

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

**SERUM ADİPONEKTİN'İN AKUT İSKEMİK İNMEDE DÜZEYİ  
VE İSKEMİK İNME OLUŞUMUNDA MUHTEMEL ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ercan ERDOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. M. Said BERİLGİN**

**ELAZİĞ  
2009**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr.....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

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

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

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

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

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

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

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

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

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

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent MÜNGEN, Doç. Dr. Serpil BULUT ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. M. Said BERİLGEN'e;

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Dialara SEÇKİN'e, istatistik aşamasında bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya;

Rotasyonlarım sırasında mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İç Hastalıkları, Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi'nin kıymetli hocaları ve asistanlarına;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, özveriyle çalışan, Nöroloji kliniği asistanlarına, Neslihan ve Feyziye hemşire hanım ile diğer hemşirelerine ve emektar personeline;

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine;

Gösterdikleri anlayış ve sabır ile eğitimim boyunca bana destek olan sevgili aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

İskemik inme dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. İskemik inmelerin en önemli nedeni aterotrombotik olaylardır. Son yıllardaki çalışmalarda ateroskleroz gelişiminde, klasik risk faktörleri dışında diğer bazı etmenlerinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar giderek artmaya başlamıştır.

Adiponektin, adipoz doku tarafından üretilen kollajen benzeri bir plazma proteinidir. Adiponektin, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı erken dönem aterosklerozda koruyucu olup, insülin duyarlı dokular üzerinden glikoz ve lipid metabolizmasını düzenler. Adiponektin plazmadan glikozun, serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar. Amacımız; adiponektinin, aterotrombotik olayların önemli sonuçlarından olan iskemik inmeli hastalardaki serum düzeylerini, sağlıklı bireylerin serum düzeyleriyle karşılaştırarak, serum adiponektin düzeyinin iskemik inmeli hasta grubundaki düzeyini belirlemek ve bu hormon seviyelerinin iskemik inme için etkileyici bir risk faktörü olup olamayacağını belirlemektir.

Çalışmaya akut iskemik inme tanısı konulan 50 hasta ve sağlıklı 30 gönüllü birey alındı. Hasta grubundakiler diabetes mellitus öz geçmişlerine göre ayrıldı. Serum adiponektin düzeyleri, hasta grubuyla kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Ayrıca, serum adiponektini, hasta grubunda diabetik olanlar ile olmayanlar arasında ve hasta grubunda TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasındaki iskemik alanların büyüklüğüne göre karşılaştırıldı. Hasta grubuyla kontrol grubunun serum adiponektin düzeyleri arasındaki fark ve hasta grubunu oluşturan diabetik ile nondiabetik hastaların serum adiponektin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ). TOAST sınıflamasına göre küçük ve büyük infarkt alanı olan hastaların adiponektin düzeyleri arasındaki fark hem diabetik, hemde nondiabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak bu çalışmada, adiponektinin, akut iskemik inmeli hastalarda ki serum düzeylerinin normal kontrollere göre farklı olmadığı ortaya çıktı. Bu da iskemik inme de adiponektin molekülünün etkili bir rol oynamadığı kanaatini oluşturdu.

**Anahtar kelimeler:** İskemik inme, Adiponektin.

## **ABSTRACT**

### **SERUM ADIPONECTIN LEVELS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE AND ITS PROBABLE ROLE ON ISCHEMIC STROKE**

Ischemic stroke is one of the most common causes of death worldwide. Ischemic strokes are most often caused by thrombotic processes. In the last years works, the proofs showing some other factors could play a role except the classical risk factors in the process of atherosclerosis have increased.

Similar to collagen, adiponectin is a plasma protein which is produced by adipose tissue. Adiponectin is a protector in the early atherosclerosis processes due to its anti-atherogenic and anti-inflammatory features and it regulates glucose and lipid metabolisms by means of tissues which are sensitive against insulin. Adiponectin makes cleaning glucose and free adipose acids easy out of plasma and restrains glucose producing in the liver. Our aim is to compare the serum levels of patients who have ischemic strokes which are the important consequences of adiponectin and atherotrombotic events with the serums of healthy people and to explore the serum adiponectin level in the ischemic stroke patient groups and also to determine whether these hormone levels could be an affecting risk factor for the ischemic stroke or not.

50 patients who were put in hospital with the acute ischemic stroke diagnose and 30 healthy people voluntarily were taken into this work. Those who were in the patients group were categorized considering their diabetes mellitus autobiography. The serum adiponectin levels between the patients group and the control group were diabetics and nondiabetics in the patients group and also compared according to the size of the ischemic areas in the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) category in the patients group. The difference of serum adiponectin levels between the patients group and the control group and between the diabetic patients group and nondiabetic patients group wasn't statistically meaningful ( $p>0.05$ ). According to the TOAST category, the difference between serum adiponectin levels of patients who have small and big infarct area wasn't statistically meaningful in both diabetic and nondiabetic patients ( $p>0.05$ ).

Consequently, in this work we discovered that serum adiponectin levels in the patients with acute ischemic stroke weren't different according to the normal

controls. And thus we had an opinion that adiponectin molecule didn't play an important role in the ischemic stroke.

**Key Words:** Ischemic Stroke, Adiponectin

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. İSKEMİK İNME	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Epidemiyoloji	1
1.1.3. Risk Faktörleri	2
1.1.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	3
1.1.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	3
1.1.4. Etyolojik Sınıflama	5
1.1.5. Serebral Vasküler Anatomi	9
1.1.5.1. Karotis Sistem (Ön sistem)	10
1.1.5.2. Vertebrobaziler Sistem (Arka sistem)	10
1.1.5.3. Willis Poligonu	10
1.1.5.4. Watershed Alanlar	10
1.1.6. Fizyopatoloji	11
1.1.7. Etyopatogenez	17
1.1.7.1. TOAST Sınıflaması	19
1.1.7.1.1. Geniş Arter Ateroskerozu	19
1.1.7.1.2. Kardiyembolizm	20
1.1.7.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar)	21
1.1.7.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler	21
1.1.7.1.5. Sebebi Belirlenemeyenler	21
1.1.8. Klinik	22
1.1.8.1. Karotis Alanı İnfarktı	22
1.1.8.2. Orta Serebral Arter (Arteria Serebri Media-OSA) Tıkanması	23
1.1.8.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması	24
1.1.8.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması	24

1.1.8.5. Laküner İnfarktlar	25
1.1.8.6. Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar)	25
1.1.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları	25
1.1.8.8. Beyin Sapı İnfarktları	26
1.1.8.9. Baziller Arter Tıkanmaları	26
1.2. ADİPONEKTİN	27
1.2.1. Adiponektinin Yapısal Özellikleri	27
1.2.2. Adiponektinin Metabolik Etkileri	28
1.2.3. Adiponektin ve Ateroskleroz	29
1.2.4. Adiponektin ve Obezite	30
1.3. ÇALIŞMANIN AMACI	31
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>32</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>35</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>40</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>
<b>6.ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>53</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> TOAST sınıflamasına göre kardiyemboli kaynakları	20
<b>Tablo 2.</b> Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları	35
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin bazal değerleri	36
<b>Tablo 4.</b> Kontrol grubunda adiponektin ile korelasyonu olan parametreler	37
<b>Tablo 5.</b> Hasta grubunda adiponektin ile korelasyonu olan parametreler	37
<b>Tablo 6.</b> Hasta grubunu oluşturan diabetik ve nondiabetik hastaların biyokimyasal verilerinin bazal değerleri	38
<b>Tablo 7.</b> İskemik inmeli diabetik ve nondiabetik hastalarda iskemik alan büyüklüğüne göre ortalama adiponektin düzeyi	38

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ASA</b>	: Anterior Serebral Arter
<b>ATP</b>	: Adenin Tri Fosfat
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CRP</b>	: C- Reaktif Protein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>ELİSA</b>	: İmmunoabsorbant Assay
<b>GİA</b>	: Geçici İskemik Atak
<b>GA</b>	: Glutamat
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LAKİ</b>	: Laküner İnfarktlar
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NMDA</b>	: N-Metil D-Aspartat
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentetaz
<b>OSA</b>	: Orta Serebral Arter
<b>PADİ</b>	: Parsiyel Anterior Dolaşım İnfarktları
<b>PAİ-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
<b>PDİ</b>	: Posterior Dolaşım İnfarktları
<b>PSA</b>	: Posterior Serebral Arter
<b>SOR</b>	: Serbest Oksijen Radikalleri

<b>SPB</b>	: Serebral Perfüzyon Basıncı
<b>TADİ</b>	: Total Anterior Dolaşım İnfarktı
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
<b>TZD</b>	: Thiazolidinedion

# 1. GİRİŞ

## 1.1. İSKEMİK İNME

### 1.1.1. Tanım:

Beyin damar hastalıkları (serebrovasküler hastalıklar) beyni besleyen damarların çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tıkanması, daralması veya damarın yırtılarak kanın damar dışına çıkması sonucunda ortaya çıkan klinik tablolara denir (1-2). Strok ve inme aynı amaçla kullanılan kelimelerdir (1). Bu patolojik süreçler serebrovasküler hastalıkları sadece trombüs, emboli, diseksiyon veya damar yırtılması gibi görünen patolojiler ile değil, aynı zamanda aterosklerozis, arteritis, anevrizmal dilatasyon ve gelişimsel malformasyonlar gibi serebral arterlerin primer patolojileri olarak da değerlendirir (2).

Dünya sağlık örgütüne göre inme; vasküler nedenler dışında kanıtlanabilir nedenler olmaksızın, fokal bazende global serebral fonksiyon bozukluğuna ait bulguların ani yerleşmesi ile 24 saatten daha uzun süren ve ölüme neden olabilen bir klinik sendromdur (3).

İskemik inme serebrovasküler hastalıklara bağlı inmelerin en sık sebebidir. Serebrovasküler hastalıklar iskemik (infarkt) ve hemorajik (kanama) olmak üzere iki ana grupta incelenir. Hemorajik inme ise primer intraserebral kanama ve subaraknoid kanama şeklinde ikiye ayrılır (4-7). Akut iskemik inme, fokal serebral kan akımının ani olarak kesintiye uğraması ile gelişir (8, 9). İskemik inmeli hastalarda erken anjiyografi yapıldığında hastaların % 70-80' inde iskemik inme sebebi olarak embolik veya trombotik oklüzyon gösterilmiştir (10-13).

### 1.1.2. Epidemiyoloji

İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İnme sonrası yaşayanların yarısından fazlası günlük aktivitelerinde başkasına bağımlı hale geldiğinden, erişkinlerde uzun dönem nörolojik sakatlığın en sık nedenidir (14). İnme'den dolayı her yıl 666/milyon kişi ölmektedir. Bu oran inmeyi batı toplumlarında iskemik kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır (3, 15). Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler toplumların %0,2'sinin her yıl inme

geçirdiğini göstermektedir (7, 16). Bunların üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri sakat kalmakta, üçte biri kısmen iyileşmektedir (5,7).

Yaşlara göre yıllık inme insidansı; 55-64 yaşlarında 1,7-3,6/1000 kişi, 65-75 yaşlarında 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13,5-17,9/1000 kişidir (6). Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha az olup 85 yaşına doğru bu farkın azaldığı görülmektedir (17).

İskemik olaylarda diurnal ve mevsimsel değişiklikler gözlenir, sabah saatlerinde ve kış aylarında iskemik inmenin arttığı gözlenmiştir (6, 18, 21).

Prevalans; belirli bir zaman diliminde bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen bir orandır. Yaşla birlikte artan inme prevalansı, yaşayabilen hastalara bağlıdır ve coğrafi değişiklikler gösterebilir. Batı ülkelerinde prevalans 8/1000, japonyada 20/1000 iken Türkiye için sağlıklı veriler yoktur (6, 22).

Bogousslavsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tüm inmelerin %89'u iskemiktir ve bunların %42'sini aterosklerotik nedenli inmeler oluşturmaktadır (19). Türkiyede, Ege Üniversitesinde yapılan çalışmada, tüm inmelerin %77'si iskemiktir, bununda %37'si ateroskleroza bağlı inmelerdir. İskemik inmelerde ortalama yaş,  $63 \pm 12$ 'dir (20).

### **1.1.3. Risk Faktörleri**

İskemik inme için risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılır ;

İskemik strok için risk faktörleri (21)

1- Değiştirilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- İrk, etnik köken
- Aile hikayesi
- Genetik

## 2- Değiştirilebilen risk faktörleri

- Arteriyel hipertansiyon
- Geçici iskemik atak
- Geçirilmiş inme
- Asemptomatik karotis üfürümü ve stenozu
- Kalp hastalıkları
- Arkus aorta ateromatozisi
- Diabetes mellitus (DM)
- Dislipidemi
- Sigara içimi
- Alkol kullanımı
- Fibrinojen yüksekliği
- Hiperhomosisteinemi
- Düşük serum folat seviyesi
- Artmış antikardiolipin antikorlar
- Hormon tedavisi
- Obezite

### **1.1.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:**

İnme için en kuvvetli risk faktörü ilerleyen yaştır. Yaşla birlikte insidans artar. İskemik inme siyah ırkta beyaz ırktan daha fazla görülür. 75 yaşına kadar iskemik inme erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (21).

### **1.1.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri:**

Yaş faktöründen sonra inme için en kuvvetli ve en önemli düzeltilebilen risk faktörü hipertansiyondur (4). Hipertansiyon ateroskleozu artırıp, kalp hastalığı gelişimini hızlandırarak inme riskini üç ile dört kat artırır. Hipertansiyon, endotel

disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır (21).

