

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT İNME PATOGENEZİNDE ATEROSKLEROTİK PLAK
VE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

Dr. Ali DOKUMACIOĞLU

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2011**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT İNME PATOGENEZİNDE ATEROSKLEROTİK PLAK
VE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

Dr. Ali DOKUMACIOĞLU

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Özkan ALATAŞ**

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ali DOKUMACIOĞLU'na ait "akut inme patogeneğinde aterosklerotik plak ve biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 09/05/2011

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Özkan ALATAŞ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr.Ömer ÇOLAK Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Üye	Doç.Dr.Sema USLU Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağına sahip olduğum tez hocam sayın Prof. Dr. Özkan ALATAŞ'a, uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma, birlikte çalıştığım, yardımlarını gördüğüm asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamda klinik açıdan hastaları değerlendiren ve sonuçların yorumunda bilgilerinden faydalandığım sayın hocam Doç. Dr. Özcan ÖZDEMİR'e, tez çalışmasında verilerin istatistik incelenmesini yapan ve yorumlanmasında bana yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Selma METİNTAŞ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Dokumacioğlu, A. Akut inme patogeneğinde aterosklerotik plak ve biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Bu çalışma akut iskemik strok geçiren hastalarda biyokimyasal parametrelerle USG verileri arasındaki ilişkiyi ve klinik gidişatı araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmaya Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran ve akut iskemik strok tanısı alan 70 hasta prospektif olarak dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerden, glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, hsCRP, Lp(a), insülin, ApoA1 ve ApoB serum düzeylerini belirlemek için açlık kanları alındı. Lp(a) düzeyleri düşük olan hastalarda, 3 aylık periyod sonundaki klinik gidişat iyi olarak değerlendirildi ($p<0.05$). Lp(a) düzeyleri yüksek olan hastalarda intima media kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.260$, $p<0.05$) ve hesaplanan risk değerlerine göre Lp(a) düzeyi açısından risk sınıfında olan hastalar 4.39 kat daha fazla plak varlığı ile ilişkili bulundu (düzeltilmiş OR 4.39; %95 GA 1.09-17.66). hsCRP düzeyleri, iskemik strok geçiren hastaların hem ilk muayenelerinde hem de 3 ay sonraki kontrollerinde yapılan skora ile anlamlı derecede bağlantılı bulundu ($p<0.05$). İskemik vasküler hastalıklar için riski gösteren hsCRP kesim değerinin altındaki değere sahip hastaların 10.57 kat daha fazla iyi klinik gidişata sahip olduğu belirlendi (düzeltilmiş OR 10.57; %95 GA 2.71-41.26). ApoB düzeylerinin, iskemik strok hastalarında USG ile belirlenen karotis stenozu oranlarıyla pozitif bir korelasyona sahip olduğu belirlendi ($r=0.254$, $p<0.05$). Çalışmamızın sonuçlarına göre, hsCRP klinik tabloyla ve hastalık seyri ile daha yakından ilişkili iken, Lp(a) hem klinik seyirle, hem de vasküler patoloji açısından USG verileri ile bağlantılı bulunmuştur. ApoB düzeylerinin karotis stenozuna işaret etmesi, Lp(a) gibi, görüntüleme yöntemlerinden önce vasküler durum hakkında bir öngörü sağlamaktadır. Gelecekteki çalışmalarda fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılmasıyla birlikte, görüntüleme ve biyomarkır yaklaşımını daha da ön plana çıkaracaktır.

Anahtar Kelimeler: İskemik strok, hsCRP, Lp(a)

ABSTRACT

Dokumacıoğlu, A. The relationship between atherosclerotic plaque and biochemical markers in the pathogenesis of acute stroke. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Speciality Thesis, Eskişehir, 2011. The aim of the present study is to investigate the relationship between biochemical parameters, ultrasound data and also clinical outcome in patients with acute ischemic stroke. Patient groups were formed by 70 acute ischemic stroke patients who were followed by Neurology department. To determine serum levels of fasting blood glucose, total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, hsCRP, Lp (a), insulin, ApoA1 and ApoB, blood samples were collected. At the end of 3 month period patients with lower Lp(a) levels were evaluated as good clinical outcome ($p<0.05$). There was a positive correlation between the higher serum Lp(a) levels and intima media thickness in patients ($r=0.260$, $p<0.05$). According to the determined risk values of Lp(a), high risk patients was associated 4.39 times more associated with the presence of plaque (OR 4.39; %95 CI 1.09-17.66). hsCRP levels in the patients with ischemic stroke were significantly associated with the clinical situation at first examination and also associated with clinical scoring which was determined 3 months after the first examination ($p<0.05$). Patients with lower hsCRP cutoff values which were identified for the risk of ischemic vascular diseases had 10.57 times more associated with good clinical outcome (OR 10.57; %95 CI 2.71-41.26). There was a positive correlation between the ApoB serum levels and carotis stenosis in patients with ischemic stroke ($r=0.254$, $p<0.05$). According to the results of our study; hsCRP was associated more closely with clinical situation and disease outcome whereas Lp(a) was both associated with clinical outcome and vascular pathologies which determined by USG. Association between ApoB levels with carotid stenosis, provides a prediction about vascular pathology before the imaging methods such as Lp(a). In future studies, with the elucidating of physiopathologic mechanisms, imaging and biomarker approach to become more important.

Key Words: Ischemic stroke, hsCRP, Lp(a)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Strok	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Sınıflama	3
2.2. Beyin Kan Dolaşımı	4
2.2.1. İnternal Karotid Arter	5
2.3. Strok Risk Faktörleri	5
2.4. Tanı	14
2.5. Strok Komplikasyonları	16
2.6. Prognoz	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta Grubu	35
3.2. Metodlar	37
3.3. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4- izoksazolepropionik asit
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARIC	Popülasyonlardaki ateroskleroz riski çalışması
BT	Bilgisayarlı tomografi
ET-1	Endotelin 1
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
hsCRP	Yüksek sensitif C reaktif protein
IL-6	İnterlökin 6
INR	Uluslararası normalize oranı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
MMP	Matriks metalloproteinaz
MRFIT	Multipl risk faktörü araştırma çalışması
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mRS	Modifiye Rankin skalası
NF- κ B	Nükleer faktör kappa B
NMDA	N-Metil D-Aspartik Asit
NO	Nitrik oksid
NOMASS	Northern Manhattan strok çalışması
NOS	Nitrik oksit sentaz
OxLDL	Okside düşük dansiteli lipoprotein
PT	Protrombin zamanı
PTX-3	Pentraksin 3
SOD	Süperoksit dismutaz
TUNEL	terminal deoksinükleotidil transferaz aracılı floresan-dUTP İşaretleme
VCAM-1	Vasküler adezyon molekülü 1
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. İskemik hücre ölümünde rol oynayan major yollar: eksitotoksisite, iyonik dengesizlik, oksidatif ve nitrosatif stres ve apoptoz.	17
2.2. Aterosklerotik lezyonların çeşitli tipleri	21
2.3. Stabil olmayan trombotik plak	22
2.4. İskemik stroka en sık neden olan arteriyal ve kardiyak bölgeler	22
2.5. Plak gelişimine katılan moleküler faktörler	25
4.1. B-mod USG ile belirlenen karotis arterde kalsifiye plak görünümü	48
4.2. B-mod USG ile sol karotis arterde plak görünümü	48

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Amerikan Kalp ve Strok Dernekleri'nin belirlediği strok risk faktörleri	6
2.2. İskemik strok şüphesi olan durumların değerlendirilmesinde kullanılan tanısal testler	15
3.1. Hastaların bilinç düzeylerinin değerlendirilmesinde kullanılan NIHSS (National Institute Of Health Stroke) Skalası	35
3.2. Modifiye Rankin skalası	36
3.3. Amerikan Kalp Derneğinin kardiyovasküler risk değerlendirmesi için önerdiği hsCRP değerleri	37
4.1. Çalışma grubunun temel özellikleri	42
4.2. Çalışılan parametrelerin cinsiyete göre dağılımları	43
4.3. Çalışma gruplarının çeşitli özelliklerine göre Lp(a) düzeylerinin Karşılaştırılması	44
4.4. Çalışma gruplarının çeşitli özelliklerine göre hsCRP düzeylerinin (mg/L) karşılaştırılması	45
4.5. Lp(a), hsCRP, İnsülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL değerlerinin USG parametreleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi	46
4.6. Lp(a), hsCRP, İnsülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL ölçümlerinin laboratuvar kesim değerleri ve USG parametreleri arasındaki ilişkisinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	47
4.7. Lp(a), hsCRP, İnsülin, HOMA ApoA1, ApoB, HDL ve LDL ölçümlerinin laboratuvar kesim değerleri ve klinik seyir parametreleri arasındaki ilişkisinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	48

1. GİRİŞ

Strok (inme), ani gelişen, konvulsif olmayan, fokal nörolojik defisit olarak tanımlanmış olup beynin belli bir bölgesine kan akımı sağlayan damarın tıkanması veya rüptürü sonucu gelişmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yayınladığı rapora göre, strok ve diğer serebrovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıklarından sonra dünyadaki 2. ölüm nedenidir (2). Amerikan Kalp Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı istatistik raporuna göre, her yıl 795.000 insan strok geçirmektedir. Bunların 610.000 tanesi ilk atak, 185.000 tanesi ise rekürrenstir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 40 saniyede bir kişi strok geçirmektedir (3). Dünya çapında yaşlı popülasyonun artması nedeniyle, yaş, hipertansiyon ve sigara kullanımı halen major risk faktörleri arasında sayılmaktadır (4).

İskemik strok, boyundaki veya beyindeki arterin oklüzyonu sonucu, bu arterin kanlandığı beyin kısmının oksijen ve glukozdan yoksun kalması sonucu oluşmaktadır. Arteriyal oklüzyona neden olan trombüs genellikle, kalp gibi vücudun proksimal kısmında bulunan bir organdan veya internal karotid arter gibi proksimalde bulunan bir arter duvarındaki aterosklerotik plaktan kaynaklanır (4).

Son yıllarda strok tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen, özellikle ilk strok oluşumunu önlemeye yönelik koruyucu yöntemler, strokun etkilerini azaltmada en etkin tercih olarak görülmektedir (5). Bu amaçla, bilinen risk faktörlerinin yönetimi, bu risk faktörlerinin strok fizyopatolojisinde oynadıkları rolün ortaya konması, biyokimyasal risk markırlarının geliştirilmesi, özellikle görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerin damarsal patolojileri çok erken tespit etmesi önem arz etmektedir.

1970'li yıllarda ekstrakraniyal arterlerdeki aterosklerotik değişiklikleri belirlemek amacıyla parlaklık düzenlemeli ultrasound (B-mod USG), klinik incelemelerdeki yerini aldı. Yüksek çözünürlüklü B mod USG, özellikle karotid arterlerin birçok açıdan görüntülenmesini sağlamakta ve arter duvarındaki plakların belirlenmesini ve intima media kalınlığının ölçülmesini mümkün kılmaktadır (13). Bu görüntüleme tekniği non invaziv olması, kolay uygulanabilir olması ve hekime,

strok riski açısından bir öngörü şansı vermesi ve bu sayede erken koruyucu tedavilerin uygulanabilmesi nedeniyle çok değer taşımaktadır.

Dislipidemi; yüksek serum kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), lipoprotein (a) [(Lp(a)] düzeyleri ile azalmış HDL düzeylerini içeren ve kardiyovasküler hastalıklar için kabul edilmiş önemli bir risk faktörü grubudur (6).

İnsülin, 51 aminoasitten oluşan, vücutta karbonhidrat ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi öneme sahip peptit yapılı bir hormundur. İnsülin direnci, dokuların insüline cevabında yaşanan bozukluk sonucu, insülinin kan şekerini düşürmede yetersiz kaldığı patolojik bir durumdur. İnsülin direncinin ve buna bağlı olarak oluşan hiperinsülineminin ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı ve buna ilaveten insülin direncinin karotit arter intima media kalınlaşması açısından güçlü bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (7).

Ateroskleroz gelişiminde rolü olan fizyopatolojik mekanizmalar arasında yer alan inflamasyon, son yıllarda en temel rolü oynayan faktör olarak kabul edilmektedir (8). Yüksek sensitiviteli C-reaktif protein (hs-CRP), inflamasyonun en önemli belirteçlerinden biridir ve strok oluşum riskini öngörmeye ve ayrıca strok sonrası prognozu belirlemede kullanılmaktadır (9).

Bu tez çalışmasında; akut iskemik strok geçirmiş ve fakültemize ilk 24 saatte başvuran hastalarda, dislipidemi, insülin direnci ve inflamasyon derecesi ile B mod USG ile belirlenen karotit arterdeki plak morfolojisi arasındaki ilişkiyi incelemek ve ilaveten akut strok geçiren hastalardan elde edilen, biyokimyasal ve USG verileri ile bu hastalardaki klinik seyir arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymak hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Strok

2.1.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre strok; 24 saatten uzun süren ya da ölümlle sonuçlanan, vasküler bir neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, hızlı gelişmiş, serebral işlevlerin fokal bazen de global bozukluğudur (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Strok insidansı ve mortalite oranlarıyla ilgili olarak en güvenilir bilgiler popülasyona dayalı çalışmalardan elde edilmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların bazı kısıtlılıkları vardır: bu çalışmalar, daha önce yayımlanan bütün çalışmaları içermemektedir ve farklı popülasyonlardaki strok morbiditesinin ve erken mortalitenin sistematik analizini içermez.

1950 ile 2008 yılları arasındaki 56 popülasyona dayalı çalışmanın verileri analiz edilerek hazırlanan bir derlemeye göre; gelişmiş ülkelerde yaş düzeltmeli strok insidansı %42 oranında azalmıştır: 1970-1979 yılları arasında yılda 100.000 kişide 163 strok vakası görülürken, 2000-2008 yılları arasında 100.000 kişide 94 strok vakası rapor edildiği belirtilmiştir. Aynı derlemede, gelişmiş ülkelerdeki strok mortalite oranlarının son 40 yılda giderek azaldığı, 1970-1979 yılları arasında yıllık vakada ölüm oranı %35.9 iken, 2000-2008 yılları arasında bu oran %19.8'e düştüğü rapor edilmiştir (11).

2.1.3. Sınıflama

Bütün strokların %87'si iskemik, %10'u intraserebral hemoraji ve % 3'ü subaraknoid kanama şeklindedir.

A. İskemik Strok

1993 yılında yayınlanan TOAST ‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’ çalışmasında kullanılan akut iskemik strok sınıflandırması, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (12):

1. Geniş arterin aterosklerozuna bağlı olarak tromboz veya emboli.
2. Kardiyak orjinli emboli.
3. Küçük damar oklüzyonu (lakün).
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme.
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme.

B. Hemorajik Strok

İntrakraniyal hemoraji, kanın kafatası içinde herhangi bir bölgeye birikmesidir. İntraaksiyal hemoraji ve ekstraaksiyal hemoraji şeklinde ikiye ayrılabilir: İntraaksiyal hemoraji, intraparakriyal veya intraventriküler şeklinde, kanın beyin dokusu içinde birikmesi iken, ekstraaksiyal hemorajide kan kafatası içinde fakat beyin dokusu dışında toplanmıştır. Ekstraaksiyal hemorajinin ana tipleri, epidural hematoma, subdural hematoma ve subaraknoid hemorajidir (13). Son yıllarda geliştirilen yeni sınıflandırmalar, strok gelişiminde altta yatan mekanizmaları tanımlayacak şekilde geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları: Nedensel sınıflama sistemi (Causative Classification System, CCS), ASCO fenotipik sistemi (A; ateroskleroz, S; küçük damar hastalığı, C; kardiyak orjin, O; diğer nedenler) olarak sayılabilir (14).

2.2. Beyin Kan Dolaşımı

Santral sinir sisteminin ana besin kaynağı glukoz olduğundan ve ne glukoz ne de oksijen fark edilir derecede depo edilmediğinden, santral sinir sistemine olan kan akımı bozulduğunda beyin fonksiyonları ciddi şekilde etkilenir. Beyin arteriyel kan akımı, iki arteriyel sistem tarafından sağlanmaktadır: internal karotit arterler

tarafından kanlanan anterior dolaşım ve vertebral arterlerden kanlanan posterior dolaşım. Anterior dolaşım ayrıca karotid dolaşımı olarak adlandırılırken, posterior dolaşıma vertebrobaziler dolaşım da denilmektedir. Anterior ve posterior dolaşım birbirinden bağımsız değildir, beynin bir çok bölgesinde birbirleriyle anastomozları mevcuttur (15).

2.2.1. İnternal Karotid Arter

Bu arter boyunca ana karotid arterden eksternal karotid arterle birlikte çıkar ve karotid kanal içinden geçerek kafa kaidesinde orta kranial fossaya girer. İnternal karotid arter seyrine göre 4 kısımda incelenir:

- 1-Servikal segment
- 2-Petrozal segment
- 3-Kavernöz segment
- 4-Serebral segment

2.3. Strok Risk Faktörleri

Günümüzde strok, major sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Strok yılda 134.000 ölüme yol açmaktadır ve ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermekle birlikte ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. 2010 yılında strokun direkt ve indirekt maliyetinin 73 milyar dolar civarında olduğu tahmin edilmektedir. Strok, ayrıca fonksiyonel bozukluğa da yol açmakta, hayatta kalanların %20'si fonksiyonel tedaviye ihtiyaç duymakta ve bunların %15-30'u kalıcı fonksiyon kaybına uğramaktadır. Strokun bu olumsuz etkilerinden dolayı, erken tanı yöntemleri ve risk faktörlerinin belirlenmesiyle alınacak koruyucu önlemler büyük önem taşımaktadır (3). Amerikan Strok Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı kılavuzda risk faktörleri sınıflandırılmıştır (16) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1.Amerikan Kalp ve Strok Dernekleri'nin belirlediği strok risk faktörleri (16)

<p>I. Değiştirilemeyen risk faktörleri</p> <ol style="list-style-type: none">1) Yaş2) Cinsiyet3) Düşük doğum ağırlığı4) Irk5) Genetik faktörler <p>II. Değiştirilebilir risk faktörleri</p> <ol style="list-style-type: none">1) Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörleri<ol style="list-style-type: none">a) Hipertansiyonb) Sigarac) Diabetd) Atriyal fibrilasyone) Diğer kardiyak durumlar<ul style="list-style-type: none">- sol ventrikül hipertrofisi- kalp yetmezliğif) Dislipidemig) Asemptomatik karotit stenozuh) Orak hücreli anemii) Postmenopozal hormon tedavisij) Diyet ve beslenmek) Fiziksel inaktivitel) Obesite ve vücut yağ dağılımı2) Kesinleşmemiş veya potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri<ol style="list-style-type: none">a) Metabolik sendromb) Alkol kullanımıc) Oral kontraseptif kullanımıd) Migrene) Hiperhomosisteinemif) Artmış lipoprotein (a) düzeylerig) İnflamasyonh) Hiperkoagulabilitei) Artmış lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 düzeyi
--

1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

Bu faktörler, genellikle modifiye edilemezler fakat strok için yüksek risk grubunda olan insanların belirlenmesi, değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisini veya bunlardan korunmayı sağlayabilir. Ek olarak, genetik yatkınlık kendi başına değiştirilemez bir faktör olsa da, bazı spesifik genetik durumların tedavisi mümkündür (16).

