⁾ Fibröz kapağın rüptürü, karotis internanın trombotik oklüzyonuna sebep olan faktörlerden biri olabilir. ⁽⁶⁴⁾

Belirgin stenoza ikincil olarak oluşan hemodinamik değişimler aterom plağını örten fibröz kapağın ülserasyonuna ve parçalanmasına neden olabilir. Çünkü lümen daraldıkça makaslama gerilimi ve kan akımı hızı artmaktadır. Yüksek düzeylerde çapraz akım gerilimi, hem endotel hücre sırasının erozyonunu artırır hem de normalde fibröz kapak ile örtülü olan döküntüyü dolaşıma serbest bırakır. Debris serebral dolaşıma girip distal arterleri tıkamak yoluyla geçici iskemik atak ve serebral infarkta sebep olabilir. ⁽⁶²⁾

Karotis tıkanmalarında düşük perfüzyona bağlı, özellikle distal alanda border-zone (kıyı bölge) infarktları gelişebilir. Yapılan çalışmalarda hemodinamik olarak anlamlı stenozun olması için İKA'nın, uzunluğu 2mm. olan bir alanda, çapının 2-5 mm'ye kadar düşmesi gerekmektedir. Normal kan akımının damar çapının %60, alanının %90'a kadar daraldığı durumlarda sürdürülebildiği gösterilmiştir. Damar çapının %84; alanının %96 daraldığı durumda kan akımında %64 azalma görülmüştür. ⁽⁶⁵⁾ Aterom plakları yağlı,

fibröz ve kalsifik materyal içerebilir. Üzerinde pıhtı, ülserasyonlar ve plak içi hemorajiler bulunabilir.⁽⁶⁶⁾ Yumuşak ve düzensiz yağlı plakların emboli riski yüksek, fibröz ve kalsifik lezyonların ise azdır. Arterin çapı %70 oranında azalınca, plak içi kanama şansının arttığı ileri sürülmüştür.⁽⁶⁷⁾ Sterpetti ve ark.⁽⁶⁸⁾ 1991 yılında yaptıkları 90 plak morfolojisi çalışmasında, hemisferik semptomlarla, plak ülserasyonları ve mural trombüs arasında ilişki kurmuşlardır.

Karotis darlıkları semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik karotid arter stenozu klinik tablo doğurmayan lezyonlardır. Fizik muayenede servikal üfürüm varsa altta yatan bir karotid arter stenozunun ve inme riskinin artmış olduğunu düşündürür.^(67,69) Genel popülasyonda servikal üfürümlerin prevalansı %1 ile %30 arasında değişmektedir. Ve yaşla birlikte artmaktadır.⁽⁶⁷⁾ Servikal üfürüm prevalansı 45-54 yaşları arasında yaklaşık %1-3 iken; 75 yaşın üzerinde %6-8 dir. Asemptomatik inme tespit edilen kişilerde inme oranı yılda ortalama %1-2 dir.⁽⁷⁰⁾ Toronto asemptomatik servikal üfürüm çalışmasında, 500 hasta 4 yıl boyunca Doppler ultrasonografi ile izlenmiştir. Bir yıl içinde inme prevalansı %1.7 olup serebral iskemik olayların %80'i stenozun olduğu ipsilateral tarafta gelişmiştir.^(69,71)

Asemptomatik karotis lezyonlarında, yıllık inme riski oldukça düşüktür. En az %75 stenoz düzeyine ulaşıncaya kadar cerrahi düşünülmemesi gerektiği belirtilmektedir. %75'den fazla tıkanığı durumlarda yıllık inme oranı %5.5' dir. Zamanla stenozun miktarının artması ile iskemik olay geçirme oranı artmaktadır.⁽⁶⁷⁾

2.6. Lipoproteinler

Lipidlerin plazmada taşınmaları lipoprotein olarak adlandırılan özel kompleks yapılarla olur.

Dış kısımda , spesifik Apolipoproteinler ve polar lipidler (fosfolipid, kolesterol), iç kısımda Apolar nötral lipidler (kolesterol esterleri, trigliserit) bulunur.

Lipoprotein yapısında yer alan proteinler (Apolipoprotein, Apoprotein) polar olmayan lipidlerin çözünmesine yardımcı olmak, lipoprotein metabolizmasındaki enzimlerin aktivasyonuna katılmak, hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak lipoproteinlerin alımını ve yıkımını sağlarlar.⁽⁶¹⁾

Bir lipoprotein yoğunluğu partiküldeki lipid düzeyinin proteine olan oranı ile belirlenir. Lipid miktarı proteine oranla düşük ise yoğunluk artar. Şilomikron ve VLDL-K'lerde lipid düzeyi proteine oranla çok yüksektir. HDL-K ise proteine oranla daha az lipid içerir.⁽⁶²⁾

Tablo 1. Serum lipooroteininin sınıflandırılması

ÖZELLİK	Şilomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL	Lp(a)
Dansite(gr/ml)	<0.95	0.95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210	1,040-1,130
Elektroforetik Mobilite	Orjin	Pre-β	β-Pre - βarası	B	A	Pre - β
Moleküller ağırlıklı dalton	0,4-30x10 ⁹	5-10x10 ⁶	3,9-4,8x10 ⁶	2,75x10 ⁶	1,8-3,6x10 ⁶	2,9-3,7x10 ⁶
Çap (nm)	>70	25-70	22-24	19-23	4-10	25-30
Lipid: Protein oranı	99:1	90:10	85:15	80:20	50:50	75:25 64:36
Major lipidler	Eksojen TG	Endojen TG	Endojen TG ve Kolesterol Esterleri	Kolesterol esterleri	Fosfolipidler	Kolesterol esterleri ve fosfolipidler
Major proteinler	Apo-AI Apo-B48 Apo-CI Apo-CII Apo-CIII	Apo-B100 Apo-CI Apo-CII Apo-CIII Apo-E	Apo-B100 Apo-E	Apo-B100	Apo-AI Apo-AII	Apo(a) Apo-B100

2.7. Lipoprotein (a)

Lp (a) ilk olarak 1963'de Kare Berg ve arkadaşları tarafından insan LDL-K'sı ile immünize edilmiş tavşanlardan elde edilen heterojen antikorlarla reaksiyon vermesi sonucunda LDL-K'nin genetik bir varyantı olarak tarif edilmiştir. Bu antijenik determinant Lp (a) olarak adlandırıldı. Buna göre antijenle pozitif reaksiyon verenler Lp (a) (+), negatif reaksiyon verenler ise Lp (a) (-) ile gösterildi.^(73,74)

Lp (a) yapı olarak lipid içeriği, yapısında Apo- B100 bulunması ve LDL-K reseptörüne bağlanması ile LDL-K'e benzer. LDL-K'den farkı Apo- B100 molekülüne disülfid bağı ile kovalent bağlı olan glikoprotein yapısında Apo (a) içermesidir. Yapısında Apo (a) bulunması, elektroforezde LDL-K (Beta lipoprotein) ve VLDL-K (Prebeta lipoprotein) arasında yer alan bir elektroforez bandına sahip olması ile dansite ve protein içeriği olarak LDL-K'den farklıdır. Serum ultrasantrifügasyon çalışmalarında, VLDL-K'nin prebeta lipoproteinlerde yüzmesine karşılık Lp (a)'nın batması nedeniyle Lp (a)'ya "sinking prebeta lipoprotein"de denilmektedir.^(74,75,76) Lp (a)'nın yapısal ve metabolik özellikleri, bu lipoprotein partikülünün hem aterojenik, hem de trombotik etkili olmasına sebep olmaktadır.⁽⁷⁷⁾

Son yıllarda yeni deliller Lp (a)'nın yüksek plazma düzeyinin sadece koroner arter hastalığı değil aynı zamanda karotis ve serebral arterlerinde stenoza ile ilişkili olduğunu gösterdi.⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾ Ayrıca hem retrospektif, hem de prospektif araştırmalarda Lp (a)'nın prematür SVH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir.^(82,83)

Geniş deneysel veriler Lp (a)'nın aterotrombotik hastalık patofizyolojisinde anahtar rolü olduğunu göstermiştir.^(77,78,84,85) Lp (a)'nın plazma düzeyleri kişiden kişiye değişmekte ve büyük oranda genetik olarak belirlenmektedir.^(80,85,86) Lp (a) düzeyi, çevresel faktörler, yaş, cinsiyet ya da lipid düşürücü ilaçlarla anlamlı olarak etkilenmez.^(8,80,82) Lp (a)'nın plazma konsantrasyonu başlıca sentezi ile belirlenmekte olup, bu da kişiler arasında 1000 kata varan değişiklikler gösterebilir.^(77,87) Çok düşük değerleri, çok yüksek değerlerden ayırmak kolay olmakla birlikte orta değerlerde karar vermek zordur. Normal Lp (a) seviyesini < 30 mg/dl kabul edilmektedir.^(8,77) Lp (a)

konsantrasyonu LDL-K ve Apo B'nin tersine zamanla değişmemekte olup, büyük oranda yaştan bağımsızdır.^(86,87)

Lp (a) diğer lipoproteinlerden; Apo (a) ve Apo- B100 ile farklıdır. Apo- B100, LDL-K reseptörüne bağlanabilir. Çalışmalar Lp (a)'nın antijenik özellikleri farklı, basit bir LDL-K varyantı olmadığını göstermiştir. Lp (a), LDL-K ve HDL-K dansiteleri arasında dansiteye sahiptir. Lp (a)'nın oldukça büyük dansitesi, LDL-K'dekinden daha fazla olan, protein kompozisyonu ile ilişkilidir.⁽⁸⁸⁾ Lp (a)'dan ultrasantrifüj ile Apo (a) kantitatif olarak ayrılabilir. Apo (a)'sız partikül LDL-K'den daha büyük ve Apo-B100 ile kaplıdır. LDL-K'den daha fazla trigliserit içerir.⁽⁸⁹⁾ Lp (a) nöroaminik asitten zengindir. Bu nedenle elektroforezde hızlı hareket eder.^(89,90) Sorumlu DNA bölgesi ve protein yapısı hakkında yapılmış çalışmalar, Apo (a) ile plazminojen arasında yüksek derecede homoloji olduğunu göstermiştir. Plazminojen ve Apo (a) geni 6. kromozomun uzun kolunda lokalizedir.^(74,91,92) Lp (a)'nın, plazminojenin endotel hücrelerindeki plazminojen reseptörlerine bağlanmasını inhibe ettiği ve fibrinolizi suprese ederek, trombogenezi ve dolayısıyla ateroskleroza kolaylaştırdığı tespit edilmiştir.^(93,94)

Plazminojen fibrinolitik sistemin bir serin proteaz zimojenidir. Tripsin benzeri proteaz bölgesi ve tekrarlanan kringle olarak adlandırılan homolog bölgeler içerir. Kringle yapı, polipeptid zincirinin üç tane disülfid bağı ile stabilize olduğu yapılardır. Bu yapı kan koagülasyon proteinlerinin yapısında ve fibrinolitik sistemde de mevcuttur. Apo (a) geni tek bir serin proteaz bölgesi içerir. Bu da plazminojen geninin proteaz alanı ile benzerdir.⁽⁹⁵⁾ Apo (a)'nın yapısında, plazminojen halkalarından iki tanesi bulunur. Bunlar tek kopya halinde kringle-5 ve 37 kopyadan oluşan kringle-4 dur.^(74,91,92,96) Bu kringle yapılar protrombin, doku plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz, faktör XII gibi fibrinolitik ve koagülasyon sisteminin proteinlerinde de bulunur. Apo (a)'nın proteaz kısmı t-PA , ürokinaz ve streptokinaz ile aktif proteaza çevrilememektedir ve bu özelliği ile plazminojenden farklıdır. Bu plazminojenin, plazminojen aktivatörü tarafından aktive edildiği noktada aminoasit dizilimindeki farklılığa bağlıdır. Apo (a)'da arjinin yerine serin vardır. ⁽⁷⁴⁾ En az altı farklı Apo (a) izoformu tanımlanmıştır. Ancak bunlardan iki tanesinden fazlası bir kişide bir

arada olmaz. Bu altı izoform F , B , S₁ , S₂ , S₃, S₄ olarak, Apo-B100 ile elektroforatik mobilitelerine göre karşılaştırılarak tanımlanmıştır. (F = Fast , S = Slow , B = Apo-B100 ile aynı hızda) En düşük molekül ağırlığı (300.000 Dalton) olan F; diğerleri ise artan şekillerde S₄'e doğru isimlendirilmiştir. (S₄ = 700.000 Dalton) Molekül ağırlığındaki farklılıklar tekrarlanan kringle 4 sayısındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. ^(89,97)

İzoformun molekül ağırlığı ne kadar büyükse o kadar yavaş sentezlenir ve karaciğerden o kadar zor sekrete edilir. Bu fenotipler ile serum Lp (a) konsantrasyonu arasında oldukça belirgin bir ilişki vardır. S₃, S₄ fenotipleri düşük Lp (a) düzeyleri; B , S₁, S₂ fenotipleri ise yüksek serum Lp (a) düzeyleri ile birliktedir. Lp (a) F izoformu serumda nadir rapor edilmiştir. ⁽⁸⁹⁾ Apo (a) izoformlarının molekül ağırlığı ile Lp (a) serum konsantrasyonları arasında ters ilişki vardır. B tipi Apo (a)'lı bireylerin ortalama Lp (a) konsantrasyonu, S₄ tipli bireylerden 10 kat daha fazladır. ⁽⁸⁹⁾ İki Apo (a) izoformu olan bireyler heterozigot, tek izoform içerenler homozigot hiç Apo (a) içermeyenler null allel için homozigot kabul edilirler. Heterozigotlar, homozigotların hemen hemen hepsinin toplamına eşit serum Lp (a) konsantrasyonuna sahiptirler. Bu Apo(a) allellerinin Lp (a) konsantrasyonlarını etkilediğini göstermektedir. Lp (a) S₄ gibi düşük Lp (a) konsantrasyonu sıktır. Lp (a) B gibi yüksek Lp (a) konsantrasyonu ile sonuçlanan alleller nadirdir. ⁽⁸⁹⁾ Lp (a) düzeyindeki etnik farklılıklar; değişik etnik tabanlı 7 toplulukta Lp (a)'nın değişkenliğinin geniş bir aralıkta (%19-77) olduğu bulunmuştur. ⁽⁹⁸⁾ Bu da farklı gruplarda Apo (a) allellerindeki değişikliğin bir göstergesidir. Singapurdaki Çinli örneklerde S₄ alleli yüksek ve oldukça yüksek oranda Lp (a) düzeyi saptanmıştır. ^(87,98)