Diabetes mellitusu olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında, iskemik inme görülme riskinin diabetiklerde iki ile dört kat artığı bildirilmiştir (4-6, 21).

Kalp hastalıkları iskemik inme için önemli bir risk oluşturur. Özellikle atrial fibrilasyon, kalp kapak hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, sol atrial hipertrofi ve mitral kapak prolapsusu iskemik inme riskini artıran başlıca kalp hastalıklarındandır. Ayrıca, erkeklerde iskemik kalp hastalığına eşlik eden sol ventriküler hipertrofiyi gösteren EKG bulgusu iskemik inme için majör bir risk faktörüdür (4, 6, 21-24).

Sigara içenlerde iskemik inme riski içmeyenlere göre 2-3 kat artmaktadır (4, 5, 21, 22, 25, 26). Sigaranın kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agresyonunu kolaylaştırdığı ve hematokriti artırarak kan viskozitesini artırdığı gösterilmiştir (6, 21).

Fazla miktarda alkol alımının kan basıncını, kan trigliserit düzeyini, paroksizmal atrial fibrilasyon ve kardiyomiyopatiyi artırarak inme riskini artırdığı, az miktarda alkol alımının ise inme için bir risk faktörü olmadığı veya riski azalttığı bildirilmiştir (4, 6, 21, 22).

Geçici iskemik atak (GİA) daha sonra gelişebilecek olan inme için önemli bir haber vericidir. GİA geçirenlerde yıllık inme riski %1-15 olup, bu risk ilk yıl içinde en yüksektir (4, 21).

İnme ile yüksek kolestrol seviyesi arasındaki ilişki koroner arter hastalıklarındaki gibi net olmamakla beraber, yükselmiş serum total kolestrol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ateroskleroz ile korelesyon gösterir (5).

Menapozal dönemde östrojen replasman tedavisi inme riskini ve mortalitesini azaltır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ise inme nadir görülür. Östrojen miktarı fazla olan oral kontraseptif preparatları kullanan 35 yaş üzerindeki kadınlarda, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içimi de mevcutsa inme riski rölatif olarak artar (21, 22).

Homosisteinin vasküler düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar hiperhomosisteineminin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek ateroskerozu hızlandığını öne sürmektedir (27). Serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı olan hastalarda hiperhomosisteinemi prevalansı %12-47 arasında değişmektedir (56, 57). Hiperhomosisteinemi ile ilişkili aterosklerotik yatkınlığın endotel disfonksiyonu ve zedelenmesi ve bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonuna bağlı olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (27). Hiperhomosisteineminin iskemik inme ve trombotik olaylar için riski artırdığı gösterilmiştir (21, 22, 27, 28).

Antitrombin III, protein C ve protein S gibi doğal antikoagülanların eksikliği ve bozuklukları ile hiperüriseminin inme riskini artırdıkları ileri sürülmektedir. Antitrombin III, trombinin ve diğer aktive pıhtılaşma faktörlerinin inhibitörüdür . Protein S, aktive protein C'nin enzimatik olmayan bir kofaktörü olarak hareket ederek, protein C'nin trombosit membranına bağlanmasını kolaylaştırır (21, 22).

50 yaşından genç hastalarda GİA ve inme riskini artıran diğer bir risk faktöründe antifosfolipid antikorlardır. Antifosfolipidler belirli fosfolipidlere karşı oluşan poliklonal antikorlardır. Sağlıklı kişilerde antifosfolipid antikorlarının prevalansı %0-2 arasındadır. Ancak iskemik inmeli genç hastalar arasında prevalans yüksektir (21).

Plazma fibrinojen düzeyi ile kan viskozitesindeki artış ve hemoglobin ile hematokrit konsantrasyonlarındaki artış iskemik inme için risk belirteçleri olabilir. Plazma fibrinojen düzeyinin yükselmesi serebral infarkt gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Kan viskozitesindeki artış ile platelet agregasyonu hızlanır, trombus oluşumu kolaylaşır ve serebral iskemi meydana gelir (21).

Sistemik inflamasyonun göstergesi olan C-reakif protein (CRP) akut faz reaktanı olup inme, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi aterotrombotik hastalıklarda yeni bir plazma belirteçidir. CRP, inflamasyona cevabın bir parçası olarak karaciğerde sentezlenir. (29).

#### **1.1.4. Etiyolojik Sınıflama:**

İnme etiyojisine yönelik ilk dönemlerde yapılan sınıflamalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmıştır. Sonraları nöroradyoloji, kardiyoji,



hematoloji ve biyokimya alanlarında ortaya çıkan gelişmiş teknolojik cihazların kullanımı ve bu alanlardaki bilgilerin artmasıyla sınıflamalar yeniden düzenlenmiştir. Bu sınıflamalar, lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizması gibi özellikler kullanılarak yapılmıştır (6).

Serebrovasküler hastalıkların etyopatogeneze ve yaş gruplarına göre sınıflandırılması (2)

Arter ve venlerdeki değişiklikler ile ortaya çıkan serebral anormalliklerin nedenleri :

- 1- Aterosklerotik trombozis
- 2- Geçici iskemik atak
- 3- Embolizm
- 4- Hipertansif hemoraji
- 5- Rüptüre olmuş veya olmamış sakküler anevrizma veya arteriovenöz malformasyon

6- Arteritis

- a- Meningovasküler sifiliz, piyojenik ve tüberküloz menenjitte sekonder arteritis, diğer nadir enfektif tipler (tifüs, şistozomiazis, malarya, mukormikozis vs.)
- b- Bağ doku hastalıkları (poliarteritis nodoza, lupus eritamatozus), nekrotizan arteritis, wegener arteritisi, temporal arteritis, Takayasu hastalığı, aortanın granüloamatöz veya dev hücreli anjiritisi

7- Serebral trombofilebitis: kulak, paranazal sinüs, yüz enfeksiyonlarına sekonder gelişenler, menenjit ve subdural ampiyem ile birlikte olanlar, postpartum, postoperatif, kalp yetmezliği, hematolojik hastalıklar (polisitemi, orak hücreli anemi) sonucu gelişenler.

8- Hematolojik bozukluklar: antikoagülanlar ve trombolitikler, pıhtılaşma faktör bozuklukları, polisitemi, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura, trombositozis, intravasküler lenfoma vs.

9- Karotid ve baziller arterin travma ve diseksiyonları

- 10- Amiloid anjopati
- 11- Aortik anevrizma diseksiyonu
- 12- Arteriyografi komplikasyonları
- 13- Persistan defisitli komplike migren
- 14- Tentorial herniasyonla birlikte
- 15- Sınıflandırılmayan tipler;
  - a- Fibromusküler displazi
  - b- Karotis arter, orta serebral veya vertebrobaziller arterin fokal diseksiyonları ile birlikte
  - c- Kapalı kafa travmasında izah edilemeyen orta serebral arter infarktı ve rüptüre olmamış sakküler anevrizmanın basıları
- 16- Çocuklarda ve genç erişkinlerde belirlenemeyen nedenler, moyamoya hastalığı ve diğerleri.

**Yaş grupları için karakteristik serebrovasküler hastalıklar:**

- 1- Prenatal sirkülasyon bozukluklarına sebep olanlar
  - a. Porensefali
  - b. Hidransefali
  - c. Hipoksik-iskemik hasar
  - d. Unilateral serebral infarkt
- 2- Perinatal ve postnatal dolaşım bozuklukları
  - a. Kardiyorespiratuar yetmezlik ve jeneralize iskemi
  - b. Periventriküler infarktlar
  - c. Prematür ve infantlarda matriks hemorajileri ve iskemik odaklar
  - d. Yeni doğanın hemorajik hastalığı

3- İnfant ve çocukluk çağının aşağıdaki durumlar ile ilişkili vasküler hastalıkları

- a. İskemik inmeler
- b. Konjenital kalp hastalığı ve paradoksal embolizm
- c. Moyamoya hastalığı
- d. Bakteriyel endokardit, romatizmal ateş, lupus eritamatozis
- e. Orak hücreli anemi
- f. Mitokondriyal hastalıklar (MELAS)
- g. Homosistinüri ve Fabry's anjokeratozis

4- Adolesan ve erişkin yaşam: vasküler oklüzyon ve hemoraji ile birlikte olanlar

- a. Hamilelik ve lohusalık
- b. Östrojen ile ilişkili inme
- c. Migren
- d. Vasküler malformasyonlar
- e. Prematüre aterosklerozis
- f. Arteritisler
- g. Valvüler kalp hastalığı
- h. Orak hücreli anemi
- i. Antifosfolipit arteriopati, plazma protein-C yetmezliği
- j. Moyamoya, Takayasu hastalığı
- k. Arteriyel diseksiyonlar
- l. Amiloid anjiyopati

5- Orta yaş

- a. Aterosklerotik tromboz ve embolizm
- b. Kardiyojenik embolizm

- c. Primer serebral hemoraji
- d. Rüptüre sakküler anevrizma
- e. Arteriyel diseksiyonlar
- f. Fibromüsküler displazi

**6- İleri erişkin dönem**

- a. Aterosklerotik trombotik tıkayıcı hastalık
- b. Embolik tıkayıcı hastalık
- c. Laküner infarktlar
- d. Beyin hemorajisi
- e. Vasküler demans
- f. Binswanger hastalığı
- g. Amiloid anjiyopati

**1.1.5. Serebral Vasküler Anatomi:**

Metabolik olarak v cutaki en aktif organlardan biri olan beynin, bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına ihtiya ı vardır. Normalde total kan volümünün ortalama %20'sini, glikozun %17'sini kullanan beyin, akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin de %20 kadarını kullanmaktadır (1).

Beyin arteriyel kan akımının kökeni arcus aorta'dır. Arcus aorta'dan çıkan brakiosefalik arter, sağ subklavian arter ve sağ ana karotid artere ayrılır. Sol ana karotid arter ve sol subklavian arter ise solda doğrudan arcus aorta'nın dalı olarak çıkarlar. Sağ ve sol ana karotid arterden çıkan internal karotid arterler beynin  n bölgesinin beslenmesini sağlayan karotis sistemini oluŐtururken, sağ ve sol subklavian arterden çıkan vertebral arterler beynin arka bölgesinin ve beyin sapı ile serebellumun beslenmesini sağlayan vertebrobaziller sistemi oluŐtururlar. Genel olarak supratentoriyel yapıların arteriyel dolaşımını karotis sistem ve vertebrobaziller sistemden ayrılan posterior serebral arter sağlarken, infratentoriyel yapıların arteriyel dolaşımını vertebrobaziller sistem sağlar (1).

### **1.1.5.1. Karotis Sistem (Ön sistem):**

Sağ ve sol internal karotid arter ve dallarının oluşturduğu sistemdir. Bu sistemde orta serebral arter frontal, parietal ve temporal lob kortekslerinin lateral yüzlerinin, anterior serebral arter ise frontal ve parietal lob kortekslerinin medial yüzlerinin arteriyel dolaşımını sağlar. Orta serebral arter ve anterior serebral arterden ayrılan perforan dallar ise bu arterlerin proksimal kısımlarından başlayan ince uç dallardır. Bunlar diensefalon, internal kapsül, bazal ganglionlar gibi beyin derin kısımlarında yer alan oluşumların arteriyel dolaşımını sağlarlar (1, 6).

### **1.1.5.2. Vertebrobaziler Sistem (Arka sistem):**

Bu sistem sağ ve sol subklavian arterlerden ayrılan vertebral arterler ve bu arterlerin bulbusun ön yüzünde birleşmesiyle oluşan baziler arter ve dallarından oluşmuştur (1, 6). Vertebral arterin intra-dural segmentinden a.cerebellaris posterior inferior (PICA) çıkar. PICA serebellumun alt bölümünü sular. Baziler arterden ayrılan uzun sirkumferensiyal arterler, a.cerebellaris anterior inferior (AICA) ve a.cerebellaris superior (SCA) adını alır. Baziler arter genellikle a. cerebri posterior arterleri'ni (PCA) vererek sonlanır. Vertebrobaziler sistemden ayrılan dallar spinal kord, beyin sapı, serebellum, talamus, internal kapsül, bazal ganglia, oksipital korteks ve inferomezial temporal korteksin arteriel dolaşımını sağlarlar (1, 6)

### **1.1.5.3. Willis Poligonu:**

İnterpedünküler sisterna içerisinde internal karotid arter ve baziller arterin dalları ve bunlar arasındaki anastomozların meydana getirdiği poligondur (1, 2, 5, 21, 22). Willis poligonu önde her iki anterior serebral arter ile bunlar arasında anastomozu sağlayan anterior kommunikan arter ile arkada her iki internal karotid arterleri posterior serebral arterler ile birleştiren posterior kommunikan arter ve posterior serebral arterlerden oluşur (1, 6).

### **1.1.5.4. Watershed Alanlar:**

Serebral arterlerin terminal dallarının birbirleriyle anastomoz yaptıkları iskemiye hassas ortak sulama alanlarıdır. Bu alanlar global iskemiye maruz kaldığında çok kısa sürede kalıcı hasar (infarkt) oluşmasına hassas bölgelerdir (1, 7). Bu alanların beyindeki lokalizasyonları şunlardır:

a. Hemisferlerin üst kısmında anterior ve orta serebral arterlerin terminal dalları arasında

b. Parietal ve oksipital lobda orta ve posterior serebral arterlerin terminal dalları arasında

c. Hemisferlerin medial kısmında posterior ve anterior serebral arterlerin terminal dalları arasında

### **1.1.6. Fiziopatoloji:**

Beynin enerji kaynağı sadece glikozdur. Beynin enerji depolama özelliği olmadığından, hücreler için gerekli olan iyon dengesinin sağlanabilmesi için sürekli ve sabit ATP gereksinimi vardır. Bu da süreklilik gösteren kan akımı ile sağlanır (1). Santral sinir sistemi iskemiye en duyarlı organlardan biridir. Oksijen ve glikozun sadece birkaç dakika süreyle bile kritik seviyelerin altına inmesi beyin fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanır. Erişkin bir insanda istirahat halinde 100 gr beyin dokusu bir dakikada ortalama 5 mg glikoz, 3-3,5 ml oksijen tüketmektedir (1-4, 21).