Yaş: Strok, esas olarak yaşlıların hastalığı olarak düşünülür fakat son yıllarda genç yaşta strok insidansında artış görülmüştür (17). Genç yaş grupları (25 ile 44 yaş arası), daha az strok geçirme riskine sahip olsa da (18), bu popülasyonda üretkenliğin kaybolması nedeniyle halk sağlığı açısından hastalığın yükü büyük olmaktadır. Yaşlılığın, kardiyovasküler sistem üzerine olan birikici etkisi ve strok risk faktörlerinin progresif doğası nedeniyle, ilerleyen yaşla birlikte hem iskemik strok hem de intraserebral hemoraji riski büyük ölçüde artmaktadır. İskemik strok ve intraserebral hemoraji riski, 55 yaşından sonra art arda gelen her dekat için ikiye katlanmaktadır (19- 21).

Cinsiyet: Strok, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (22). Erkekler ayrıca, genellikle daha yüksek yaşa spesifik strok insidansı gösterirler ve bu durum iskemik strok için olduğu kadar hemorajik strok için de geçerlidir (20,21). Bu durumun istisnası 35-44 yaş aralığı ve 85 yaş üstüdür (23). Oral kontraseptif kullanımı ve gebelik gibi faktörler genç kadınlarda strok riskini arttırmaktadır (24,25). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında strok nedeniyle ölen insanların %60.6'sını kadınlar oluşturmaktadır (3). Toplamda, strok geçiren 6 kadından 1'i ölmekteyken, meme kanseri olan 25 kadından 1'i hayatını kaybetmektedir (26). 2005 yılında yaş düzeltmeli mortalite oranları, 100.000 beyaz kadında 44, 100.000 siyah kadında 60.7, 100.000 beyaz ve siyah erkekte sırasıyla 44.7 ve 70.5'tir (3).

Düşük doğum ağırlığı: İngiltere ve Galler'de, erişkinlerdeki strok mortalitesi, düşük doğum ağırlığı ile doğmuş bireylerde daha yüksektir (27). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin aileleri genellikle maddi açıdan zor durumdadır, kötü beslenmektedirler, genel sağlık durumları iyi değildir ve genellikle sosyal olarak dezavantajlıdır (27). Benzer bir çalışma, 50 yaş altında strok geçiren bir hasta popülasyonunu incelemiş, buna göre 2500 gr altında doğmuş olanların strok geçirme olasılıkları (odds oranı), 4000 gr doğanlara göre 2 kattan fazladır (28). Strok ilişkili mortalite oranlarındaki

coğrafi farklılıklar, kısmen doğum ağırlıklarındaki bölgesel farklılıklar nedeniyle olabilir ki bu durum da ayrıca doğum yeriyle ilgilidir (29). Bu ilişkilerdeki potansiyel nedenler net değildir ve istatistiksel ilişki tek başına nedenselliği sağlamaz (16).

Irk: Etnik özelliklerin hastalıklara olan etkilerini değerlendirmek zordur. Siyahlarda ve bazı Latin Amerikalılarda strokun bütün tiplerinin insidansı yüksektir ve ayrıca mortalite oranları da beyazlarda karşılaştırıldığında daha fazladır (23). Popülasyonlardaki ateroskleroz riskini araştıran bir çalışmada (Atherosclerosis Risk In Communities, ARIC) siyahlarda bütün strok tiplerinin insidansı beyazlardan %38 oranında yüksek bulunmuştur (30). Siyahlarda bütün strok tiplerindeki bu yüksek insidansın ve mortalite oranlarının sebebi muhtemelen, hipertansiyon, obezite ve diyabet prevalansının da yüksek olmasıdır (31, 32). Bununla birlikte, bu risk faktörleri, bütün strok tiplerindeki yüksek riski açıklamamaktadır (31).

Genetik faktörler: Kohort çalışmaların meta analizlerine göre, strok açısından pozitif aile hikayesi, strok geçirme riskini yaklaşık %30 arttırmaktadır (33). Kardiyembolik strok, diğer strok tipleriyle karşılaştırıldığında kalıtımla aktarımı en az olan strok tipi olarak görülmektedir (34). Pozitif aile öyküsünün strok riskini artırması şu mekanizmalarla açıklanabilir: strok risk faktörlerinin kalıtsal geçişi, bazı risk faktörlerine olan duyarlılığın kalıtsal geçişi, kültürel, çevresel ve hayat tarzı faktörlerinin ailecek paylaşılması ve genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimi (16). Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi strok risk faktörlerinin hem genetik hem de çevresel komponentleri vardır (35).

2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon, hem serebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için major risk faktörüdür. Kan basıncı ile strok riski arasındaki ilişki; güçlü, dereceli, bağımsız, öngörü değeri olan ve etyolojik olarak anlamlıdır (36). Kan basıncının yükselmesiyle birlikte, strok riski progresiv olarak artmaktadır ve önemli sayıda insanda, kan basıncı düzeyleri, ilaç tedavisi için önerilen düzeylerden düşük kalmaktadır (36). Bu nedenlerle, ilaçsız veya yaşam tarzı yaklaşımlarıyla,

nonhipertansif olupta kan basıncı yüksek olan insanlarda kan basıncının düşürülmesi hedeflenmektedir (37). Strok gelişimini inceleyen 23 randomize çalışmanın meta analizinde, antihipertansif ilaç tedavisinin strok riskini %32 oranında azalttığı görülmüştür (38).

Sigara içimi: Hemen hemen bütün çok değişkenli strok risk faktörleri değerlendirmeleri, sigara içiminin iskemik strok için güçlü bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir ve iskemik strok için riski yaklaşık iki katına çıkarmaktadır (39-41). Sigara içimi ayrıca subaraknoid hemoraji için riski 2 ile 4 kat arasında arttırmaktadır (42).

Diabet: Diabet hastalığı olan kişiler, hem ateroskleroza yatkınlığa hem de özellikle hipertansiyon ve anormal kan lipidleri gibi proaterojenik risk faktörleri prevalansında artışa sahiptir (16). 2007 yılındaki veriye göre, ABD’de 17.9 milyon diabet hastası vardır. Bu, nüfusun %5.9’una denk gelmektedir. Ayrıca, tanı konulmamış 5.7 milyon diabet hastası olduğu tahmin edilmektedir (43). Strok hastalarını inceleyen vaka kontrol çalışmaları ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar, diabetin, iskemik strok riskini bağımsız olarak 1.8 ile 6 kata kadar arttırdığını göstermektedir (44).

Dislipidemi: Dislipidemi, kanda bulunan lipidlerin (kolesterol, trigliserit gibi) normal olmayan düzeylerini ifade eden genel bir terimdir. Gelişmiş ülkelerdeki dislipidemiler genellikle hiperlipidemi şeklindedir ve strok açısından major risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Total Kolesterol: Neredeyse bütün epidemiyolojik çalışmalar, yüksek kolesterol düzeyleri ile iskemik strok riskinin artışı arasında bir bağlantıya işaret etmektedir (16). 350.000 erkeği içeren multipl risk faktörleri araştırmasında (Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT), nonhemorajik strok nedeniyle oluşan relatif ölüm riskinin, kolesterolün her düzeyi için progresiv olarak arttığı gösterilmiştir (45). Buna karşın, aynı çalışma düşük kolesterol düzeyleri ile hemorajik strok arasında bir bağlantıya işaret etmektedir; erkeklerde intrakraniyal hemoraji nedeniyle ölüm riskinin, total kolesterol konsantrasyonları 160 mg/dl’nin altında olanlarda, yüksek düzeye sahip bireylere göre 3 kat fazla olduğu belirtilmiştir (45). Sonuç olarak, epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, kolesterol düzeyleri ve strok riski açısından bazı farklı görüşler sunmaktadır. Buna göre, yüksek kolesterol

düzeyleri, iskemik strok riskinin artışıyla bağlantılıyken, buna karşın düşük düzeyler de beyin hemorajisi açısından yüksek riskle ilişkili görünmektedir (16).

HDL kolesterol: Bir çok epidemiyolojik çalışma, HDL kolesterol ile strok riski arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu belirtmektedir (46). Northern Manhattan strok çalışmasında (NOMASS), multi-etnik popülasyonda inceleme yapılmış ve yüksek HDL kolesterol düzeylerinin iskemik strok riskinde azalmayla birlikte olduğu bulunmuştur (47). Bir sistematik derlemenin incelediği beş prospektif kohort çalışmasının verilerine göre, HDL kolesterol düzeylerindeki her 10 mg/dl'lik artış, strok riskinde %11 ile %15 arasında bir azalmaya neden olmaktadır (48).

Trigliserid: İskemik strok ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen epidemiyolojik çalışmaların sonuçları tutarsızlık göstermektedir, bunun nedeni bazı çalışmalarda açlık düzeylerinin bazı çalışmalarda ise tokluk düzeylerinin ölçülmesidir (16). Açlık trigliserid düzeyleri, popülasyonlardaki ateroskleroz riskini inceleyen çalışmada (Atherosclerosis Risk In Communities, ARIC), iskemik strokla ilişkisiz bulunmuştur (49). Buna karşın, Asya-Pasifik bölgesini inceleyen prospektif çalışmaların meta analizinde, açlık trigliserid düzeyleri için yüksek üst çeyrekte bulunan kişilerde, iskemik strok riski, düşük alt çeyreğe göre %50 fazla bulunmuştur (50).

Atriyal fibrilasyon: Sol atriyumda stazın indüklediği trombus oluşumunun embolizme neden olmasına neden olan atriyal fibrilasyon, iskemik strok riskini 4-5 kat arttırmaktadır (51). Atriyal fibrilasyon, ayrıca, artan mortalitenin bağımsız öngörücü faktörüdür (52).

Diğer kardiyak durumlar: Strok riskini azaltmada, embolizmin muhtemel kardiyak kaynaklarını elimine etmek önem taşımaktadır. Kardiyojenik embolizm, iskemik strokların yaklaşık olarak %20'sinin nedenidir (53). Yüksek strok riskiyle ilişkili olan kardiyak durumlar; atriyal aritmiler, sol atriyal trombus, primer kardiyak tümörler, prostetik kardiyak kapaklar olarak sayılabilir (54).

Asemptomatik karotit stenozu: Ekstrakraniyal internal karotit arterde, aterosklerotik stenotik lezyonun varlığı, artan strok riskiyle ilişkilidir (16). Randomize çalışmalar, karotit stenozlu seçilmiş hastalarda uygulanan profilaktik karotit endarterektominin, sadece medikal yöntemler ile tedavi edilenlere kıyasla strok riskinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (55).

Orak hücreli anemi: Anormal gen ürünü, yapısı değişmiş hemoglobin beta zinciri olan, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Orak hücreli anemi tipik olarak, hayatın erken dönemlerinde şiddetli hemolitik anemiyle, bakteriyel infeksiyonlarla ve strokun da içinde bulunduğu organ infarktüsleriyle kendini gösterir. Homozigot orak hücreli anemili hastaların, stroktan korunması çok önemlidir çünkü orak hücreli anemi ile ilişkili strokların büyük çoğunluğu bu hasta grubunda görülmektedir (16).

Postmenopozal hormon tedavisi: Standart formülünde konjuge östrojen/medroksiprogesteron içeren hormon replasman tedavi formları, strok riskinde artış ile ilişkilidir. Raloksifen veya tamoksifenin stroktan korunmada faydalı bir etkisi görülmediği gibi, raloksifen ölümcül strok riskini arttırabilir (16).

Oral kontraseptifler: Özellikle iskemik strok riskiyle, oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki bugün bile çelişkili olmaya devam etmektedir. Bu durum, birbirine zıt bir çok çalışma sonuçları ve kohort çalışmalar arasındaki coğrafi değişkenlik nedeniyle olmaktadır (16). Dünya sağlık örgütü, oral kontraseptif kullanımı sonucu, hemorajik strok riskinde bir miktar artış olduğunu rapor etmiştir, bununla birlikte, bu risk sadece gelişmekte olan ülkeler için geçerlidir (56). Oral kontraseptif kullanımının strok riski ile ilişkisi zayıf olarak görülmekle birlikte, özellikle ilave risk faktörü olan kadınlarda riskin yükseldiği belirtilmektedir. Bu konuda önerilen yaklaşım; oral kontrasepsif kullanmayı seçen kadınlarda, strokun diğer risk faktörlerine karşı agresiv tedavi uygulanması gerektiğidir (16).

Diyet ve beslenme: İskemik strok için major modifiye edilebilir risk faktörü olan yüksek kan basıncının patogeneğinde diyetin merkezi bir yer işgal ettiği, çeşitli kanıtlarla gösterilmiştir. Özellikle, aşırı tuz alımı, düşük potasyum alımı, aşırı kilo, aşırı alkol tüketimi gibi diyet alışkanlıklarının artmış kan basıncına neden olduğu belirtilmiştir (57). Kan basıncını düşürecek diyetin özellikleri şu şekilde özetlenmiştir: meyve ve sebzedden zengin olması, düşük yağ içerikli besinlerin alınması, sature ve total yağ miktarının azaltılması. Yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre, meyve ve sebze tüketimiyle, strok gelişim riski arasında güçlü ve ters bir bağlantı tespit edilmiştir (58).

Fiziksel inaktivite: Fiziksel inaktivite, sağlık açısından bir çok kötü etkiye sahiptir. Bunlar arasında; total mortalite riskinin artışı, kardiyovasküler mortalitenin artışı,

kardiyovasküler morbiditenin artışı ve strok sayılabilir (16). 2008 yılında yayımlanan fiziksel aktivite kılavuzuna göre; fiziksel olarak aktif olan erkek ve kadınlarda strok veya ölüm riski, daha az aktif insanlara göre % 25-30 daha azdır (59).

Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi muhtemelen onun kan basıncını düşürücü etkisiyle ve diyabet, aşırı kilo gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili diğer risk faktörlerine olan etkileriyle ilişkilidir (60, 61). Diğer biyolojik mekanizmalar da fiziksel aktivite ile bağlantılıdır; plazma fibrinojen ve trombosit aktivitesinin azalması, plazma doku plazminojen aktivatör aktivitesinin ve HDL kolesterol konsantrasyonlarının artışı sayılabilir (62).

Obesite ve vücut yağ dağılımı: Kişilerin vücut ağırlığı durumlarının sınıflaması, vücut kitle indeksi parametresi ile yapılmaktadır. Vücut kitle indeksi 25 ile 29.9 kg/m² arasında olan bireyler aşırı kilolu, 30 kg/m²'den büyük olanlar ise obez olarak sınıflandırılır. Abdominal obesite, bel-kalça oranı olarak veya bel çevresi ile tanımlanır. Klinik olarak, bel çevresinin erkeklerde 102 cm'den, kadınlarda ise 88 cm'den yüksek olması abdominal obesite olarak tanımlanır. Vücut kitle indeksi ve abdominal yağlanma ile strok gelişimini inceleyen çalışmalarda, özellikle abdominal obezitenin strok gelişim riskinde önemli bir öngörücü olduğu belirtilmiştir (63, 64).

Kesinleşmemiş veya potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri

Migren: Genç kadınlarda, migren baş ağrısı ile strok arasında tutarlı bir ilişki bulunmaktadır. On dört çalışmanın meta-analizinde, toplam relativ risk 2.16 olarak rapor edilmiştir (65). Migren ve vasküler hastalıklar arasındaki önemli bir bilgi de, auralı migren baş ağrısına sahip kadınlarda, özellikle iskemik strok riskinin artmış olmasıdır, 55 yaş üstü, auralı migreni olan kadınlarda iskemik strok geçirme riskinin iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (66).

Metabolik sendrom: Obezite, metabolik sendromun önemli komponentlerinden biridir ve major sağlık risk faktörleri (örneğin diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) ve düşük yaşam süresi ile ilişkilidir (67). Metabolik sendromun özelliklerinden biri olan visceral yağlanma, insülin direnci, inflamasyon, diyabet ve diğer metabolik ve kardiyovasküler bozukluklarla karakterizedir (68). Visceral adipositler, lipolizi arttırarak ve yağ asitlerinin salınımına neden olarak insülin direncini provake ederler.

Buna ek olarak, leptin, plazminojen aktivatör 1, TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinler, adipositlerden adiponektin üretimini ve salınımını azaltarak fizyopatolojik mekanizmaya katkıda bulunurlar (68). Hiperinsülinemi/insülin direnci, metabolik sendromun en önemli belirteçidir. Bir çok çalışma, glukoz intoleransı ile strok riski arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (69-71).

Alkol tüketimi: Aşırı alkol kullanımı ile strokun bütün alt tipleri için riskin arttığı gösterilmiştir (72,73). Buna karşılık düşük ve ılımlı alkol tüketimi, HDL kolesterol düzeylerinde ve insülin duyarlılığında artışla, trombosit agregasyonunda azalışla, ilişkilidir (74-76). Alkol tüketimi ve strok ilişkisiyle ilgili olarak yapılan çalışmalardan çıkarılacak sonuç: düşük ve ılımlı tüketimin, total ve iskemik strok riskinde bir azalmaya neden olduğu fakat aşırı tüketimin strok riskini arttırdığı yönündedir (16).

Hiperhomosisteinemi: Plazma homosistein düzeylerinin artması, strokun da içinde olduğu aterosklerotik vasküler hastalıkların riskinde 2-3 kat artışla birliktedir (77). Homosistein düzeyleri yüksek olan kişilerde, karotit intima media kalınlığı ve karotit arter stenozu artmıştır (78).

Artmış Lp(a) düzeyleri: Yapı ve kimyasal özellikler olarak LDL kolesterole benzeyen Lp(a)'nın, deneysel modellerde aterogeneze yol açtığı belirtilmiştir (79). Bazı popülasyona dayalı epidemiyolojik çalışmalar, Lp(a) ile strok riskinin artışı arasında bir ilişkiye dikkat çekmektedir (80, 81).