Apo (a)'nın hemen tamamen karaciğerde sentez edildiği belirlenmiş olmasına rağmen Apo-B100 ile Lp (a) partikülünü oluşturmak için nerede ve hangi mekanizma ile birleştiği henüz açık değildir. ⁽⁷⁷⁾ Lp (a)'nın Apo-B içeren partiküllerden hepatosit içinde iken ya da en azından plazma kompartımanına girmeden önce karaciğerde oluştuğuna dair deliller vardır. ⁽⁹⁹⁾ Karaciğer transplantasyonu geçiren bireylerde ve donörlerde yapılan çalışmalarda , alıcı Apo (a) fenotipinin transplantasyon sonrasında donörün fenotipine dönüştüğü gösterilmiştir. ⁽⁸⁹⁾ Karaciğer hastalığı olanlarda ve alkoliklerde serum Lp (a)

düzeyleri düşüktür. ⁽¹⁰⁰⁾ Apo (a)'nın majör sentez yeri karaciğerdir. Rhesus maynularında yapılan çalışmalarda, kan-doku bariyerinin bulunduğu beyin ve testisin Apo (a) için mRNA içerdiği gösterilmiştir. ⁽¹⁰¹⁾ LDL-K ve Apo (a) 'nın herbirinin bağımsız olarak sekrete edilebileceği ve serumda birleşerek Lp(a) oluşturduğu varsayılmaktadır. İnsandaki Lp (a) invivo turnover çalışmaları, serum Lp(a) konsantrasyonu farklarının katabolizmasındaki farklılıklardan çok sentezdeki farklılıklardan kaynaklandığını göstermiştir. ⁽⁸⁹⁾

Lp (a)'nın yıkım mekanizması ve yeri henüz bilinmemektedir. Lp (a), Apo-B100 ile bağlı LDL-K komponenti içerdiği için katabolizmasında LDL-K reseptörleri yoluyla olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar Lp (a)'nın deri fibroblast kültürlerinde LDL-K reseptörüne bağlandığını göstermişlerdir. Ancak LDL-K'den daha düşük afinitede reseptöre bağlanır. ⁽¹⁰²⁾ Lp (a)'nın LDL-K reseptörü için LDL-K kadar iyi bir ligand olmaması nedeniyle katabolizması için başka mekanizmalar olduğu düşünülmüştür. Monosit / makrofajlara LDL-K'nin girişi bu hücrelerin köpük hücrelere dönüşümüne neden olmaktadır. Ancak periferik kan monositlerinden farklılaşan makrofajlarla yapılan hücre kültürü çalışmalarında Lp (a) katabolizmasında bu yolun etkisi gösterilememiştir. Aterosklerotik lezyondaki köpük hücrelerinin kanıtı, monosit/makrofaj ile arteriyel subintimadaki LDL-K arasında son yıllarda oldukça sık vurgulanan ilişki ile açıklanmaktadır. ⁽¹⁰³⁾

2.8. Lp(a) ve Ateroskleroz

Lp (a) plazminojene olan benzerliğinden dolayı aterotrombotik özelliğide sahiptir. ⁽⁸⁰⁾ İnvitro deneyler Lp (a)'nın fibrinolitik kaskadın birçok basamağını etkilediğini göstermiştir. ⁽⁹⁸⁾ Lp (a)'nın yüksek konsantrasyonu plazminojenin endotelial hücrelere, mononükleer hücrelere, trombositlere bağlanmasını azaltır. ^(78,104,105)

Lp (a) fibrin ve endotel yüzeyindeki plazminojen reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile yarışabilir ve t-PA tarafından plazminojen aktivasyonu ve trombositten zengin trombüsün lizisini engelleyebilir. ^(80,98,106) Uzamış fibrinoliz de aterosklerotik lezyonun progresyonunu sağlar. Lp (a)'nın aynı zamanda fibrinolitik sistemle olan ilişki sonucu protrombotik etkileride vardır. ⁽¹⁰⁷⁾ Fibrinonoliz fibrin pıhtılarının eliminasyonunu kolaylaştırarak

trombotik olayların önlenmesinde önemli rol oynar. Plazmin anahtar enzimdir. Çözünmez fibrini çözünebilir parçalara böler. Plazmada plazmin inaktif bir zimojen olan plazminojen şeklinde bulunur. Plazminojen aktif plazmine dönüşebilmesi için fibrin bağı t-PA tarafından yıkılması gerekir. Bu şekilde plazminojenle yapısal benzerliği olan Lp (a), fibrinolizin hem hücresel komponentlerini hem de protein kofaktörleri ile etkileşebilir.⁽¹⁰⁷⁾ Lp (a)'nın immobilize fibrinojen ve fibrine bağlanması, plazminojenin bunlara bağlanmasını engeller.^(107,108) Son zamanlarda yapılan çalışmalarda plazma düzeyi 60 mg/dl'yi aştığında Lp (a)'nın fibrin yüzeyinde plazminojen aktivasyonunu anlamlı olarak engellediği gösterilmiştir.⁽⁹⁶⁾ Ayrıca Lp (a) endotelial hücre yüzeyindeki reseptörler için plazminojenle yarışır. Böylece plazmin oluşumu azalır, pıhtı erimesi gecikir ve fibrinoliz engellenir, tromboza eğilimi artar.⁽¹⁰⁷⁾ Lp (a) ve Apo (a), sağlam fibrinin zincir içi lizinlerine ve plazmine yıkılmış fibrinin karboksi terminal lizin artıklarına bağlanmaktadır. Lizin bağlama, plazminojenin önemli bir özelliğidir. Bu özellik hücresel reseptörlerde ve substrattaki özgül lizin rezidülerinin tanınmasında esansiyeldir. Plazminojenin özgül bölgeleri kringle-1 ve kringle-4 hem katyonik amonyum bölgesine hem de ligandın metilen zincirine eşlik eder. İnsan Apo (a)'sında lizin bağlama özelliği vardır.⁽⁹⁹⁾ Lp (a)'nın lizin bağlama kapasitesi plazminojenin katıldığı çeşitli reaksiyonları engelleme yeteneği sağlar ve lipoproteini trombojenik hale getirir.⁽⁹⁹⁾

Ateroskleroz başlıca arter intiması ve kısmen media tabakasındaki değişiklere lipid, kan elemanları ve fibröz doku birikiminin eşlik ettiği bir süreçtir. Oluşan aterom plağı, arteryel intimanın rüptürü neticesinde embolizasyona neden olur.^(72,109) Lp (a)'nın aterojenik olduğu hipotezi Berg tarafından öne sürülmüş ve yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla desteklenmiştir.^(109,110,111) Lp (a) oksidatif modifikasyona ve scavenger reseptör alımına hassas olması sonucunda intrasellüler kolesterol birikimi ve foam cell formasyonunun oluşumuna neden olduğu ve böylece aterogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁽¹¹²⁾ Dahlen ve ark⁽¹¹³⁾ prospektif çalışmasında Lp (a)'nın koroner ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı riski için Lp (a) eşik değeri 30 mg/dl olarak ileri

sürülmüştür. Multivaryant analizler Lp (a)'nın koroner arter hastalığında T-Kol ve HDL-K'den daha üstün bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Lp (a)'nın plazminojenle strüktürel benzerliğinden dolayı önemli trombotik özellikleri olduğu ve aterotrombotik hastalığın patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İmmobilize fibrine ve fibrinojene bağlanarak plazminojenin bu substratlara bağlanmasını inhibe eder. Ayrıca Lp(a) plazminojenle endotel hücrelerindeki reseptörleri için yarışarak, plazmin oluşumunda azalmaya ve pıhtı erimesinde gecikmeye neden olur.^(91,112) İnvitro çalışmalarında Lp (a)'nın endotel hücrelerinden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini arttırdığı gösterilmiştir. PAI-1 fibrinolitik sistemin ana inhibitörüdür. Ayrıca aterosklerotik plaklarda makrofaj yüzeyinden plazminojeni uzaklaştırıp, latent transforming growth factor beta (TGF-beta) aktivasyonunda azalma olur. Aktive TGF-beta yokluğunda sitokinler düz kas hücre proliferasyonuna ve bu hücrelerin daha çok aterojenik hücre fenotipine transformasyonuna neden olur.⁽¹¹²⁾ Başka bir hipoteze göre de; Lp (a)'nın arteriyel endotelden geçerek intimaya yerleşmesi suçlanmıştır. Burada proteoglikanlar, glukozaminoglikanlar, fibrin ve kollajenle ilişki kurarak kompleks oluşturur. Bu kompleks aterom plağı oluşumuna neden olur. Yüksek serum Lp (a) düzeylerinde, gradient farkı ve artmış permeabilite nedeniyle Lp (a) arteriyel endoteli geçebilmektedir.⁽⁷⁶⁾ Arter duvarı ve Lp (a) arasındaki etkileşim Apo (a) ve glikozaminoglikanların etkileşimi ile artırılır.⁽⁷⁾ Yapılan çalışmalar Lp (a)'nın glikozaminoglikanlar için LDL-K'den daha fazla afinitesinin olduğunu göstermektedir.⁽¹¹⁴⁾

Lp (a)'nın dolaşan glikozaminoglikanlarla bağlanması , arter duvarı makrofajları tarafından alınmasına neden olmaktadır.⁽¹¹⁵⁾ Beyaz popülasyonda yapılan bir çalışmada prematür koroner arter hastalıklı bireylerin birinci derece akrabalarında yüksek serum Lp (a) düzeyleri tespit edilmiş ve prematür koroner arter hastalığı ile yüksek serum Lp (a) düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.⁽¹¹⁶⁾ Siyah ırkta Lp (a) düzeyleri yüksek olmasına karşılık, Avrupalılara göre aterom riski daha düşüktür. Ancak siyah ırkta antiaterojenik HDL-K düzeylerinin yüksek , LDL-K'nin düşük olması Lp (a)'nın aterojenik etkisini engelleyebileceğini düşündürmektedir.⁽¹¹⁷⁾ Serum Lp (a) düzeylerinin genetik kontrol altında olduğu bildirilmiştir ve yaş, seks, kan basıncı, sigara, T-

Kol ya da trigliseritlerle (TG) anlamlı korelasyonu yoktur. Farmakolojik ajanlara ve diyet kısıtlamalarına dirençlidir. Lp (a) akut faz reaktanı olarak diyabet, kronik renal yetmezlik, nefrotik sendrom, kanser, menapoz ve hipotiroidizmde düzeyi artar. Karaciğer yetmezliği ve hipertroidizmde Lp (a) düzeyi azalır. ⁽¹¹⁸⁻¹²⁴⁾ Hamileliğin ilk haftasından sonra Lp (a) düzeyi artar. 3. trimesterde pik yapar ve doğumdan sonra normal düzeylere iner. ⁽¹²⁵⁾ Tamoksifen, östrojen, progesteron ve anabolik steroidlerin Lp (a) düzeyini azalttığı görülmüş. ^(118,119,120,121,125) Egzersiz ve 8 g/gün balık yağı verilerek yapılan bir çalışmada plazma Lp (a) düzeyleri %23 düşürülebilmıştır. ⁽⁷⁾ Obezlerde yapılan bir çalışmada kilo kaybının Lp (a) düzeylerine önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. ⁽¹²⁶⁾ Serum Lp (a) düzeylerinde en bağımsız değişken ırktır. Yaş, cinsiyet, seksüel maturasyon, sigara, alkol, oral kontraseptif kullanımı gibi değişkenler ise Lp (a) düzeylerine çok az etkilidir. ⁽¹¹⁶⁾

2.9. Lp (a) Yüksekliğinin Önlenmesi

Epidemiyolojik ve yeni biyokimyasal çalışmalarla aterotrombotik özellikleri olduğu anlaşılan Lp (a)'nın seviyelerini güvenilir düzeylere çekilmesi önerilmektedir. ^(8,127)

Serum Lp (a) düzeyi ölçülemeyecek seviyede düşük seviyeden 80 mg/dl veya 340 mg/dl kadar değişmektedir. Şu anda normal plazma Lp (a) seviyesini < 7 mg/dl (total Lp(a): 30 mg/dl) kabul etmek doğru olacaktır. Lp (a)'yı düşürmek için kullanılan ilaçlar Apo B – Apo (a) kompleksini değil Apo-B100'ü düşürmek için planlanmıştır. Özellikle Lp (a)'yı hedef alan ilaçlar geliştirilmelidir. Apo (a)'nın Lp (a)'dan ayrılması iyi bir yaklaşımdır. ⁽⁸⁾

Standard hipolipidemik ajanlarla Lp (a) düzeyi henüz düşürülememektedir. Safra asidi sekestre eden ajanlar ve fibrik asit deriveleri başarısız olmuştur. Disülfid bağlarını parçalayan ve mukolitik etkili N– asetil sistein Lp (a) düzeylerini çok az düşürebilmiştir. HMG- CoA redüktaz inhibitörleri Lp (a) düzeylerini düşürememiştir. Nikonitik asid , neomisin ve stanozololün serum Lp (a) düzeyine bir miktar azaltmıştır. Lp (a)'yı teropatik olarak etkin bir biçimde düşüren tek ilaç nikotinik asittir. Ancak tolere edilmesi zordur. ^(75,128) En etkin plazma Lp (a) düşürme yolu LDL-K aferezidir. ⁽¹²⁹⁾

2.10. Beyin ve Damar Hastalıklarında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

İnme olgularını serebral tümörler ve subdural hematom gibi inme olmayan hastalardan ayırt etmek, infarktı hemorajiden ayırmak ve serebral infarktüsün spesifik patofizyolojik alt tiplerini belirlemek için bazı araştırma yöntemleri geliştirilmiştir ⁽¹³⁰⁾. İdeal olanı ucuz, invazif olmayan ve kısa sürede bilgi veren yöntemdir. Birçok klinikte Bilgisayarlı Tomografi (BBT) ya da Manyetik Rezonans (MRI) görüntüleme ile lezyon bölgesini görüntülemek ilk adımdır. ⁽¹³¹⁾ Başlangıç görüntüleme yöntemi iskemi veya infarktüstün hemorajiyi ayırt ettirebilmelidir. Son zamanlarda yapılmış çalışmalar göstermiştir ki, ne BBT ne de MRI görüntüleme erken saatlerde lezyonun yerini belirlemek açısından karşılaştırıldığında, ilk 3-4 saat içinde başarılı değildirler. ⁽¹³²⁾ Beyindeki derin küçük infarktlarda ve beyin sapındaki infarktlarda MRI görüntülemenin BBT görüntülemeye üstünlüğü vardır ⁽¹³²⁾.