Beyin kardiyak output'un %20'sini alarak dakikada ortalama 800 ml miktarında kan kullanır. 100 gr beyin dokusunda ortalama kan akımı 50-55 ml / dak.dır. Ortalama serebral kan akımı fonksiyonel aktivitenin arttığı beyin bölgelerinde en yüksektir. Bu miktar gri cevherde 70-80 ml / 100 gr / dak. iken beyaz cevherde 30 ml / 100 gr / dak. civarındadır (1, 6, 21, 22).

Normal şartlarda beyindeki kan akımını, beyin kaidesindeki serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve kan vizkozitesi ile intrakranial damar çaplarının durumuna göre serebrovasküler rezistans belirler. SPB, kanın serebral sirkülasyona yollanmasını sağlayan arteriyel basınç ile venöz basınç farkıdır (1). Serebral damarlar beyin içinde değişen fizyolojik şartlara göre çaplarını değiştirebilme özelliğine sahiptir ve buna oteregülasyon denir. Oteregülasyon sistemi iki şekilde çalışır. Birincisi serebral damarlardaki ve dokudaki karbondioksit ve oksijen basınçları ve pH değişimlerine göre oluşan oteregülasyon (kemoregülasyon) mekanizmasıdır. İkincisi ise sistemik kan basıncı değişimlerine göre oluşan oteregülasyon mekanizmasıdır. Yaş ilerledikçe oteregülasyon mekanizmaları daha az etkili olur.

Serebral iskemi, kafa travması, diffüz serebral hipoksi, subaraknoid kanama sonrası vazospazm ve karotis stenozlarında da otonöregülasyon bozulabilir (1, 6, 22).

Sistemik arteriyel kan basıncının belirli bir düzeye kadar düşmesi halinde, beyinde arteriollerde vazodilatasyon oluşur ve serebral dokunun beslenmesi için gerekli kan akımı miktarı ayarlanır. Aynı zamanda sistemik arteriyel kan basıncının belli bir seviyeye kadar yükselmesi halinde ise serebral arteriollerin vazokonstriksiyonuna neden olarak serebral kan akımının düşmesine neden olur ve serebral kan akımının korunmasını sağlar. Serebral kan akımının korunmasını sağlayan bu otonöregülasyon sistemi, sistemik ortalama arteriyel kan basıncı 50-160 mmHg arasında olduğu sürece çalışır. Ortalama arter basıncı, diyastolik kan basıncına nabız basıncının (sistolik kan basıncı-diyastolik kan basıncı) üçte biri eklenerek hesaplanır (1, 6, 22).

Arteriyel kandaki karbondioksit, oksijen ve hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişikliklerin serebral kan akımının kontrolünde önemli etkileri vardır. Bunlar içinde en etkili uyarıcı parsiyel karbondioksit basıncındaki değişikliklerdir. Parsiyel karbondioksit basıncındaki hafif bir yükselme serebral arteriollerin vazodilatasyonuna neden olarak serebral kan akımını belirgin derecede artırır. Aksi durumda ise serebral kan akımı vazokonstriksiyon gelişimi ile azalır (1-6).

Serebral arterlerde tıkanma ile serebral dokunun oksijen ve glukoz desteği kesilir. Beyin dokusu enerji depolayamadığından enerji üreten sistemlerde hasar ortaya çıkınca, serebral iskemi hücre metabolizma değişikliklerine yol açar. Aynı zamanda hücre membranında aktif enerji ihtiyacı ile çalışan elektrolit düzenleyici pompa (Na/K-ATP pompası)'nın bozulması nöronal hasara neden olur. Bu iki durum serebral infarktın temelini oluşturan iki ana patofizyolojik süreçtir (2).

Bir beyin damarında tıkanma oluştuğundan sonra beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelir. Beyin kan akımının 30 saniye süreyle kesintiye uğraması ile beyin metabolizmasında değişimler başlar, bir dakika sonra nöronal fonksiyonlar durur. Beş dakika sonra anoksi, serebral infarkt ile sonuçlanacak olaylar zincirini başlatır. İlk 24 saatte beyinde şişme, yumuşama ve akut nöronal nekroz başlar. Beyindeki su miktarı enerji yetersizliği ve ATP kaybı

nedeniyle hızla yüselir, ekstraselüler sıvı aralığı hacminde azalma olur. Bu sitotoksik ödemdir. Sitotoksik ödem inmeyi takip eden, beyin herniasyon riskinin en yüksek olduğu zamanlar olan 24 ile 72. saatler arasında gelişmektedir. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay yerine gelir. Kan-beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi gelişir. Bu vazojenik bir ödemdir. Vazojenik ödem ilk beş günde maksimuma ulaşır. 3-5. günlerde beyaz cevherde reaktif aksonal şişme görülür. 5-7. günlerde nekroz alanı çevresinde makrofajlar görülmeye başlar ve 2-3. haftada infarkt alanında fagositozla görevli lipid yüklü makrofajlar ile gemistositik astrositler yer alır. 3 ay sonra ise nekrotik doku artıkları ile fibriler astrositlerin çevrelediği kistik kavite, infarkt alanının yerini alır (2, 4, 5, 21). Serebral kan akımı 30-35 ml / 100 mgr / dak. düzeyine geldiğinde ekstrasellüler hidrojen iyon konsantrasyonunda artma olur (6). Membran yetmezliği için eşik kan akımı değeri 8 ml / 100 mgr / dak.dır. Bu eşik değerinde adenin tri fosfat (ATP) belirgin azalırken hücre içinde kalsiyum, hücre dışında ise potasyum artışı olmakta ve hücresel asidoz gelişmekte, böylece serebral nekrozun histopatolojik bulguları geri dönüşümsüz olarak yerleşmektedir (21).

Serebral arter tıkanıklığı olduğu zaman, sınırlı bir bölgede kan akımı kritik seviyenin altına düşer ve doku nekrozu gelişen bu alan iskemik çekirdek olarak adlandırılır. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerden periferine doğru gidildikçe artış gösteren ve kollateral damar sistemleri tarafından beslenen farklı kan akımı kuşakları mevcuttur. Bu alanda henüz infarkt meydana gelmemiştir. İskemik durum düzeltilmez ise bu bölgenin zaman içinde nekroza gitme olasılığı vardır. Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı bu beyin bölgesine, kurtarılabılır doku (penumbra) adı verilir. Penumbra günümüzde tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturur (6). Penumbra kavramı nöronların elektiriksel olarak sesiz olmakla beraber yapısal bütünlüğünün korunduğu iskemik koşulları tanımlamak için kullanılmaktadır (30).

Serebral iskemik dokuda oluşan biyokimyasal kaskadın birçok kademeleri vardır. Yapılan çalışmalarda nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu bildirilmiştir. Bu fazlarda rol oynayan majör mediatörler; intrasellüler sitozolik kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidoz durumunun ortaya çıkışıdır (1, 5).



- Bu fazlar; 1. Eksitoksisite (dakikalar içinde)
2. Periinfarkt depolarizasyon (dakikalar, saatler içinde)
  3. İnflamasyon (saatler, günler içinde)
  4. Apoptoz, nekroz (günler içinde)

**Glutamat Eksitotoksitesi:** Glutamat (GA) beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir. İskemi ile ilgili yapılan birçok deneysel araştırma, akut fazda dakikalar içinde oluşan bir GA nörotoksitesinin varlığını göstermiştir. Beyinde iskemi ve birçok nörodejeneratif hastalıkta GA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal harabiyete ve nöron ölümüne yol açar. Bu duruma GA eksitotoksitesi denmektedir (1, 2, 5).

Normal şartlarda GA'nın intrasellüler konsantrasyonu, ekstrasellüler konsantrasyonundan çok daha yüksektir ve bunu sağlayan GA taşıyıcı sisteminin aktivitesidir. GA ekstrasellüler mesafeden astrositler ve nöronlar içine GA taşıyıcı sistemiyle sodyuma bağımlı olarak taşınır. İskemide ise dakikalar içinde ATP azalması ile birlikte oluşan nöronal membran depolarizasyonu GA taşıyıcı sistemini etkileyerek GA'nın ekstrasellüler konsantrasyonunun artmasına yol açar (1, 2, 5). Ekstrasellüler GA artışı, N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar. Eksitotoksiteden esas sorumlu olan NMDA reseptör aktivasyonudur. Normal şartlarda voltaja bağlı NMDA reseptör kanalı magnezyum ile bloke durumdadır. İskemi oluştuğunda ise bloke olan NMDA reseptör kanalı açılarak nöron içine  $Na^+$ ,  $Cl^-$  ve su girmesine sebep olur ve hücrede şişme meydana gelir. NMDA reseptör aktivasyonunun uzun sürmesi durumunda ise nöron içine  $Ca^{++}$  girişi başlar ve  $Ca^{++}$ 'a bağımlı enzimlerin aktive olmasına yol açarak gecikmiş hücre ölümüne neden olur. Bahsedilen bu mekanizmalardan dolayı GA toksitesinin iskemik penumbra alanının infarkta dönüşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (1).

İskemi ile tetiklenen depolarizasyon NMDA reseptör aktivasyonu için uygun ortam hazırlarken , hücre ve doku asiditesi ise bu reseptörlerin aşırı aktivasyonunu inhibe eder (5, 7).

**Kalsiyum Sitotoksitesi:** Normal beyin dokusunda ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundan yaklaşık 105 kat daha

yüksektir. İskemik beyinde oluşan ATP kaybı ile intrasellüler alanda hızlı bir kalsiyum artışı olur. İskemide intrasellüler kompartmanlardan endoplazmik retikulum ve mitokondri kaynaklı  $Ca^{++}$  salınımı artar. Aynı zamanda GA'nın ekstrasellüler artışıda nöron içine  $Ca^{++}$  girişini artırır (1, 2, 5, 7, 31). İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artması ile birlikte nöronal hasar oluşur. İntrasellüler kalsiyumun artışı nöron içinde kalsiyuma bağlı birçok enzimin aktive olmasına neden olur. Bu enzimler protein-kinaz-C, Protein-kinaz-II, fosfolipaz-A2, proteaz, protein fosfotaz, nitrik oksit sentetaz (NOS), endonükleaz ornitin dekarboksilaz ve ksantin oksidaz'dır. Bunlardan fosfolipaz A2'nin aktivasyonu araşidonik asit ve platelet aktive edici faktör (PAF)'lerin oluşmasına neden olur. PAF, glutamat salınımını artırarak intrasellüler kalsiyumun artışına neden olurken araşidonik asit ise glutamatın astrositler ve nöronlara geri alımını inhibe eder. Böylelikle her ikisinde GA nörotoksitesine yol açarlar ve oksidatif stresi artırır. Kalsiyuma bağlı bu enzimlerin aktivasyonu serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve protein yıkımına neden olarak nöronun harabiyetine yol açarlar (1, 5, 7, 32, 33).

**Oksidatif Stres:** İskemide nöronal harabiyetin oluşumunda öne sürülen teorilerden biride hücre içinde serbest oksijen radikallerinin oluşması, bir diğer ifadeyle oksidatif stresdir. Serbest radikaller en dış yörüngelerinde tek sayılı elektron içeren çok reaktif moleküllerdir. Bu tek elektron stabil olmadığından diğer moleküllerdeki elektronlarla reaksiyona girip bir elektron çifti olma eğilimindedir. Oksijen molekülünü ilgilendiren serbest radikallere serbest oksijen radikalleri (SOR) denir. Normal fizyolojik şartlarda SOR hücre içi ve dışı antioksidanlarca inhibe edilir ve ortamdaki uzaklaştırılır (1, 34). Başlıca üç çeşit SOR vardır. Birincisi süperoksid anyonu ( $O_2^-$ ), ikincisi hidrojen peroksid ( $H_2O_2$ ) ve üçüncüsü hidroksil radikalidir ( $OH^-$ ). Hücre içinde SOR'lerinin aşırı artışı durumunda antioksidanların inhibe edici etkileri yetersiz kalır. Özellikle hücredeki intrasellüler kalsiyumun artışı ile aktive olan enzimlere bağlı gelişen SOR artışı nörondaki oksidatif stresin esas nedenidir. Böylece artan SOR'leri mitokondri DNA'sını, lipitleri, proteinleri ve diğer molekülleri zedeleyerek hücre hasarına neden olurlar (1, 35, 36).

İskemik dokunun reperfüzyonu iskemi sırasında meydana gelen bazı süreçleri geri çevirirken, yeniden oksijen sağlanması ile birlikte serbest radikal oluşumunu aşırı derecede artırarak kan-beyin bariyerini zedeleyip ödeme neden olur. Oluşan

ödem fokal serebral kan akımını bozarak lökositler için kemotaktik etki gösterir. İskemik dokuda oluşan oksidatif stresin diğer bir kaynağında aktive olan lökositlerdir. İskemik beyinde hem parenkimde hem de vasküler endotelde serbest radikaller açığa çıkar (37).