Hiperkoagülabilité: İskemik strok geçiren genç kadınlarda antifosfolipid antikorları yüksek oranda bulunmuştur, bu antikorlar ayrıca her iki cinste de yaşla birlikte artış göstermektedir. Vaka-kontrol çalışmalarının birçoğu diğer herediter hiperkoagülabilité durumlarıyla strok arasında net bir ilişki bulamamıştır (16).

İnflamasyon: Strok riski ile bir çok inflamatuvar durum arasında bağlantı bulunmaktadır (16). İnflamasyon, aterosklerotik lezyonların; başlangıç aşamasını, ilerlemesini ve destabilizasyonunu etkilemektedir (82) fakat bu durumun strok gelişimini önlemedeki risk değerlendirmesi açısından nasıl uygulamaya konacağı tartışmalıdır (16). Bugün için, strok riski açısından en çok kullanılan inflamatuvar parametre hsCRP'dir (83). Physician's Health Study (84), Women's Health Study(85) ve Framingham Heart Study (86) gibi epidemiyolojik araştırmalarda, strok ile hsCRP arasındaki ilişki tanımlanmıştır.

2.4. Tanı

Akut strok; akut myokard infarktüsü veya ciddi travma gibi acil müdahale gerektiren tıbbi bir durumdur. Hastanelerin acil servis departmanları, potansiyel strok vakalarını yönetmede etkin role sahiptir. Klinisyenin değerlendirmesi, diagnostik testlerin istenmesi ve strok konusunda uzmanlaşmış bölüme ulaşılması kısa süre içinde gerçekleştirilmelidir. Hastanın öyküsünde en önemli nokta, semptomların başlama zamanıdır. Ateroskleroz ve kardiyak hastalıklar ve ayrıca ilaç alışkanlığı, migren, nöbet, travma ve gebelik durumu da sorgulanmalıdır. Fizik muayenede; baş boyun muayenesi, travma veya nöbetin işaretlerini gösterebilir. Kardiyak incelemede; myokardiyal iskemi, kalp kapaklarının durumu, düzensiz ritm değerlendirilmelidir. Deri ve ekstremiteler incelenmesinde, hepatik disfonksiyon, koagülopati veya trombosit bozuklukları gibi sistemik durumlar belirlenebilir (87).

Nörolojik incelemede strok skorlaması kullanılmaktadır (88). Bu skorlar, sadece nörolojik defisit derecesini göstermekle kalmaz, ayrıca, damar oklüzyonunun muhtemel yerini tanımlamayı, erken tanı konmasını ve hastanın çeşitli müdahalelere uygunluğunu ve muhtemel komplikasyonları gösterir. Birçok çalışma, acil serviste görev yapan klinisyenlerin, bu skorlama sistemi sayesinde, strok vakalarını doğru bir şekilde yönettiğini göstermiştir (89). İskemik stroktan şüphelenilen durumlarda, bir çok test, stroka neden olabilecek sistemik durumları veya tedaviyi etkileyecek faktörleri belirlemek için istenmektedir (tablo 2.2) (87). Bu testler; kan glukozu, elektrolitler, tam kan sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası normalize oranı (INR) ve renal fonksiyon testlerini kapsamaktadır. Klinik ön tanıyı doğrulamak ve strok tipini belirlemede bilgisayarlı tomografi (BT), en önemli görüntüleme yöntemidir (87). Manyetik rezonans (MR) görüntüleme yönteminin BT'ye karşı bazı üstünlükleri ve dezavantajları bulunmaktadır. MR'nin diagnostik avantajları: akut, küçük kortikal, küçük derin ve posterior fossa infarktlerini daha iyi ayırt edebilmesi, kronik iskemiden akut iskemiye ayırt edebilmesi ve strok mekanizmasında bilgi sağlayan subklinik uydu iskemik lezyonları tanımlayabilmesidir (90). MR'nin dezavantajları ise; daha pahalı oluşu, uygulanabilirliğinin az olması ve klastrofobi, kalp pili veya metal implantlar gibi kontrendike durumların varlığıdır.

Tablo 2.2. İskemik strok şüphesi olan durumların değerlendirilmesinde kullanılan tanısal testler (87)

Bütün hastalarda
Kontrastsız beyin BT veya beyin MR
Kan glukozu
Serum elektolitleri
Renal fonksiyon testleri
EKG
Kardiyak iskemi belirteçleri
Tam kan sayımı
Protrombin zamanı/INR
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
Gerek duyulan hastalarda
Karaciğer fonksiyon testleri
Toksikoloji testleri
Kan alkol düzeyi
Gebelik testi
Arteriyel kan gazları (hipoksi şüphesi varsa)
Akciğer grafisi (akciğer patolojisi şüphesi varsa)
Lomber ponksiyon (subaraknoid hemorajiden şüpheleniliyorsa ve BT incelemesi kan açısından negatifse)
Elektroensefalogram (nöbet şüphesi varsa)

2.5. Strok Komplikasyonları

Çoğu zaman, strok sırasında oluşan beyin hasarı, hastanın, ailenin ve doktorun mücadele etmesi gereken tek medikal problem değildir. Strok, beraberinde bir çok komplikasyonu getirir. Bu komplikasyonların büyük kısmı, medikaldir ve nörolojik değildir (13). Randomize bir çalışmada, 279 strok hastasının %95'inin en az bir komplikasyona sahip olduğu gösterilmiştir (91). Beyin ödemi, kardiyak problemler ve pulmoner emboli, strok sonrası ilk haftada en sık ölüme neden olan komplikasyonlardır (92). Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, flebotrombozis,

gastrointestinal kanama, kontraktürler, düşmeler, osteopeni, nöbet, üriner retansiyon, hipotansiyon, dispne ve depresyon ayrıca görülen komplikasyonlardandır. Strok hastalarının %25'inden fazlasında, nörolojik fonksiyonlarda bozulma görülür. Bunlar arasında, bilinç düzeyinde azalma, fokal nörolojik belirtilerin artması sayılabilir (13). İntraserebral hemorajili hastalarda, nörolojik bozulma genellikle devam eden kanama nedeniyledir (93). Büyük ekstrakraniyal veya intrakraniyal arter oklüzyonu olan strok hastalarında ise, beyin iskemisinin ilerleyiş göstermesi sıktır. İskemik stroklu hastalarda, beyin iskemisinin ilerleyişi genellikle, trombüsün yayılması, embolizm ve kolleteral dolaşımın yeterince gelişemeyişi nedeniyledir (13). İlk strok sonrası, ikinci strok gelişimi günler veya haftalar içinde olabilir. Bu durum, hastalar hala hastanedeyken veya rehabilitasyon sürecindeyken oluşur. Beyin infarktı olan 1273 hastanın incelenmesinde, ilk strok sonrası 30 gün içinde, 40 hasta yeniden strok geçirmiştir (94).

2.6. Prognoz

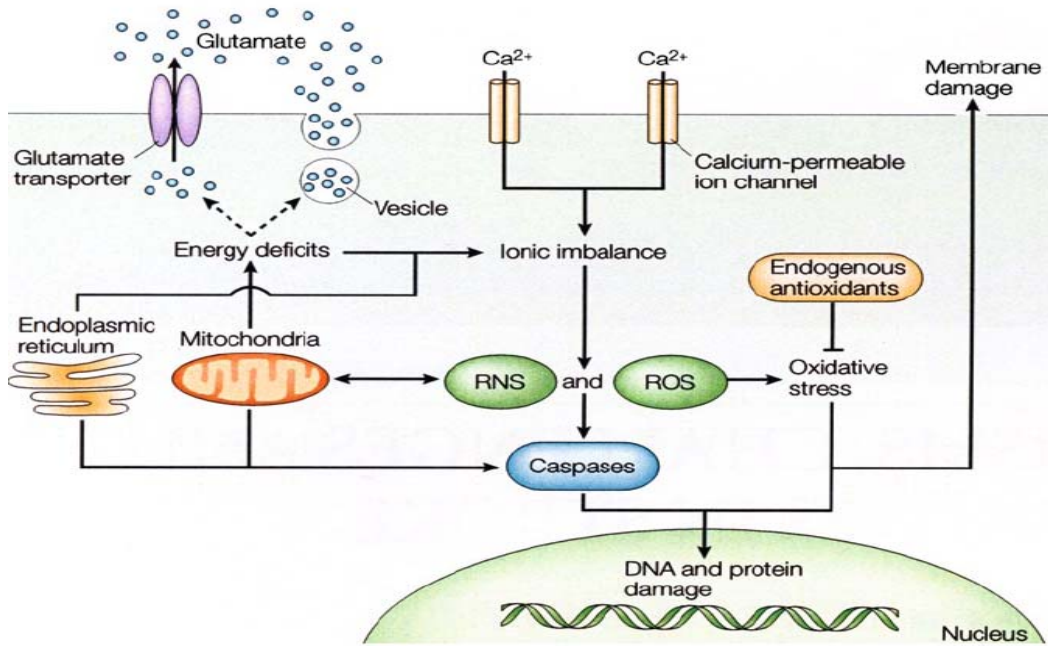
Prognozu belirlemek; strokun akut tedavisini planlamada, rehabilitasyon hedeflerini yönetmede faydalı olabilmektedir. İlk strok sonrası, yedi gün içinde ölüm oranı %12 olarak bildirilmiştir. İlk ayda ise bu oran %19'dur. Daha sonra oluşan ölümler, genellikle strok rekürrensi ve immobilizasyonun sonucudur. Strok sonrası uzun dönemde klinik gidişatı öngörmek kolay değildir fakat ileri yaş, şiddetli strok genellikle zayıf fiziksel iyileşme ile birlikte dir. Strok geçiren hastalar, yaş ve cinsiyet uyumlu populasyonla karşılaştırıldığında 15 kat fazla rekürrens riskine sahiptir. Strok tipi, rekürrensi etkilemektedir. Strok geçirmiş hastalarda günlük yaşam aktivitelerini sürdürmelerini engelleyen ve başkalarına bağımlı hale getiren nörolojik hasar bırakır, sonrası hayatta kalan hastalar az veya çok düzelme gösterirler. Strok geçiren bir hastanın, yardıma bağımlı olması, büyük oranda strokun tipi ile ilişkilidir (95).

2.7. Fiziopatoloji

Bir strok vakasında, ilk sorgulanması gerekenler, beyin disfonksiyonuna neyin neden olduğu ve hastada hangi patolojik proseslerin aktive olduğudur. Strok hastalarında beyin hasarının iki major kategorisi vardır. İskemide, kan akımı

yetersizliğinden dolayı, beyin dokusu, ihtiyaç duyduğu yakıt ve oksijenden mahrum kalır. Hemoraji durumunda ise, kan, beyin dokusuna ve ekstrasvasküler alana serbestleşir, lokal veya yaygın olarak oluşan basınç beyindeki bağlantı yollara zarar verir. Ayrıca hemoraji sırasında ve sonrasında salınan biyokimyasal maddeler de beyin dokusundaki zarara katkıda bulunabilir (96).

İskemik strok fizyopatolojisinde rol oynayan major faktörler şunlardır: eksitotoksisite ve iyon dengesizliği, oksidatif/nitrosatif stres, inflamasyon ve apoptoz (şekil 1) (97).



Şekil 2.1. İskemik hücre ölümünde rol oynayan major yollar: eksitotoksisite, iyonik dengesizlik, oksidatif ve nitrosatif stres ve apoptoz (97).

Eksitotoksisite ve iyon dengesizliği

İskemik strok, hücrel enerji metabolizmasında ve sodyum potasyum ATPaz gibi enerjiye bağımlı proseslerde bozulma ile sonuçlanır. Enerji depolarındaki kayıp nedeniyle, iyonik dengesizlik, nörotransmitter salınımı ve glutamat gibi eksitör maddelerin hücreye geri alınımında inhibisyon oluşur. Glutamat, iyonotropik N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörlerine bağlanır ve kalsiyumun hücre içine boşalmasına neden olur, bu da, fosfolipaz ve proteazları tetikleyerek membranların ve hücrel bütünlük için gerekli proteinlerin hasarıyla sonuçlanır (97).

Oksidatif ve nitrosatif stres

Süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri, beyin, kalp ve böbrekler gibi bir çok organ sistemlerinde reperfüzyon aracılı doku hasarına neden olmaktadır (98). Serbest oksijen radikalleri, normal şartlarda, elektron transportu sırasında mitokondride oluşurlar ve iskemiden sonra Ca, Na ve ADP'nin yüksek hücre içi düzeyleri, aşırı mitokondriyal oksijen radikali üretimini tetiklemektedir. Oksijen radikal üretiminin, hasarlı beyin dokusuna etkisi daha zarar verici olmaktadır, bunun nedeni, beyinde endojen antioksidan enzimlerin ve antioksidan vitaminlerin, aşırı radikal üretimini karşılayacak düzeyde olmamasıdır (97). İskemi reperfüzyon sonrası, oluşan reaktif oksijen türleri, direkt olarak lipidleri, proteinleri, nükleik asitleri ve karbonhidratları hasara uğratar. Oksijen radikalleri, mitokondriyal geçiş poru oluşumunu kolaylaştırır, bu da, oksidatif fosforilasyon ve ATP üretimi için gerekli olan proton hareket gücünü dağıtır (99). Sonuç olarak, mitokondri, apoptozis ile ilişkili proteinleri ve diğer maddeleri, iç ve dış mitokondri membranları arasına salar (100). Oksidatif ve nitrosatif stres, süperoksit dismutaz (SOD) ve nitrik oksit sentaz (NOS) ailesi gibi enzim sistemleri tarafından düzenlenir. SOD'un beyin iskemisindeki önemine işaret eden çalışmalarda, artan SOD aktivitesinin, iskemi sonrası hasarı azalttığı oysa SOD aktivitesinin yetersiz olduğu durumlarda hasarın daha da büyük olduğu gösterilmiştir (101, 102). Benzer şekilde, nöronal ve indüklenebilir NOS izoformlarının yetersiz ekspresyonunda, strokun indüklediği hasar azalmaktadır (103). İskemi sırasında NOS aktivasyonu, NO üretimini arttırmakta, bu da süperoksit ile kombine olduğunda, güçlü bir oksidan olan peroksinitrit oluşumuna neden olmaktadır (104).

Apoptoz

Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü, histolojik olarak terminal deoksinükleotidil transferaz aracılı floresan-dUTP işaretleme (TUNEL) ile pozitif hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Diğer yandan, nekrotik hücrelerde, mitokondri ve çekirdekte şişme, organellerin dağılması, çekirdek kromatin yoğunlaşması görülür, bunu çekirdeğin ve sitoplazmik membranların rüptürü ve DNA'nın rastgele enzimatik kesimlerde yıkımı izler. Hücre tipi, hücrenin yaşı ve beyin lokasyonu, hücrelerin apoptoza veya nekroza olan direncinin derecesini belirler. Orta şiddette

iskemik bir hasar, hücre ölümünü, nekrozdan çok apoptoz-benzeri proseslerle gerçekleştirir, bununla birlikte aponekroz terimi patolojiyi tanımlamada daha doğrudur (97). Apoptoz, kaspaz bağımlı veya kaspaz bağımsız mekanizmalarla gerçekleşebilir. Kaspazlar, sistein aspartaz ailesine üye olan protein yıkım enzimleridir, hem erişkinde hem de özellikle yeni doğanlarda nöronlardan salınmaktadır. Akut iskemik olaylarda, merkezde iskemiden en çok zarar gören bir alan ile çevresinde enerji metabolizması bozulan ve bu nedenle elektriksel aktivitesini sürdüremeyen buna karşılık hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesini koruyabilen irreversibl hücre ölümünün başlamadığı bir bölge vardır. Elektriksel olarak sessiz, ancak yaşamını sürdürmekte olan bu beyin bölgesi iskemik penumbra olarak adlandırılır. Kaspaz bağımlı hücre ölümü, ATP'ye gereksinim duyduğundan, apoptoz, iskemik çekirdekte çok, özellikle iskemik penumbrada olmaktadır çünkü iskeminin merkezinde ATP düzeyleri çok düşüktür (105). Apoptojenik tetikleyiciler, oksijen serbest radikalleri, hücre ölüm reseptör ligandı Bcl2, DNA hasarı ve muhtemelen lizozomal proteaz aktivasyonudur (106, 107).

İnflamasyon

Arter duvarındaki inflamasyon, ateroskleroz oluşumunda merkezi bir öneme sahiptir (8). Arteriyal tromboz (genellikle ülsere plak ile ilişkilidir), bir çok proses tarafından tetiklenmektedir. Bunlar arasında, endotelial aktivasyon, arter duvarı ve dolaşımdaki kanın elementleri arasındaki proinflamatuvar ve protrombotik etkileşimler önem taşımaktadır (97). Artan strok riski, inflamasyonun serolojik belirteçleri olan CRP (108), eritrosit sedimentasyon hızı, interlökin-6, TNF-alfa, solubl interselüler adezyon molekülü (ICAM) ile ilişkilidir (109).

Aterosklerozda inflamasyonun rolü

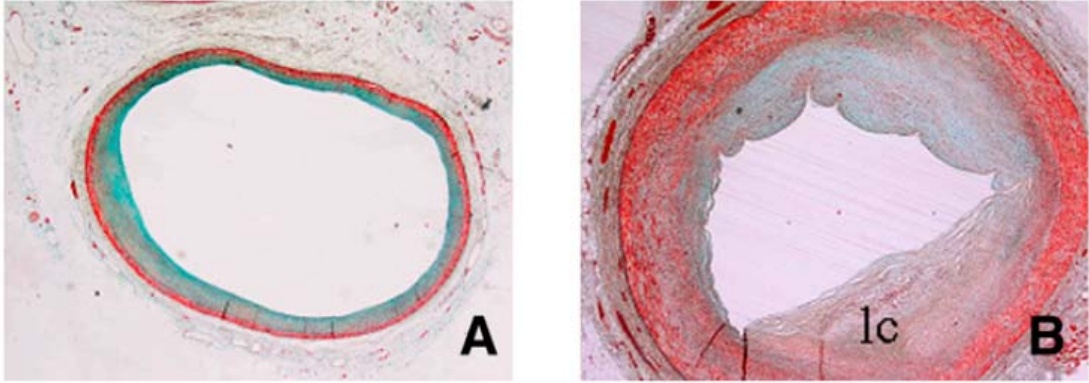
Ateroskleroz, klinik açıdan geniş bir spektruma sahiptir. Bazı hastalar, vasküler yatakta aterosklerotik plaklar bulunmasına rağmen hayatları boyunca asemptomatik kalırlar. Diğerleri ise, myokard infarktüsü ve strok gibi iskemik olaylarla karşılaşmaktadır. Söz edilmesi gereken ilk durum, stabil plak adı verilen, yavaş büyüyen, sessiz lezyonlardır. İkinci durumda ise, klinik olaylar bir veya daha fazla unstabil plaklarla ilişkilidir. Ateromun klinik semptomları genellikle

erişkinlerde oluşur ve trombozu içerir (110). Aterosklerozun trombotik ve tromboembolik komplikasyonları için major risk, plağın instabilitesi ile ilişkilidir (111). Stabil anjina, düz fibröz plaklarla ilişkiliyken, unstabil anjina, akut myokard infarktüsü, strok gibi durumlar, düzensiz veya rüptüre plaklarla ilişkilidir (112). Karotit arter anjiyografi ile belirlenen, düzensiz veya ülser plaklara sahip olan hastalar, damar duvarının darlık derecesine bakılmaksızın iskemik strok için yüksek riske sahiptir (113). İnflamasyon, plağın bütün formlarının bir komponentidir. Aktive makrofajların ve T lenfositlerin plak destabilizasyonundaki rolleri, salınan sitokinler ve litik enzimlerle ilişkilidir. Bu faktörler, plağın fibröz başının incelmeye ve dolayısıyla rüptüre olma eğilimi artırır (114,115). Aterosklerotik lezyonlar, Virmani ve arkadaşlarının modifiye ettiği Amerikan Kalp Derneği sınıflamasına göre iki gruba ayrılmaktadır: aterosklerotik olmayan intimal lezyonlar ve progresif aterosklerotik lezyonlar (112).