Anjiyografi, anevrizmaları ve vasospazmı göstermek, arteriovenöz malformasyonları kolayca teşhis etmek ve emboliyi büyük arter trombozundan ayırmak için tercih edilen bir inceleme yöntemidir. ⁽¹³³⁾ Konvansiyonel anjiyografi ile karşılaştırıldığında MR anjiyografi stenoz derecesini yanlış olarak daha fazla gösterebilmektedir. Hem dijital anjiyografi hemde MR anjiyografide Willis poligonu arterleri, basilar arter ve bunların ana dalları ve birçok geniş yüzey damarları oklüzyon açısından incelenebilmektedir. ⁽¹³⁴⁾

Xenon BT kan akım görüntüleme nadiren kullanılır ve SPECT (single photon emission computerised tomography) bu görüntüleme yönteminin yerini almıştır. Her iki metod da inme sonrası hem lokal hemde uzak fonksiyonel etkileri göstermektedir. Bu tetkikler hemoraji ile infarkt arasında ayırım yapamazlar. PET (positron emission tomography) fokal infarktüse karşı beynin fonksiyonel metabolik cevabı hakkında bilgi verir. Serebral iskemide yaşayan dokuyu göstermede en iyi metoddur. ⁽¹³⁵⁾

Transösofagial ekokardiyografi kalp ve aort kavsi kaynaklı emboli hakkında bilgi veren ve transtorasik ekokardiyografye üstünlüğü olan, orta derecede invazif bir yöntemdir. ⁽¹³⁶⁾ Doppler ultrasonografik tekniklerinin gelişiminden önce karotid arterlerin tek inceleme yöntemi olarak uzun yıllar boyunca anjiyografi kullanılmıştır. Ancak anjiyografik incelemeler sırasında inme

olasılığının artması, kontrast madde reaksiyonlarının sık olarak görülmesi ve mortalite riskinin yüksekliği bu yöntemin önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır (136)

Doppler Ultrasonografi

Özellikle 1980'li yıllardan sonra spektral ve renkli Doppler ultrasonografi(Doppler USG) teknolojisinin hızla gelişmesi sonucunda, ekstrakraniyal karotid arterlerde ortaya çıkan aterosklerotik hastalıkların ve komplikasyonlarının görüntülenmesinde, Doppler USG teknikleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Spektral ve renkli Doppler USG etkin, ucuz ve invaziv olmayan bir inceleme biçimi olması nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerine belirgin bir üstünlük sağlamaktadır (137)

Ekstrakraniyal karotis sisteminin Doppler USG ile incelenmesinde, ana karotis (KKA), internal karotis, eksternal karotis (EKA) arterler bilateral olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Bu arterlere ilaveten her iki vertebral arter de incelemeye dahil edilmektedir. KKA başlangıç noktasından bifürkasyona kadar tüm uzunluğu boyunca longitudinal ve transvers projeksiyonlarda incelenmektedir. Bifürkasyon düzeyinde internal (İKA) ve eksternal (EKA) karotis arterlerin ayrı ayrı görüntülenmesi gerekmektedir. Normal olarak İKA posterolateral, EKA ise anteromedial lokalizasyonlarda yer almaktadır.

Spektral Doppler sonografik incelemelerde ise, İKA içinde düşük dirençli, EKA içinde ise yüksek dirençli akımların görülmesi bu iki damarın birbirinden ayırt edilebilmesinde yararlı olmaktadır. Karotis bifürkasyonundan sonra, EKA ve özellikle İKA mümkün olduğunca distal segmentlerine kadar takip edilmelidir. Karotis sistemin renkli USG ile incelenmesinde genel vasküler anatomi, kan akımının varlığı, yönü ve kan akımındaki anormallikler (kan akımlarının kalitatif özellikleri) gösterilebilmektedir.

Spektral Doppler USG incelemelerde, renkli Doppler USG ile saptanan anormal kan akım örneklerinin sistolik-diyastolik hızları ve kan akımının debi ölçümleri (kan akımlarının kantitatif özellikleri) elde edilmektedir. Bu nedenle Doppler sonografik incelemelere, renkli Doppler USG ile başlanmalı ve bu incelemeyi takiben spektral Doppler USG ile kan akımına ait kantitatif değerler saptanmalıdır (137,138)

B-mod ultrasound, periferel arterlerin duvarlarını non-invaziv olarak değerlendiren, intima-media kalınlığının (IMT) ölçümünü, stenozun ve plakların varlığının gösterilmesini sağlayan bir metoddur. IMT, intima-media kompleksi olarak adlandırılır ve endotel hücreleri, konnektif bağ dokusu, düz kas hücreleri ve bunların plak formasyonunda bulunan lipid birikimlerinin içerisindeki yerleşiminden oluşur. Sağlıklı erişkinlerde, IMT 0.25-1.5 genişliğindedir, sıklıkla >1.0 mm ise anormal kabul edilir. IMT, aterosklerozun progresinin takibinde, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, klinik yaklaşımlarda son noktanın konulmasında kantitatif bir indeks olarak kabul edilebilir. IMT'nin geçerliliği kardiyovasküler hastalık bulunan ve bulunmayan bireylerin IMT düzeyleri ölçölüp karşılaştırılarak, ayırt etme kabiliyeti gösterilmiştir.⁽¹³⁸⁾

Ekstrakranyal karotid arterlerde görölen değişiklikler diğer arteryel yataklardaki aterosklerotik lezyonlarla benzerlik gösterir.⁽¹³⁹⁾ Koroner arteriografide saptanan lezyonlar karotid arterlerdeki lezyonlarla uyumludur.⁽¹⁴⁰⁾ Karotid arterler araştırıcıların özellikle ilgisini çekmektedir; çünkü B-mod utrasonografi ile invazif olmayan muayeneleri oldukça kolaydır. KKA'nın distal segmentinde hemen karotis bulbusa yakın proksimal bölgeden ölçölen IMT'in kantitatif değerleri aterosklerozun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Çünkü çoğunlukla klinik olarak kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir.^(141,142)

Yüksek rezölüsyonlu ultrasound-B model görüntöleme tekniği ile, yalnızca, karotid plakları ultrasound ışığında zayıf refleksiyon (kırılma) gösteriyorsa (ekolüsan ise), ultrasoundda güçlü sinyal verenlere (ekoik olanlara) göre nörolojik olaylar açısından daha riskli olarak kabul edilmiştir. Histolojik olarak bu ekolüsan plaklar, kalsifikasyon ve fibröz dokudan zengin olan ekoik plaklara göre daha fazla lipid ve hemoraji içermektedir. Lipidden zengin plaklar, fibröz plaklara göre daha ince, fibröz kap çok daha hassas, rüptüre daha yatkın ve daha çok semptomatik olarak değerlendirilmiştir. Kolaylıkla incinebilen, hassas plakların kandaki en iyi belirleyicisi LDL-K iken, TG düzeyleri ekolüsan plaklar için prediktör olmuştur.

Serum LDL-K ve TG düzeylerinin düşürölmesi, koroner ateroskleroz ve koroner olayları azaltmaktadır. LDL-K düşüklüğü, inme hızının azalması ile de doğru orantılıdır. Prognozda bu iyileşme, plağın lipid içeriğinin azalmasına,

rüptüre daha dirençli ve daha stabil bir plağa dönüşmesine, plak volümündeki ve stenozun derecesindeki azalmalara bağlı olabilir .⁽¹⁴³⁾

Serebrovasküler Duplex Sonografi'nin Klinik Endikasyonları:

Karotid duplex muayene aterosklerotik yaş grubunda teşhis ile ilgili ihtimalleri azaltarak karotid bifurkasyonunda kan akım hızlarını azaltarak karotid bifurkasyonunda kan akım hızlarını ve anatomiye belirlemek için en uygun tetkiktir. Doplex sonografinin nadiren yardımcı olabildiği genç hastalarda arteriografi daha değerli bir tanı yöntemidir.⁽¹⁴⁴⁾

1- Genel endikasyonlar: Teşhis edici değeri olabilen karotid bifurkasyonu ile ilgili fizyolojik ve anatomik bilgi istendiğinde

2- Spesifik endikasyonlar :

a- Karotid dağılımında veya iki bitişik vasküler bölge kenarında "Klasik GİA" (1- 30 dakika süreli, özellikle de stereotipik ve tekrarlayıcı ise)

b- Özellikle prezentasyon atipik ise, AF gibi diğer faktörler tabloda yer alıyor ise karotid hastalığını ekarte etme

c- Geçici monoküler körlük (Amorosis fugax)

d- İskemik okülopati

e- Retinal arter dal oklüzyonu

f- Santral retinal ven oklüzyonu

g- Asemptomatik servikal üfürüm (tartışmalı)

h- Endarterektomi sonrası takip (kesin değil)

i- Kardiyak, aortik anevrizmal, ve diğer majör cerrahiler öncesi (tartışmalı).⁽¹⁴⁴⁾

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Kasım 2004- Eylül 2005 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisine iskemik SVH tanısı ile ilk 24 saatlik akut dönemde kabul edilen 60 olgu ve yine aynı dönem içerisinde nöroloji polikliniğine ayaktan başvuran yaş ve cins olarak benzer 30 sağlıklı bireyde gerçekleştirildi.

Hasta grubunun 35'i kadın (%58.3) 25'i erkek (%41.7) ve yaş ortalaması 65.5 ± 12.4 yıl idi. Kontrol grubunun 18'i kadın (%60) 12'si erkek (%40) ve yaş ortalaması 60.5 ± 12.1 yıl idi.

Hastalara SVH tanısı anamnez, nörolojik değerlendirme ve nöroradyolojik yöntemler (BBT veya MRI) ile konuldu. İskemik SVH'lı grup ve kontrollere rutin laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, tam idrar analizi, EKG, biyokimyasal analizlerden glikoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, T-Kol, TG, HDL-K, LDL-K, total bilirubin, aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz, Na, K, tiroid fonksiyon testleri (TFT), CRP; karotis ve vertebral arter doppler USG incelemeleri yapıldı. Hasta grubunda yatışta BBT ve/veya MRI çektilirdi. Akut dönemde lezyon belirlenemeyen olguların ilk hafta içinde BBT ve/veya MRI'ları tekrarlandı.

Serum Lp(a) tayini, her iki çalışma grubunda kan örnekleri bir gecelik açlık dönemi sonrası brakial venden, antikoagölansız tüplere alındı. Numune alındığı aynı gün Lp (a) değerleri Olympus AU 2700 (Germany) otoanalizator cihazı ile Olympus Lp (a) kiti kullanılarak immunoturbodometrik yöntemle çalışıldı. Kullanılan kitin internal CV'si, kontrol 30 mg/dl için %3 idi. Bu değer pek çok çalışmada aterosklerotik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hasta grubundan ilk hafta alınan Lp (a) değeri Lp (a)1 ve tedavi sonrası birinci ay sonu bakılan Lp (a) değeri Lp(a) 2 olarak değerlendirildi.

İskemik lezyonlar oluş biçimi ve kronolojisi bakımından yerleşmiş inme ve GİA olarak gruplandırıldı. GİA'lar çalışmaya alınmadı. Yerleşmiş inme, BBT veya MRI'da Modifiye TOAST kriterlerine göre infarktın çapının 1,5 cm'den büyük ve 1,5 cm veya daha küçük olmasına göre 2 gruba ayrıldı.⁽¹⁴⁵⁾

Hastaların ilk değerlendirmede çekilen elektrokardiyografi (EKG)'leri kardiyoloji konsultasyonu ile normal sinus ritmi, AF, sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal iskemi varlığına göre ayrıldı.

Hasta ve kontrollerin özgeçmişinde HT, DM, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı (KAH), geçirilmiş SVH öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve kullanmış olduğu ilaçlar sorgulandı.

Tüm hasta ve kontrollerin genel fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Tansiyon arteriyel (TA) bakıldı. Öyküde HT olanlar veya TA yüksekliği öyküsü olup, 30 dk istirahat sonrasında sağ kol brakiyal arter üzerinden, üç kez ardışık olarak ölçülen sistolik/diastolik değeri 140/90 mmHg ve üzeri olanlar, hipertansif olarak kabul edildi. Öyküde DM olan veya rutin testlerimiz sırasında açlık kan şekeri 120 mg/dl (Normal: 70-120 mg/dl) üzerinde olanlar, diyabetik olarak kabul edildiler. Kolesterol düzeyi 200 mg/dl (Normal: 120-200 mg/dl), TG düzeyi 200 mg/dl'den (Normal: 40-200 mg/dl) yüksek olanlar hiperlipidemik olarak kabul edildiler. Sigara kullanımı 6 aydan uzun bir süredir günde 5 adetten fazla sigara içenlerde pozitif kabul edildi. Günde 30 cc'den fazla 6 aydan uzun süredir alkol alması, alkol kullanımı lehine değerlendirildi.