**Nitrik Oksit:** Nitrik oksit (NO) vazodilatör ve hücre içi sinyal iletiminde etkili bir moleküldür. Kan basıncı ve vasküler tonus düzenlenmesi, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi, permeabilite ve sinaptik transmisyon gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcuttur. Bir nörotransmitter olarak değerlendirilir (7).

Serebral iskeminin ilk saatlerinde fizyolojik sınırlarda NO salınımı kan akımını artırarak infarkt alanını sınırlar. Yüksek oranda NO salınımı ise mitokondriyal solunumu inhibe eder, glikolizi baskılar ve hücre içi glutatyon düzeyini azaltarak sitotoksositeye neden olur. Mitokondriyal DNA'nın sentez ve yapısını bozar (7).

**Periinfarkt Depolarizasyon:** Serebral infarkt çevresindeki sınır bölgede tekrarlayıcı bir şekilde, patolojik yayılan depresyon benzeri depolarizasyonların fokal beyin infarktının genişlemesine katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Periinfarkt depolarizasyon dalgaları anoksi ile serbestleşen potasyum ve eksitator aminoasitler tarafından tetiklenir. Bu periinfarkt depolarizasyon dalgaları enerji ihtiyacını karşılamada güçlük çeken penumbra daha fazla enerji açığına yol açar ve her depolarizasyonda iskemik çekirdek büyür. Periinfarkt depolarizasyon farmakolojik olarak süprese edildiği zaman metabolik bozukluk için gerekli eşiğin düştüğü ve iskemik infarkt volümünün azaldığı gösterilmiştir (38-45).

**İnflamasyon:** Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar iskemik inmede zedelenen beyin dokusundan, saatler içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğunu göstermiştir (1, 5).

Lökositler tarafından infiltre edilen iskemik dokuda, mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin- IA (İL-IA) gibi sitokinler açığa çıkar. Sitokinler endotel hücreleri, lökositler ve plateletlerden adhezyon moleküllerinin salınımını artırıp

iskemik doku harabiyetini daha fazla artırarak nöron ölümüne neden olurlar. Aynı zamanda, damar endoteline yapışan lökositlerin kan akım hızını yavaşlatması ve aktive lökositlerden salınımı artan proinflamatuvar sitokinler, SOR ile proteazlar iskemik doku harabiyetini daha da artırarak nöron ölümüne neden olabilirler (1, 5).

**Apopitoz:** Apopitoz yavaş gelişen, genetik kontrol altında oluşan programlanmış hücre ölümüdür. İlginç olan diğer bir durum, hücre kendi ölümünde rol alan proteinleri sentez etmektedir (1, 5, 46, 47).

Hücre içi kalsiyum artışı ve serbest radikallerin artışı apopitoza yol açan uyarılardandır. Bu durum spesifik gen transkripsiyonları ve protein sentezine neden olur. Diğer bir deyişle aslında iskemik süreç protein ve mRNA sentezini azaltırken, aynı zamanda 100 kadar geni aktive ederek yeni protein sentezine neden olmaktadır (1, 5, 48, 49).

Apoptotik hücre ölümünün oluşmasında kaspaz adı verilen proteolitik enzimlerin önemli rolü vardır. Kaspaz inhibitörlerinin verildiği deneysel fokal iskemi modellerinde iskemik hasarın azaldığı gösterilmiştir (1, 5, 7, 50).

### **1.1.7. Etyopatogenez:**

Serebral infarktlar, kan akımı bozulan damar ve bunun suladığı beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla kendini gösterirler. Temel nörolojik bulgular değerlendirilerek infarkt yerini ve genişliğini yansıtan infarkt subtiplerinin belirlenmesi ve dolayısı ile prognoz tahmin edilmesi mümkündür. İkincil korunma açısından da etyopatolojik sınıflandırma önemlidir.

Bamford ve arkadaşları tarafından 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutan bir sınıflandırma yapılmıştır (51). Bu sınıflandırmaya göre iskemik inmeler ;

1. Total anterior dolaşım infarktları (TADİ) : Akut gelişen hemiparezi veya hemipleji (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yüksek serebral işlev bozuklukları (disfazi, diskalkuli, görsel ve uzaysal defisitler) ve homonim hemianopsi görsel alan defektleri gibi bulguların bir arada olduğu bir tabloyu ifade eder. Böylesine geniş bir infarkt a.serebri media'nın proksimal oklüzyonu yada a.karotis interna oklüzyonu sonucu gelişir.

2. Parsiyel anterior dolaşım infarktları (PADİ) : Daha sınırlı bir tablodur. Erken dönem prognoz görece iyi olup rekürrens oranı yüksektir. Afazi, diskalkuli gibi yüksek serebral fonksiyon bozukluğu, bir kola veya yüz ve ele sınırlı motor veya duysal defisit ve homonim görme alanı defektlerinin olduğu bir klinik tabloyu ifade eder. Bu tablodan genellikle a.serebri media dallarından biri, nadiren anterior serebral arter tıkanması sorumludur.

3. Posterior dolaşım infarktları (PDİ) : Vertebrobaziller arteriel sistemin suladığı oksipital loblar, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar. İpsilateral kranial sinir paralizi ve kontralateral motor ve/veya duysal defisit, bilateral motor ve/veya duysal defisit, konjuge göz hareket bozukluğu, uzun traktus bulgusu olmaksızın serebellar bozukluk ve izole homonim görme alanı defektleri şeklinde klinik tablolar ile vertebrobaziller sistemi oluşturan arterlerin oklüzyonuna işaret ederler.

4. Laküner infarktlar (LAKİ) : Penetran arterlerden birinin tıkanıklığına bağlı küçük, derin infarktlardır. Kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duysal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini yada en azından ikisini içeren durumlardır. Pür motor inme, pür sensorial inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri beceriksiz el sendromu şeklinde kendini gösterebilir.

İskemik inmeler trombotik, embolik ve hemodinamik mekanizmalar sonucu gelişir. İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi klinikte çoğunlukla pratik değildir. Bunun yerine iskemik inmeleri değişik yaklaşım-tedavi gerektiren etyolojik subtiplere ayırarak sınıflamak klinik pratikte daha yararlıdır.

İskemik inme alt tipini belirlemek için günümüzde yaygın olarak kullanılan sınıflamalardan biri, TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır. Araştırmacılar tarafından, iskemik inme tipini ayırmak için geliştirilen bu sistem, başlıca etyolojiye dayanmaktadır. Klinik özellikler ve yardımcı inceleme bulguları, hastanın hangi gruba gireceğini belirler. Uygulaması görece daha kolaydır (5, 6, 22, 52).

### **1.1.7.1. TOAST Sınıflaması:**

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
2. Kardiyembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Diğer belirlenen nedenler
5. Sebebi belirlenemeyenler

#### **1.1.7.1.1. Geniş Arter Ateroskleroza:**

Bütün iskemik inmelemin %50'si geniş arter ateroskleroza bağlıdır. Bu iskemi alt gurubu, özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içinde gelişen aterosklerozun stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlarla ilgili olarak gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın stenoz ve oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde (watershed area) infarktlerde yol açabilir. Bu mekanizmada proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter ateroskleroza bağlı inme geçiren hastaların özgeçmişleri detaylı sorgulandığında çoğunlukla bu hastalarda, geçici iskemik atakla seyreden klinik tablolar veya kladikasyon kliniği bulunur. Muanede karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal ve proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonans (MR)'da, bir arter alanına veya dalına uyan 1,5 cm'den büyük infarktler olarak görülür. Hemodinamik mekanizmaya bağlı olarak oluşan infarktler ise sınır bölge infarktleri olarak görülür. Doppler ultrasonografi (USG) ve anjiyografide ise semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter ateroskleroza bağlı inme tanısı konulamaz.

### 1.1.7.1.2. Kardiyoembolizm:

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Orta riskli hastalıklarda, diğer inme nedenleri bulunamazsa, olası kardiyoembolik inme tanısı konulabilir. Kardiyoembolik inmeler kısmen daha genç yaşta hastalarda görülür. Sıklıkla hızlı gelişerek saniyeler-dakikalar içinde maksimal defisitini oluşturduğu nörolojik tablo yerleşir. Başlıca klinik bulguları, ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. İnme başlangıcında epileptik nöbetler sık olarak görülür. Bazı vakalarda ise fokal nörolojik tablo oluştuktan sonraki saatler içinde klinik bulgularda hızlı bir iyileşme gözlenir. Bu durumun emboli ile tıkanan damarın kendiliğinden rekanalizasyonu sonrası olduğu ileri sürülür. BBT veya kranial MR'de, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter sulama alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülebileceği gibi değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonda görülebilir. Kardiyoembolik infarkt tanısı emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanması ile konur. En sık emboli nedeni olan kalp hastalıkları; atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları ve kalp içi trombüsdür. Bu vakalarda geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir (6).

**Tablo 1.** TOAST sınıflamasına göre kardiyoemboliye yol açan nedenler

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

#### **1.1.7.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar):**

Tüm iskemik inmelerin %20-25'inden sorumludur. Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan küçük infarktlardır. Büyük çoğunluğu bazal ganglionlar, kapsula interna veya ponsta görülür (53, 54). Genellikle hipertansiyon ve DM'u olan yaşlı hastalarda görülen inme tipidir (6). Nöroradyolojik olarak 1,5 cm.den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir. Laküner infarktlar asemptomatik olabilir. Bununla birlikte kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan pür motor inme, pür sensoriyal inme, ataksik hemiparezi, dizatri-beceriksiz el sendromu gibi klasik laküner sendromlara da yol açabilirler. Bu vakalarda emboliye neden olabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar ateroskleroza olmamalıdır (6).

#### **1.1.7.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler:**

Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha az oranda görülürler. Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy-subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte serebral otozomal dominant arteriopati) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi, ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler ayırıcı tanıyı yapmak için kullanılır. Ayrıca emboliye neden olabilecek kalp hastalığı ve geniş arter ateroskleroza ekarte edilmelidir (6).

#### **1.1.7.1.5. Sebebi Belirlenemeyenler:**

Yeterince incelenemeyen veya ayrıntılı tetkiklere rağmen nedeni saptanamayan; ayrıca iki yada daha fazla olası nedeni içinde bulunduran inmeler bu grupta yer alır (6).



### **1.1.8. Klinik:**

Ülkemizde ve dünyada serebrovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş ve bu hastalıktan etkilenen birçok hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi sağlanmıştır. Akut inmeli hastaya yaklaşımın en önemli basamaklarından biri, beyinde oluşan lezyona bağlı olarak gelişen semptom ve bulguların iyi bir şekilde saptanması ve bunların hangi nedene bağlı olduğunun belirlenmesidir. Akut iskemik inmeli hastada ilk adım iskemik ve hemorajik inmeyi birbirinden ayırmaktır. Akut inmeyle başvuran hastaya, erken dönemde klinik tanıya en çok yardımcı olan inceleme, bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) yöntemidir. Periferik arteriyel hastalık, geçici iskemik atak (GİA), hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon gibi nedenler, önceden tanı konulur ve gerekli tedavileri yapılırsa iskemik inmenin lehine olan bulgulardır (6, 7, 21, 22).

Akut iskemik inmede etkin tedaviyle, inmeden dolayı ortaya çıkacak zararın en aza indirilebilmesi için erken topografik ve etyolojik tanı önemlidir. Bilinen tipik nörolojik sendromlara rastlanmayabileceğinden hastada afazi veya ihmal sendromunun olup olmadığına, motor bozukluğun paternine, göz devinimlerinin özelliklerine mutlaka bakılmalıdır. Sistemik embolizasyonlara bağlı olarak infarktların hem karotis hemde vertebrobaziller sistemde gelişebileceği gösterilmiştir (mikst infarktlar, %3-5) (7, 21, 22).

#### **1.1.8.1. Karotis Alanı İnfarktı:**

Her iki karotiste gelişen aterosklerotik lezyonlar veya diseksiyonlardan sonra akut olarak ipsilateral hemisferde infarktlar oluşur. Karotisin tam tıkanmasında aynı hemisferde %80 oranında infarkt bildirilmiştir. Karotis interna tıkanmaları sonucunda iki mekanizma ile serebral fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. Birincisi, tıkanan yerden kalkan tromboemboli orta veya ön serebral arterlerde tıkanmaya yol açabilir. İkincisi, karotis internada oluşan tıkanma sebebiyle distal perfüzyon yetersizliği sonucu watershed (border-zone) infarktları oluşur. Tromboembolik mekanizma, vakaların 2/3'ünde, distal perfüzyon yetersizliği 1/3'ünde etkili olmaktadır. Sağ hemisferin veya sol hemisferin etkilenip etkilenmemesine göre klinik tablo değişkenlik gösterebilir. Nörolojik bozukluklar geçici veya kalıcı olabilir. Klinik olarak kontralateral hemiparezi-hemipleji, ipsilateral

görme kaybı görülür. Nörolojik tabloya hemihipoestezi, homonim hemianopsi, afazi ve agnoziler eşlik edebilir. Amorozis fugaks, santral retinal arter tıkanması ve iskemik optik nöropati gibi oftalmolojik bulgularda sık görülür. Bazen ciddi karotis darlıklarında aynı tarfta hem monoküler görme kaybı hemde hemisferik bulgular ortaya çıkar (optiko-serebral sendrom). Böyle durumlarda doppler ultrasonografi veya anjiyografi ile ipsilateral karotis sistemi incelenmelidir (1, 7, 22, 55).