Aterosklerotik olmayan intimal lezyonlar: Erişkin insanların çoğunda bulunan lezyonlar, intimal kalınlık ve yağlı çizgilenmeleri içeren intimal lezyonlardan kaynaklanmaktadır. İntimal kalınlık, esas olarak proteoglikandan zengin matrikste bulunan düz kas hücrelerini içermektedir (şekil 2.2A). Yağlı çizgilenmeler, lipid yüklü makrofajların intimal birikimi ile karakterizedir. Bu tür lezyonlar, az miktarda düz kas hücresi ve T lenfosit de içerebilir (8).

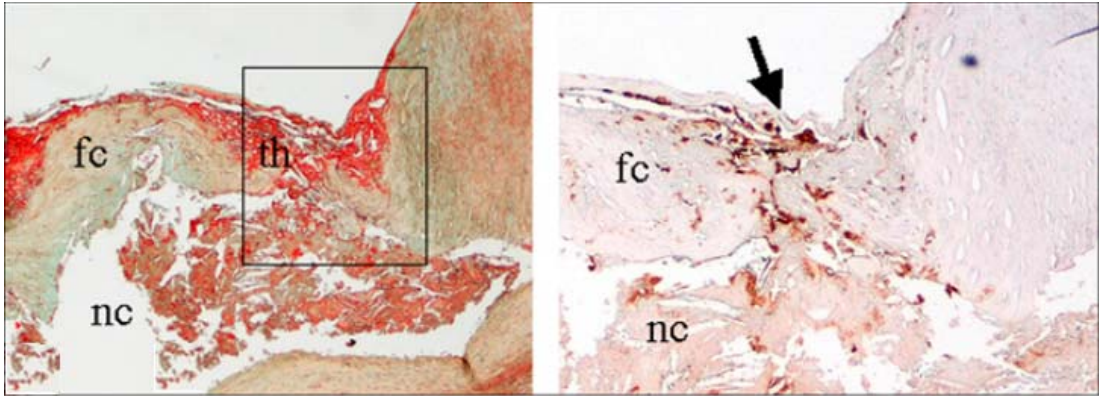
Progresif aterosklerotik lezyonlar:

Stabil plak: lipid birikimi ile karakterize, patolojik olarak intimal kalınlığa sahip olan fakat nekroz bulgusu olmayan plaklardır (112). Lipid birikiminin bulunduğu alan, düz kas hücrelerinden ve proteoglikanlardan zengindir ve çeşitli miktarlarda makrofaj ve T lenfositleri içerir (şekil 2.2B). Fibröz aterom, geniş lipid yüklü nekrotik çekirdeğe sahiptir, bu bölge, kalın fibröz başlık tarafından kaplanmıştır ve içinde lipid, kolesterol kristalleri ve nekrotik içeriği barındırır. İnce fibröz başlığa sahip aterom, hassas, yüksek riskli plak olarak tanımlanmaktadır, çünkü rüptüre eğilimi fazladır, bu sayede trombojenik içeriğin salınımı ve trombüs oluşumu söz konusudur (8).



Şekil 2.2. Aterosklerotik lezyonların çeşitli tipleri. A) Proteoglikandan zengin matriks içinde, esas olarak düz kas hücrelerinden oluşan diffüz intimal kalınlık. B) lipid çekirdek (lc) ilişkili patolojik intimal kalınlık (112).

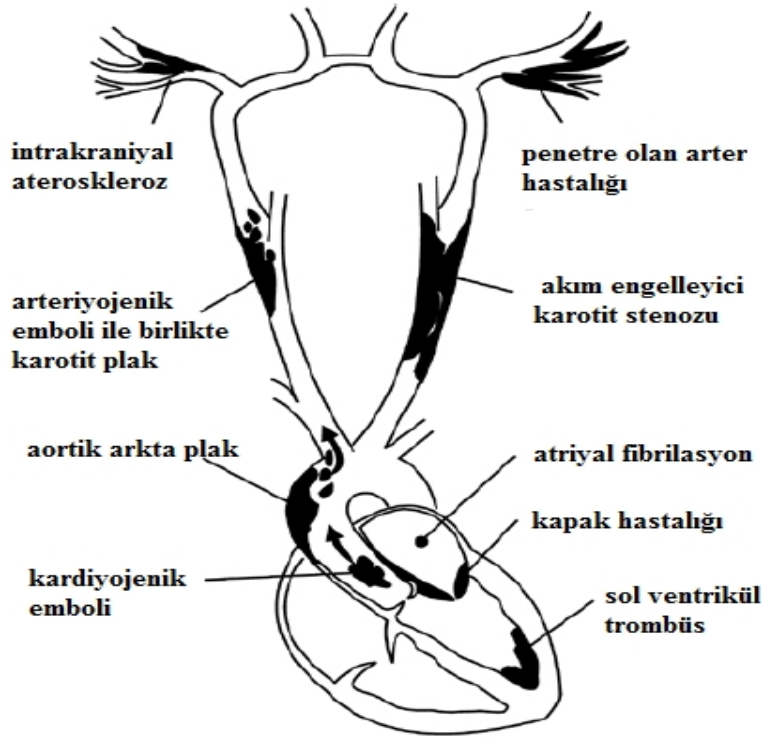
Stabil olmayan trombotik plaklar: Trombus şu üç olaydan biri ile gerçekleşir; plak rüptürü, plak erozyonu veya daha az sıklıkla kalsifiye nodül nedeniyle. Ülserasyon veya plak rüptürü, hassas plakların varlığı ile korelasyon göstermektedir. Rüptüre lezyonlar, tipik olarak geniş nekrotik çekirdeğe, makrofaj ve lenfositlerle infiltrate olan bozulmuş fibröz başlığa sahiptir (Şekil 2.3) (8).



Şekil 2.3. Stabil olmayan trombotik plak. Nc, nekrotik çekirdek. Th, akut trombus. Solda, rüptüre olmuş ince fibröz başlık (fc). Sağda, fibröz başlığın rüptüre olduğu bölgede işaretli makrofajlar (ok) (112).

Bazı karotit arter plaklarının, ilk klinik olaydan sonra uzun süre boyunca trombotik olarak aktif kaldığı ve hastalarda, intrakraniyal vasküler yatağa sürekli bir emboli

salınımına neden olduğu belirtilmiştir (113). İskemik stroka en sık neden olan arteriyel ve kardiyak anormalliklerin bölgeleri şekil 2.4'te gösterilmiştir (97).



Şekil 2.4. İskemik stroka en sık neden olan arteriyel ve kardiyak bölgeler (97).

Aterosklerozda rol oynayan moleküler faktörler

Plak Başlangıcı

Endotel hasarı, aterosklerotik prosesin en erken ve klinik olarak fizyopatoloji ile ilişkili durum olarak belirtilmiştir (116). Endotelial disfonksiyonu olan hastalar, strok gibi gelecekteki kardiyovasküler olaylar için artmış riske sahiptir (117).

Endoteliumun biyolojik olarak aktivitesini yitirmesi NO'ü azaltır ve protrombotik faktörlerin, proinflatuar adezyon moleküllerinin, sitokinlerin ve kemotaktik faktörlerin artışı ile ilişkilidir. Sitokinler, NO'ün biyoyararlanımını azaltıyor ve reaktif oksijen türlerinin artışını sağlıyor olabilir. ROS, NO aktivitesini, hem endotelial hücrelerle etkileşerek direkt olarak hem de iNOS'un veya guanilil siklazın oksidatif modifikasyonu aracılığıyla indirekt olarak indirgerler (118). Düşük NO biyoyararlanımı, vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ekspresyonunu upregüle eder. VCAM-1, monositleri ve lenfositleri endotele bağlar, bu vasküler duvara invazyonun ilk basamağıdır, nükleer faktör kappa B (NF-κB) ekspresyonunun

indüklenmesiyle bu gerçekleşir (119). NO'in bir diğer etkisi de lökosit adezyonunu inhibe etmektir (120). NO'in inhibisyonu, monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1)'in ekspresyonunu indükler, bu protein de monosit kümelenmesini sağlar (121). NO, endotelin 1 (ET-1) ile birlikte vasküler tonusun sensitif bir dengeleyicidir (122). Plazma ET-1 konsantrasyonu, ilerlemiş aterosklerozlu hastalarda artar ve hastalık şiddetiyle koreledir (123). ET-1, vasokonstriktör etkisine ek olarak, ayrıca lökosit adezyonunu (124) ve trombus oluşumunu ilerletir (125). Disfonksiyonel endotelyum P-selektin ve E-selektin (IL-1 veya TNF-alfa tarafından indüklenir) eksprese eder (126). İnterselüler adezyon molekülü 1'in (ICAM-1) makrofajlar ve endotel tarafından, VCAM-1'in ise endotel hücreleri tarafından ekspresyonları, IL-1, TNF-alfa ve IF-gama gibi inflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir. Endotelyal hücreler ayrıca, MCP-1, monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve IL-6 üretir, ki bunlar inflamatuvar kaskadı ileriye taşır (127). Düz kas hücreleri tarafından IL-6 üretimi, CRP üretimi için ana stimulustur (128). Son yıllardaki kanıtlar, CRP'nin plağın proinflamatuvar durumuna hem monosit toplanmasına aracılık ederek hem de monositleri IL-1, IL-6 ve TNF-alfa salgılamalarını stimüle ederek katkıda bulunduğunu göstermektedir (129). Hasarlı endotelyum, lipidlerin subendotelyal alana geçişine izin verir. Yağlı çizgilenmeler, aterosklerotik prosesin ilk basamağı olarak sunulur.

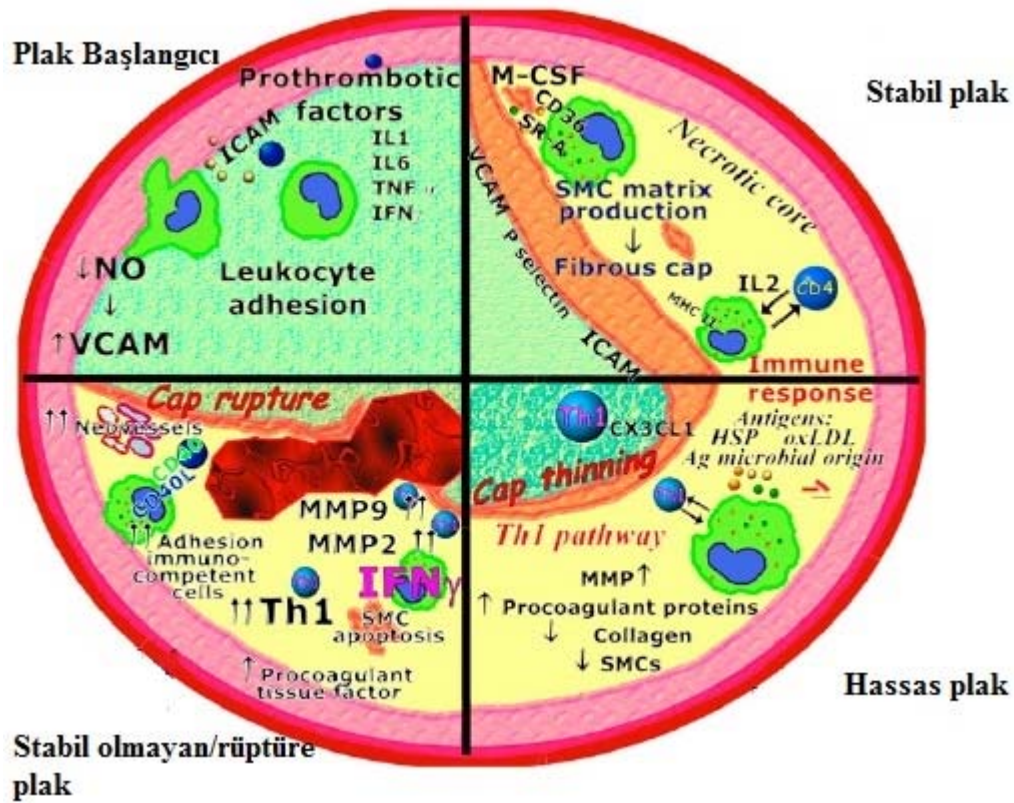
Fibroateromatöz Plak Gelişimi

Ateromların gelişimi, doğal ve adaptif immun cevaplar tarafından düzenlenir (128). Aterotrombosis için en önemli doğal immunité reseptörü scavenger (çöpçü) reseptörler ve çan benzeri reseptörlerdir (130). Adaptif immunité, doğal immüniteden daha spesifiktir fakat tam olarak olaya katılması birkaç gün veya hafta alabilir. Organize immun cevapları içerir, T ve B hücre reseptörlerinin ve immunglobulinlerin üretimine neden olur ki bunlar, yabancı antijenleri tanımaktadır (131).

Stabil plak: Makrofajlar, scavenger reseptör A ve CD36 gibi bir çok reseptör aracılığıyla intimada lipid depositlerini fagosite ederler. Scavenger reseptörler tarafından modifiye LDL alımının önündeki engellerin kalkması sonucu kolesterol birikimi ve köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Lipid yüklü makrofajlar (köpük hücreler), yağlı çizgilenmeleri oluşturur, proinflamatuvar sitokinleri sekrete eder

bunlar da lezyonda lokal inflamatuvar cevabı arttırır, MMP'ler, doku faktörü ve büyüme faktörleri lokal matriks içinde arttırılır, bunlar lezyonun büyümesinden sorumlu olan düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü uyarır (8). M-CSF, granülosit makrofaj stimüle edici faktör ve IL-2 ile birlikte lenfositler için bu proste ana stimülator olarak rol oynar (132). Lenfositler, adezyon moleküllerine bağlanarak intimaya girer. Göç eden bu lenfositler, esas olarak CD41 T lenfositlerinden meydana gelmektedir. Bunlar antijenleri tanır, MHC sınıf 2 moleküllere bağlanırlar. T lenfositlere antijen sunumu sırasında, bu nedenle immun cevap provake edilir (115). MHC sınıf 2 molekülleri, aterosklerotik plakta, endotel hücreleri, makrofajlar ve aktive T lenfositlerin yakınında bulunan düz kas hücreleri tarafından eksprese edilir. Proinflamatuvar sitokinler, esas olarak NF- κ B tarafında aracılık edilen şekilde, merkezi transkripsiyonel kontrol noktasını yönetir. Makrofaj köpük hücreleri, sitokinleri üretir, bunlar komşu düz kas hücrelerini aktive eder ve sonucunda extraselüler matrix üretimi gerçekleşir (115). İnflamasyonun tekrarlayan siklusları, makrofaj birikimine neden olur, bazıları bu lokasyonda ölür, nekrotik çekirdek oluşumu gerçekleşir, ve lezyonda ilerlemiş, komplike ve stabil aterosklerotik lezyonların kalın fibröz başlığını oluşturmak üzere düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu indüklenir (şekil 2.5). Bu lezyonlar asemptomatiktir ve genellikle farkına varılmaz (8).

Hassas Plak (Th1 paternine doğru gidiş): Plaktaki T hücreleri, okside LDL (OxLDL) gibi antijenleri karşılayabilir. Aktive olan T hücrelerinden eksprese edilen IL-2 reseptörü (CD25), statinleri de içeren lipid düşürücü tedaviden etkilenmektedir ve hassas karotid arter plağındaki ^{99m}Tc-işaretili IL-2 birikimi ile koreledir (133). Bundan başka, T hücre cevabı, endojen veya mikrobiyal orjinli ısı şok proteinleri tarafından tetiklenebilir (134).



Şekil 2.5. Plak gelişimine katılan moleküler faktörler. Plak başlangıcında, aktive endotel hücreleri, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Dolaşımdaki monositler, subendotelyal alana göç eder ve makrofajlara farklılaşır. Makrofajlar, lipidleri, çöpçü reseptör A (SR-A) ve CD36 gibi çeşitli reseptörler aracılığıyla fagosite eder. Lipid yüklü makrofajlar, yağlı çizgileri oluşturur ve matriks metalloproteinazları (MMP), doku faktörünü ve proinflamatuvar sitokinleri sekrete ederler. Bu durum da, lezyondaki inflamatuvar cevabı artırır. İnflamasyonun, tekrarlayan siklusları, makrofajların birikimine neden olur ve bazılarının bu bölgede ölür ve nekrotik çekirdek denilen yapı oluşur. Düz kas hücrelerinin (SMC) proliferasyonunun ve migrasyonunun indüklenmesiyle, aterosklerotik lezyonda fibröz başlık oluşur. T hücrelerinin oxLDL gibi antijenlerle karşılaşması sonucu aktive olan çeşitli inflamatuvar yollar, makrofaj aktivasyonunu, süperoksit oluşumunu ve proteaz aktivitesini artırır. Bu geçiş noktası, lezyonun artık hassas plak olarak adlandırıldığı bir noktadır. Bu ifade, plağın erozyona ve rüptüre olan yüksek eğilimini ifade eder (8).