Hastaların bölümümüze kabulünden sonra yapılan nörolojik muayeneden sonra ilk hafta içinde SVH'nın şiddeti ve prognoz açısından Barthel indeksi (Barthel 1) uygulandı. Tedavi sonrası birinci ay sonu tekrar kontrole çağrıldıklarında ikinci kez Barthel indeksi (Barthel 2) uygulanıp iyileşme oranı belirlendi. Maksimum skor 20 olarak belirlendi. 12 puan altı ileri derecede bağımlılık (Ağır), 12 puan ve üstü hafif derecede bağımlılık (Hafif) olarak değerlendirildi.⁽¹⁴⁶⁾

Karotis arterlerin doppler USG'si Toshiba SSA 270 (Germany) USG cihazı ile yapıldı. Hasta yatar pozisyonda incelenmiş olup, en geniş aksial plak boyutu ve lümen çapı esas alınarak stenoz derecesi hesaplanmış olup, Doppler USG skoru, grup 0: aterosklerotik lezyonu olmayan, grup 1: bir tarafta saptanabilir aterosklerotik lezyon olan, grup 2: bir tarafta %40'dan az stenoz veya her iki tarafta saptanabilir aterosklerotik lezyon varlığı, grup 3: bir tarafta % 40-60 stenoz veya her iki tarafta % 40'dan az stenoz, grup 4: bir tarafta % 60-80 stenoz veya iki tarafta %40-60 stenoz veya bir karotik arterde oklüzyon, grup 5:

her iki arterde >80'den fazla stenoz veya oklüzyon şeklinde sınıflandırıldı.⁽¹⁴⁷⁾ Hasta grubunun az olması nedeniyle 0 ile 5 arasındaki derecelendirme skorlarının karşılaştırıldığı istatistiksel çalışmada skorları; 0 ve 1. grup aynen alındı, 2. ve 3. grup ile 4. ve 5. gruplar tek gruba indirilerek toplam 4 grup olarak istatistiksel analiz yapıldı.

Dışlama kriterleri: 40 yaş altı olgular, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, malignite, enflamatuvar hastalığı olanlar ve Lp (a) düzeylerini etkilediği bilinen nikotinik asid, neomisin, stanozolol, N-asetil sistein, beta blokerler, östrojen kullanım öyküsü bulunanlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatiksel analiz: SPSS bilgisayar programında; katagorik değişken analizinde ki-kare (χ^2) testi, grup ortalamaları arasındaki farkın önemli olup olmadığının belirlenmesinde student-t testi veya Mann-Whitney-U testi, korelasyon analizinde Pearson korelasyon katsayısı testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri Tablo 2’de verildi.

Tablo 2. Olguların Demografik Özellikleri

Özellik		n	%
Cinsiyet	K	35	58.3
	E	25	41.7
AF	var	17	29.1
	yok	43	71
DM	var	6	10
	yok	54	90
HT	var	34	57
	yok	26	43
Sigara	var	15	25
	yok	45	75

2. Yaş

Çalışmaya katılan olguların yaş dağılımı 40–90 yıl arası (ort. 65.5 ± 12.4 yıl), kontrol grubu 44–95 yıl arasında (ort. 60.5 ± 12.1 yıl) değişmekteydi. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.075$, Tablo 3).

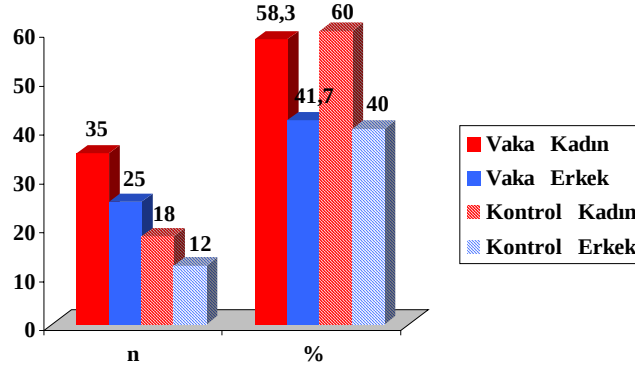
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması ve standart sapma değerleri

	Grup	n	$\bar{X} \pm SS$	p
Yaş	Hasta	60	65.5 ± 12.4	0.075
	Kontrol	30	60.5 ± 12.1	

x:yaş ortalamaları, SS:standart sapma

3. Cinsiyet

Çalışmaya hasta grubunda 35’i kadın (%58.3), 25’i erkek (%41.7) toplam 60 olgu, kontrol grubunda 18’i kadın (%60), 12’si erkek (%40) toplam 30 sağlıklı kişi dahil edildi. Olguların cinsiyete göre dağılımı grafik 1’de verildi.

Grafik I. Kontrol ve olguların cinsiyete göre dağılımı

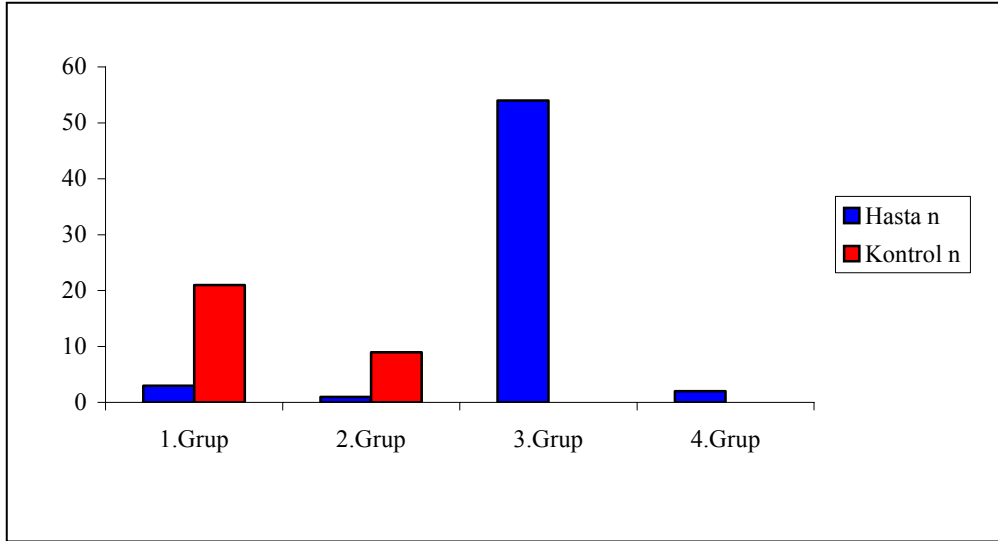
4. Doppler USG

Hasta ve kontrol grubunun tümünde Doppler USG ile karotis arterleri değerlendirildi. Hastalar ve kontrol grubu karotis arter Doppler USG bulgularına göre dört gruba ayrıldı. Hasta grubunda Doppler USG bulgularına göre 3 kişi 1.grup (%12,5), 1 kişi 2.grup (%10), 54 kişi 3.grup (%100), 2 kişi 4.grup (%100) idi. Kontrol grubunda 3. ve 4. gruptan kişi yoktu. Hasta grubunun Doppler USG skorları, kontrol grubu Doppler USG skorlarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,0001$). Kontrol ve olguların Doppler USG dağılımı grafik 2’de gösterildi.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun karotis Doppler USG skorlarının derecelerine göre dağılımı

	Hasta(n=60)		Kontrol(n=30)		Toplam	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Dopler USG	Lezyon yok	3	12,5	21	87,5	0.0001
	Tek Lezyon	1	10	9	90	
	Bir tarafta %40-60 veya	54	100	0	0	
	Her iki Tarafta ASL					
	Bir tarafta %80’ten fazla veya iki tarafta %60-80 stenoz	2	100	0	0	
	Toplam	60	66,7	30	33,3	90

ASL: Aterosklerotik lezyon

Grafik2. Hasta ve kontrol grubu karotis doppler USG lezyonlarının dağılımı

1. Grup: Lezyon yok

2. Grup: Aterosklerotik tek lezyon.

3. Grup: Bir tarafta % 40-60 stenoz veya her iki tarafta aterosklerotik.

4. Grup: Bir tarafta %80 'ten fazla stenoz veya iki tarafta % 60-80 stenoz

5. Hasta ve kontrol grubunda serum Lp (a) düzeyi ile Doppler USG bulguları tekrar 1 ve 2. gruptakiler hafif; 3 ve 4. gruptakiler ağır olarak ayrılıp Doppler USG skorlarına göre Lp (a) değerleri karşılaştırıldı. Doppler USG bulguları ağır olan grupta Lp (a) değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,002$, Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu karotis Doppler USG skorlarına göre Lp(a) düzeyinin karşılaştırılması

	Dopler	n	Ort.	SD	p
Lp(a)	Hafif	34	39.1	38.3	0.002
	Ağır	56	58.1	35.1	

6. Çalışmaya alınan hastalar ile kontrol grubu T-Kol, TG, HDL-K, LDL-K, Lp (a)1, Doppler USG skorları açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubunda hasta grubuna göre TG anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p=0,005$); Lp

(a)1, Doppler USG skorları hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,018$ ve $p=0,001$). T-Kol, HDL-K, LDL-K değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 6).

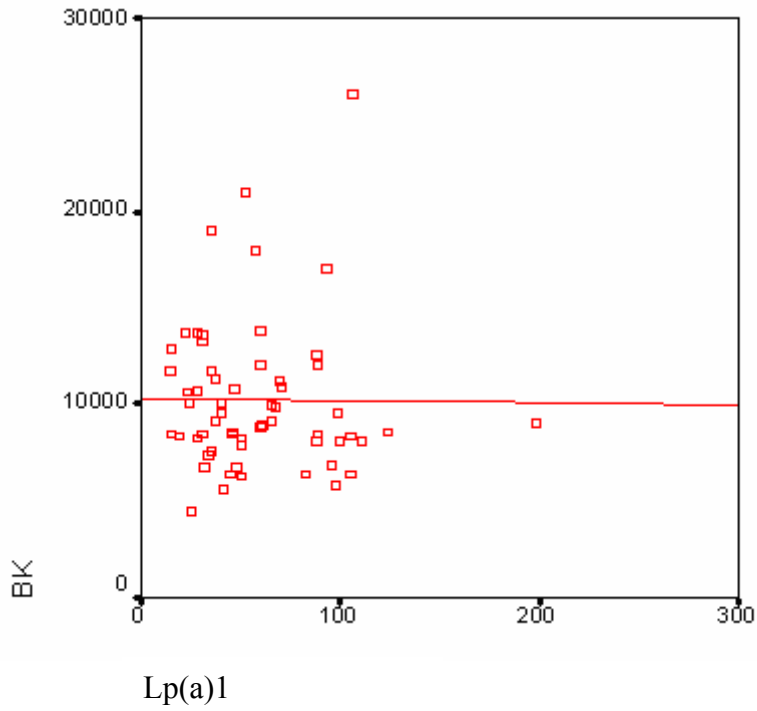
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun T-Kol, LDL-K , HDL-K, TG, Lp (a)1, Doppler USG bulgularının karşılaştırılması

	Grup	n	X ± SS	P
T-Kol (mg/dl)	Kontrol	3	200.9 ± 45.3	0,772
	Vaka	6	197.7 ± 52.5	
TG(mg/dl)	Kontrol	3	177.9 ± 49.2	0.005
	Vaka	6	104 ± 66.4	
HDL-K (mg/dl)	Kontrol	3	47.4 ± 11.0	0,644
	Vaka	6	46.1 ± 13.0	
LDL-K (mg/dl)	Kontrol	3	120.9± 30.2	0,512
	Vaka	6	126.4 ± 40.9	
Lp(a)1 (mg/dl)	Kontrol	3	38.0± 40.0	0.018
	Vaka	6	57.6± 34.3	
Doppler USG skoru	Kontrol	3	0.3± 0.48	<0,001
	Vaka	6	1.95± 0.60	

7. Hasta grubunda Lp (a)1 değerleri ile beyaz küre değerleri arasında korelasyon analizi yapıldığında Lp (a)1 değeri ile beyaz küre değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ($p=0,932$,Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Lp (a)1 ile beyaz küre korelasyon analizi

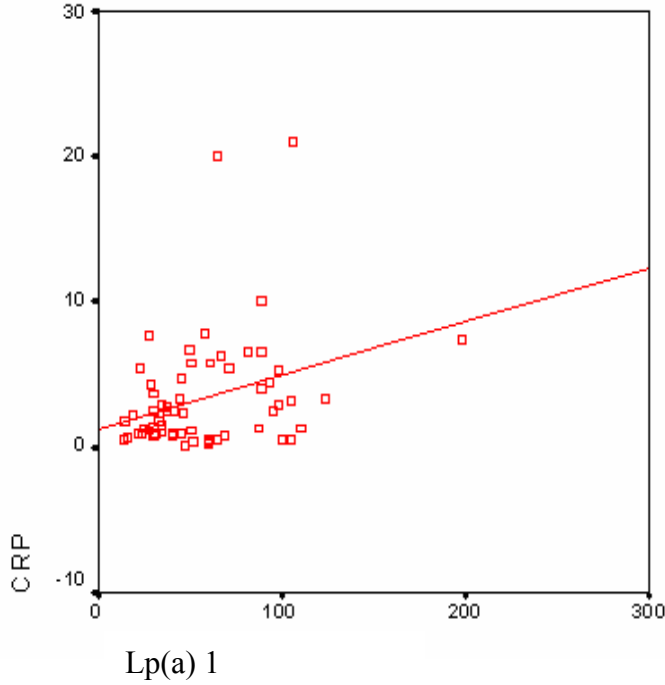
	Lp(a)1	Beyaz Küre
Lp(a)1		P=0,939
Beyaz Küre	P=0,939	

Grafik 3. Hasta grubunda Lp (a)1 ile beyaz küre arasındaki korelasyon

8. Hasta grubunda Lp (a)1 değerleri ile CRP değerleri arasında korelasyon analizine bakıldığında Lp (a)1 değeri ile CRP değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0,015$).

Tablo 8. Hasta grubunda Lp (a)1 ile CRP arasındaki korelasyon

	Lp (a)1	CRP
Lp (a)1		$P=0,015$
CRP	$P=0,015$	

Grafik 4. Hasta grubunda Lp (a)1 ile CRP arasındaki korelasyon**9. EKG:**

Olgular EKG bulgularına göre AF'si olanlar ve normal sinus ritmi olarak ayrılıp Lp (a) değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.8$).