#### **1.1.8.2. Orta Serebral Arter (Arteria Serebri Media-OSA) Tıkanması:**

OSA karotis sisteminin en büyük dalı olup inme sendromlarında en sık tutulan arterdir. Bu alandaki infarktlar, tam kökünden tıkanma (ana dal oklüzyonu), derin perforan arterlerin (lentikülostriat arterler) tıkanması, kortikal dallarının tıkanması veya uç (medullar) dallarının tıkanması şeklinde dört ana guruba ayrılarak incelenebilir. Ana dal oklüzyonu aterosklerotik veya embolik kaynaklıdır. Kollateral dolaşım olmadığı takdirde geniş bir alanda infarkt gelişir. Ana dal oklüzyonunda kontralateral motor ve duyuşal defisit, hemianopsi gibi görme alanı kayıpları, dominant hemisfer tutulumunda global afazi, nondominant hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması gibi majör bozukluklar oluşur. OSA'nın kök tıkanması sıklıkla herniasyona yol açması nedeniyle bazı yazarlar tarafından malign infarkt olarak isimlendirilir. Lateral lentikülostriat arter tıkanması da genellikle motor ağırlıklı olup, yüzü ve tüm ekstremiteleri hemen hemen eşit tutan bir hemiparezinin çıkmasına neden olur. Lezyon solda ise subkortikal tipte afazi, sağda ise sol uzaysal dikkat bozukluğu, söndürme fenomeni (aynı anda iki taraftan verilen görsel, işitsel, dokunsal uyarılardan birini algılama bozukluğu) gibi bulgular ortaya çıkar. Sağ veya sol OSA dallarına göre değişik sendromlar ortaya çıkabilir. Bunlar;

a. Sol anterior pariyetal arter infarktı varsa duyuşal bulgular

b. Sol temporal veya temporoooksipital arter alanında infarkt varsa Wernicke afazisi, izole veya birlikte sağ hemianopsi

c. Sol presantral arter infarktı varsa, transkortikal motor afazi ve sağ proksimal ekstremitte parézisi ve Luria'nın premotor sendromu (bir hareketten diğer bir motor harekete geçişte zorluk) görülür (6, 7, 22)

### **1.1.8.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması:**

ASA'nın proksimal tıkanmalarında, karşı taraf ASA'den, anterior kommunikan arter arcılığı ile kan alındığı için iyi tolere edilir. Distal tıkanmalarında ise parasantral lob tutulmasına bağlı olarak kontralateral, bacak distalinde hakim motor güç kaybı görülür. Bacağın proksimali, primer sensorimotor korteksde temsil edildiği için fazla etkilenmez. Eğer infarkt konveksiteye doğru yayılırsa, kolda da güç kaybı, hafif duyu bozuklukları, üriner inkontinans, yakalama refleksi ve frontal rijidite (gegenhalten) görülebilir. İnfarkt, Heubner arteri alanına doğru yayılırsa, kapsüla interna'nın ön bacağı tutulacağından yüz ve kolda motor kusur meydana gelebilir. İnfarkt alanı korpus kallosumun anterioruna uzanırsa taktıl anomi, solda ideomotor apraksi ve agrafi, spleniuma doğru yayılırsa pür aleksi görülebilir (1).

Bilateral ASA infarktları olduğu zaman mutlaka anterior kommunikan arterde lokalize bir anevrizma araştırılmalıdır. Bu durumda hastada uyanıklık kusuru, akinetik mutizm, anksiyete, ajitasyon, solda anomi, agrafi ve aleksi, vizüel ve taktıl ihmal ile konuşma bozuklukları şeklinde ağır klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bu hastalarda barsak ve mesane sfinkterlerinin kortikal kontrolü de ortadan kalkabilir. Burada görülen paraparezileri spinal kord lezyonlarının ayırıcı tanısında dikkate almak gerekir. Mesial frontal lob veya korpus kallozum hasarlarında yabancı el sendromu denilen elin istemsiz ve yabancı hareketleri tarzında bir bozukluğu ortaya çıkar (1, 7, 22, 55).

### **1.1.8.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması:**

PSA'ler baziller arterin terminal kısmından çıkar ve oksipital uca kadar uzanır. PSA'nın yüzeyel dalları, oksipital ile temporal lobların lateral ve medial kısımlarını sular. Posterior serebral arterden çıkan küçük paramedian mezensefalik arterler ile talamik-subtalamik arterler, mezensefalonun medial kısmı, talamus ve lateral genikulat cismi sularlar. Bu bölgenin tıkanmaları genellikle kardiyak ve arteriyel kaynaklı embolilerle olur (1, 6, 7).

PSA'nın unilateral oklüzyonunda hem derin, hemde süperfisiyal alan tutulduğunda kontralateral hemipleji, hemihipoestezi, hemianopsi ve davranış değişiklikleri, horner sendromu ve kontralateral hiperhidrosis kliniği ortaya çıkar. Bu son iki belirti talamus ve hipotalamusunda tutulduğunu gösterir. PSA'nın köke yakın

lezyonlarında hipoestezi ve anestezi beklenen bulgulardır. Çoğunlukla baziller bifurkasyonda tromboemboli veya kardiyak arrest sonrası gelişen bilateral PSA infarktlarında kortikal körlük gelişir. Hasta görmediğinin farkında değildir. Oksipital korteksteki görme alanları hariç diğer optik sistem yolları normaldir. Direk ve indirekt ışık refleksinin alındığı bu tabloya Anton sendromu adı verilir (1). Oksipital korteksin etkilenmesinden dolayı hemianopsiler, görsel agnozi, renkler (akromatopsia) ve hareketler (akinetopsi) ile mesafeyi ve biçimleri algılamada bozukluk gibi kompleks görme alanı defisitleri ortaya çıkabilir (6, 7).

#### **1.1.8.5. Laküner İnfarktlar:**

Özellikle bazal gangliyonlar, talamus, kapsula interna ve beyin sapında lokalize olan ve derin perforan arterlerin tıkanması sonucu oluşan küçük nekrotik kaviter lezyonlardır. 1,5 cm'den küçük infarktlar olup hem karotis hemde vertebrobaziller sistemin sulama alanında gelişirler. Diabetes mellitus ve hipertansiyon laküner infarktlarda en sık rastlanan risk faktörleridir. Laküner infarktlar oluştuğu yerin anatomik fonksiyonuna göre selektif klinik belirti verirler. Laküner infarktların en sık görülen klinik formu pür motor hemiparezidir. Ayrıca pür sensoriyal hemiparezi ve ataksik hemiparezilerde tanımlanmıştır. Ataksik hemiparezide bir ekstremitede ataksi yanında piramidal bulgular ve güçsüzlük vardır. Üst ekstremitede beceriksizlik yanında dizartri varsa dizartri-beceriksiz el sendromu düşünülmelidir. Lakün sendromlarında prognoz genellikle iyidir (1, 6, 7, 55).

#### **1.1.8.6. Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar):**

Daha çok büyük arter hastalıklarında, hemodinamik bozukluklarda (kardiyak arrest ve blok gibi) veya embolizasyon sonucunda gelişebilir. Özellikle ASA ile OSA sulama alanları arasında veya OSA ile PSA tarafından beslenen alanlar arasında gelişen infarktlardır. Anterior alanda gelişen infarktlarda genelde ayakta belirgin parezi, posterior alanda gelişen infarktlarda görme alanı defektleri veya nöropsikolojik bozukluklar ön planda olacak şekilde ortaya çıkabilir (7).

#### **1.1.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları:**

Posterior inferior serebellar arterin tıkanmasında Wallenberg sendromu (Lateral medullar sendrom) gelişir. Bu sendrom ipsilateral Horner sendromuna, yüzde ağrı ve ısı duyu kaybına, vokal kordlar, farinks ve palatal arklarda güçsüzlüğe

ve serebellar ataksiye neden olur. Lezyonun karşı tarafındaki vücut yarımında dokunma ve ısı duyu kaybı saptanır.

Anterior inferior serebellar arter sendromunda, tinnitus, vertigo, ipsilateral horner sendromu, ipsilateral nükleer fasiyal paralizi, ipsilateral trigeminal duyuusal kayıp, serebellar ataksi ve dizartri ortaya çıkar. Bununla birlikte bazı durumlarda hemiparezide olabilir.

Süperior serebellar arter, serebellar hemisferlerin üstünü ve süperior serebellar pedünkülü besler. Bu arterin tıkanmasında ipsilateral horner sendromu, ekstremitate ataksisi ve tremoru, kontrilateral spinotalamik duyuusal kayıp, santral tip fasiyal paralizi ile birlikte bazende 4.kraniyal sinir paralizisi görülebilir (7, 21, 22, 55).

#### **1.1.8.8. Beyin Sapı İnfarktları:**

Mezensefalon, pons ve bulbusdaki infarktlar aynı arteriyel sistemden kan alırlar. İzole veya kombine beyinsapı sendromları olarak klinik bulgu verebilirler. Bu bölgedeki lokalizasyonda en iyi tanı aracı kranial MRG olup, MR anjiyografi ile arteriyel yapı aynı anda değerlendirilebilir. Bu bölgenin infarktları sonucunda, izole kranial sinir tutuluşları, vertigo, diplopi, ataksi, motor ve sensoriyel tutuluşlar ön plandadır (6, 7).

#### **1.1.8.9. Baziller Arter Tıkanmaları:**

Baziller arterin tamamen tıkanması ölümcül olabilir. Ancak rekanalizasyon olduğunda veya karotis sisteminden retrograd akım ile arteriel beslenme sağlandığında, minör defisitler bırakan sekelleri ile hastalar yaşamlarını sürdürebilirler. Bu durum oldukça nadir görülür. Baziller arterin orta hat delici arterlerinin tıkanması genellikle klasik laküner sendromlarının doğmasına yol açar. Ventral pontin lezyonlarda kilitlenme sendromları ortaya çıkar. Rostral baziller arterin tıkanmasında ise baziller tepe sendromu gelişir. Burada rostral beyin sapının bilateral iskemisinden dolayı, pupil yanıtlarında bozukluk, vertikal bakışın supranükleer paralizisi, pitoz veya göz kapağı retraksiyonu, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar, istemsiz hareketler ve amneziler saptanabilir (7, 21, 22).

## 1.2. ADİPONEKTİN:

Adipositlerin yağ depolayan basit dokular olmayıp, aynı zamanda enerji ve homeostazın kontrolü için metabolik ve inflamatuvar sinyallerde önemli bir anahtar rol oynadığı saptanmıştır (58). Adiposit doku, fizyolojik olarak aktif bir çok polipeptid salgılar. Adipositokinler yağ hücreleri tarafından dolaşıma salınan bioaktif proteinlerdir. Leptin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1), adipsin, resistin ve adiponektin bugüne kadar tesbit edilen belli başlı adipositokinlerdir (59-61). Kollajen benzeri olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenir. Adiponektin “adipose most abundant gene transcript-1” (apM1) geninin ürünü bir adipositokindir. Bu gen 3q27 bölgesinde yer alır (62). Adiponektin insan ve hayvanlarda insüline duyarlı dokular üzerinden glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar (63). İnsülin rezistansının olduğu tip-2 diabetes mellitus gibi hastalıkların olduğu kişilerde, plazma adiponektin düzeyi belirgin olarak düşüktür (64). Yüksek kalorili besinlerle beslenen insanlarda oluşan obezite formlarında plazma adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca genetik yatkınlık ve diyetle oluşan deneysel obezite modellerinde de azalmış plazma adiponektin seviyeleri tesbit edilmiştir (63, 65).

### 1.2.1. Adiponektinin Yapısal Özellikleri:

Adiponektin 244 aminoasit içeren bir glikoproteindir. Kimyasal yapı olarak bir aminoterminal sinyal sekansı, bir değişken bölge, bir kollajenöz bölge ve bir karboksi-terminal globüler bölge olmak üzere dört bölgeden oluşmaktadır (63). Adiponektinin temel yapı bloğu bir homotrimerdir. Trimerik hale dönüşemeyen monomerik adiponektin doğal ortamda olamaz. Adiponektin kollajenöz üçlü heliksi ile etkileşim sonucu oligomerler oluşur. Bu sayede plazmada bulunabilen daha yüksek kompleksler meydana gelir. Kollajenöz alan olmadan, globüler alan yine trimerize olur fakat yüksek kompleksler oluşturamaz. Adiponektin elektroforetik ortamda çözüldükten sonra, disülfid bağlı bir dimer yapısında olduğu görülmüştür (66). Adiponektin globüler trimerin yapısı 2.1A° rezolüsyonda (110-247 aminoasit) çözülmüştür. Bu yapı TNF- $\alpha$  sitokinlerine umulmadık şekilde benzerdir. Primer aminoasit dizilişinin homolojisine benzemese de, TNF- $\alpha$  ile adiponektin arasında yapısal benzerlikler vardır. Adiponektin ve TNF- $\alpha$  hidrofilik rezidüleri ile trimerize

oluşturmaktadır. C1q'ya ek olarak adiponektin modüler yapısına benzeyen bir çok protein bildirilmiştir (67).

Adiponektinin insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat fazladır (65, 68). Bir adipoz doku proteini olan adiponektin, insan plazma proteinlerinin % 0.01'ini oluşturur. Adiponektin plazmada iki yöntemle ölçülür. Birinci yöntem, multimerik formunu ölçen radyoimmünosay (RIA) yöntemidir. İkinci yöntem ise denatüre monomer formunu ölçen enzim bağımlı immunoabsorbant assay (ELISA) yöntemidir. Her iki yöntemle dolaşımdaki adiponektin seviyeleri benzer şekilde ölçülmüştür (68).