Başlangıç inflamatuvar cevabın neden kronik inflamatuvar durum haline geldiği hala bilinmemektedir. Bununla birlikte, ne zaman ki plağın mikroçevresi, Th1 T hücrelerinin selektif birikimi ve aktivasyonunu tetiklerse, bunlar güçlü bir inflamatuvar kaskadı başlatmaktadır. IFN-gama ve TNF-alfanın kombinasyonu fraktalkin (CX3CL1) ekspresyonunu upregüle etmektedir (135). IL-1 ve TNF-alfa ile aktive olan endotel hücreleri de ayrıca fraktalkin üretmektedir (membran bağlı form) ve direkt olarak CXCR1 ekprese eden lökositleri yakalamada ve bunların adezyonunda, sonuç olarak da ilave lökosit aktivasyonuna aracılık etmektedir (136). Bu sitokin ağı, Th1 yolunun gelişimini ilerletir, ki bu güçlü proinflamatuvar ve makrofaj aktivasyonunu, süperoksit üretimini ve proteaz aktivitesini indükler. Özellikle Th1 T hücreleri, IFN-gama salgırlar, ki bu interferon aterosklerozda kritik rol oynar çünkü makrofajları aktive eder, prokoagülan proteinlerin ve metalloproteinlerin sekresyonunu ilerletir, düz kas hücre proliferasyonunu ve alfa-aktin ve kollajen ekspresyonunu inhibe eder (şekil 5) (127).

Plak İnflamasyonu ile Korele Olan Serum Markırları

Son yıllarda, bir çok çalışma, kardiyovasküler hastalıkla ilişkili biyomarkırlar üzerine yapılmıştır ve sonucunda uygulanabilir bir çok biyomarkır kullanıma girmiştir. Bu biyomarkırlar, akut iskemik olay riskinin o popülasyonda belirlenmesinde ve hassas plak veya bu anlamda hassas insanların belirlenmesinde kullanışlıdır. İdeal olarak, bir biyomarkır, vasküler hastalığın insidansını önceden belirleyecek özelliklere sahip olmalıdır. Ölçümler, multipl bağımsız örneklerde tekrar edilebilmeli, yöntem standardize edilebilmeli, değişkenlik kontrol edilebilmeli, ve sensitivite ve spesifite yüksek olmalıdır. Ayrıca, diğer markırlar tarafından sağlanan bilgilere ek bilgi katmalıdır, plak progresyonu ile ilişkili altta yatan biyolojik prosese dair bilgiler sağlamalıdır (8).

Kardiyovasküler risk için geleneksel markırlar; LDL kolesterol ve glukozdur. Bununla birlikte, kalp krizi ve stroklar geçiren hastaların %50'sinde normal LDL düzeyleri bulunmakta ve major ağır klinik tabloların olduğu hastaların %20'sinde ise kabul edilebilir bir risk faktörü bulunmamaktadır (137). Bu yüzden, aterosklerozun fizyopatolojisinin aydınlatılması ile, kardiyovasküler hastalıklara

yatkınlığı olan kişiler, belki de plak progresyonu ve rüptürünün plazma belirleyicileri ile daha doğru tanımlanabilecektir. Bu bağlamda, önerilen biyomarkırlar dokuz genel kategoride toplanabilir: inflamatuvar markırlar, plak erozyon markırları, trombozis markırları, lipid-ilişkili markırlar, endotelial disfonksiyon markırları, oksidatif stres, metabolik markırlar, neovaskülarizasyon markırları, ve genetik markırlar. Daha önce belirtildiği gibi, bu markırların bazıları gerçekten aterosklerotik plağın gelişiminin doğal sürecini yansıtabilir ve kardiyovasküler olayda artan riskle direkt olarak bağlantılı olmayabilir. Diğer yandan, kompleks plağın morfolojik özellikleri ile ilişkili markırlar, plak içindeki lokal komplikasyonların başlangıcı ve akut klinik olaylarla ilişkili olup aktif prosesi yansıtabilir (8). En iyi sonuçlar, plak progresyonu ve plak rüptürünü içeren farklı prosesleri yakalayabilen markırlardan oluşan panel kullanımı ile elde edilebilir. Bu panel de, kardiyovasküler olay için hastaların gerçek riskini belirlemede klinisyene faydalı bilgiler sağlayabilir. Son olarak, farklı non invaziv ve invaziv görüntüleme teknikleri biyomarkırlar ile birlikte değerlendirilerek, spesifite, sensitivite ve tüm öngörücü parametrelerin diagnostik gücünü arttırabilir.

İnflamasyon Markırları

İnflamasyon markırları: CRP, pentraxin 3 (PTX-3), inflamatuvar sitokin solubl CD40L (sCD40L), solubl vasküler adezyon molekülü ve TNF'dir. Bütün bu markırlar, hassas ve anstabil plaklarda in situ olarak değişik derecelerde eksprese edilmektedir.

CRP, dolaşımdaki pentraxindir ve insan doğal immun sisteminde major rollere sahiptir (138) ve düşük dereceli sistemik inflamasyon için stabil plazma biyomarkırıdır. CRP, akut faz cevabın bir parçası olarak karaciğerde üretilir. Bununla birlikte, CRP ayrıca aterosklerotik arterlerdeki düz kas hücreleri tarafından da eksprese edildiği için aterogenez ve plak hassaslaşmasına bir çok açıdan katkı yapmaktadır. Bunlar arasında, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, NO indüksiyonu, kompleman fonksiyonunun değişimi ve intrinsik fibrinolizisin inhibisyonu bulunmaktadır (139). CRP, ateroskleroz hastalarında, olumsuz kardiyovasküler olayların bağımsız ön görücüsü olarak belirtilmektedir. CRP'nin hem primer hem de sekonder koruma sağlanması amacıyla, hastalık riskini belirleme

yeteneği bulunmaktadır. Bundan başka, statinin indüklediği CRP azalışı, bağımsız olarak kötü kardiyovasküler olayların düşük insidansı ile ilişkilidir (84). Statin terapisinin etkisi, belki de, high sensitif CRP (hsCRP) ile belirlenen vasküler inflamasyon düzeyi ile ilişkilidir. Stabil anginalı ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, hsCRP'nin plazma düzeyleri, rekürren kardiyovasküler olayların gelişimi için bir risk göstergesidir (140). Mevcut bilgilere rağmen, hsCRP, halen primer koruma için kullanılmaktadır. İki düzinenin üzerindeki geniş kapsamlı prospektif çalışmalar, hsCRP'nin gelecekteki myokard infarktüsünün, strokun, kardiyovasküler hastalık nedeniyle oluşacak mortalitenin ve periferik arter hastalığının bağımsız öngörücüsü olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır (141). Bundan başka, 8 major prospektif çalışma, bütün Framingham Kalp Çalışmaları için düzeltmelerden sonra hsCRP'yi değerlendirmek için yeterli güce sahiptir ve hepsi hsCRP'nin bağımsızlığını doğrulamıştır (142). İnflamasyonun diğer markırları gibi, CRP'nin aterogenezişte direkt olarak nedensel bir rol oynayıp oynamadığı tartışmalıdır (143) ve bu hipotezi tam olarak test edebilmek için CRP düşürücü ajanlarla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, hsCRP'nin klinik yararı iyi tanımlanmıştır ve 2002 yılından itibaren var olan bilgiler baz alınarak, Hastalık Kontrolü ve Koruma Merkezi ve Amerikan Kalp Derneği; hsCRP'nin özellikle orta riski olan kişilerde global risk öngörücüsü olarak kullanımını uygun bulmuştur (83). 2002 yılından beri var olan bilgi, bu önerileri pekiştirmektedir ve statin tedavisi alan kişilerde olduğu gibi düşük risk grubuna da genişletilmesi önerilmektedir. Belki de daha önemlisi, hsCRP için elde edilen bilgiler, bu markırların vasküler olay riskini belirlemede ve izlemede kullanılmasının koruma ve tedavi stratejileri açısından önemli klinik rolleri olabileceğini göstermektedir.

Lipid İlişkili Markırlar

LDL ve oksidatif modifikasyonu

LDL, plazmadaki major lipid taşıyıcısı olup, kolesteril esteri, fosfolipidler, serbest kolesterol ve Apolipoprotein B100 (ApoB100) içerir. ApoB100, karaciğerde üretilen, 500kDa molekül ağırlığında, tek bir peptit zinciridir. Sulu ortamda yüksek derecede çözünmez büyük bir monomerik proteindir ve diğer lipoprotein molekülleriyle yer

değiştiremez. Dolaşımdaki LDL'nin bir kısmı subendotelyal alana geçer ve genel dolaşımdan bu şekilde uzaklaşabilir. Plazmanın antioksidan özelliklerinden dolayı, LDL oksidasyonunun plazmada fazla gerçekleşmediğine inanılmaktadır. LDL, subendotelyal alanda oksidan ajanlara daha sık maruz kalmaktadır. LDL oksidasyonu sırasında, yapısında bulunan lipidler ve ApoB100 değişikliğe uğramaktadır. Reaktif oksijen türleri, ApoB'nin parçalanmasını indüklemekte ve molekül ağırlıkları 14 ile 500kDa arasında değişen peptitler ortaya çıkmaktadır. Kolesteril esterlerindeki çoklu doymamış yağ asitleri, fosfolipidler ve trigliseritler de serbest radikallerin başlattığı oksidasyona maruz kalmakta ve aldehitler ve ketonlar gibi küçük yapıların oluşumuna neden olmaktadır. Bu yapılar, aminolipidlerle veya apoB ile konjuge olmaktadır. Bu fragmanlar daha sonra zincir reaksiyonlarına katılmakta ve hasarı iletirmektedir (144). Okside LDL (oxLDL), insanlarda ve hayvanlarda aterosklerotik lezyonların içinde gösterilmiştir (145). OxLDL'nin makrofaj çöpçü reseptörleri tarafından alınmasıyla lipid yüklü köpük hücreleri oluşmakta ve arter duvarında yağlı çizgilenmeler şeklinde kendini göstermektedir. Bu çizgilenmeler, aterosklerotik plağın progresyonunda en erken basamak olarak nitelendirilir. Plazmada artan LDL konsantrasyonlarıyla, oxLDL oluşumunun hızlandığı ve oxLDL'nin köpük hücre oluşumuna eğiliminin değişikliğe uğramamış LDL'den daha fazla olduğu bulunmuştur (144). Bu bilgilere ek olarak, endotelyal adhezyon moleküllerinin salınımında artışa neden olan CRP'nin, oxLDL'ye, okside olmuş fosfatidilkolinler aracılığıyla bağlandığı belirtilmiştir. CRP, oxLDL'nin makrofajlarca alınmasını arttırmaktadır. CRP'nin inflamasyon sırasındaki görevlerinden biri olan opsonizasyon sayesinde, oxLDL moleküllerinin makrofajlarca fagositozu arttırılmakta ve ateroskleroz patogenezinde oynadıkları önemli rol ortaya konmaktadır.

HDL kolesterol ve aterosklerozdaki koruyucu rolü

HDL, ters kolesterol taşınmasında görevli olan plazma lipoproteinidir. Bu yolun önemi, birçok hücrede katabolize edilemeyen aşırı kolesterolün karaciğere atılmak üzere taşınmasıdır. Daha sonra bu kolesterol safraya sekrete edilir (146). Bu proses sırasında, kolesterol ve fosfolipidlerin makrofaj gibi periferik hücrelerden Apolipoprotein A-1'e (ApoA-1) alınmasını ATP bağımlı membran kaskat taşıyıcı A1

(ABCA1) düzenlemektedir. Esterifiye olmamış kolesterol bu şekilde HDL'ye transfer olmakta ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi ile esterifiye olmaktadır. ApoA-1, HDL yapısındaki major protein komponentidir. ApoA-1 tarafından aktive olan LCAT enzimi sayesinde yeni oluşan HDL, kolesterol esterlerinden zengin olan olgun HDL'ye dönüşmektedir. HDL yapısındaki kolesterol esterleri birkaç farklı yolla uzaklaştırılır. Bunlardan biri, karaciğer tarafından selektif alımdır (147). Burada HDL yapısındaki proteinler alınmadan sadece yapıdaki lipid molekülleri karaciğer tarafından çöpçü reseptörler tarafından alınmaktadır. HDL yapısından karaciğere alınan bu kolesterol esterleri, hepatik kolesterol havuzuna katılmakta ve safra asidi sentezi için kullanılmaktadır. Kolesterol vücuttan ya safra asitleri şeklinde ya da kolesterol şeklinde safra yoluyla atılmaktadır. HDL yapısında bulunan kolesterol esterlerinin uzaklaştırılmasında bir diğer yol, bu esterlerin Apolipoprotein B (ApoB) içeren lipoproteinlere (çok düşük dansiteli lipoprotein, VLDL ve LDL) transferidir. Bu transferde rolü olan protein kolesterol ester transfer proteinidir (CETP). Kolesterol esteri transfer edilmiş LDL, karaciğere taşınabilir veya periferik dokularda okside olarak makrofajlarca alınabilir.

HDL kolesterolün, kardiyovasküler yararı, esas olarak onun ters kolesterol taşınmasına bağlanmaktadır. Aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda bulunan lipidlerin karaciğere taşınmasıyla aterosklerozun inhibe edilebildiği bildirilmiştir (148). Bu sayede, aterosklerotik lezyonun ilerlemesinde büyük rol oynayan oxLDL oluşumu azaltılmaktadır. HDL, ayrıca inflamasyon kaskadındaki birçok basamağı inhibe etmektedir. Lökositlerin endotelle olan ilişkisinde önemli rol oynayan selektinlerin ve adezyon moleküllerinin endotelyal ekspresyonunu azaltmaktadır (149). HDL'nin yapısında bulunan apoA-1, köpük hücre oluşumunda önemli rol oynayan makrofaj farklılaşmasını da inhibe etmektedir (150). Anjiyografik ve ultrasonografik bilgilerin işaret ettiğine göre, düşük HDL düzeyleri, koroner arter hastalığı, karotit arter hastalığı ve anjioplasti sonrası restenozun şiddeti ve riski ile ilişkilidir (151, 152).

ApoA-1 ve ApoB

ApoA-1, HDL'nin en büyük komponentidir ve molekül ağırlığının yaklaşık %45'ini oluşturur. Ayrıca, LCAT enziminin kofaktörü olarak görev yaparak, ters kolesterol

taşınımında hücrelerden HDL'ye kolesterol transferine aracılık eder (153). ApoA-1, lipidden fakir olarak karaciğer ve bağırsaklardan sekrete edilmektedir. Lipidden fakir olan bu ApoA-1, ABCA1 tarafından lipitle yüklenmek için major hedef durumundadır. ApoB, şilomikronlarda Apo B-48 olarak, VLDL ve LDL'de ise ApoB-100 şeklinde bulunmaktadır. Bu apolipoprotein, lipoproteinlerin spesifik doku reseptörüne bağlanmasından sorumludur (153). ApoB, kolesterolün periferik hücrelere taşınmasında esas fonksiyonel proteindir. LDL'de bulunan protein miktarının %90'ını ApoB oluşturmaktadır. LDL, IDL ve VLDL partiküllerinin yapısında bulunan ApoB'nin plazma konsantrasyonu potansiyel aterosjenik partiküllerin total miktarını belirlemektedir (154). Bugün için, ApoA-1 ve ApoB'nin plazma konsantrasyonları, aterosklerotik hastalıkları öngörmeye lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarından daha değerli hale gelmiştir ve ayrıca ApoB/ApoA-1 oranı, kardiyovasküler riski öngörmeye diğer lipid oranlarından daha fazla kullanılmaktadır (155, 156).

Lp(a)

Lp(a), karaciğerde sentezlenen ve yapı olarak LDL'ye benzeyen bir lipoproteindir. Yapısında bulunan ApoB100 molekülü kovalent olarak disülfid bağıyla büyük bir glikoprotein olan Apolipoprotein (a)'ya (Apo[a]) bağlanmaktadır (157). Apo(a), genetik olarak plazminojene yüksek derecede homoloji göstermektedir (158). Apo(a)'nın proteoglikanlar, glukozaminoglikanlar ve özellikle fibronektin gibi konnektif doku elementlerine bağlanma eğilimi sebebiyle, Lp(a) partikülleri, arterlerin duvarlarında birikmektedir. Lp(a) partikülleri, oksidatif değişikliğe ve çöpçü reseptörler tarafından alınmaya yatkındır, bu durum da, hücre içi kolesterol birikimine ve köpük hücre oluşumuna neden olur (159). Bu etkilere ilave olarak, Lp(a), endotel hücrelerdeki ve fibrinojendeki plazminojen bağlanma bölgesine bağlanmak için plazminojenle yarışır (160). Sonuç olarak, endotel hücre fibrinolizini baskılar ve prokoagülan bir durum yaratır. Bütün bu kanıtların ışığında, Lp(a), hem aterogenez için hem de trombogenez için potansiyel bir risk faktörüdür. Amerikan Kalp Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı kılavuzda, artmış Lp(a) düzeyleri, iskemik stroke için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak açıklanmıştır (16).

Metabolik Belirteçler

İnsülin direnci ve endotelyum

İnsülin, anabolik bir hormondur ve etkilerini esas olarak karaciğer, adipoz doku ve iskelet kasında gösterir. İnsülin, karaciğer ve kasta glikojen sentezini sağlayarak, adipoz dokuda trigliserit sentezini ve depolanmasını arttırarak ve protein sentezini arttırıp proteolizi inhibe ederek yakıt depolarını arttırmaktadır. İnsülin ayrıca, glukozun oksidasyonunu ilerleterek enerji oluşumu sağlar.

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın β -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir aksama olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci plazma glukoz düzeyleri normal iken de bulunabilir. İnsülin direnci olan kişilerde belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. İnsülin direnci; pre-reseptör, reseptör ve post reseptör olarak üç şekilde sınıflandırılabilir. İnsülin direncinden sorumlu mekanizmalardan birisi insülin genindeki yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin moleküllerinin oluşumudur. Bunun sonucunda proinsülin molekülündeki proteolitik parçalanma bölgesinin yapısal bozukluğuna bağlı olarak proinsülinin insüline dönüşümü tam olamaz. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Reseptör düzeyindeki insülin direncinden, reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. Son yıllarda insülin direnci oluşmasında en büyük katkıyı postreseptör düzeyindeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bu defektlerden bazıları; insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sisteminde anormallikler, glukoz transportunda azalma ve glukoz fosforilasyonunda azalma olarak sayılabilir. Fizyolojik (büyüme, gebelik gibi) ve patolojik (obezite, tip 2 diabetes, stres gibi) durumlarda, insülinin hücresel fonksiyonu bozulmakta ve insülin direnci gelişmektedir. Dokularda artan insülin direncini kompanse etmek amacıyla pankreas insülin sekresyonunu arttırır ve sistemik hiperinsülinemi gelişir (161).