Tablo 9. EKG bulgularına göre Lp (a) değerlerinin karşılaştırılması

	AF+ (n=16)		NSR (n=44)		P
	Ort	SS	Ort	SS	
Lp(a)1	59.1	31.3	57	35.6	0.8

AF: Atriyal fibrilasyon; NSR: Normal sinüs ritmi

10. Olguların farklı parametrelerin korelasyon analizinde; yaş ile Doppler USG ($p=0.016$); T-Kol ile TG ($p=0.001$), HDL-K ($p<0.001$) ve LDL-K ($p<0.001$) arasında; HDL-K ile LDL-K ($p<0.001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi. Lp (a)1 ile CRP ($p=0.015$) arasında; CRP ile beyaz küre ($p=0.017$) arasında pozitif korelasyon vardı. LDL-K ile CRP ($p=0.023$) arasında; Doppler USG ile TG arasında ($p=0.046$) negatif korelasyon bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların T-Kol, TG, HDL-K, LDL-K, Lp (a)1, Doppler USG skoru, BBT çapı, CRP, BK değerlerinin Pearson korelasyon analizi sonuçları*

	Yaş	T.Kol	LDL-K	HDL-K	TG	Lp(a)1	Doppler USG skoru	BBT çapı	CRP	BK
Yaş				r=-0.076		r=-0.211	r=0.311			r=-0.033
				p=0.5		p=0.12	p=0.016			p=0.8
T.Kol.			r=0.856	R=0.626	r=0.404				r=-0.308	
(mg/dl)			p<0.001	p<0.001	p=0.001				p=0.017	
LDL-K		r=0.856		r=0.556					r=-0.294	
(mg/dl)		p<0.001		p<0.001					p=0.023	
HDL-K	r=-0.076	r=0.626	r=0.506							
(mg/dl)	p=0.5	p<0.001	p<0.001							
TG		r=0.404					r=-0.259			
(mg/dl)		p=0.001					p=0.046			
Lp(a)1	r=-0.211								r=0.313	
		p=0.12							p=0.015	
Doppler USG skoru	r=0.311				r=-0.259					
		p=0.016			p=0.046					
BBT çapı										
CRP		r=-0.308	r=-0.294			r=0.313				r=0.307
		p=0.017	p=0.023			p=0.015				p=0.017
BK	r=-0.033								r=0.307	
		p=0.8							p=0.017	

*Yalnızca istatistiksel olarak anlamlı değerler verildi.

11. Hasta grubunun HT ve DM olan /olmayanlar ile sigara içen/içmeyenler Lp (a)1 değerleri açısından karşılaştırıldığında HT'ü olanlarda HT'ü olmayanlara göre Lp (a)1 değeri yüksek bulunurken (p=0.03), DM olan / olmayan ve sigara içen / içmeyen olgular arasında Lp (a)1 değeri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 11. Hasta grubunda HT ve DM olan / olmayan ve sigara içen / içmeyenlerin Lp (a)1 değerleri açısından karşılaştırılması

		Lp(a)1					
		Normal		Yüksek			
		Sayı	%	Sayı	%	Toplam	p
HT	Var	7	20.6	27	79.4	34	0.03
	Yok	24	42.9	32	57.1	56	
DM	Var	1	14.3	6	85,7	7	0.4
	Yok	30	36.1	53	63.9	83	
SİGARA	İçiyor	8	30.8	18	69.2	26	0.6
	İçmiyor	23	35.9	41	64.1	64	
Toplam		31	34.4	59	63.6	90	

12. Hasta grubunda BBT bulgularına göre ($> 1,5$ cm veya $< 1,5$ cm) T-Kol, TG, HDL-K, LDL-K, Lp (a)1 değerleri karşılaştırıldığında BBT’de 1,5 cm altında infarkt bulunanlarda LDL-K değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,02$). Diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 12. BBT bulgularına göre T-Kol., TG, HDL-K , LDL-K, Lp (a)1 değerlerinin karşılaştırılması

	BBT lezyon çapı $> 1,5$ cm(n=45)		BBT lezyon çapı $\leq 1,5$ c(n=15)		p
	Ort	SS	Ort	SS	
T.kol	195,6	51,3	203,8	57,4	0,5
TG	105,9	64,4	99,7	74,3	0,3
HDL-K	46,1	12,8	46	13,8	0,9
LDL-K	123,3	41,2	135,8	39,8	0,02
Lp(a)1	61,5	35,6	45,8	27,8	0,1

13. Olgularda cinsiyete göre T-Kol, TG, HDL-K, LDL-K , Lp (a)1 açısından karşılaştırma yapıldığında HDL-K kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,06$). Diğer parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu(Tablo 13).

Tablo 13. Hasta grubu olgularında cinsiyete göre T-Kol, TG, HDL-K, LDL-K, Lp (a)1 açısından karşılaştırılması

	Erkek		Kadın		P
	Ort	SD	Ort	SD	
T.kol	188.4	48.9	204.9	49.7	0.1
TG	117.5	69	134.0	110	0.4
HDL-K	43.6	12.6	48.7	11.8	0.06
LDL-K	120.7	40.2	126.1	36.1	0.5
Lp(a)1	50.3	32.5	50.3	40.7	0.9

14. Olgular yaşa göre 60 yaş altı ve 60 yaş ve üstü olmak üzere ikiye ayrıldı. 60 yaş altı grup ta Lp (a) 1 değeri anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,04, Tablo14).

Tablo 14. Olguların Lp (a) 1 değerleri ile 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü arasındaki ilişki

	Yaş	Lp (a)1			
		n	Ort	SS	p
Hasta grubu	60 yaş altı	20	70.5	30.5	0.04
	60 yaş üzeri	40	51.2	34.7	

15. Hasta grubunda 1. hafta Lp (a) değeri ile tedavi sonrası 1. aydaki Lp (a) değerleri [(Lp (a)2)] karşılaştırıldığında her iki değer arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.194). Hastalarda 1. hafta Barthel 1 ile tedavi sonrası 1. aydaki Barthel 2 karşılaştırıldığında tedavi sonrası değerlerin daha yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.001, Tablo 15).

Tablo 15. Lp (a)1 , Lp (a)2 ve Barthel 1, Barthel 2 skorlarının karşılaştırılması

	Ort	SS	p
Lp (a)1	57.6	34.3	0.194
Lp (a)2	61.9	39.4	
Barthel 1	9.2	4.9	<0.001
Barthel 2	16.2	4.8	

16. Barthel indeksi hafif (12 üstü) ve ağır (12 altı) olarak ayrıldı. Maksimum skor 20 idi. Lp (a) Barthel indeksine göre karşılaştırıldıklarında anlamlı fark bulunmadı (p=0.9,Tablo 16).

Tablo16. Olguların Lp(a)1 değeri ile Barthel indeksi arasındaki ilişki.

Barthel indeksi		Lp (a) 1			
		n	Ort.	SS	p
Hasta	Ağır	41	58.1	36.7	0.9
	Hafif	19	56.5	29.5	

17. Barthel 1 indeksi, Lp (a)1 değeri korelasyonuna bakıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.5,Tablo17).

Tablo17. Olguların Lp(a) 1 değeri ile Barthel indeksi arasındaki korelasyonu

	Lp (a)1	Barthel 1
Lp (a)1		r=-0.083 P=0.528
Barthel 1	r=-0.083 P=0.528	

5. TARTIŞMA

Akut inme tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen, inme kaynaklı ölümler halen birçok ülkede üçüncü sırada, inmeye bağlı sakatlılar birinci sırada yer almakta ve büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda inme risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenabilir olanların modifikasyonu önem kazanmaktadır. İskemik inmede önemli bir rolü olan aterosklerozun epidemiyolojisi ve patogenezi bilmek kadar, erken tanı ve önleyici tedavisine yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda aterosklerozlu bazı hastalarda TG, kolesterol, lipoprotein fraksiyonlarının normal olması ve iyi bilinen risk faktörlerinin (HT, DM gibi) olmaması, etiyopatogeneze sorumlu olabilecek başka faktörlere yönelik araştırmalara yol açmıştır.⁽¹⁴⁷⁾ Bunlardan en fazla ilgi çeken faktörlerden birisi Lp (a)'dır. Sistemik ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve iskemik serebrovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olması, Lp (a)'nın ateroskleroz gelişiminde aktif olarak rol alıp-almadığının araştırılmasına neden olmuştur.⁽⁷⁾

Son yıllarda Lp (a)'nın yüksek plazma düzeyinin sadece koroner arter hastalığı değil aynı zamanda karotis ve serebral arterlerin stenozu ile de ilişkili olduğu gösterildi.^(78,79,80,81) Retrospektif ve prospektif çalışmalarda Lp (a)'nın prematür SVH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir.^(82,83)

Lp (a) yapı olarak lipid içeriği, yapısında Apo-B 100 bulunması ve LDL-K reseptörüne bağlanması ile LDL-K' ya benzer. LDL-K' den farklı olarak Apo - B100 molekülüne kovalent bağlı glikoprotein yapısında Apo (a) içermektedir. Yapısında Apo (a) bulunması nedeniyle elektroforezde LDL-K (beta lipoprotein) ve VLDL-K (prebeta lipoprotein) arasında yer alan bir elektroforez bandına sahiptir ve protein içeriği olarak LDL-K'den farklıdır. Serum ultrasantrifügasyon çalışmalarında, VLDL-K' nin prebeta lipoproteinlerde yüzmesine karşılık Lp (a)'nın batması nedeniyle Lp (a)'ya "sinking prebeta lipoprotein"de denilmektedir.^(74,75,76)

Lp (a)'nın iki farklı sisteme ait moleküllerden oluşması, bu sistemlerin fonksiyonel anlamda sinerjistik bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Apo (a) plazminojenle yapısal benzerliğinden dolayı antifibrinolitik sistemde yer alırken, LDL-K endotel hücrelerini etkileyerek intimada aterosklerotik plak

oluşumuna neden olan bir dizi olayı başlatır.⁽⁷⁾ Böylece Lp (a)'nın yapısal ve metabolik özellikleri, bu lipoprotein partikülüne hem aterojenik, hem de trombotik bir özellik kazandırmaktadır.^(77, 147)

Hajjar ve ark.⁽⁹¹⁾ plazminojenle çapraz reaksiyon vermeyen poliklonal anti-Lp (a) antikorlarını, otopside elde edilen aterosklerotik koroner arterler üzerine uygulamışlar ve bu antikorların endotel ve subendotel intimada biriktiğini göstermişlerdir. Bu plak içinde Lp (a)'nın biriktiğini gösteren önemli bir bulgudur. Lezyonsuz damar bölgelerinden alınan biyopsi örneklerinde de aynı partiküllerin depolanmış olduğu saptanmış ve Lp (a)'nın ateroskleroz sürecinin en başından itibaren rol oynadığını ileri sürülmüştür.

Yine serebral damarlarda Lp (a) birikiminin olup-olmadığını otopsi örneklerinde spesifik monoklonal antikorla immunohistokimyasal olarak araştıran bir çalışmada da⁽¹⁴⁸⁾ serebral damarlarda Apo (a) depozit miktarı ile serebral ateroskleroz derecesi arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Nonaterosklerotik serebral damarlarda Apo (a)'nın olmayışı, ateroskleroz derecesi ile Apo (a) miktarı ve yaygınlığı arasında pozitif ilişki Lp (a)'nın ateroskleroz patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir.⁽¹⁴⁸⁾

Serum Lp (a) düzeyleri ile iskemik SVH arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ve genetik olarak yüksek serum Lp (a) düzeylerine sahip olanların serebral ateroskleroza eğilimli olduğu ileri sürülmektedir.^(149,150,151) Serum Lp (a) düzeylerinin genetik kontrol altında olduğu ileri sürülmekte;^(80,85,86) yaş , cinsiyet , kan basıncı , sigara , kolesterol, TG'ler ve lipid düşürücü ilaçlarla anlamlı olarak etkilenmemektedir.^(8,80,82,151,152,153,154) Farmakolojik ajanlara ve diyetle dirençlidir. Tamoksifen, östrojen, progesteron ve anabolik steroidlerin Lp (a) düzeyini azalttığı görülmüş.^(118,119,120,121,125) Egzersiz ve 8 g/gün balık yağı verilerek yapılan bir çalışmada plazma Lp (a) düzeyleri %23 düşürülebildiği gösterilmiştir.⁽⁷⁾ Lp (a) düzeyleri hayat boyu önemli değişiklikler göstermemekle birlikte, kişiler arasında 100 kata varan farklılıklar bildirilmektedir.⁽⁸⁹⁾ Siyah ırkta Lp (a) düzeyleri beyazlara göre oldukça yüksektir.⁽¹⁵⁰⁾ Çalışmamızda da iskemik SVH'lı olguların Lp (a) değerleri kontrollere göre anlamlı yüksek olmasına rağmen, HDL-K, LDL-K ve T-Kol için karşılaştırmada kontroller ve olgular arasında anlamlı farklılık belirlenemedi. Lp (a) düzeyleri ile yaş, cins, T-Kol,

HDL-K, LDL-K, TG arasında anlamlı bir korelasyon da bulunamadı. Mevcut veriler Lp (a)'nın diğer lipoproteinlerden bağımsız vasküler bir risk faktörü olabileceğine işaret eder.

Hachinski ve ark.⁽¹⁵⁵⁾ 90 inmeli olgunun vaka-kontrol çalışmasında Lp (a) seviyesi ile inme riski arasında ilişki saptanamadığını bildirmekle birlikte, hiç bir risk faktörü olmayan genç inmelilerde bile Lp (a) yüksekliğinin inme patogenezinde önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir. Dahası, invitro çalışmalarda yüksek Lp (a) konsantrasyonlarının tromboz ve aterogenezisi başlattığı gösterilmiştir.^(91,147) Vaka kontrollü çalışmalar da inmeli hastalarda Lp (a) konsantrasyonlarının yüksek olduğuna işaret etmektedir.⁽¹⁵⁶⁾

Koltringer ve ark.⁽¹⁵⁷⁾ inmeli olgu ve kontrollerle yaptıkları çalışmada serum Lp (a) düzeylerinin iskemik SVH'lı grupta anlamlı daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve Lp (a)'nın özellikle 30-60 yaşlar arası gruplarda belirgin yüksek olduğu dikkati çekmiş, sonuçta da 60 yaş altında ki olgularda Lp (a)'nın iskemik inme gelişiminde önemli bir rolünün olabileceği sonucuna ulaşmışlardır.