### **1.2.2. Adiponektinin Metabolik Etkileri:**

Tip 2 diabetlilerde plazma adiponektin ve trigliserid seviyeleri arasında önemli bir negatif korelasyon ve HDL-kolesterol ile pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (69). Adiponektin karaciğere yağ asidi transportunda görev alan, karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ve hepatik trigliserid içeriğinde azalmaya yol açan CD36 gibi proteinlerin artmasına yol açmaktadır (63). Matsubara ve arkadaşları non diabetik kadınlarda plazma adiponektin konsantrasyonu sadece trigliserid seviyeleri ile ters ilişkili değil, aterojenik indeks ve apolipoprotein-B ve E ile de ters ilişkili olduğunu, aynı zamanda serum HDL-kolesterolü ve apo-A1 ile pozitif korelasyonda olduğunu gösterdiler (70). Adiponektin plazmadan glikozun, trigliseritlerin ve serbest yağ asitlerinin (SYA) temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar (71).

İnsülin duyarlılığı ile adiponektin arasında güçlü bir ilişki vardır (59). Adiponektinin insülin direncini azaltmaktaki farmakolojik etkisi, obez farelerin kas ile karaciğerindeki plazma yağ asidi düzeylerinde ve trigliserid içeriğinde meydana gelen bir azalma ile ilişkilidir (63,72). Bu gözlemler açıl-CoA oksidaz ve eşleşmeyen protein-2 gibi, β-oksidasyonda ve enerji harcamasında görev alan genlerin fazla eksprese edilmesine bağlıdır (63). Ayrıca iskelet kasında insülin reseptörü substrat-3 dahil olmak üzere, insülin ile uyarılan sinyal moleküllerinin tirozin fosforilasyonu adiponektin ile artmış olup bu durum artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır (63). Adiponektin miyositlerde asetil-CoA karboksilaz, yağ asidi oksidasyonu, glikoz

alımı ve laktat üretimini uyandır. Asetil-CoA karboksilaz fosforilasyonunu ve karaciğerde glukoneogenezde rol alan moleküllerin azalmasını da uyarmaktadır (73). İnsülin direnci gelişmesine genetik olarak yatkın olan rhesus maymunlarında yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki adiponektin seviyesinin tip 2 diabet gelişimi boyunca hastalığın progresyonuna paralel olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, gösterilen negatif korelasyon daha önceki insan çalışmalarında bundan daha belirgin olarak gözlenmiştir (74). İnsülin rezistansı ile adiponektin seviyesi arasındaki ilişki, thiazolidinedion (TZD) ile tedavi sonrası elde edilen veriler ile doğrulanmıştır. TZD'ler insülin duyarlılığını artıran ajanlardır ve çeşitli çalışmalarda genetik şişmanlık modellerinde insülin ve glukoz seviyesini düşürdükleri gösterilmiştir. TZD tedavisiyle insülin rezistansı ve tip 2 diabeti olanlarda plazma adiponektin miktarı artmıştır (75). İnsülin direnci, hiperinsülinemi ile birlikte bulunmaktadır ve hiperinsülineminin sempatik sinir sistemi aktivitesini artırdığı ortaya konmuştur (76). İnsülin, serum adiponektin seviyelerini azaltırken, adiponektin insülin düzeylerini etkilemeden postreseptör kaskad üzerinden etkilerini artırmakta ve insülin direncini geriletmektedir (59).

### **1.2.3. Adiponektin ve Ateroskleroz:**

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterleri tutan endotelial disfonksiyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize, kompleks bir fenomendir. Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelial hasara yol açabilecek çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünün salınımına yol açmaktadır. Endotel hasarlanması sonucunda inflamatuvar süreç aktif hale gelmektedir (77). Deneysel çalışmalar, adiponektinin potansiyel anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar özellikleri olduğunu göstermiştir (78, 79). İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan in vivo çalışmalarda vasküler inflamatuvar cevabı düzenleyen adhezyon moleküllerinde adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (78). Plazma adiponektin seviyesi koroner arter hastalığı (KAH) olan diabetiklerde, KAH olmayan diabetiklerden daha düşüktür (78). Adiponektin doz bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve TNF- $\alpha$  tarafından indüklenen hücre göçünü inhibe eder (80). Aterosklerozun erken evresinde monosit makrofajlar, düz kas profirelasyonunu başlatan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgırlar. Adiponektinin monosit makrofajlardan TNF- $\alpha$  sekresyonunu azalttığı ve



aynı zamanda TNF- $\alpha$  ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir (81). Adiponektin, endotel hücrelerinde invitro intrasellüler adhezyon molekülü-1, endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunuda baskılamakta ve insan aortik endotel hücrelerinde TNF- $\alpha$  ile uyarılan, monosit adhezyonunuda önlemektedir (78, 79, 81). Adiponektinin, nükleer faktör-kB sinyalinin cAMP bağımlı bir yol ile düzenlediği öne sürülmüştür. Nükleer faktör kB ise TNF- $\alpha$  başta olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokinin üretimini artırmaktadır (79). Bu nedenle adiponektinin, inflamatuvar uyaranlara yanıtta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı düşünülmektedir (78). Hayvan bazlı çalışmalar adiponektin eksikliği olan farelerin mekanik hasarlı arterlerinde ciddi neointima kalınlaşması olduğunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun arttığını göstermiştir (82, 83).

#### **1.2.4. Adiponektin ve Obezite:**

Plazma adiponektin seviyesinin obez hastalarda, tip 2 DM ve koroner arter hastalığı gibi sıklıkla obezite ile ilişkili olan bazı hastalıklarda da azaldığı gösterilmiştir (65, 69, 78). Adiponektin sadece adipoz dokudan sekrete edildiği halde, diğer birçok adipositokinlerin tersine, paradoksal biçimde obez bireylerde zayıf bireylerden daha düşük seviyededir (65). Obezite çoğu zaman insülin direnci ile birlikte ve insülinin serum adiponektin düzeyini azalttığı, negatif korele olduğu ortaya konulmuştur (64). Obezitenin tersine, adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diabetik ve diabetik olmayanlarda plazma adiponektin seviyesi %42 ve %45 artmıştır. Benzer şekilde kalori alımı %60 kısıtlanarak zayıflatılan farelerde plazma adiponektin seviyesi artmıştır. Gastrik by-pass cerrahisi ile zayıflatılan kişilerdede plazma adiponektin seviyesi artmıştır (84).

İnsülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz ile daha yakın ilişkili olan visseral obezitede adiponektin seviyesi düşük iken visseral yağ dokusu artışı izlenmeyen obezitede adiponektin seviyesi normaldir (79).

Adiponektinin vücutta oluşturduğu etkiler şunlardır (85);

- 1- İnsülin duyarlılığını artırır
- 2- Lipid düzeyini düzeltir

3- Anti inflamatuvar etki gösterir

4- Anti aterosklerotik etki gösterir

5- Anti apopitotik etkisi vardır.

### **1.3. ÇALIŞMANIN AMACI:**

İskemik inmelerin en önemli nedeni aterotrombotik olaylardır. Ateroskleroz orta ve büyük çaptaki elastik ve m?sk?ler arterlerin sistemik bir hastalığı olup beyin, kalp ve ekstremitelerde iskemi ve infarkta neden olabilmektedir. Ateroskleroz uzun yıllar asemptomatik d?nem halinde seyreder ve inme, miyokard infarkt?s? gibi akut bir klinik tablo ile ortaya çıkar. Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olup sistemik inflamasyonun, ateroskleroz gelişiminin her safhasında rol oynadığı gösterilmiştir. Son yıllardaki çalışmalarda ateroskleroz gelişiminde klasik risk fakt?rleri dışında diğ?r bazı etmenlerinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar giderek artmaya başlamıştır.

Amacımız, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar özelliğı olan adiponektinin, aterotrombotik olayların önemli sonuçlarından olan iskemik inme ge?iren hastalardaki serum d?zeylerini, sağıklı bireylerin serum d?zeyleriyle karşılaştırarak, serum adiponektin d?zeylerinin bu iki grupta ki değerlerini araştırmaktır. Ayrıca iskemik inme grubunda k?çük arter infarkt alanına sahip hastalar ile geniş arter infarkt alanına sahip hastalar arasında serum adiponektin d?zeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunup bulunmadığını saptamaktır. B?ylece adiponektinin yukarıdaki bahsedilen özelliğinin bu gruptaki hastalarda bir rol? olup olmadığını araştırmaktır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji kliniğine akut iskemik inme tablosuyla ilk 48 saat içinde müracaat eden, iskemik inme tanısı konulup yatırılan, takip edilen 50 hasta alındı. Kontrol grubu ise belirlenmiş herhangi bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile uyumlu 30 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturuldu. Çalışma için “Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Komitesi”nden onay alındı.

Akut iskemik inme tanısı en az iki nörolog tarafından, 24 saatten uzun süren akut fokal nörolojik defisiti olan ve bu nörolojik defisite yol açabilecek serebrovasküler hastalıktan başka bir sebep bulunmayan hastalarda, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nöroradyolojik görüntülemeyi de içeren tam bir nörolojik değerlendirmeyle konuldu.

Hastaların öyküleri alınarak özgeçmişlerinde, hipertansiyon, DM, sigara içimi ve dislipidemi gibi kesinleşmiş risk faktörlerinin olup olmadığı, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Bütün hastalarda fizik muayene ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, insülin ve insülin C-peptid düzeyleri, EKG çekimi, elektrolit düzeyleri ve lipid profili, BBT, kraniyal MRG ve diffüzyon MRG ile MR karotis-vertebral ve serebral arter anjiyografi incelemesi yapıldı. Gereken vakalarda karotis-vertebral arter doppler incelemesinde yapıldı.

Nörolojik bulguları 24 saat içinde düzelen hastalar, klinik ve nöroradyolojik değerlendirme ile hemorajik serebrovasküler hastalık tanısı alan hastalar ve daha önce iskemik inme geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Atrial fibrilasyon, ileri derecede kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı gibi kardiyoembolizme neden olabilecek kalp hastalığı, hipertansiyonu, cushing sendromu veya konjenital sendromlardan herhangi birisine ikincil obezitesi olanlar, SSS vaskülit, konjenital damar hastalığı, travma, diseksiyon, serebral venöz trombozlu hastalar, tiroid ve böbrek disfonksiyonu, karaciğer yetmezliği olan hastalar ile lokal ve sistemik enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bilinci açık olan hastanın kendisine, bilinci açık olmayan hastanın yakınına ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı ve çalışmaya dahil edildi.

Adiponektin ölçümü için tüm olgulardan 5 mililitre venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar yarım saat pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Serumlar adiponektin düzeyinin çalışılacağı güne kadar -20 °C’de saklandı. Adiponektin; Assay Max Human adiponectin (Acrp30) ELİSA kit (ASSAYPRO, 41 Triad South Drive. St.Charles, MO 63304, U.S.A) kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbant inc.) yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar µg/ml cinsinden ölçülerek kaydedildi. Adiponektin kitinin temini için FÜBAP (Fırat üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Geliştirme)’a başvuruldu ve FÜBAP projede kitlerin temini için maddi destek sağladı.

Çalışmanın başlangıcından bitimine kadar adiponektin dışındaki tüm testler aynı gün içerisinde, venöz kan alınarak biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

İnsülin direnci homeostasis model assesment (HOMA IR) matematiksel yöntemi olan [açlık insülin (µU/ml) x açlık glukozu (mmol/L)/22.5 ] formülü ile belirlendi.

İskemik inme tanısı konulan hastalar, diabetik ve nondiabetik olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Klinik bulguların yanı sıra etyolojide yer veren ve günümüzde de yaygın olarak kullanılan TOAST sınıflamasına göre nöroradyolojik olarak 1,5 cm’den büyük infarktlar geniş arter infarktlı (büyük infarkt alanı), 1,5 cm’den küçük infarktlar küçük arter infarktlı (küçük infarkt alanı) hastalar olarak kabul edilip her bir grup kendi içinde büyük infarkt alanı ve küçük infarkt alanına sahip hastalar olarak iki alt gruba ayrıldı.

Hasta bireylerin serum adiponektin düzeyleri sağlıklı bireylerin serum adiponektin düzeyleri ile karşılaştırıldı. Hasta grubu diabetik ve nondiabetik olarak ayrılıp bunlar arasındaki plazma adiponektin düzeyi karşılaştırıldı. Hasta grubunu oluşturan diabetik ve nondiabetik hastalardan geniş arter infarkt alanına ve küçük arter infarkt alanına sahip hastaların serum adiponektin düzeyleri ayrıca karşılaştırılıp bunlar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı.

İstatiksel inceleme SSPS 12,0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Grupların parametrik verilerinin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Alt grupların parametrik verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, kategorik veriler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Gruplardan elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\pm$  SD) olarak gösterildi.  $P < 0.05$  istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen iskemik inme tanısı almış hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları

	Hasta	Kontrol
<b>Yaş</b>		
min	56	56
max	89	84
ort	67.48±9.16	63.26±7.96
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	24	10
Erkek	26	20

Çalışma grubu 26’sı (%52) erkek, 24’ü (%48) kadın olmak üzere toplam 50 hastadan oluştu. Hastaların yaş ortalaması 67.48±9.16 idi. Kontrol grubu ise 20’si (%66.6) erkek, 10’u (%33.3) kadın olmak üzere toplam 30 hastadan oluştu. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 63.26±7.96 idi.