Son yıllarda insülin ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki bir çok araştırmaya konu olmuştur (162,163). İnsülin bir vasodilatördür ve endotelial nitrik oksit (NO) üretimini stimüle etmektedir (164). Hedef dokularda insülin 2 major yolu

stimüle eder: fosfoinozitol 3-kinaz yolu ve mitojenle aktive olmuş protein kinaz (MAPK) yolu. Reseptör bağlandıktan sonra, fosfoinozitol 3-kinaz aktivasyonu, insülin aracılı glukoz alımı için kritiktir. Bu yolun ayrıca insülin bağımlı endotelial NO üretimini de düzenlediği gösterilmiştir (165). Bu nedenle, insülin aracılı glukoz alımında bir defekt söz konusu olduğunda, insülinin stimüle ettiği endotelial vasodilatasyonda da defekt oluşmaktadır (166). İnsülin ayrıca bir büyüme faktörüdür, MAPK yolu bu rolünü düzenlemektedir. Bu olay, sadece hücrel büyüme yönetmez, ayrıca vasküler düz kas hücrelerinin ve monositlerin göçünü de düzenler. Ek olarak, protrombotik, profibrotik faktör, plazminojen aktivatör inhibitör 1 ekspresyonunu çeşitli stimuluslarla düzenler (167). Dolayısıyla MAPK yolunun aktivasyonu protrombotik bir sürece neden olabilir. Burada kritik olan soru, insülin direnci durumunda bu yolun durumunun ne olduğudur. Obez, insülin dirençli ratlarda yapılan çalışmada, vasküler fosfoinozitol 3-kinaz yolunun insülin tarafından aktivasyonunun bozulduğu fakat MAPK yolunun normal olarak çalışmaya devam ettiği gösterilmiştir (168). Bir diğer ilginç nokta, Renin anjiotensin aldosteron sisteminin önemli bileşeni olan anjiotensin 2'nin de insülin gibi MAPK yolunu kullanıyor olmasıdır. Anjiotensin 2, insülinin hücre büyümesi, göçü ve vasküler plazminojen aktivatör inhibitör 1 ekspresyonu artırıcı etkilerini iletmektedir. Anjiotensin 2 ve insülin aynı sinyal yolunu kullandıklarından, insülin direnç durumlarında anjiotensin 2'ye artan bir duyarlılık oluşuyor olabilir (169). Diabeti olmayan 110 akut strok geçiren hastada insülin direnci araştırılan bir çalışmada, insülin direnciyle intrakraniyal damarlardaki ateroskleroz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ve insülin direncinin göstergesi olan, insülin direnci değerlendirme modeli (HOMA-IR) değerinin strok patogenezinde aterosklerozun önemli ve anlamlı bir öngörücüsü olduğu belirtilmiştir (163).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışma Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 30.06.2009 gün ve 2009/318 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Çalışmaya Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran; öykü, klinik muayene bulguları ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile akut iskemik strok tanısı alan 70 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastalar grubu oluşturulurken aşağıdaki kriterler dışlama kriterleri olarak belirlendi:

Son üç ay içerisinde,

- 1.) Ağır enfeksiyon
- 2.) Sepsis
- 3.) Major kardiyak olay
- 4.) Renal hastalık
- 5.) Hepatik yetmezlik
- 6.) Otoimmün ve malign hastalık
- 7.) Hemorajik strok
- 8.) Gebelik tespit edilen kişiler çalışmaya alınmadı.

Bu kriterlerin yanısıra, son altı ay içinde kafa travması veya cerrahi girişim geçiren hastalarla trombositoz ya da trombositopenisi bulunanlar çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya alınan hastaların anamnezlerinde; yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden bulgular, öz ve soy geçmişlerinde iskemik serebrovasküler hastalık risk faktörleri sorgulandı. Hastaların klinik durumlarını belirlemek için strokun 1. gününde NIH Strok Skalası (The National Institute of Health Stroke Scale)'nda; bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıt, emirlere yanıtılık, ekstraoküler hareketler, görme alanı, fasiyal paralizi, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremitate ataksisi, duyu, afazi, dizartri ve ihmalin derecesi puanlandırıldı (170) (Tablo 3.1). Prognoz, 3 ay sonunda modifiye Rankin skalası (mRS) ile incelenerek mRS (0-2) iyi, mRS (3-6) kötü prognoz olarak değerlendirildi (tablo 3.2). Hastalar, iskemik stroku takip eden 10 gün içerisinde karotis arter ultrasonu ile B-modda incelendi. Arterlerin lümen yapısı, intimada kalınlaşma, plağın boyutları, lümende yaptığı daralma, plak alanları kaydedildi.

Tablo 3.1. Hastaların bilinç düzeylerinin değerlendirilmesinde kullanılan NIHSS
(National Institute Of Health Stroke) Skalası (170)

	Uyanık	0
	Uykulu	1
	Stupor	2
	Koma	3
Sorular	Her ikisini de doğru yanıtlar.	0
	Birini doğru yanıtlar.	1
	Her ikisini de yanlış yanıtlar.	2
Komutlar	Her ikisine uyar.	0
	Birine uyar.	1
	Uymaz.	2
Pupillerin yanıtı (Işık refleksi)	Normal	0
	Kısmi bakış paralizisi	1
	Zorlu deviasyon	2
Görme	Hiç görme kaybı yok	0
	Kısmi hemianopi	1
	Tam hemianopi	2
Göz hareketleri	Normal	0
	Kısmi bakış paralizisi	1
	Zorlu deviasyon	2
Fasiyal güçsüzlük	Normal	0
	Minor	1
	Kısmi	2
	Tam	3
En güçlü kol	Normal (10 saniye içinde düşmez)	0
	Hafif pronosyona gelir.	1
	Yer çekimine karşı koyamaz.	2
	Hiç hareket yok	3
En güçlü bacak	Normal	0
	Hafifçe düşer (5 saniye içinde)	1
	Yer çekimine karşı koyamaz.	2
	Hiç hareket yok	3
Plantar Yanıt	Normal	0
	Abolik	1
	Bir ayak ekstansör	2
	İki ayak ekstansör	3
Ekstremitte ataksisi	Yok	0
	Alt ya da üst ekstremitede mevcut	1
	Her ikisinde mevcut	2
Duyular	Normal	0
	Kısmi kayıp	1
	İleri kayıp	2
İnkar	Yok	0
	Kısmi	1
	Tam	2
Dizartri	Normal artikülasyon	0
	Hafif – Orta dizartri	1
	Anlaşılmaz derecede kötü	2
Lisan	Afazi yok	0
	Hafif – orta afazi	1
	İleri afazi	2
	Mutizm	3

Tablo 3.2. Modifiye Rankin skalası

0. Hiçbir sakatlık yok
1. Belirgin disabilite yok: Günlük yaşamla ilgili tüm aktiviteleri yerine getirebiliyor.
2. Hafif disabilite : Yardıma ihtiyaç duymadan kendi ihtiyaçlarını karşılayabiliyor. Eski aktivitelerinden bazılarını yerine getiremiyor.
3. Orta disabilite: Yardıma ihtiyaç duyuyor ancak yarımsız yürüyebiliyor.
4. Orta derecede ağır disabilite: Yardımsız yürüyemiyor ve kendi ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
5. Ağır disabilite: Yatağa bağımlı, inkontinans mevcut. Sürekli hemşire bakımı gerekiyor.
6. Ölüm

Hastalardan inmeyi takip eden 5-7. günlerde, bir gecelik açlığı takiben sabah periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra pıhtılaşması için 30 dk bekleme süresi sonunda 4000×g'de oda sıcaklığında 4 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serumda biyokimyasal parametreler aynı gün çalışıldı. Hastaların, total kolesterol, LDL-C, HDL-C, trigliserit, glukoz, düzeyleri, Roche/Hitachi Modular otoanalizörde enzimatik kolorimetrik yöntemler ile, ApoA1, ApoB, Lp(a) ve hsCRP düzeyleri ise immünotürbidimetrik yöntemlerle ölçüldü. İnsülin düzeyleri, Immulite 2000 otoanalizöründe, solid faz, enzim işaretli kemilüminesans immünometrik ölçümle değerlendirildi.

3.2. Metodlar

hsCRP ölçümü

Anti-CRP antikorları, lateks mikropartiküller ile birleşip, serumda bulunan antijenleri (CRP) ile reaksiyona girerek, antijen antikor kompleksi oluşturur. Aglutinasyon sonrası bu kompleks türbidimetrik olarak ölçülür. hsCRP için ölçülebilir aralık 0.1-20 mg/L'dir. En düşük belirlenebilir miktar 0.03 mg/L'dir. Erişkinler için beklenen değer <0.5 mg/L'dir. Kardiyovasküler hastalık açısından risk değerlendirmesi için kullanılan değerler tablo 3.2'de gösterilmiştir (83).

Tablo 3.3. Amerikan Kalp Derneğinin kardiyovasküler risk değerlendirmesi için önerdiği hsCRP değerleri (83)

hsCRP düzeyi (mg/L)	Relatif risk
<1.0	Düşük
1.0-3.0	Orta
>3.0	yüksek

10 mg/L'nin üzerindeki açıklanamayan hsCRP değerleri, kardiyovasküler hastalık dışında genel inflamasyon, enfeksiyon veya travma gibi etyolojilere bağlıdır (83).

ApoA1 ölçümü

Anti-apolipoprotein A1 antikorları, serumdaki antijeni (ApoA1) ile reaksiyona girerek antijen antikor kompleksi oluşturur, aglutinasyon sonrası bu kompleks türbidimetrik olarak ölçülür. Roche/Hitachi analizörü için ApoA1'in ölçülebilir aralığı 20-400 mg/dl, en düşük belirlenebilir miktar 0.6 mg/dl'dir. En düşük belirlenebilir miktar, sıfırdan farklı olarak ölçülebilen en düşük düzeyi ifade etmektedir. Beklenen değerler; erkek için 104-202 mg/dl, kadın için 108-225 mg/dl'dir.

ApoB ölçümü

Anti-apolipoprotein B antikorları, serumdaki antijeni (ApoB) ile reaksiyona girerek antijen antikor kompleksi oluşturur, aglutinasyon sonrası bu kompleks

türbidimetrik olarak ölçülür. Roche/Hitachi analizörü için ApoB'nin ölçülebilir aralığı 20-400 mg/dl, en düşük belirlenebilir miktar 1.5 mg/dl'dir. Beklenen değerler; erkek için 66-133 mg/dl, kadın için 60-117 mg/dl'dir.

Lp(a) ölçümü

Anti-lipoprotein (a) antikorları, serumdaki antijeni [Lp(a)] ile reaksiyona girerek antijen antikor kompleksi oluşturur, aglutinasyon sonrası bu kompleks türbidimetrik olarak ölçülür. Roche/Hitachi analizörü için Lp(a)'nın ölçülebilir aralığı 6-160 mg/dl, en düşük belirlenebilir miktar 6 mg/dl'dir. Beklenen değerler; her iki cinsiyet için <30 mg/dl'dir.

Trigliserit ölçümü

Bu yöntemde, ilk olarak trigliseritler lipoprotein lipaz ile gliserole dönüşmekte, ikinci basamakta; gliserol, glikokinaz enzimi ile gliserol-3-fosfata dönüşmektedir. Gliserol-3-fosfattan gliserol fosfat oksidaz enzimi yardımıyla dihidroksiketon fosfat ve hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girip kırmızı renkli bileşik oluşturur. Rengin şiddeti fotometrik olarak ölçülür ve serum trigliserit konsantrasyonunu yansıtır. Ölçüm aralığı, 4-1000 mg/dl, en düşük belirlenebilir değer 4 mg/dl'dir. Beklenen değerler, her iki cinsiyet için de <200mg/dl'dir.

LDL ölçümü

Ölçüm reaksiyonu, LDL kolesterol esterlerinin, kolesterol esteraz enzimi ile serbest LDL kolesterol ve yağ asitlerine dönüşmesi ile başlamaktadır. Daha sonra, oksijen varlığında LDL kolesterol, kolesterol oksidaz enzimi ile Δ^4 - kolestenona ve hidrojen peroksite dönüşmektedir. Peroksidaz enzimi varlığında, hidrojen peroksitin 4-aminoantipirin ve sodyum N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimethoksianilin (HSDA) ile reaksiyona girmesi sonucu, mavi mor renkli pigment oluşur. Rengin şiddeti, fotometrik olarak ölçülür ve LDL konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Ölçüm aralığı, 3-550 mg/dl olup, en düşük belirlenebilir değer 3 mg/dl'dir. Beklenen değerler, erişkinler için <100 mg/dl'dir.

HDL ölçümü

HDL kolesterol esterleri, kolesterol esteraz enzimi ile serbest HDL kolesterol ve yağ asitlerine dönüştürülür. Oksijen varlığında, HDL kolesterol, kolesterol oksidaz enzimi ile Δ^4 - kolestenona ve hidrojen peroksit'e dönüşmektedir. Peroksidaz enzimi varlığında, hidrojen peroksitin 4-aminoantipirin ve sodyum N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimethoksianilin ile reaksiyona girmesi sonucu, mavi mor renkli pigment oluşmaktadır. Rengin şiddeti, fotometrik olarak ölçülür ve HDL konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Burada kullanılan enzimler polietilen glikol ile modifiye edilmiştir ve katalitik aktiviteleri HDL'ye daha özgün hale getirilmiştir. Ölçüm aralığı, 3-120 mg/dl, en düşük belirleme sınırı 3 mg/dl'dir. Beklenen değerler, erişkinler için >35 mg/dl olarak önerilse de, kardiyovasküler hastalık riski açısından önerilen risk değerlendirmesi şu şekildedir: HDL<40, düşük HDL düzeyini ifade eder ve yüksek riski belirtir. HDL \geq 60, yüksek HDL düzeyidir ve negatif risk faktörü olarak tanımlanmıştır (171).

Kolesterol ölçümü

Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz enzimi ile serbest kolesterole ve yağ asitlerine dönüşmektedir. Serbest kolesterol, oksijen varlığında kolesterol oksidaz enzimi ile kolestenon ve hidrojen peroksit'e dönüşmektedir. Son basamakta hidrojen peroksitin 4-aminofenazon ile reaksiyonu sonucu kırmızı renkli bileşik oluşmaktadır ve fotometrik olarak belirlenen rengin şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile orantılıdır. Ölçüm aralığı 3-800mg/dl olup, ölçülebilir en küçük değer 3 mg/dl'dir. Beklenen değerler her iki cinsiyet için de <200 mg/dl'dir.

Glukoz ölçümü

Glukoz, glukoz oksidaz enzimi ile oksijen varlığında glukonolaktone dönüşür. Bu sırada oluşan hidrojen peroksit, peroksidaz varlığında 4-aminofenazon ve fenolü 4-(p-benzoquinon-monoimino)-fenazona okside eder. Bu bileşik, kırmızı renklidir ve rengin şiddeti fotometrik olarak ölçülerek serumdaki glukoz konsantrasyonunu yansıtır. Glukoz için ölçüm aralığı 2-450 mg/dl ve beklenen değerler 70-110 mg/dl'dir.

İnsülin ölçümü

Immulite 2000 otoanalizöründeki insülin ölçümü, solid faz, enzim işaretli kemilüminesans immünometrik bir yöntemdir. Solid faz olarak kullanılan boncuklar, monoklonal fare anti-insülin antikolarıyla kaplıdır. Sıvı faz, alkalın fosfataz ile konjuge olmuş anti-insülin antikorumdan oluşmaktadır. Hasta serumu ve reaktifler antikor kaplı boncukla bir arada 60 dakika inkübe edilir. Bu süre içinde, serumdaki insülin, boncukta kaplı bulunan monoklonal fare anti-insülin antikoru ile ve reaktif içinde bulunan enzimle konjuge anti-insülin antikoru ile sandviç kompleksi oluşturur. Hasta örneğinin bağlanmayan kısmı ve enzim konjugatı, santrifugal yıkama ile uzaklaştırılır. Son olarak, kemilüminesans substrat reaksiyon tüpüne aktarılır ve oluşan sinyal bağı enzim miktarı ile orantılıdır. Bu da, örnekte bulunan insülin konsantrasyonunu yansıtır. Immulite 2000 otoanalizörü için ölçülebilen değerler 2-300 µIU/mL arasındadır. En düşük rapor edilebilir değer, 2 µIU/mL'dir. Beklenen değer <29.1 µIU/mL'dir.

HOMA indeksi

Bu indeks, insülin duyarlılığını ve pankreas beta hücre fonksiyonunu belirlemek amacıyla, açlık serum insülin ve glukoz konsantrasyonlarını kullanmaktadır. Aşağıdaki formülle belirlenen HOMA indeksinin sağlıklı kişilerde <2.5 olması beklenirken, ≥ 2.5 olması durumunda insülin direncinden bahsedilir.

$$\text{HOMA indeksi} = (\text{Açlık serum insülini} \times \text{Açlık serum glukozu} \times 0.055) / 22.5$$

Karotis sisteminin B-mod USG ile incelenmesi

Hastalar, iskemik olayı takiben ilk 10 gün içerisinde, B-mod USG ile incelendi. Karotis arterlerin incelenmesi, hastalar supin pozisyonunda iken 7,5 MHz'lik lineer prob ile B modda yapıldı. Karotis sistemi bilateral olarak longitudinal düzlemde incelendi. B modda anatomik yerleşim tespit edildikten sonra, lümenin yapısı, intimada kalınlaşma, plak varlığı ve plak alanları kayıt edildi. İntima media kalınlığının 1 mm'nin üzerinde olması ve plak varlığı ateroskleroz lehine değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiki değerlendirmesi SPSS 13.0 paket programında yapıldı. Gruplar arasında klinik ve metabolik değişken ölçümleri açısından fark olup olmadığını analiz etmek için öncelikle dağılımların normal dağılıma uygunlukları analiz edildi. Analizde Shapiro-Wilk testi ve beraberinde, normal dağılıma uygunluk grafikleri yapıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. $p < 0.05$ düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Biyolojik parametreler ve USG ile elde edilen ölçüm değerleri arasında ilişkiyi değerlendirmede Parsiyel korelasyon testi uygulandı. Korelasyon katsayısının hesaplamalarında; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diabet varlığı değişkenlerine göre düzeltmeler yapıldı. Logistik regresyon; plak ve karotis stenozu varlığı ile biomarkırlar arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanıldı. Standardize edilmiş OR (Odds-Ratio) hesaplamasında yaş, cins, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diabet varlığı değişkenlerine göre düzeltmeler yapıldı. Benzer düzeltmeler klinik gidişin göstergesi olarak strok sonrası iyi klinik gidişat ve strok sonrası vasküler olayın tekrarının görülüp görülmemesi üzerine çalışılan biomarkırların etkisini göstermede de kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışma, akut iskemik stroke geçiren 70 hasta ile yapılmıştır. Çalışma grubunda bulunan hastaların genel özellikleri ve klinik verileri ile yüzde dağılımları tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun temel özellikleri (Yaş, ortalama±SD, diğer parametreler n (%)) şeklinde verilmiştir

		Olgu grubu (n=70)
Yaş		57,84 ± 12,37
Yaş grupları		
<70		55 (78.6)
≥70		15 (21.4)
Cinsiyet		
Erkek		51(72,9)
Kadın		19 (27,1)
Hipertansiyon		46 (65,7)
Diabet		15 (21,4)
Sigara		41 (58,6)
Dislipidemi		44 (62,9)
Stroke tipleri		
Aterosklerotik		15 (21.4)
Kardiyoembolik		33 (47.1)
Küçük damar		6 (8.6)
Kriptojenik		8 (11.4)
Diğer		8 (11.4)
Stroke şiddeti (NIHSS)		
İyi		24 (34.3)
Kötü		46 (65.7)
3 ay sonra Stroke sonuçları (mRS)		
İyi		37 (52.9)
Kötü		32 (45.7)
Mortalite		3 (4.3)
Tekrarlanmış MI+stroke		11 (15.7)
Statin kullanımı		1 (1.4)
Antiplatelet kullanımı		8 (11.4)
Antihipertansif ilaç kullanımı		46 (65,7)
Oral antidiyabetik ilaç kullanımı		15 (21.4)

*NIHSS: National Institute Of Health Stroke Skalası, mRS: modifiye Rankin Skalası

NIHS skalasına göre akut iskemik strok geçirmiş hastaların hastanemize başvuru anında yapılan değerlendirmelerinde bilinç durumu kötü olarak değerlendirilen 46 hasta vardır. Hastalar 3 ay sonra modifiye Rankin skalası ile değerlendirilmiş ve kötü klinik gidişata sahip hasta sayısı 32 olarak belirlenmiştir. Bu süre içinde tekrarlayan myokard infarktüsü ve strok sayısının toplamı 11 iken, mortalite sayısı sadece 3'tür.