Benzer şekilde, Nagayama ve ark.⁽⁸⁶⁾ aterotrombotik inmeli olgularda 60 yaşın altındaki hastalarda Lp (a) değerleri anlamlı yüksek saptarken, 60 yaş üzeri olgularda sadece hafif düzeyde farklılık belirleniler ve Lp (a)'nın özellikle genç iskemik hastalarda bağımsız, önemli bir genetik risk faktörü olduğunu ileri sürdüler.

Rhoads ve ark.⁽¹⁵⁸⁾ MI'lü erkek hastalarda yaptıkları çalışmalarda MI olan 60 yaş altındaki hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Lp (a) değerlerini anlamlı yüksek bulurken, 70 yaş üzerindeki hastalarda istatistiksel anlamlı fark saptamadılar. Bu çalışmalardaki sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde 60 yaş altında yüksek Lp (a) değerlerinin vasküler olaylarda relatif olarak önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da olgular 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olarak gruplara ayrılıp karşılaştırıldığında bizde 60 yaş altı grupta Lp (a) değerlerini anlamlı şekilde yüksek bulduk.

İskemik SVH için diğer risk faktörleri arasında iskemik kalp hastalığı öyküsü, DM, HT, sigara kullanma ve EKG'de AF bulgularının önemli risk faktörleri olduğu ileri sürülmektedir.^(4,5,6,27,28,29,67)

Çalışmamızda olgular sigara kullanıp-kullanmama, DM ve HT olup-olmaması ve EKG'de AF olup olmamasına göre Lp (a) değerleri yönünden karşılaştırıldı. Lp (a) değerleri HT öyküsü olanlarda anlamlı daha yüksekken, diğerleri anlamlı bir farklılık göstermemekteydi (Tablo 11). Bununla birlikte, SVH'lı olgularımızın %76'sı 30 mg/dl üzerinde Lp (a) değerlerine sahipti. Bu bulgu HT'nun ateroskleroz gelişimindeki önemli rolüne Lp (a)'nın da sinerjistik katkısının olabileceğine işaret edebilir. Lp (a)'nın HDL-K, LDL-K, T-Kol, TG gibi diğer lipoproteinlerden bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde; HT gibi diğer risk faktörlerine sahip olanlarda Lp (a) seviyelerinin belirlenmesi ateroskleroz gelişme riskinin tayini açısından değerli olabilir.

Jurgens ve ark.⁽¹⁵⁹⁾ Lp (a)'nın iskemik SVH'lı ve sağlıklı bireyler arasında en önemli farklılık gösteren lipoprotein parametresi ve tek başına ateroskleroz için risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır. Bu otörler Lp (a) 20 mg/dl gibi düşük değerlerde bile risk faktörü iken, LDL-K'nin 300-400 mg/dl gibi oldukça yüksek düzeylerde ancak bir risk faktörü olduğunu ileri sürmektedirler. Serum Lp (a) düzeylerinin 20 mg/dl üzerinde dahi karotis stenozu riskini artırabileceği, bununla birlikte 30 mg/dl üzerinde ateroskleroz riskini çok daha belirgin olarak artırdığını bildirilmektedir.⁽⁷⁶⁾ Asplund ve ark.⁽¹⁶⁰⁾ da HT ve Lp (a) konsantrasyonu arasında ilişki olduğuna işaret etmektedirler.

Pedro-Botet ve ark.⁽¹⁶¹⁾ hiçbir risk faktörü olmayan, normolipidemik, aterotrombotik infarktlılarda Lp (a) düzeylerini yüksek bulurken, yüksek risk faktörleri olanlarda düşük Lp (a) değerleri belirlemişler ve Lp (a)'nın ateroskleroz için önemli bir parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir. Nomura ve ark.⁽¹⁶²⁾ hiperkolesterolemisi olmayan ancak yüksek Lp (a)'ya sahip olgularda serebral damarlardaki darlıkların anjiyografik olarak daha ciddi olduğunu göstermiştir.

Woo ve ark.⁽¹⁶³⁾ 304 kontrol ve 304 SVH'lı olguda yaptıkları çalışmada kolesterol, LDL-K, VLDL-K ve Apo- B100 değerleri için gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını; serebral infarktlılarda Lp (a) düzeyleri yüksek, HDL-K ve Apo (a) ise düşük olduğunu, Lp (a)'nın 49.7 mg/dl üzerinde inme riskini 4.6 kat artırdığını ve inme için HT, düşük Apo (a), yüksek Lp (a)'nın önemli risk faktörleri olduğunu belirlemişlerdir.

Lp (a) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olmasına karşılık, özellikle koroner arter hastalığı riskini de daha iyi bir şekilde belirlemek için son çalışmalarda Lp (a)'nın yanı sıra apolipoprotein düzeylerinin de çalışılması önerilmektedir.^(159,164,165)

Çalışmamızda karotis aterosklerozunun derecesini gösteren karotis doppler USG skorlaması olgularda kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 4, Grafik 2). Karotis doppler USG skoru ile Lp (a) düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon belirlenememekle birlikte, skorlar hafif ve ağır olarak ayrıldıklarında Lp (a) düzeylerinin ağır olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 5). Bu verilerden hareketle karotis aterosklerozunun şiddetine paralel olarak Lp (a) düzeyleri de artmış olabilir veya başka bir ifadeyle Lp (a) yüksekliği daha ciddi karotis aterosklerozu gelişmesine neden olabilir. Dolayısıyla iskemik inme için de indirekt önemli bir risk faktörü olarak rol oynayabilir.

Zenker ve ark.⁽¹⁶⁶⁾ GİA, reversibl iskemik nörolojik defisit ve serebral infarktli olgularda karotid arter doppler USG skoru, Lp (a) ve diğer lipid parametrelerini karşılaştırdılar. Kardiyembolik ve AF'li olguları da çalışmaya dahil ettiler. Karotid arter doppler USG skoru 0'dan yüksek olanlarda (0= aterosklerotik lezyonu olmayanlar) serum Lp (a) düzeylerinde belirgin artış saptadılar. Lp (a) değerleri 20 mg/dl'nin üzerinde olanlarda karotid arter oklüzyonunun arttığını, Lp (a)'nın iskemik SVH'larla kuvvetli şekilde ilişkili olduğunu belirlediler.

Jürgens ve ark.⁽¹⁵⁹⁾ inmeli 265 hastada karotis doppler USG skoru ve Lp (a) ile iskemik SVH şiddeti ilişkisini araştırdıkları başka bir çalışmada Lp(a) ile doppler USG arasında anlamlı ilişki belirlediler.

Cambillau ve ark.⁽¹⁶⁷⁾ şiddetli hiperkolesterolemili hastalarda yüksek Lp (a) değerleri ile karotis plakları arasında belirgin bir ilişki saptarken hafif hiperkolesteromisi olanlarda aynı ilişkiyi gösteremediler. Çalışma sonucunda Lp (a) yüksekliğinin sadece yüksek LDL-K düzeyleri varlığında karotis ateroskleroz riskini arttırdığını ileri sürdüler. Biz çalışmamızdaki olguların T-Kol ve LDL-K değerlerini kontrollerle karşılaştırmamızda anlamlı fark belirlemedik.

Zenker ve ark.⁽⁸²⁾ karotid arter Doppler USG skoru ile Lp (a) arasında anlamlı korelasyon saptamalarına rağmen, diğer lipoproteinler arasında böyle bir ilişkinin olmadığını bildirdiler. Yine, Willeit ve ark.⁽⁷⁹⁾ ile Jovicic ve ark.⁽¹⁶⁸⁾ serum Lp (a) değerleri ile karotid arter aterosklerozu Doppler USG bulguları arasında korelasyon olduğunu rapor ettiler.

Çalışmamızda BBT veya MRI'da belirlenen infarkt çapının 1.5 cm altında ve 1.5 cm üstünde olmasına göre olgular karşılaştırıldıklarında HDL-K, T-Kol, TG arasında anlamlı farklılık belirlenemezken, Lp (a) ve LDL-K lezyon çapı 1.5 cm üzerinde olanlarda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Sessiz serebral infarktlarla asemptomatik karotis lezyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen 117 vakalılık bir çalışmada 1 cm'den büyük serebral infarktı olan kişilerde ipsilateral karotis lezyon sıklığının arttığı belirlenmiş, aterosklerotik lezyonu olan grupta Lp (a)'nın yüksek olması karotis aterosklerozu patogeneğinde Lp (a)'nın rolünün olduğunu desteklediği ileri sürülmüştür.⁽¹⁶⁹⁾

Çalışmamızda hastaların inme ilk haftası ve tedaviden bir ay sonraki Lp (a) değerleri ölçüldü. Fonksiyonel defisitleri yatışlarının ilk haftasında ve 1. ay sonunda Barthel indeksi uygulanarak belirlendi. İlk hafta ve tedaviden sonraki 1. ayda Lp (a) değerleri arasında anlamlı fark belirlenemezken, Barthel indeksi skorlarının 1. ay sonunda iyileşmeye paralel olarak anlamlı şekilde arttığı ($p < 0.001$) tespit edildi (Tablo 15). Serum Lp (a) düzeyi ile BBT bulguları, inme şiddeti ve Barthel indeksi skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sonuçta Lp (a)'nın akut iskemik inmeli hastalarda prognozu tayininde yeterli bir markır olmadığı düşünüldü.

Kaoten ve ark.⁽¹⁷⁰⁾ kardiyovasküler risk faktörleri açısından inceledikleri 151 akut serebral iskemili hastayı inme şiddeti, BBT bulguları, inme etyolojisine göre gruplandırmış ve olgular 2.5 ± 1.2 yıl takip etmişler. İnme şiddeti Modifiye Rankin Skalası kullanılarak akut dönem ve inmenin 3. ayında değerlendirilmiş. Sonuçta serum Lp(a) değerleri, Rankin skorları ve BBT bulguları karşılaştırılmış. Serum Lp (a) değerleri ile inme şiddeti ve prognoz arasında ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir ve Lp (a)'nın prognostik faktör olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Benzer şekilde, Woo ve ark⁽¹⁷¹⁾ inmenin tüm tiplerini içeren prospektif çalışmasında 171 hastada lipid profili, Lp (a) değerleri akut dönem ve 3. ayda değerlendirilmiş. Takipte Glaskow Koma Skalasını kullanmışlar. İlginç olarak, akut dönem skoru 10'nun altında olan ve ölen olgularda T-Kol, LDL-K ve Apo B konsantrasyonları düşük buldular, fakat Lp (a) değerleri ile akut dönem ve 3. aydaki prognoz arasında bir ilişki saptamadılar.

Başka bir çalışmaya⁽¹⁶⁴⁾ benzer şekilde çalışmamızda Lp (a) ile CRP arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, kan beyaz küre sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Lp (a) akut faz reaktanı olarak diyabet , kronik renal yetmezlik, nefrotik sendrom, kanser , menapoz ve hipotiroidizmde düzeyi artar. Karaciğer yetmezliği ve hipertroidizmde Lp (a) düzeyi azalır. ⁽¹¹⁸⁻¹²⁴⁾

Ateroskleroz başlıca arter intiması ve kısmen media tabakasındaki değişiklere lipoprotein, kan elemanları ve fibröz doku birikiminin eşlik ettiği bir süreçtir. Oluşan aterom plağı, arteryel intimanın rüptürü neticesinde embolizasyona neden olur.^(72,109) Lp (a) oksidatif modifikasyona ve scavenger reseptör alımına hassas olması sonucunda intrasellüler kolesterol birikimi ve foam cell formasyonunun oluşumuna neden olduğu ve böylece aterogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁽¹¹²⁾

Geniş deneysel veriler, Lp (a)'nın plazminojene olan benzerliğinden dolayı aterotromboz patofizyolojisinde anahtar rolü olduğunu göstermiştir.^(77,78,80,84,85) İnvitro deneyler Lp (a)'nın fibrinolitik kaskadın birçok basamağını etkilediğini göstermiştir.⁽⁹⁸⁾ Lp (a)'nın yüksek konsantrasyonu plazminojenin endotel hücrelerindeki reseptörlerine, mononükleer hücrelere, trombositlere bağlanmasını azaltır.^(78,104,105) t-PA'nın sağladığı plazminojen aktivasyonunu ve trombositten zengin trombüsün lizisini engelleyebilir.^(80,98,106) Uzamış fibrinoliz de aterosklerotik lezyonun progresyonunu sağlar. Yine Lp (a)'nın lizin bağlama kapasitesi plazminojenin katıldığı çeşitli reaksiyonları engelleme yeteneği sağlar ve lipoproteini trombojenik hale getirir.⁽⁹⁹⁾

Başka bir hipoteze göre de; Lp (a)'nın arteryel endotelden geçerek intimaya yerleşmesi suçlanmaktadır. Burada proteoglikanlar, glukozaminoglikanlar , fibrin ve kollajenle ilişki kurarak kompleks oluşturur. Bu kompleks aterom plağı oluşumuna neden olur. Lp (a)'nın dolaşan

glikozaminoglikanlarla bağlanması, arter duvarı makrofajları tarafından alınmasına neden olmaktadır. ⁽¹¹⁵⁾ Yüksek serum Lp (a) düzeylerinde, gradient farkı ve artmış permeabilite nedeniyle Lp (a) arteriyel endoteli geçebilmektedir. ⁽⁷⁶⁾ Arter duvarı ve Lp(a) arasındaki etkileşim apo (a) ve glikozaminoglikanların etkileşimi ile arttırılır. ⁽⁷⁾ Yapılan çalışmalar Lp(a) 'nın glikozaminoglikanlar için LDL-K'den daha fazla afinitesinin olduğunu göstermektedir. ⁽¹¹⁴⁾ Bütün bu etkiler sonucunda Lp (a)'nın trombogenez ve atherogenez gelişiminde önemli rolü olduğu görülmektedir.

Lipoproteinler ile serebral infarkt ve karotis aterosklerozu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar arasında farklılıklar vardır. Bunlar lipoprotein analizi için kullanılan metot farklılığı, olgu sayısı, vaka seçimi, istatistiksel analiz gibi farklılardan kaynaklanabilir. Lipid ve lipoprotein analizleri standart olmadığından çalışmaları birbirleri ile karşılaştırmak kolay değildir.