Tablo 3’de görüldüğü gibi, hasta grubunun ortalama adiponektin düzeyi (19.86±11.55), kontrol grubunun ortalama adiponektin düzeyi (17.52±12.10) ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Kontrol grubunda LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri hasta grubuna göre daha düşük, HDL-kolesterol düzeyi ise daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Hasta grubunda insülin, HbA1c ve HOMA IR (insülin direnci) düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin bazal değerleri

	Hasta	Kontrol
Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )	19.86 $\pm$ 11.55	17.52 $\pm$ 12.10
Total Kolesterol (mg/dl)	187.90 $\pm$ 42.26	186.83 $\pm$ 20.70
LDL-Kolesterol (mg/dl)	126.28 $\pm$ 33.42	108.36 $\pm$ 25.53
HDL-Kolesterol (mg/dl)	41.58 $\pm$ 10.70	55.06 $\pm$ 9.27
Trigliserid (mg/dl)	125.64 $\pm$ 58.21	150.03 $\pm$ 34.80
Açlık kan Şekeri (mg/dl)	122.32 $\pm$ 48.06	96.10 $\pm$ 11.72
İnsülin (IU/ml)	8.44 $\pm$ 8.38	6.50 $\pm$ 1.83
HbA1c (%)	6.65 $\pm$ 2.057	5.00 $\pm$ 0.86
HOMA IR	2.60 $\pm$ 3.00	1.55 $\pm$ 0.51

Kontrol grubunda kadınların ortalama adiponektin düzeyi 22.97 $\pm$ 12.99  $\mu\text{g/ml}$ , erkeklerin ise 14.79 $\pm$ 10.95  $\mu\text{g/ml}$  olarak bulundu. Kadınlarda daha yüksek olan bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Hasta grubunda kadınların ortalama adiponektin düzeyi 21.72 $\pm$ 12.99  $\mu\text{g/ml}$ , erkeklerin ise 18.08 $\pm$ 9.91  $\mu\text{g/ml}$  olarak bulundu. Kadın ve erkekler arasında kadınların lehine göreceli bir farklılık olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Tablo 4'de görüldüğü gibi kontrol grubunda adiponektin ile yaş ve total kolesterol arasında pozitif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Yaş için  $r=0.474$ ,  $p<0.01$ . Total kolesterol için  $r=0.387$ ,  $p<0.05$ ). HDL kolesterol ve açlık kan şekeri ile adiponektin arasında negatif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamsızdı (HDL kolesterol için  $r=-0.074$ ,  $p>0.05$ . Açlık kan şekeri için  $r=-0.054$ ,  $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Kontrol grubunda adiponektin ile korelasyonu olan parametreler

	<b>r</b>	<b>p</b>
Yaş	0.474	0.008
Total Kolestrol	0.387	0.034
HDL Kolestrol	-0.074	0.697
Açlık kan şekeri	-0.054	0.777

**Tablo 5.** Hasta grubunda adiponektin ile korelasyonu olan parametreler

	<b>r</b>	<b>p</b>
Yaş	-0.161	0.268
Açlık kan şekeri	-0.128	0.380
İnsülin	-0.179	0.218
HbA1c	-0.184	0.206
HOMA IR	-0.168	0.247

Tablo 5’de görüldüğü gibi hasta grubunda adiponektin ile yaş, açlık kan şekeri, insülin, HbA1c ve HOMA IR arasında negatif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamsızdı (Yaş için  $r=-0.161$ ,  $p>0.05$ . Açlık kan şekeri için  $r=-0.128$ ,  $p>0.05$ . İnsülin için  $r=-0.179$ ,  $p>0.05$ . HbA1c için  $r=-0.184$ ,  $p>0.05$ . HOMA IR için  $r=-0.168$ ,  $p>0.05$ ).

Tablo 6’da görüldüğü gibi, diabetik 18 hastanın ortalama adiponektin düzeyi  $16.90\pm 12.15\mu\text{g/ml}$ , non diabetik 32 hastanın  $21.58\pm 11.02\mu\text{g/ml}$  olarak bulundu. Nondiabetik olan hastalarda ortalama adiponektin düzeyi diabetik olan hastalara göre göreceli olarak daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Diabetik hasta grubunda ortalama açlık kan şekeri ( $169.89\pm 46.10$ ), HbA1c ( $8.42\pm 2.37$ ) ve HOMA IR ( $3.82\pm 4.16$ ) düzeyleri nondiabetik hasta grubu ile



karşılaştırıldığında diabetik hasta grubunda bu değerler daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (HbA1c ve açlık kan şekeri için  $p<0.01$ , HOMA IR için  $p<0.05$ ).

**Tablo 6.** Hasta grubunu oluşturan diabetik ve nondiabetik hastaların biyokimyasal verilerinin bazal değerleri

	Diabetik (n=18)	Nondiabetik (n=32)
Yaş	70.15±9.53	65.83±8.67
Adiponektin (µg/ml)	16.90±12.15	21.58±11.02
Total Kolesterol (mg/dl)	189.57±50.33	186.87±37.33
LDL-Kolesterol (mg/dl)	125.57±36.78	126.70±31.81
HDL-Kolesterol (mg/dl)	38.15±12.09	43.67±9.35
Trigliserid (mg/dl)	135.42±71.24	119.64±48.91
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	169.89±46.19	93.16±13.47
İnsülin (IU/ml)	8.81±9.12	8.22±8.04
HbA1c (%)	8.42±2.37	5.56±0.55
HOMA IR	3.82±4.16	1.86±1.66

**Tablo 7.** İskemik inmeli diabetik ve nondiabetik hastalarda iskemik alan büyüklüğüne göre ortalama adiponektin düzeyi

	Adiponektin (µg/dl)	n (sayı)	P
<b>Diabetik</b>			
Küçük infarkt alanı	12.54±4.63	5	$p>0.05$
Büyük infarkt alanı	18.58±13.82	13	
<b>Nondiabetik</b>			
Küçük infarkt alanı	19.75±12.46	12	$p>0.05$
Büyük infarkt alanı	22.59±10.35	20	

Tablo 7’de görüldüğü gibi küçük infarkt alanına sahip diabetik hastalardaki ortalama adiponektin düzeyi ( $12.54\pm 4.63$ ), büyük infarkt alanına sahip diabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi ( $18.58\pm 13.82$ ) ile karşılaştırıldığında küçük infarkt alanına sahip hastalarda daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Küçük infarkt alanına sahip nondiabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi ( $19.75\pm 12.46$ ), büyük infarkt alanına sahip nondiabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi ( $22.59\pm 10.35$ ) ile karşılaştırıldığında küçük infarkt alanına sahip hastalarda daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Küçük infarkt alanına sahip diabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi ( $12.54\pm 4.63$ ), küçük infarkt alanına sahip nondiabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi ( $19.75\pm 12.46$ ) ile karşılaştırıldığında diabetik hastalarda bu değer daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Büyük infarkt alanına sahip diabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi ( $18.58\pm 13.82$ ), büyük infarkt alanına sahip nondiabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi ( $22.59\pm 10.35$ ) ile karşılaştırıldığında diabetik hastalarda bu değer daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

İnme erişkinlerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İnme geçirip te yaşayanların yarısından fazlası günlük aktivitelerinde başkasına bağımlı hale geldiğinden erişkinlerde uzun dönem nörolojik sakatlığın en sık nedenidir (14). İnmeden dolayı her yıl 666/milyon kişi ölmektedir. Bu oran inmeyi batı toplumlarında iskemik kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır (3, 15).

İskemik inmelerin en önemli nedeni aterotrombotik olaylardır (6, 19). Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterleri tutan endotelyal disfonksiyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize, kompleks bir fenomendir. Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelyal hasara yol açabilecek çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünün salınımına yol açmaktadır. Endotel hasarlanması sonucunda inflamatuvar süreç aktif hale gelmektedir (77). Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olup sistemik inflamasyonun, ateroskleroz gelişiminin her safhasında rol oynadığı ispatlanmıştır. Ateroskleroz uzun bir asemptomatik dönem boyunca ilerler ve varlığının ilk belirtisi sıklıkla inme ile miyokard infarktüsü gibi akut bir olaydır (6, 22).

Ateroskleroz gelişimiyle ilgili birçok risk faktörü tanımlanmış olup son yıllardaki çalışmalarda ateroskleroz gelişiminde bilinen klasik risk faktörleri dışında bazı etmenlerinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar artmaya başlamıştır. Bugün için otörler, toplumsal maliyeti düşürmede ve olası mortalite ile morbiditeyi azaltmada hastalığın tedavisinden çok oluşmadan önlenmesi konusunda hemfikirdirler. Hastalığın önlenmesinde risk faktörlerinin tanımlanması ilk basamaktır. İskemik inme için tanımlanan risk faktörlerinden değiştirilebilir olanların tespiti ve düzeltilmesi sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır (6, 21, 22).

Adipoz doku tarafından salgılanan ve birçok işlevi son yıllarda anlaşılmaya başlanan, fizyolojik olarak aktif polipeptidlerden biri olan adiponektin son zamanlarda adından sıkça söz ettiren bir adipositokin olmuş ve üzerinde çalışılmaya başlanmıştır.

Adipositlerin sadece yağ depolayan basit dokular olmayıp aynı zamanda enerji ve homeostazın kontrolü için metabolik ve inflamatuvar sinyallerde önemli bir

anahtar rol oynadığı saptanmıştır (58). Yağ hücrelerinin dolaşıma adipositokinler olarak adlandırılan çeşitli bioaktif proteinler salgıladığı ortaya konulmuştur. Kollajen benzeri aktif bir polipeptid olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenmektedir (59, 60, 62). Deneysel çalışmalar, adiponektinin potansiyel anti-aterojenik ve anti-inflamatuar özellikleri olduğunu göstermiştir (78, 79). İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan çalışmalarda vasküler inflammatuar cevabı düzenleyen adhezyon moleküllerinde adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (78).

Adiponektin ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yok denecek kadar azdır. İskemik inme oluşumunda rolü olan diğer risk faktörleri çeşitli çalışmalarda doğrulanmış, ancak “adiponektin muhtemel bir bağımsız bir risk faktörü olabilir mi?” sorusu fazla irdelenmemiştir.

Adiponektinin aterosklerotik ajanlara karşı anti-inflamatuar etkisiyle koruyucu rol oynayabileceği bazı deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (86). Matsuda ve ark. adiponektin eksikliği olan farelerin arter duvarında kateterle hasar oluşturduklarında, bu farelerin damar düz kas hücrelerinin proliferasyon olarak neointimal kalınlaşmaya neden olduklarını göstermişlerdir. Yine aynı farelere adiponektin sunan adenovirüsler eklendiğinde hasarlı arter duvarındaki neointimal proliferasyonun düzeldiğini belirtmişlerdir (87). Okamoto ve ark. ratların karotis arterlerinde, kateterle duvar hasarı oluşturulan bölgelerde subendotelyal adiponektin birikiminin olduğunu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığını ortaya koymuşlardır. Bu nedenle de serum adiponektin düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir (80). Okamoto ve ark.’nın yaptığı diğer bir deneysel çalışmada ise aterosklerotik APN-KO (adiponektin defisitli) farelerine adiponektin sunan adenovirüs eklendiğinde, APN-KO farelerinde artmış serum adiponektin düzeylerinin aterosklerotik lezyonların progresyonunu belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir (88). Hotta ve ark. serum adiponektin seviyesinin, koroner arter hastalığı olan diabetiklerde, koroner arter hastalığı olmayan diabetiklerden daha düşük olduğunu göstermişlerdir (69). Yine bu çalışmada serum adiponektin konsantrasyonlarının, serum glikozu, insülin ve trigliserid düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Serum HDL kolesterol düzeyleri ile ise pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (69). Bang ve ark.’nın 231 hasta üzerinde

yaptıkları klinik çalışmada serum adiponektin seviyesi, intrakraniyal aterosklerozlu grupta en düşük, kardiyembolik grupta en yüksek, ekstrakraniyal aterosklerozda ve küçük arter tıkanıklığında ise orta düzeyde düşük bulunmuştur (89).

Literatürde, iskemik inmeli hastalarda serum adiponektin düzeyini ölçen çalışmalar son derece sınırlı olup sonuçlar arasında bir uyum yoktur. Matsumoto ve ark.'nın iskemik serebrovasküler hastalık ile adiponektin arasındaki ilişkiyi araştıran vaka-kontrol çalışmasında adiponektin düzeyi en düşük olan grup ile en yüksek olan grup arasında, inme riski açısından bir anlamlılık saptanmamış. Bu iki hasta grubundan bozulmuş glikoz metabolizması olan hastalar, diabetik ve metabolik sendromlu hastalar dışlandıktan sonra bile sonuçlar değişmemiştir (90). Nishimura ve ark. adiponektin düzeyi düşük fareler ile yabani farelerin orta serebral arterini bir saat boyunca oklüze ettikten sonra 23 saat boyunca reperfüzyonunu sağlamışlardır. Reperfüzyon sonrasında adiponektin düzeyi düşük farelerdeki nörolojik defisit arttığı ve beyin infarktındaki genişlemenin daha fazla olduğu görülmüş. Yine aynı farelere adeno virüs aracılı adiponektin verildiğinde adiponektin düzeyi düşük farelerde infarkt boyutunun ve nörolojik defisitinin daha hızlı düzeldiği görülmüş (91). Chen ve ark.'nın yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında iskemik inmeli diabetik hasta grubunda serum adiponektin seviyesi, iskemik inme olmayan diabetik hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. (92).