Tablo 4.2. Çalışılan parametrelerin cinsiyete göre dağılımları

	Ortanca	Min-Maks.	P*
Glukoz (mg/dl)			
Erkek	117,00	56-340	0,751
Kadın	110,00	66-234	
HDL (mg/dl)			
Erkek	37,00	19,00-82,00	0.003
Kadın	43,00	11,00-63,00	
LDL (mg/dl)			
Erkek	114,00	44,00-176,00	0.338
Kadın	100,00	49,00-232,00	
Total kolesterol (mg/dl)			
Erkek	177,00	98,00-291,00	0.176
Kadın	160,00	102,00-302,00	
Trigliserit (mg/dl)			
Erkek	147,00	45,00-560,00	0.009
Kadın	104,00	63,00-240,00	
ApoA1 (mg/dl)			
Erkek	120,00	62,80 - 206,80	0.107
Kadın	131,20	51,00 - 182,50	
ApoB (mg/dl)			
Erkek	88,40	53,00 - 163,40	0.376
Kadın	79,10	53,40 - 154,20	
İnsülin (μ IU/ml)			
Erkek	25,90	2,00 - 109,00	0.942
Kadın	17,00	2,75 - 197,00	
HOMA			
Erkek	7,14	0,40 - 31,91	0.630
Kadın	4,28	0,69 - 146,39	

*: Mann-Whitney U test.

Ölçülen parametrelerin cinsiyet açısından farklılık gösterip göstermediğini ortaya koymak amacıyla yapılan Mann-Whitney U testine göre; HDL ve trigliserit dışındaki parametrelerde cinsiyet açısından herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının çeşitli özelliklerine göre Lp(a) düzeylerinin karşılaştırılması

	Ortanca	Min-Max	P*
Yaş grupları			
<70	37,70	0.01-326.40	0.699
≥70	33,70	2.60-365.60	
Cinsiyet			
Erkek	34,20	0.01-326,40	0.217
Kadın	48,30	12,00-365,60	
Hipertansiyon			
Yok	32,20	1,40-92,60	0.235
Var	45,45	0,01-365,60	
Diabet			
Yok	36,00	,01-365,60	0.881
Var	46,30	8,50-103,40	
Sigara			
Yok	38,40	3,70-365,60	0.685
Var	37,20	0,01-326,40	
Dislipidemi			
Yok	32,70	3,70 - 365,60	0.266
Var	41,50	0,01 - 326,40	
Stroke tipleri			
Aterosklerotik	37,70	0,01-326,40	0.392**
Kardiyoembolik	44,60	1,40-365,60	
Küçük damar	44,10	2,60-77,50	
Kriptojenik	27,75	8,50-71,60	
Diğer	36,60	10,90- 83,70	
Stroke şiddeti (NIHSS)			
İyi	45,40	0,01-83,70	0.075
Kötü	31,55	3,70-365,60	
3 ay sonra klinik tablo (mRS)			
İyi	29,40	0,01-92,60	0.049
Kötü	47,55	1,40-365,60	
Mortalite			
Evet	18,40	16,70-46,30	0.341
Hayır	38,05	0,01-365,60	
Tekrarlanmış MI+stroke			
Hayır	49,00	0,01-365,60	0.406
Evet	36,00	9,30-326,40	

*: Mann-Whitney U test, **: Kruskal Wallis, NIHSS: National Institute Of Health Stroke Skalası
mRS: modifiye Rankin skalası

Lp(a) düzeyleri ile hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasında anlamlı ilişki sadece 3 aylık klinik gidişatla ilgili olarak tespit edilmiştir. Buna göre; 3 aylık izlemde kötü klinik gidişata sahip hastalarda Lp(a) düzeyleri anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının çeşitli özelliklerine göre hsCRP düzeylerinin (mg/L) karşılaştırılması

		Ortanca	Min-Max	P*
Yaş grupları	<70	16.30	0.50-216.00	0.379
	≥70	19.00	0.90-260.50	
Cinsiyet	Erkek	18.90	1.70 - 216.00	0.833
	Kadın	13.00	0.50-260.50	
Hipertansiyon	Yok	19.35	1.50 - 216.00	0.941
	Var	16.00	0.50 - 260.50	
Diabet	Yok	18.20	0.50 -260.50	0.971
	Var	17.60	1.50 - 43.90	
Sigara	Yok	20.90	1.50 - 260.50	0.136
	Var	15.70	0.50 - 130.10	
Dislipidemi	Yok	16.95	0.60 - 260.50	0.666
	Var	17.95	0.50 - 216.00	
Stroke tipleri	Aterosklerotik	16.30	2.70 - 73.30	0.392**
	Kardiyoembolik	20.20	0.50 - 260.50	
	Küçük damar	5.40	0.60 - 15.60	
	Kriptojenik	13.80	1.50 - 40.60	
	Diğer	21.90	3.50 - 32.50	
Stroke şiddeti (NIHSS)	İyi	4.15	0.50 - 52.90	0.001
	Kötü	20.55	0.60 - 260.50	
3 ay sonra stroke sonuçları(mRS)	İyi	5.90	0.50 - 260.50	0.003
	Kötü	24.20	0.90 - 216.00	
Mortalite	Evet	17.60	1.50 - 24.10	0.625
	Hayır	18.25	0.50- 260.50	
Tekrarlamış MI+stroke	Hayır	16.30	0.50 - 260.50	0.434
	Evet	23.30	0.90 - 130.10	

*: Mann-Whitney U test, **: Kruskal Wallis, NIHSS: National Institute Of Health Stroke Skalası, mRS: modifiye Rankin skalası

Başvuru anında hastaların strok şiddetine bağlı olarak klinik durumları ve 3 ay sonraki klinik gidişat ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlılık bulunmuştur. Buna göre; başvuru anında kötü klinik duruma sahip olan hastalarda hsCRP düzeyleri oldukça yüksektir ve istatistik olarak bu ilişki anlamlıdır. 3 ay sonraki klinik değerlendirmede, iyi klinik gidişata sahip hastalarda hsCRP düzeyleri, kötü klinik gidişata sahip hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 4.5. Lp(a), hsCRP, İnsülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL değerlerinin USG ile belirlenen parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi*

	Plak varlığı	Plak Alanı	Karotis stenozu	İntima media kalınlığı
Log-Lp-a	0.240	-0.097	-0.069	0.260
Log-hsCRP	0.067	0.026	0.060	0.029
Log-İnsülin	-0.212	-0.084	-0.066	-0.178
Log-HOMA	-0.130	-0.035	-0.016	-0.138
Log-Apo A1	-0.014	0.027	0.100	0.117
Log-Apo B	0.088	0.094	0.254	0.199
Log-HDL	-0.031	0.035	0.132	0.082
Log-LDL	-0.041	-0.004	0.138	0.0061

*: Parsiyel korelasyonda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diabet varlığı'na göre düzeltme yapıldı. Lp-a, hsCRP, İnsülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL değerlerinin logaritmaları değerlendirmeye alındı.

USG ile belirlenen vasküler özellikler ile Lp(a), hsCRP, insülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL değerleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla parsiyel korelasyon testi uygulanmıştır. Buna göre; Lp(a) ile intima media kalınlığı arasında ve ApoB ile karotis stenozu arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Tablo 4.6. Lp(a), hsCRP, İnsülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL ölçümlerinin laboratuvar kesim değerleri ve USG parametreleri arasındaki ilişkisinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi*

	Plak Varlığı		Karotis stenozu varlığı	
	Görülme yüzdesi	Düzeltilmiş OR (%95 GA)*	Görülme yüzdesi	Düzeltilmiş OR (%95 GA)*
Lp-a (mg/dl)				
<30	51.9	1	22.2	1
≥30	72.5	4.39 (1.09-17.66)	15.0	0.48 (0.11-2.07)
hsCRP (mg/l)				
<1	65.4	1	15.4	1
≥1	63.4	1.13 (0.31-4.10)	19.5	1.46 (0.30-7.02)
İnsülin (µIU/mL)				
<29.1	65.0	1	12.5	1
≥29.1	63.0	0.31 (0.08-1.22)	25.9	2.73 (0.60-12.39)
HOMA				
<2.5	64.7	1	23.5	1
≥2.5	64.0	0.48 (0.10-2.23)	16.0	0.50 (0.11-2.25)
Apo A1 (mg/dl)				
Risk yok	62.5	1	17.9	1
Risk var	72.7	1.96 (0.35-11.12)	18.2	0.94 (0.16-5.71)
Apo B (mg/dl)				
Risk yok	62.3	1	16.4	1
Risk var	83.3	3.01 (0.31-29.37)	33.3	2.61 (0.32-21.69)
HDL (mg/dl)				
Risk yok	62.5	1	17.9	1
Risk var	72.7	1.30 (0.39-4.37)	18.2	0.37 (0.09-1.62)
LDL (mg/dl)				
<100 mg/dl	74.1	1	14.8	1
≥100 mg/dl	57.5	0.47 (0.13-1.71)	20.0	1.76 (0.42-7.46)

*OR: Odds-Ratio lojistik regresyon analizi ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diabet varlığı'na göre düzeltme yapıldıktan sonra hesaplandı. GA: güven aralığı.

Lp(a), hsCRP, insülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL değerleri ile plak ve karotis stenozu varlığı arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan regresyon analizinde OR'ler hesaplanmıştır. Laboratuvar kesim değerlerine göre, riskin olmadığı kesim değeri 1 olarak kabul edilmiş, yüksek riski işaret eden kesim değerine göre plak ve stenoz varlığının kaç kat görüldüğü belirtilmiştir. ApoA1 için 104 mg/dl'nin altındaki değerler, ApoB için 133 mg/dl'nin üzerindeki değerler kardiyovasküler

hastalık için riskli kabul edildi. Buna göre, Lp(a) düzeylerinin 30 mg/dl'den yüksek olması, plak varlığının 4.39 kat fazla olması ile anlamlı olarak ilişkilidir. hsCRP, insülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL değerleri açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmaya alınan iki hastanın B-mod USG ile karotis arterlerinin görüntüsü şekil 4.1 ve şekil 4.2'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. B-mod USG ile belirlenen karotis arterde kalsifiye plak görünümü (ok).



Şekil 4.2. B-mod USG ile sol karotis arterde plak görünümü (oklar).

Tablo 4.7. Lp(a), hsCRP, İnsülin, HOMA ApoA1, ApoB, HDL ve LDL ölçümlerinin laboratuvar kesim değerlerine göre klinik seyir parametreleri üzerine etkilerinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	İyi klinik seyir		Rekürrens vasküler olay	
	Görülme yüzdesi	Düzeltilmiş OR (%95 GA)*	Görülme yüzdesi	Düzeltilmiş OR (%95 GA)*
Lp-a (mg/dl)				
<30	62.9	2.30 (0.79-6.67)	11.4	1.15 (0.19-6.82)
≥30	44.1	1	20.0	1
hsCRP (mg/l)				
<1	77.8	10.57 (2.71-41.26)	11.1	0.41 (0.07-2.35)
≥1	37.2	1	18.6	1
İnsülin (µIU/mL)				
<29.1	48.8	0.36 (0.11-1.13)	16.7	1.15 (0.23-5.73)
≥29.1	60.7	1	14.3	1
HOMA				
<2.5	50.0	0.62 (0.19-2.03)	22.2	3.46 (0.63-18.93)
≥2.5	54.9	1	13.5	1
Apo A1 (mg/dl)				
Risk yok	54.2	1	15.3	1
Risk var	50.0	1.82 (0.43-7.59)	18.2	0.80 (0.10-6.19)
Apo B (mg/dl)				
Risk yok	55.6	1	15.6	1
Risk var	33.3	2.67 (0.43-16.66)	16.7	1.17 (0.05-26.89)
HDL (mg/dl)				
Risk yok	54.1	0.94 (0.34-2.64)	16.2	1.72 (0.36-8.32)
Risk var	53.1	1	15.2	1
LDL (mg/dl)				
<100	57.1	1.25 (0.44-3.52)	21.4	2.57 (0.51-13.12)
≥100	51.2	1	11.9	1

*OR: Odds-Ratio lojistik regresyon analizi ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diabet varlığı'na göre düzeltme yapıldıktan sonra hesaplandı. GA: güven aralığı. İyi klinik gidişatın belirlenmesinde, 3 ayın sonunda yapılan modifiye Rankin skorlaması kullanıldı.

Lp(a), hsCRP, insülin, HOMA, ApoA1, ApoB, HDL ve LDL değerleri ile hastaların klinik gidişatlarının ve rekürrens vasküler olay geçirme oranları arasındaki ilişkiyi incelemek için OR'ler hesaplanmıştır. ApoA1 için 104 mg/dl'nin altındaki değerler, ApoB için 133 mg/dl'nin üzerindeki değerler kardiyovasküler hastalık için riskli kabul edildi. Kardiyovasküler hastalık riski açısından HDL kolesterol için belirlenen kesim değeri ise 40 mg/dl'dir. Bunun altındaki değerler riskli kabul edilmiştir.

hsCRP düzeylerinin risk açısından kesim değeri 1 mg/L olarak kabul edilmiştir. 1 mg/L kesim değerinin üstünde iyi klinik gidişat riski 1 kabul edildiğinde, 1 mg/L'nin altındaki değerlere sahip hastalar için 10.57 kat daha fazla iyi klinik gidişat söz konusudur. hsCRP'nin düşük düzeyleri, iyi klinik gidişat için yüksek derecede anlamlılık göstermiştir.

5. TARTIŞMA

Strok, dünya çapında mortalitenin ve uzun dönem fiziksel ve mental engelli olmanın en önde gelen sebeplerinden biridir. Aterosklerozun oluşumunda rol alan risk faktörlerinin belirlenmesi ve altta yatan mekanizmaların aydınlatılmaya başlanmasıyla birlikte biyokimyasal markırların önemi son yıllarda artmaktadır. Akut iskemik strok, acil müdahale gerektiren ve neden olduğu sağlık problemleri nedeniyle hem hasta açısından hem de hasta yakınları açısından yıkıcı bir tablodur.

Hastalıkların ortaya çıkmadan engellenmesi ve koruyucu tedbirlerin alınması son yıllarda sağlık alanında ön plana çıkmıştır. Bunun yanı sıra, strok geçiren hastalarda klinik gidişatı ön görmek üzere bir çok biyomarkırla ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Görüntüleme tekniklerinde teknolojinin ilerlemesiyle yaşanan gelişmeler, iskemik strok riskini belirlemede, strok geçiren hastalarda klinik gidişat hakkında öngörülerde bulunmaya yardımcı olmaktadır. Bu amaçla karotis sisteminin USG ile görüntülenmesi, strok nedeni olabilecek vasküler patolojileri ortaya koymaktadır. Karotis arterlerin incelenmesinde; intima media kalınlığı, plak varlığı, plak alanı ve karotis stenozu gibi strok gelişimi için önemli olan parametreler kolay, ucuz ve invaziv olmayan bir şekilde tespit edilmektedir.

Dünya çapında tüm strok tiplerinin görüldüğü hastaların dörtte üçü 65 yaş üzerindedir ve 55 yaşından sonraki her dekat için strok geçirme riski ikiye katlanmaktadır (16). Çalışmamızda incelemeye aldığımız hasta popülasyonunun yaş ortalamasının 57.84 olması bu açıdan ilginç bir veridir. Ülkemizde strok geçiren hastaların yaş ortalamalarıyla ilgili sağlıklı veriler bulunmamakla birlikte, bu ortalamanın dünya ortalamasının altında olduğu söylenebilir. Bunun yanı sıra, dünya çapında strokta olguda ölüm oranı %22-25 oranında hesaplanmıştır (16). Çalışmamızda 3 aylık periyot boyunca takip edilen hastalarda olguda ölüm oranı sadece % 4.3'tür. Hastaların 1 yıllık takiplerinde bu oranın artabileceği varsayılsa bile, bu ortalama yine de dünya ortalamasının çok altındadır. Şehrimizde, strok hastalarının yönetimi ile ilgili olarak alınan karar uyarınca, devlet hastanelerine başvuran strok hastaları zaman kaybetmeden fakültemize yönlendirilmekte, tedavi ve takipleri fakültemizde yapılmaktadır. Mortalite oranlarının bu seviyelerde olması belki de, fakülte hastanesi olanaklarıyla bu hastalığın daha iyi yönetilmesi

nedeniyedir. Çalışmamızdaki hasta sayısı, strokla ilgili olarak popülasyon temelli yorumlar yapmayı engellese bile; strok geçiren hastalardaki yaş ortalamasının düşüklüğü ve aynı zamanda mortalite oranlarının da bu kadar düşük olması bazı noktaları işaret etmemize olanak vermektedir. Öncelikle, risk faktörleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde koruyucu sağlık hizmetlerine yeterince önem verilmemesi ve riski azaltmaya yönelik önlemler yerine, oluşan hastalıklarla mücadele edilmeye çalışılması büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Mortalite oranlarının düşüklüğü ise bir hastalığa karşı o şehirde sağlıkla ilgili kurumların ortak hareketi ve planlamanın önemini ortaya koymaktadır.