Çalışmamızda kontrollerle karşılaştırılmada inmeli olguların Lp (a) düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti. Benzer şekilde karotislere daha ciddi lezyonu olanlarda da daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar, Lp (a)'nın ateroskleroz gelişimine önemli katkısının olabileceğine işaret eder ve yine ateroskleroz gelişimine katkısı dolayısıyla iskemik inme için indirekt önemli bir risk faktörü olarak rol oynayabileceğini düşündürür. İnme sonrası prognoz tayininde yeterince duyarlı olmadığı anlaşılmaktadır.

Farklı çalışmalarda, lipoproteinler ile koroner arter hastalığı arasında olduğu gibi SVH'larla lipoproteinler arasında net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Ancak, Lp (a)'nın özellikle iskemik SVH'lı bir çok çalışmada anlamlı yüksek bulunması ve diğer lipoproteinlerden bağımsız bir risk faktörü olması iskemik SVH'larda dikkate alınmasını gerektirir. Lp (a)'nın hayat boyu değişme göstermemesi diğer lipoproteinlerden farklı ve önemli bir özelliğidir. Bundan dolayı Lp (a) değerleri SVH'lar için riskli bireylerin saptanmasında tarama amaçlı olarak kullanılabilir. Bu bireylerin sekonder hiperlipidemi, stres, alkol, sigara, HT ve obezite gibi risk faktörlerine karşı dikkatli olmaları konusunda uyarılması önem arz eder.

Sonuç olarak; akut iskemik SVH geçiren olgularda Lp (a) düzeyi, karotis aterosklerozuna muhtemel katkısı ve farklı lipoproteinler ile Lp (a) ilişkisini

araştıran bu çalışmada serum Lp (a) yüksekliğinin karotis aterosklerozu gelişimine katkısının olabileceği, ateroskleroza olan katkısı nedeniyle iskemik SVH için bir risk faktörü olabileceği ve diğer lipoproteinlerden bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda olguların Lp (a) düzeyi ve Doppler USG skorları kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç Lp (a)'nın ateroskleroz gelişimine önemli katkısının olabileceğini işaret eder. Yine ateroskleroz gelişimine katkısı dolayısıyla iskemik inme için bir risk faktörü olabilir.

2. Lp (a) ile diğer lipoproteinler arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi. Bu bulgu Lp (a)'nın diğer lipoproteinlerden bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürdü. Bunun için SVH'lar için riskli bireylerde diğer lipoproteinler normal olsa bile Lp (a) tayini faydalı olabilir.

3. Olgular yaşa göre 60 yaş altı ve üstü olarak ayrıldıklarında 60 yaş altı grupta Lp (a) anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Bundan dolayı 60 yaş altı olgularda Lp (a)'nın tayini önemli olabilir.

4. Lp (a) ile Barthel indeksi arasında korelasyon belirlenemedi. Ancak Lp (a) ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Bu da Lp (a)'nın strokun akut döneminde akut faz reaktanı olarak yükselebileceğini işaret etmektedir.

5. Yüksek Lp (a) değerlerine sahip bireylerin sekonder hiperlipidemi, stres, sigara ve alkol kullanımı, HT, obezite gibi önlenabilir diğer risk faktörleri yönünden de uyarılması ve kontrolü önem arz edebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Adams and Vectors Principles of neurology seventy edition, Mc Graw-Hill medical publishing division, USA 2001, p.821-825.
2. Hankey Gj. Stroke how largea public healt problem and how can the neurologist help Arch Neurol, 1999; 56: 748-754.
3. Karabudak R. Serebrovaskuler hastalıklar In Gilroy J. Temel Nöroloji, 2002; 8: 225-272.
4. Rowland LP. Merritt's textbook of neurology tenth edition, Lipincott. Baltimora: Williams & Wilkins, USA 2000, p:217-218.
5. Biller J and Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. Third edition, Butterworth Heinemann, USA 2000, p.1125-1126.
6. Wolf PA, D'agostino RB. Epidemiology of stroke. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu MF. Stroke pathophysiology, diagnosis and management, 1998, pp 3-28.
7. Scanu AM, Scandiani L. Lipoprotein (a): Structure, biology and clinical relevance. Adv Intern Med 1991; 36: 249-270.
8. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein (a) heterogeneity and biological relevance. J Clin Invest 1990; 85: 1709-1715.
9. Karadi I, Kostner GM, Gries A, Nimpf J, Romics L. and Malle E. Lipoprotein (a) and plazminogen are immunochemically related. Biochim Biophys Acta 1988 ; 960: 91-97.
10. Demirkaya Ş, Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara 2002, s.15-16.
11. Afifi AK, Bergman RA. Functional neuroanatomy text and atlas.1998, pp. 529-544.
12. Balkan S. Serebral vasküler anatomi. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara 2002, ss.1-2.

- 13.** Taner D. Fonksiyonel neuroanatomisi. ODTÜ Geliştirme Vakfı yayıncılık ve iletişim A. Ş. 1998: 286-288.
- 14.** Gürün S. Nöroloji. Ankara Üniversitesi Basımevi 1975: 234-323.
- 15.** Zeren Z. İnsan Anatomisi. İstanbul Üniversitesi 1971; 205-219.
- 16.** Aktin E. Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, cilt 4, 1981: 85-117.
- 17.** Cerebrovasküler disorders. Aclinical and research classification. WHO ofset publ. No.43, Geneva 1978, pp.133-136.
- 18.** Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji,sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S. Serebrovaskuler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara 2002, ss.49-61.
- 19.** Whisnant JP et al. Classification of CVD III. Stroke 1990; 21: 637-676.
- 20.** American Heart Association. Heart and stroke.Dallas, American Heart Association 1991.
- 21.** Rajamani K, Fisher M. An overview of atherosclerosis.Edited by KMA Welch, L.Caplan Primer on cerebrovascular disease. Academic Pres 1997;2: 145-148.
- 22.** Bonita R. Epidemiology of stroke. The Lancet 1992; 339: 342-344.
- 23.** Bevan A, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. Stroke 1990; 21: 382-386.
- 24.** Kumral K, Kumral E. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.1993; 72: 361-369.
- 25.** Shinkawa A, Veda K, Havsa Y, et al. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama ,Japan.Stroke 1990;21:1262-1267.
- 26.** Cooper ES, Kuller LH, Saunders E ve ark. Cardiovasculer disease and stroke in African-Americans and other racial minorities in the United States.A statement for health professionals. Stroke 1991; 22: 551-569.
- 27.** World Health Organisation. Stroke 1989.Recommmendations on stroke prevention. Diagnosis and therapy . Stroke 1989;20:1407-1431.

- 28.** Thogersen AM, et al. High plasminogen activator inhibitor and tPA levels in plasma precede a first acute MI in both men and women. *Circulation* 1998;98:2241-2247.
- 29.** Ridker PM, et al. Prospective study of Chlamydia pneumonia IgG seropositivity and risks of future MI. *Circulation* 1999; 99: 1161-1164.
- 30.** Garraway WM, Whisnant JP, Furlan AJ et al. The declining of stroke .*NEJM* 1979; 300: 449-452.
- 31.** Nakayama H, Jangersen HS, Raaschou HO et al. The influence of age on stroke outcome. *Stroke* 1994; 25: 808-813.
- 32.** Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality 1970-1985. *Stroke* 1990; 21: 989-992.
- 33.** Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease. A review. *Stroke* 1986;17: 684-655.
- 34.** Gillium RF. Stroke in blacks. *Stroke* 1988;19:1-9.
- 35.** Toumilehta J, Nissinen A, Wolf E et al. Effectiveness of treatment with antihypertensive drugs and trends in mortality from stroke in the community .*BMJ* 1985; 291: 857-861.
- 36.** Wolf PA, D'Agostina RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke a risk. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
- 37.** Wilking SV, Belanger A, Kannel WB et al. Determinants of isolated systolic hypertension.*Jama* 1988; 260: 3451-3455.
- 38.** Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama* 1979; 241: 2035-2038.
- 39.** Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycemia. Whitehall study. *BMJ* 1998; 287: 867-870.
- 40.** Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM, Gordon T. The role of impaired cardiac function in atherotrombotic brain infarction :the framingham study. *Am J Public Health* 1973; 63: 52-58.

- 41.** Bikkina M, Levy D, Evans JC et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *Jama* 1994; 272: 33-36.
- 42.** Prospective studies collaboration group .Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke. *Lancet* 1995;121;1647-1653.
- 43.** Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke.The Framingham Study.*Jama* 1988; 259:1025-1029.
- 44.** Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *Am J Epimiol* 1994;139: 881-893.
- 45.** Alioğlu Z, Özmenoğlu M. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004;10:125-126.
- 46.** Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction .*N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
- 47.** Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor .A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118: 956-963.
- 48.** Folsam AR, Qamhieh HT, Flack JM et al. Plazma fibrinogen levels and correlates in young adults.*Am J Epidermial* 1993;138:1023-1036.
- 49.** Sregmayr B, Asplund K, Wester PO. Trends in incidence ,case- fatality rate and severity of stroke in Northern Sweden.1985-1991. *Stroke* 1994;25:1738-1745.
- 50.** Yatsu FM, Katsuri R, Alam R, et al. Molecular Biology of Atherotrombotic Brain Infarction .*Stroke* 1990; 21: 131-133.
- 51.** De Graba TJ, Fisher M, Yatsu FM. Atherogenesis and Strokes. Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Second edition. Churchill in stroke. Barnett H JM. Livingstone. New York 1992, pp.29-48.
- 52.** Faggiotto A ,Ross R , Harker L. Studies of hypercholesterolemia in non-human primate changes that lead to fatty streak formation. *Atherosclerosis* 1984; 4: 323-340.
- 53.** Prostigione A, Rubba P, De simone B, et al. Carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1985; 16: 658-661.

- 54.** Weber G, Alessandrini C, Centi L, et al. Delayed development of intimal lesions in cerebral arteries of spontaneous hypertensive rats subjected to a short term atherogenic diet (TEM observations) Appl Pathol 1986 ; 4: 233-237.
- 55.** Yatsu FM. Atherosclerosis and stroke.1990 ; 21(8): 4-5
- 56.** Robbins S , Kumar V. Basic Pathology. Texbook. Güneş Kitabevi. 4. Baskı; 1990; 365-400.
- 57.** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-An Update. NEJM 1986; 314(8): 488-500.
- 58.** Yatsu FM, Fisher M. Atherosclerosis current concepts an pathogenesis and inter ventional therapies. Ann Neurol 1989; 20: 3-12.
- 59.** Reaven PD. Mechanisms of atherosclerosis. Role of LDL oxidation. Free radicals in diasnogtic medicine. 1994;2: 113-127.
- 60.** Zorins CK, Zatina MA, Giddens DP et al. Shear streess regulation of artery lumen diamater in experimental atherogenesis. J. Vasc Surg 1987; 5: 413-414.
- 61.** Tokgözoğlu L. Aterosklerozda patoloji ve patogenez. T. Klin. J Cardiol 2000; 13: 29-32.
- 62.** Lawrence AK, Amadea JP. Clinical chemistry1996; 33: 643-680.
- 63.** Fisher M, Martin A, Cosgrove M et al. Carotid artery plaques in NASCET and ACAS projects. Neurology 1992; 42: 204-205.
- 64.** Ogata J, Masuda J, Yutani C et al. Rupture of atheromatous plaque as a cause of thrombotik occlusion of stenotic internal carotid artery. Stroke 1990; 21:1740-1745.
- 65.** Ojeman RG, Heros RC, Crowell RM. Surgical management of cerebrovascular disease. 2th Edition, Williams & Wilkins, Baltimore,1988, pp. 1-101.
- 66.** Robert J, Lusby MD. Carotid plaque hemorrhage. Arch Surg 1982; 117: 1479-1488.
- 67.** Kısabay A, Evyapan D. Büyük Damar Hastalıkları. Kumral E. Akut İskemik İnme, Argos İl Hiz. Rek. Tic. A. Ş.1990 , ss. 90-102.

- 68.** Sterpetti AV, Hunter WJ, Schultz RD. Importance of ulceration of carotid plaque in determining symptoms of cerebral ischemia. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32: 154-158.
- 69.** Chambers BR, Norris JW: Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *NEJM* 1986; 315: 860-865.
- 70.** Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery. long-term prognosis. *Neurology* 1986; 36:861-863.
- 71.** Norris JW, Zhu CZ. Stroke risk and critical carotid stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 235-237.
- 72.** Gökdemir O, Palaoğlu KE. Aterogenezisin hücresel ve moleküler biyolojisi. İstanbul: Merck& Co. Inc 1993, ss: 45-151.
- 73.** Berg K. Twin studies of coronary heart disease and its risk factors. *Acta Genet Med Gemella* 1987; 36: 439-445.
- 74.** Utermann G. The Mysteries of Lipoprotein (a) *Science* 1989; 246:904-910.
- 75.** Mbewu AD, Durrington PN. Lipoprotein (a). Structure, properties and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990; 85:1-14.
- 76.** Scanu AM, Lawn RM and Berg K. Lipoprotein (a) and atherosclerosis. *Ann Int Med* 1991; 15: 209-218.
- 77.** Chapman MJ, Huby T. Lipoprotein (a). Implication in atherotrombosis. *Atherosclerosis* 1994; 110: 69-75.
- 78.** Bostom AG, Gagnon RD. A Prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electroforesis and cardiovascular disease in women. *Circulation* 1994; 90: 1688-1695.
- 79.** Willeit J, Kiechel S. Lipoprotein (a) and asymptomatic carotid artery disease. *Stroke* 1995; 26: 1582-1587.
- 80.** Genest J, Jenner JL. Prevalence of lipoprotein (a) [Lp(a)]. Excess in coronary artery disease. *Am J. Cardiol* 1991; 67: 1039-1045.