Yamamoto ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada serum adiponektin seviyesinin açlık kan şekeri, insülin, insülin direnci, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliseridler ve ürik asit ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Serum adiponektin seviyesinin HDL-kolesterol ile ise pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (93). Miwa riyo ve ark. metabolik sendromlu 661 hastada yaptıkları bir çalışmada serum adiponektin seviyesinin sistolik ve diyastolik tansiyon, açlık kan şekeri, total kolesterol ve insülinle negatif korelasyon, HDL-kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (94).

Biz bu çalışmada serum adiponektin seviyesine baktığımız 50 hasta ile 30 sağlıklı kontrol grubu arasında adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ( $p>0.05$ ). Nondiabetik hastalarda ortalama serum adiponektin seviyesi diabetik olan gruba göre yüksek olmasına rağmen aradaki bu

fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Bu sonuçlar Matsumoto ve arkadaşlarının iskemik inmeli hastalarda yaptıkları çalışma ile uyumluydu. Fakat Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumsuzdu.

İskemik hasarlı beyin dokusunda, iskemik alan büyüklüğü ile serum adiponektin seviyesi arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir literatür bilgisi mevcut değildi. Yaptığımız bu çalışmada, nöroradyolojik olarak küçük infarkt alanı olan diabetik hastalar ile nondiabetik hastalar arasında ve büyük infarkt alanı olan diabetik hastalar ile nondiabetik hastalar arasında serum adiponektin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Yine bizim çalışmamızda, küçük infarkt alanı olan diabetik hastalar ile büyük infarkt alanı olan nondiabetik hastalar arasında, serum adiponektin seviyeleri açısından anlamlı bir istatistiksel ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Muhtemelen, iskemik serebrovasküler hastalıkta küçük infarkt alanı ve büyük infarkt alanı oluşumunda benzer etyopatogenez sorumlu olduğundan dolayı, bu durum bize iskemik alan büyüklüğünden serum adiponektin seviyesinin değişmediği yönünde bir bilgi sağlamaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada hasta grubunda serum adiponektin seviyesi ile açlık kan şekeri, insülin direnci, insülin ve HbA1c arasında negatif korelasyon vardı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Yine bu grupta adiponektin ile total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol arasında korelasyon saptanmadı. Bütün bu bulgular Yamamoto ve arkadaşları ile Miwa Riyo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardaki bulgular ile çelişmektedir. Fakat Matsumoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarından farklı olarak, rhesus maymunlarında yapılan prospektif bir çalışmada serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın insülin direnci ve diabet gelişimiyle paralel olduğu gösterilmiştir (95).

Yaptığımız bu çalışmada, çalışmamızın en önemli hedefi olan; akut iskemik inme oluşumunda adiponektinin bir rolü olabilir mi ve bu nedenle serum adiponektini bir risk faktörü olarak kabul edilebilir mi sorusuna yanıt aramaya çalıştık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, akut iskemik inmeli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında ve bu hastaların diabetik ve nondiabetik olanaları arasında, serum adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Yine aynı hasta

grubundan iskemik alan büyüklüğüne göre, küçük infarkt ile büyük infarkt alanı olan hastaların serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Sonuç olarak bu çalışmada, adiponektinin akut iskemik inme hastalarında serum seviyelerinin normal kontrollere göre farklı olmadığı ortaya çıktı. Bu da iskemik inmede, adiponektin molekülünün etkili bir rol oynamadığı kanaatini oluşturdu. Literatür araştırmalarımıza göre, bu konuda yapılmış çalışmalar son derece sınırlı olup, araştırma sonuçları arasında bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Anti-inflamatuar ve anti-aterojenik özelliği bir çok çalışma ile gösterilmiş olan adiponektinin, en önemli nedeni, aterotrombotik olaylar olan akut iskemik inmedeki etkinliğinin, daha geniş hasta gruplarında farklı çalışmalar ile ortaya konulması gerektiğini düşünmekteyiz. Risk faktörlerinin farkında olmamız ve her bir inme alt tipine göre sonuçlarını bilmemiz, bizi serebrovasküler hastalıklara bağlı sağ kalım ve tedavi yönünden daha ileri anlayışlara ve gelişmelere doğru teşvik edecektir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Oğul E. Beyin Damar Hastalıkları. Klinik Nöroloji. 1.Baskı, İstanbul: Motif Basım, 2002:1-28.
2. Victor M. Ropper AH. Cerebrovascular Diseases. Adams and Victor's Principles of Neurology. Seventh Edition. Newyork:McGraw-Hill, 2001:821-924.
3. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. Bulletin of the World Health Organization, 1999;54:541-553.
4. Rowland LP. Vascular Diseases. Merritt's Neurology. Tenth Edition, Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins, 2000.217-256.
5. Warlov CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlow JM.STROKE: A Pratical Guide to Management. Second Edition. Oxford: Blackwell Science, 2001.
6. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 1.Baskı, Ankara:Öncü Basımevi, 2002:3-31.
7. Kumral E. Akut İskemik İnme. İstanbul:Akal ofset, 2001.1-68.
8. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. Neurology, 1988;599-603.
9. Heiss WD, Theil A, Grond M, Graf R.Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke? Stroke, 1999;30:1486-9.
10. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F. İntra arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The Proact II study:a randomized controlled trial. Prilyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA, 1999;282:2003-11.
11. Dell Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M.PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke, 1998;29:4-11.
12. Fieschi C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours.J Neurol Sci, 1989;91:311-21.
13. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant



tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute stroke Study Group. *Am J Neuroradiol*, 1993;14:3-13.

14. Wolfe CDA. The impact of stroke. *Br Med Bull*, 2000;56:275-86.
15. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol*, 1999;56:748-54.
16. Sudlow CLM. Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke*, 1997;28:491-499.
17. Bonita R, Steward A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke*, 21:989-992, 1990.
18. Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke*, 1990;21:1262-1267.
19. Bogousslavsky J, Van Mele G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 1998;19:1083-1092.
20. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry. A hospital based study in the Aegean Region, İzmir, Turkey. Analysis of 2000 patients. *Cerebrovascular Diseases*, 1998;8:278-288.
21. Biler J, Love BB. Ischemic Cerebrovascular Disease. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. (eds) *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000:1125-1166.
22. Kumral K, Kumral E. *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, 1993.
23. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. *Stroke*, 1983;14:668-676.
24. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, Plotnick GD, Dambrosia JM, Wolf PA, Mohr JP, Hier DB, Kase CS and Tuhim S. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology*, 1990;40:281-284.
25. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl. J Med*, 1988;318:937-941.

26. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 1989;298:789-94.
27. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: Homocysteine and Atherothrombosis. *N Engl J Med*, 1998;338:1042-50.
28. Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, Kok FJ, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke*, 1994;25:1924-30.
29. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient attack: the Framingham study. *Stroke*, 2001;32:2575-9.
30. Garcia JH, Yoshida Y, Chen H, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chen S, Choop M. Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol*, 1993;142:623-35.
31. Stys PK, Waxman SG, Ranson BR. Ionic mechanisms of anoxic injury in mammalian CNS white matter: role of Na<sup>+</sup> channels and Na<sup>(+)</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J Neurosci*, 1992;12:430-9.
32. Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med*, 1999;341:1543-4.
33. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci*, 1995;18:58-60.
34. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 1982;47:412-26.
35. Phillis JW. A "radical" view of cerebral ischemic injury. *Prog Neurobiol*, 1994;42:441-8.
36. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol*, 1991;71:1185-95.
37. Yemişçi M, Gürer Günfer, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004;2(4):22-31.
38. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*, 1994;36:557-65.

39. Nedergaard M Spreading depression as a contributor to ischemic brain damage. *Adv Neurol*, 1996;71:75-83.
40. Takano K, Latour LL, Formato JE, Carano RA, Hemler KG, Hasegawa Y, Sotak CH, Fisher M. The role of spreading depression in focal ischemia evaluated by diffusion mapping. *Ann Neurol*, 1996;39:308-18.
41. Hossmann KA. Periinfarct depolarizations. *Cerebrovascular Brain Metab Rev*, 1996;8:195-208.
42. Busch E, Gyngell ML, Eis M, Hoehn-Berlage M, Hossmann KA. Potassium-induced cortical spreading depressions during focal cerebral ischemia in rats: contribution to lesion growth assessed by diffusion-weighted NMR and biochemical imaging. *J Cereb Blood Flow metab*, 1996;16:1090-9.
43. Otsuka H, Ueda K, Heimann A, Kempinski O. Effects of cortical spreading depression on cortical blood flow, impedance, DC potential, and infarct size in a rat venous infarct model. *Exp Neurol*, 2000;162:201-14.
44. Revett K, Rupin E, Goodall S, Reggia JA. Spreading depression in focal ischemia: a computational study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998;18:998-1007.
45. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, Parkin MC, Lauritzen M. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*, 2002;33:2738-43.
46. Bredesen DE. Neural apoptosis. *Ann Neurol*, 1995;38:839-51.
47. Kuschinsky W, Gillardon F. Apoptosis and cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*, 2000;10:165-9.
48. Isenmann S, Stoll G, Schroeter M, Krajewski S, Reed JC, Bahr M. Differential regulation of bax, Bcl-2, and Bcl-X proteins in focal cortical ischemia in the rat. *Brain Pathol*, 1998;8:49-62.
49. Namura S, Zhu J, Fink K, Endres M, Srinivasan A, Tomaselli KJ, Yuan J, Moskowitz MA. Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia. *J Neurosci*, 1998 15;18:3659-68.
50. Ma J, Endres M, Moskowitz MA. Synergistic effects of caspase inhibitors and MK-801 in brain injury after transient focal cerebral ischaemia in mice. *Br J Pharmacol*, 1998;124:756-62.

51. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 1991;337:1521-6.
52. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biler J, Love BB, Gordon DL, and Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Stroke, 1993;24:35-41.
53. Arboix A, Marti Vizalta JL, Pujal J, Sanz M. Lacunar infarct and nuclear magnetic resonance. *Eur. Neurol*, 1990;30:47-51.
54. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Mele GV. Stroke subtypes and hypertension. Primary hemorrhage vs infarction, large vs small artery disease. *Arch. Neurol*, 1996;53:265-269.
55. Gilroy J. Cerebrovascular Disease. Basic Neurology. Third Edition. New York: McGraw-Hill, 2000:225-277.
56. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*, 2002;59:1541-6.
57. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, 1999;354:407-13.
58. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet*, 1998;351:1301-2.
59. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes care*, 2003;26(8):2442-50.
60. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*, 2000;6;404(6778):632-4.
61. Hotamisligil GS. The role of TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J intern Med*, 1999;245(6):621-5.
62. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. Cdna cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gen transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 1996;221:286-9.
63. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med*, 2001;7(8):941-946.

64. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;186:1930-5.
65. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999;257(1):79-83.
66. Scherer P.E, Williams S, Fogliano M: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal Of Biological Chemistry*, 1995;270:26746-26749.
67. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura N: Isolation and characterization of Gbp28, a novel gelatin binding protein purified from human plasma. *Journal Of Biochemistry*, 1996;120:803-812.
68. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2002;13(2):84-9.
69. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, et al. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000;20:1595-1599.
70. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87(6):2764-9.
71. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci*, 2002;967:363-78.
72. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *PNAS*, 2001;98:2005-2010.
73. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, 2002;8:1288-1295.
74. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001;50:1126-33.

75. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001;50(9):2094-9.
76. Egan BM, Grene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens*, 2001;14:116-25.
77. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*, 2004 Jun 15; 109:III15-9.
78. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999;100:2473-2476.
79. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial Nf-Kb signaling through a C-Amp dependent pathway. *Circulation*, 2000;102:1296-1301.
80. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*, 2000;32(2):47-50.
81. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care*, 2002;25:971-976.
82. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters. Body fat distribution. And serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2002;51:314-317.
83. Yamamoto Y, Hirose H, Miyashita K, Nishikai K, Saito L, Taniyama M et al. PPARgamma2 gene Pro12Ala polymorphism. May influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin in the Japanese population. *Metabolism*, 2002;51:1407-1409.
84. Tsao TS, Lodish HF, Fruebish J: ACRP30 a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol*, 2002;440:213-221.
85. Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res*, 2002; 34:469-474.

86. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Medicina Clinica*, 2005;124:388-395.
87. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*, 2002;277:37487-37491.
88. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *Circulation*, 2002;106:2767-2770.
89. Bang OY, Saver JL, Ovbiagele B, Choi YJ, Yoon SR, Lee KH. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology*, 2007;68:1931-1937.
90. Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Association of adiponectin with cerebrovascular disease. *Stroke*, 2008;39:323-328.
91. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C, et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanisms. *Circulation*, 2008;117:216-223.
92. Chen MP, Tsai JC, Chung FM, Yang SS, Hsing LL, Shin SJ, et al. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Vascular Biology*, 2005;25:821.
93. Yamamoto Y, Hrose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-densitylipoprotein-cholesterol independent of body mass index, in the japanase population. *Clinical Science*, 2002;103:137-142.
94. Miwa R, Tadashi N, Shinji K, Masahiro K, Satomi S, Mihoko T, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation*, 2004;68:975-981.
95. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, AritaY, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectinare decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001;50:1126-1133.

## 6.ÖZGEÇMİŞ

1969 Mazgirt (Tunceli) doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. İlkokulu Dumlupınar ilkokulunda, ortaokulu Mezre ortaokulunda, liseyi Atatürk lisesinde okudum. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. İlk görev yerim olan, Elazığ Kovancılar İsmetpaşa Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak göreve başladım. Kovancılar'dan Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesine tayin olduktan sonra 2004 yılının Eylül ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak yeni görevime başladım. Halen aynı klinikte araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.