- 81.** Jurgens G, Taddei WC. Lipoprotein (a) serum concentration and Apolipoprotein (a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1995; 26: 1841-1848.
- 82.** Zenker G, Költringer P. Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1986; 17 (5): 942-945.
- 83.** Woo J, Lau E. Hypertension, Lipoprotein (a) and Apolipoprotein A-1 as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke* 1991; 22: 203-208.
- 84.** Williams JK, Bellinger DA. Occlusive arterial thrombosis in cynomolgus monkeys with varying plasma concentrations of lipoprotein (a). *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993; 13: 548-554.
- 85.** Hajjar KA, Gavish D. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305.
- 86.** Nagayama M, Shinohara Y. Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994; 25: 74-78.
- 87.** Scanu AM. Structural and functional polymorphism of lipoprotein (a). Biological and clinical implications. *Clin. Chem* 1995; 41(1): 170-172.
- 88.** Kario K, Matsuo T. Close Relation between lipoprotein (a) levels and atherothrombotic disease in Japanese subjects >75 years of age. *Am J. Cardiol* 1994; 73: 1187-1190.
- 89.** Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1983; 249: 904-910.
- 90.** Fless GM, Zimmler ME and Scanu AM. Physicochemical properties of Apoprotein (a) and lipoprotein (a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem* 1986; 261: 8712- 8718.
- 91.** Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL et al. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305.
- 92.** Mc Leon JW, Tamlinson JE, Kuang WJ et al. DNA sequence of human Apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 300: 132-137.

- 93.** Farrer M, Game FL, Albers CJ, Neil HW, Winocour PH, Laker MF, Adams PC, et al. Association between impaired glucose tolerance and circulating concentration of Lp (a) lipoprotein in relation to coronary heart disease. *BMJ* 1993 ;307(6908): 832-836.
- 94.** Kuusi T, Yiki-Jarivnen H, Kauppinen-Makkelin R, Jauhiainen M, Ehhlon C, Kauppila M, Seppela P, et al. Effect of insulin treatment on serum lipoprotein (a) in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest* 1995; 25(3): 194-200.
- 95.** Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, Miller CG, Lawn RM, Scanu AM. Partial aminoacid sequence of Apoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA*,1987; 84: 3224-3228.
- 96.** Bewu AD, Durrington PN. Lipoprotein (a). Structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990; 85: 1-14.
- 97.** Gavish D, Azrolan N and Breslow J. Plasma Lp (a) concentration is inversely correlated with the ratio of Kringle IV/ Kringle V encoding domains in the Apo (a) gene. *J Clin Invest* 1989; 84: 2021-2024.
- 98.** Schafer EJ, Lamon-Fava S. Lipoprotein (a) kevels and risk of coronary heart disease in men. *Jama* 1994; 271: 999-1003.
- 99.** Marcovina SM, Morriset JD. Structure and metabolism of lippoprotein (a). *Curr. Opin Lipidol* 1995; 6(3):136-145.
- 100.** Marth E, Cazzolato G, Bittolo BG, Avogaro P and Kostner GM. Serum concentrations of Lp(a) and other lipoprotein parameters in heavy alcohol consumers. *Ann Nutr Metab* 1982;26:56-59.
- 101.** Uterman G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferweiser T and Seitz J. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein traid. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp (a) lipoprotein concentration in plasma. *Hum Genet* 1988; 78: 41-46.
- 102.** Floren CH, Albers JJ and Bierman EL. Uptake of Lp (a) by cultured fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 102: 636-639.

- 103.** Haberland ME, Fless G, Scanu AM and Fogormann AM. Modification of Lp (a) by malondialdehyde leads to avid uptake by human monocyte-macrophages (abstr). *Circulation* 1989; 2:163-164.
- 104.** Tokgözoğlu S, Özmen F, Kabukçu M, Karanfil A, Aydemir K, Özkuyumcu C and Uğurlu Ş. Does Increased Lp (a) impair the effectiveness of thrombolysis with streptokinase. *Angiology* 1995; 46(8): 727-731.
- 105.** Miles ML, Fless GM, Scanu AM, Baynham P, Sebald MT, Skocir P, Curtiss LK, Levin EG, Hoover-Plow JL, Plow EF. Interaction of Lp (a) with plasminogen binding sites on cells. *Thromb-Haemost* 1995; 73(3): 458-465,.
- 106.** Genest J, Jenner JL, MacNamara JR, Ordovas JM, Silberman SR, Wilson PW, Schaefer EJ. Prevalence of Lp (a) excess in coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 1991; 15(67): 13-14.
- 107.** Chapman MJ, Huby T, Nigon F, Thillet J. Lp(a): Implication in atherothrombosis. *Atherosclerosis* 1994; 110: 69-75.
- 108.** Maher VM and Brown BG. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(4): 229-235.
- 109.** Davies and Thomas AC. Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-369..
- 110.** Richardson PD, Davies MJ and Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-946.
- 111.** Hurt F and Camejo G. Effect of arterial proteoglycans on the interaction of LDL with human monocyte-derived macrophages. *Atherosclerosis* 1987; 67: 115-119.
- 112.** Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein(a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000; 53: 487-496.
- 113.** Dahlen GH, Guyton JR, Attor M, Farmer JA, Kantz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins

with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758-765.

114. Maranhao R, Arie S, Vinagre CS, Guimaraes JB, Strunz C and Pileggi F. Lipoprotein (a) plasma levels in normal subjects and patients with coronary disease confirmed by coronary cineangiography. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56:121-125.

115. Khoo JC, Miller E, Mc Loughlin P and Steinberg D. Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 348-352.

116. Srinivason VSR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS and Berenson G. Racial (Black-White) differences in serum lipoprotein(a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. *Circulation* 1991; 84: 160-167.

117. Kleinbaum GG, Kupper LL, Cassel JC and Tyroler HA. Multivariate analysis of coronary heart disease in Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1971; 128: 943-948.

118. Feely J, Barry M, Keeling PWN et al. Lipoprotein (a) in cirrhosis. *BMJ* 1992; 304: 545-546.

119. Stevingel P, Berglund L, Heimbuerger O, et al. Lipoprotein (a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44: 1116-1123.

120. Maeda S, Abe A, Seishima M, et al. Transient changes of serum lipoprotein (a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78:145-150.

121. Bruckert E, Davidoff P, et al. Increased serum levels of Lp (a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control. *Jama* 1990; 263(1): 35-36.

122. Tell GS, Crouse RJ. Progress review. Relation between blood lipids, lipoproteins and cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 1988;19: 423-430.

123. Klausen IC, Nielsen FE, Hegedus L, Gerdes LU, Charles P and Faerman O. Treatment of hypothyroidism reduces low-density lipoproteins but not lipoprotein(a). *Metabolism* 1992; 41: 911-914.

- 124.** Crook D, Sidhu M, Sead M, Danell M and Stevenson JL. Lipoprotein(a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid. *Atherosclerosis* 1992; 93: 41-47.
- 125.** Crook D and Sead M. Endocrine control of plasma lipoprotein metabolism. Effect of gonadal steroids. *Baillieres. Clin Endocrinol Metab* 1990; 4: 851-875.
- 126.** Corsetti JP, Sterry JA, Sparks CE and Weintraub M. Effects of weight loss on serum lipoprotein(a) concentrations in an obese population. *Clin Chem* 1990;37:1191-1195.
- 127.** Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(1): 48-56.
- 128.** Gavish D, Breslow JL. Lipoprotein (a) reduction by N-acetyl cysteine. *Lancet* 1991;337: 203-204.
- 129.** Kawal P. Biochemical, rheological and clinical aspects of using the HELP system in the treatment of hypercholesterolemia and cerebrovascular disorders *Neurological/Neurochirurgia Polska* 1992; 26(4): 538-544.
- 130.** Donnan GA. Investigation of patients with stroke and transient ischemic attacks. *Lancet* 1992; 339: 473-474.
- 131.** Kistler JP, Buonanno FS, Dewitt LD et al. Vertebral-basilar posterior cerebral territory stroke delineation by proton nuclear magnetic resonance imaging. *Stroke* 1984;15(3): 417-426.
- 132.** Mohr JP, Biler J, Hilal SK, Yuh WT, Tatemichi TK, Hedges S, Tali E, Nguyen H, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995; 26(5): 807-812.
- 133.** Lilliequist B, Lidqvist M, Valdimarsson E. Computed tomography and subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 1977;14: 21-22.
- 134.** Cline HE, Lorensen WE, Souza SP, Kikinis R, Gerig G, Kennedy TE. 3D surface rendered MR images of the brain and its vasculature. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15(2):344-351.

- 135.** Yamauchi H, Fukuyama H, Kimura J, Konishi J, Kameyama M. Hemodynamics in internal carotid artery occlusion examined by positron emission tomography. *Stroke* 1990; 21(10):1400-1406.
- 136.** Donaldson RM, Emanuel RW, Earl CJ. The role of two-dimensional echocardiography in the detection of potentially embolic intracardiac masses in patients with cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44(9): 803-809.
- 137.** Killi MR. Büyük damar hastalıklarında doppler ultrasonografi. Kumral E. Akut iskemik inme, Argos il hiz rek tic AŞ 2000 ss,116-126.
- 138.** Ebrahim F et al. Carotid ultrasound and cardicvascular disease. *Stroke* 1999; 30: 842-843.
- 139.** Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation* 1963; 27: 929-934.
- 140.** Crouse JR. B-mode ultrasound in clinical trials. Answers and questions. *Circulation* 1993; 88(1): 319-321.
- 141.** Mack WJ, Selzer RH, Hodis HN, Erickson JK, Liu CR, Liu CH, Crawford DW, Blankerhorn DH. One-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness associated with colestipol/niacin therapy. *Stroke* 1993; 24(12): 1779-1783.
- 142.** O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Bond MG, Bommer W, Sheth S, Psaty BM, Sharrett AR, Manolio TA. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular health study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1991; 22(9): 1155-1163.
- 143.** Marie-Louise M. Gronholdt. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2-13.
- 144.** Call GK. Rationale for duplex cerebrovascular examination. In Zwiebel WJ. Introduction to vascular ultrasonography. A division of Hartcourt Brace co. 1992, pp 79-86.

- 145.** Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke* 1993 ;24: 35-41.
- 146.** Granger CV, Albrecht GL, Hamilton BB. Outcome of comprehensive rehabilitation. Measurement by the PULSES profile and the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil* 1979;60:145-151.
- 147.** Henry JMB, Bennet MS, Mohr JP and Frank MY. Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed, USA Churchill Livingstone Inc 1992; 21: 3-29.
- 148.** Jamiesson DG, Usher DC, Rader JD, Lavi E. Short communication. Apolipoprotein (a) deposition in atherosclerotic plaques of cerebral vessels. A potential role for endothelial cells in lesion formation. *American Journal of Pathology* 1995;147 (6): 1567-1573.
- 149.** Reblin T, Meyer N, et al. Extraction of lipoprotein (a), Apo B and Apo E from fresh human arterial wall and atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1995 ;113 :179-188.
- 150.** Albers JJ, Wahl P and Hazzard WR. Quantitative genetic studies of the human plasma Lp (a) lipoprotein. *Biochem Genet* 1974; 4: 475-486.
- 151.** Hassted SJ, Wilson DE, Edwards CQ, Connon WN, Carmelli D and Williams RR. The genetics of quantitative plasma Lp (a). analysis of large pedigree. *Ann J Med Genet* 1983;16:173-188.
- 152.** Harrie NR, Schultz JS. Studies of Lp-lipoprotein as quantitative genetic tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970;66 :99-103.
- 153.** Albers JJ, Wahl P, Hazzard WR. Quantitative genetic studies of the human plasma Lp(a) lipoprotein. *Biochem Genet* 1974 ;4: 475-486.
- 154.** Hassted SJ, Wilson DE, Edwards CQ, Connon WN, Carmelli D, Williams RR. The genetics of quantitative plasma Lp (a) analysis of large pedigree. *Ann J Med Genet* 1983 ;16 :173-188.

- 155.** Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M et al. Lipids and stroke :paradox resolyed.Arch Neurol 1996; 53:303-308.
- 156.** Craig WY, Ledue TB. Lipoprotein (a) and the acute phase response. Clin Chim Acta 1992; 210: 231-232.
- 157.** Költringer P and Jürgens GA. A dominant role of lipoprotein (a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. Atherosclerosis 1985; 58: 643-648.
- 158.** Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE and Dannenberg et al. Lp(a) Lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction.Jama 1986; 256: 2540-2541.
- 159.** Jürgens G and Költringer P. Lipoprotein (a) in ischemic cerebrovascular disease. A new approach to the assessment of risk for stroke. Neurology 1987; 37: 513-515.
- 160.** Asplund K, Dahlen G, Olsson T and Viitanen M. Lipoprotein (a) and its relation to hypertension in patients with acute stroke. Stroke 1990; 21(1): 1-91.
- 161.** Pedro-Botet J, Senti M, Nogues X, Rubies pj, Roguer L, Olhaberriague L. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Stroke 1992; 23: 1556-1562.
- 162.** Nomura S and Yamamura T. Lipoprotein (a). Metab Dis 1991; 8: 265-274.
- 163.** Woo J, Lau E, Lam CWK, Kay R, Teoh R and Wong HY. Hypertension ,lipoprotein (a) and Apolipoprotein A-I as risk factors for stroke in the Chinese. Stroke 1991; 22: 203-208.
- 164.** Craig WY, Ledue TB. Lipoprotein (a) and the acute phase response. Clin Chim Acta 1992; 210: 231-232.
- 165.** Kargman DE, Tuck C, Berglund L, et al. Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke. The Northern Mannattan stroke study. Atherosclerosis 1998;139: 391-399.

- 166.** Zenker G, Koltringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jurgens G. Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1998; 17: 942-945.
- 167.** Cambillau M, Simon A. Serum Lp(a) as a discriminant marker of early atherosclerotic plaque at three extra-coronary sites in hypercholestrolemic men. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1346-1352.
- 168.** Jovicic A, Ivanisevic V and Ivanovic I. Lipoprotein (a) in patients with carotid atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. *Atherosclerosis* 1993; 98: 59-65.
- 169.** Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, et al. Asempomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 1994; 25: 1566-1570.
- 170.** Fop van Kooten and Johannes van Krimpen. Lipoprotein (a) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 1996; 27:1231-1235.
- 171.** Woo J, Lam CWK. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke* 1990; 21:1407-1411.