İskemik strok, aterosklerozun baş rol oynadığı ve risk faktörlerinin bugün için iyi tanımlandığı klinik bir tablodur. Yaşam tarzı, genetik özellikler ve beslenme alışkanlıkları, myokard infarktüsünde olduğu gibi iskemik strok için de major belirleyici rolleri oynamaktadır.

Ateroskleroz için son yıllarda üzerinde en çok durulan fizyopatolojik mekanizma inflamasyondur ve bugün için ateroskleroz, düşük dereceli kronik inflamatuvar bir durum olarak kabul edilmiştir (114). Yapılan çok sayıda klinik araştırmada, hsCRP gibi inflamatuvar biyomarkırların hem strok geçirme riskini belirlemede hem de strok sonrası prognozu belirlemede öngörücü olduğu gösterilmiştir (9). Framingham çalışmasında, 10 yılın üzerinde bir zaman boyunca kişilerin strok riski araştırılmış ve yüksek üst çeyrekte bulunan CRP düzeylerine sahip bireylerin, alt çeyrekle karşılaştırıldığında strok geçirme riski 2 kat fazla bulunmuştur (86). 2240 katılımcının 8 yıl boyunca takip edildiği Northern Manhattan Çalışması'nda, artmış hsCRP düzeylerine (üst çeyrek) sahip bireylerde, ilk stroktan sonraki dönemde ölüm riskinin 2 kat fazla olduğu fakat rekürrent strok ile hsCRP arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, hsCRP'nin geçirilen ilk iskemik strok şiddetiyle daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (172). CRP, IL-6 uyarısıyla karaciğerden sentez edilmektedir. Fakat son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, CRP'nin aterosklerotik damarlardaki düz kas hücrelerinden de salındığı gösterilmiştir (173). Bunun ötesinde, aterosklerotik plakta CRP mRNA düzeylerinin karaciğer ve normal damarlara göre sırasıyla 7 ve 10 kat fazla olduğu bulunmuştur (174).

Çalışmamızda, iskemik strok geçiren hastaların başvuru anındaki bilinç durumu değerlendirmelerinde; yüksek hsCRP düzeyleri, kötü klinik durumla ilişkili bulunmuştur. hsCRP değerlerinin kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riskli kabul edildiği değerler 3-10 mg/L aralığıdır. İskemik strok geçiren hastaların başvuru anındaki klinik değerlendirmelerinde, kötü klinik tabloya sahip olanlarda hsCRP düzeyinin ortanca değeri 20.55 mg/L'dir. Çalışmamızda hasta kanları, iskemik strok geçirdikten sonraki 5-7 gün içinde alındığı için, tespit edilen hsCRP değerleri, vasküler lezyondaki inflamasyonu değil, stroğun neden olduğu genel bir inflamasyonu işaret etmektedir. Bu durum, hsCRP düzeyleri yüksek olan kişilerde, iskemik strok şiddetinin daha kötü klinik tabloya yol açacak derecede olduğunu göstermektedir. Hastaların, 3 ay sonraki klinik değerlendirmelerinde (modifiye Rankin sınıflamasına göre), hsCRP düzeylerinin düşük olması iyi klinik gidişatla bağlantılı bulunmuştur. Bu durum, strok şiddetini öngörmede yardımcı olan hsCRP'nin, strok sonrası klinik tablonun gidişatı hakkında da faydalı bilgiler verdiğinin kanıtıdır. Çalışmamızda regresyon analiziyle hsCRP için hesaplanan risk oranlarında, düşük riskin göstergesi olan 1 mg/L'nin altındaki hsCRP değerlerine sahip olan hastalarda iyi klinik gidişat, 1 mg/L'den yüksek değerlere sahip hastalara göre yaklaşık 10 kat fazla bulunmuştur.

Sonuçlarımıza göre, stroktan sonraki 5-7 gün içinde alınan kan örneklerindeki hsCRP düzeyleri, başvuru anındaki klinik tablo ile ve 3 ay sonraki klinik değerlendirme ile ilişkilidir. Fakat, başvuru anındaki nörolojik değerlendirmesi iyi olan hastalarda (ortanca değer 4.15) ve 3 ayın sonundaki klinik tablosu iyi olan hastalarda (ortanca değer 5.90) bile hsCRP düzeyleri iskemik vasküler hastalık riskinin yüksek olduğuna işaret etmektedir. Buna karşı, başvuru anındaki değerlendirmede (ortanca değer 20.55) ve 3 ay sonraki değerlendirmesinde kötü klinik tabloya sahip olan hastalarda (ortanca değer 24.20) hsCRP düzeyleri, iskemik vasküler hastalık riskinden çok genel bir inflamasyona işaret etmektedir. Bu durum hsCRP'nin strok sonrası klinik tabloda vasküler olaylardan çok, genel sağlık durumunu yansıttığını gösterebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; iskemik strokta ideal bir biyomarkır için sayılan özelliklerden bazıları hsCRP için geçerlidir. Bunlar; strok şiddetiyle korele olması, strok sonrası prognozu belirlemede faydalı bilgiler vermesidir. USG ile

karotis sisteminin değerlendirilmesi sonucu elde edilen vasküler patolojiler ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca hastaların strok sonrası periyottaki takiplerinde de hsCRP düzeyi rekürrens vasküler olaylarla ilişkili bulunmamıştır. Bu veriler ışığında, kardiyovasküler hastalıklar için riski öngörmeye artık kabul edilmiş bir biyomarkır olan hsCRP'nin, iskemik strok şiddetini ve strok sonrası prognozu belirleme faydalı olduğu söylenebilir. Daha geniş hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalar arttıkça, hsCRP'nin iskemik strok için ideal bir biyomarkır olup olmayacağı ortaya koyulacaktır.

Lp(a), Amerikan Kalp ve Strok derneklerinin yayımladığı son kılavuzda, potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri arasında sayılmaktadır (16). Apo(a); plazminojen, protrombin gibi “kringle” içeren proteinler ailesine dahildir. Bu nedenle Lp(a), plazminojenle yüksek derecede benzer sekansı paylaşmaktadır.

İskemik vasküler hastalıklarda Lp(a) farklı biyokimyasal mekanizmalar üzerinden rol oynamaktadır. Bu durum hem yukarıda bahsedildiği gibi Lp(a)'nın moleküler yapısından, hem de indüklediği yollar üstünden olmaktadır. Plazminojenle olan yapısal homolojiden dolayı, fibrinojen ve fibrin ürünlerine bağlanmak için plazminojenle yarışması ve trombolizi engellemesi (160) biyokimyasal açıdan yapı fonksiyon ilişkisine güzel bir örnektir. Burada Lp(a)'nın yapısı direkt olarak oynadığı rolle ilişkilidir. Plazminojenin görevinin engellenmesi ve tromboza olan eğilimin artması iskemik strok gelişiminde Lp(a)'yı önemli bir risk faktörü haline getirmiştir. Lp(a)'nın iskemik vasküler hastalıklar açısından bir diğer rolü, inflamasyonla olan ilişkisidir. Yapılan bir çalışma, Lp(a)'nın makrofaj kemotaksisini stimüle ettiği ve makrofajların aterosklerotik plakta lokalize olmasına neden olduğunu göstermiştir (175). Ayrıca Lp(a)'nın, monositlerden IL-6 sekresyonunu (176) ve endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin sentezini stimüle ettiği rapor edilmiştir (177).

IL-6'nın CRP salınımı üzerindeki rolü de göz önüne alındığında, Lp(a) ile CRP arasındaki ilişki net olarak ortaya çıkmaktadır. Lp(a)'nın inflamasyon üzerinden aterosklerozun başlangıcında ve ilerletilmesindeki dolaylı rolünün yanında, kendisi de direkt olarak lezyonun içinde yer almaktadır. Lp(a) partikülleri, oksidatif modifikasyona uğrayıp, çöpçü reseptörler tarafından alınarak köpük hücre oluşumuna katkıda bulunmaktadır (178). Bu faktörler, ateroskleroz oluşumunda ve iskemik vasküler olaylarda Lp(a)'nın önemini ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda

Lp(a) düzeyleri ile strok sonrası klinik gidişat arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Buna göre, strok sonrasındaki 3 aylık dönemin sonunda yapılan kontrolde, klinik tablosu kötü olan hastalarda Lp(a) düzeyleri anlamlı yüksektir. Ayrıca, Lp(a) düzeyleri ile USG ile belirlenen karotis arterde plak varlığı ve intima media kalınlığı arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan regresyon analizinde hesaplanan risk oranlarına göre; Lp(a) düzeyi 30mg/dl'nin altında olan hastalarla karşılaştırıldığında, Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda plak varlığı 4.39 kat daha fazladır. Parsiyel korelasyonda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diabet varlığına göre düzeltme yapıldıktan sonra, Lp(a) düzeyleri ile intima media kalınlıkları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Baldassare ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, karotid arterdeki intima media kalınlığının, Lp(a) düzeyleri 30 mg/dl'nin üstünde olan kişilerde yüksek olduğu bulunmuştur ve bu çalışmada intima media kalınlığının direkt ve bağımsız olarak plazma Lp(a) düzeyleri ile korele olduğu bildirilmiştir (179). Lp(a)'nın ateroskleroz patogenezinde merkezi yerde bulunan köpük hücre oluşumuna olan katkısı, çalışmamızda yüksek Lp(a) düzeylerine sahip hastalarda plak varlığının çok daha fazla görülmesini ve bu hastaların karotis arterlerindeki intima media kalınlığının fazlalığını açıklamaktadır.

ApoA1 ve ApoB, son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda incelenen lipid profili değerlendirmelerinde ön plana çıkan iki biyomarkırdır. HDL yapısında bulunan ApoA1, ters kolesterol taşınmasında oynadığı rolle, aterosklerozdan koruyucu bir rol üstlenmekle birlikte serum düzeyleri HDL ile bağlantılıdır. Çalışmamızda, iskemik strok hastalarında HDL'nin hastalık seyri ve plak özellikleri ile arasında anlamlı bir bağlantı kurulamamıştır. HDL düzeylerinden direkt olarak etkilenen ApoA1 ile ilgili olarak da herhangi bir istatistiksel anlam bulunmaması bu nedene bağlanabilir. ApoB ise, ApoA1'in tersine bir görev yapmakta ve kolesterolün periferik hücrelere taşınmasında rol oynamaktadır. Şilomikronlarda, VLDL ve LDL'de bulunan ApoB, lipoproteinlerin ilgili reseptörlerine bağlanmasında aracılık yapar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kardiyovasküler hastalık riskinin, proaterojenik ApoB ile antiaterojenik ApoA1 arasındaki denge ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (180,181). Bu çalışmalar ayrıca, bu markırların alışılmış parametreler olan LDL ve diğer lipid göstergelerinden daha faydalı olduğunu belirtmektedir. Karotis aterosklerozu söz konusu olduğunda; sağlıklı

kişilerde bile ApoB/ApoA1 oranının karotis ateroskleroz progresyonunun iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (182). 2011 yılında yayınlanan ve 757 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ApoB düzeylerinin karotis stenozunun bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (183). Literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızda, ApoB düzeyleri ile karotis stenozunun varlığı anlamlı korelasyon göstermiştir. Karotis stenozu, aterosklerotik damarda lümen çapının daralması ve kan akışının yavaşlamasıyla karakterize bir durumdur. ApoB'nin periferik dokulara lipid taşınmasındaki rolü, arter duvarında lipid birikimiyle ilişkilidir. Aterosklerozda özellikle LDL'nin damar duvarında oksidasyonu ve makrofajlarca alınıp köpük hücre oluşturması ApoB'nin buradaki kritik rolünü ortaya koymaktadır.

İnsülin ve insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA değerleri ile endotel disfonksiyonu ve dolayısıyla ateroskleroz arasında bağlantı kuran çalışmalar mevcuttur (162, 163). Çalışmamızda insülin ve HOMA değerleri ile plak özellikleri ve hastalık seyri açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bunun olası nedenlerinden biri, hasta popülasyonunda bu iki parametre düzeylerinin çok geniş bir dağılıma sahip olması olabilir. İskemik stroke sonrası, hastanede yatan hastaların metabolik kontrolü çok büyük bir sorun oluşturmaktadır. Hastalığın kendisi ve neden olduğu komplikasyonlar, özellikle hastalık öncesi diyabeti bulunan hastalarda glisemik kontrolü zorlaştırmaktadır. Glikoz, insülin ve HOMA değerlerinin hasta popülasyonundaki bu geniş dağılımı, istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı ilişkiyi tespit etmeyi engellemiş olabilir ve bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak sayılabilir.

Serumda ölçülen biyomarkırların görüntüleme teknikleri ile elde edilen verilerle korelasyon göstermesi, özellikle stroke gibi koruyucu medikal önlemlerin ön plana çıktığı hastalıklar için büyük önem taşımaktadır. Koruyucu hekimlik anlayışının ön plana çıktığı günümüzde, tarama programları ile bir çok hastalığın erken dönemde tanınması ve erken müdahalesi yapılabilmektedir. İskemik stroke risk faktörlerinin belirlenmesi, USG gibi uygulanması kolay, ucuz ve invaziv olmayan yöntemlerle, biyokimyasal markırların birleştirilmesi yakın gelecekte, hastalığın önlenmesi, stroke geçirdikten sonraki dönemde klinik tablonun öngörülmesi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük faydalar sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ve Nöroloji Anabilim Dallarından ortak yürütülen bu tez çalışmasında, akut iskemik strok geçiren hastalarda, USG ile belirlenen karotit arter özellikleri ile biyokimyasal markırlar ve hastalık gidişatı değerlendirildi. Bu tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- 1.) Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun yaş ortalaması dünyadaki strok geçirme yaş ortalamasından düşüktü.
- 2.) Çalışmaya dahil edilen hastalarda 3 aylık izlem sonunda olguda ölüm oranı %4.3 olarak tespit edildi ve bu oran dünya ortalamasından düşüktü.
- 3.) ApoB düzeylerinin, iskemik strok hastalarında USG ile belirlenen karotis stenozu oranlarıyla pozitif bir korelasyona sahip olduğu belirlendi ($r=0.254$, $p<0.05$).
- 4.) Lp(a), iskemik strok geçiren hastaların 3 ay sonundaki değerlendirmelerinde, klinik durumla anlamlı olarak bağlantılı bulundu. Buna göre, Lp(a) düzeyleri düşük olan hastalarda klinik gidişat iyi olarak belirlendi ($p<0.05$).
- 5.) Lp(a), yapılan karotis arter USG'de belirlenen plak varlığı ile anlamlı ilişkili bulundu. Kardiyovasküler hastalıklar için riski gösteren Lp(a) değerinin üzerindeki hastaların 4.39 kat daha fazla aterosklerotik plak varlığına sahip olduğu belirlendi (düzeltilmiş OR 4.39; %95 GA 1.09-17.66).
- 6.) Lp(a), ayrıca USG ile belirlenen intima media kalınlığı ile de anlamlı korelasyon gösterdi. Buna göre, Lp(a) düzeyleri yüksek olan hastalarda, intima media kalınlığının da fazla olduğu tespit edildi ($r=0.260$, $p<0.05$).
- 7.) hsCRP düzeyleri, iskemik strok geçiren hastaların hem ilk muayenelerinde hem de 3 ay sonraki kontrollerinde yapılan skorlama ile anlamlı derecede bağlantılı

bulundu ($p<0.05$). Kardiyovasküler hastalıklar için riski gösteren hsCRP kesim değerinin altındaki değere sahip hastaların 10.57 kat daha fazla iyi klinik gidişata sahip olduğu belirlendi (düzeltilmiş OR 10.57; %95 GA 2.71-41.26).

Bu sonuçlara göre; iskemik strok geçiren hastalarda, hsCRP, hem başvuru anındaki hem de 3 ay sonraki klinik durumla ilgili faydalı bilgiler sağlamaktadır. Lp(a) ise, hem 3 aylık klinik gidişatla ilgili, hem de USG ile belirlenen plak varlığı ve intima media kalınlığı hakkında bilgiler sağlamaktadır. ApoB ise, karotis stenozunun varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu markırların özellikleri, fonksiyonları ve iskemik strokta oynadıkları roller farklıdır. Bu yüzden, farklı mekanizmalar üzerinden etki eden bu markırların hangi şekilde kullanılacakları ve sonuçların nasıl değerlendirilmesi gerektiği önem taşımaktadır. İskemik strok fizyopatolojisinin daha net aydınlatılmasıyla, gelecekteki çalışmalar biyokimyasal markırlarla, görüntüleme tekniklerini birleştirerek hastalığın önlenmesinde, tanısında, takip ve tedavisinde umut verici gelişmelere neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Allan H. Ropper RHB. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th edition ed: McGraw-Hill Medical Publishing division; 2005.
2. The top 10 causes of death World Health Organization. www.who.int/mediacentre [2008].
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
4. IE Silverman MR. Ischemic Stroke : An Atlas of Investigation and Treatment: Atlas Medical Publishing Ltd; 2009.
5. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2005;36(4):916-23.
6. Pedro-Botet J, Senti M, Nogues X, Rubies-Prat J, Roquer J, D'Olhaberriague L, et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Role of lipoprotein(a), triglyceride-rich lipoproteins, and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke*. 1992;23(11):1556-62.
7. Sourij H, Schmoelzer I, Dittrich P, Paulweber B, Iglseder B, Wascher TC. Insulin resistance as a risk factor for carotid atherosclerosis: a comparison of the Homeostasis Model Assessment and the short insulin tolerance test. *Stroke*. 2008;39(4):1349-51.
8. Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 3:1-5.
9. Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S3-8.
10. World Health Organisation. Cerebrovascular Disorders (Offset Publications). Geneva: World Health Organization; ISBN 9241700432. OCLC 4757533. 1978.

11. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355-69.
12. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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(1):35-41.
13. Caplan L. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach.* 2009.
14. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007;38(11):2979-84.
15. Martin JH. *Neuroanatomy: text and atlas.* 3rd ed: McGraw-Hill; 2003. p. 81-100.
16. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010.
17. Kleindorfer D, Khoury J, Kissela B, Alwell K, Woo D, Miller R, et al. Temporal trends in the incidence and case fatality of stroke in children and adolescents. *J Child Neurol.* 2006;21(5):415-8.
18. Chong JY, Sacco RL. Epidemiology of stroke in young adults: race/ethnic differences. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;20(2):77-83.
19. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke.* 1996;27(3):373-80.
20. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke.* 2003;34(8):2060-5.

21. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992;23(11):1551-5.
22. Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2006. *Vital Health Stat* 10. 2007(235):1-153.
23. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147(3):259-68.
24. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3863-70.
25. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):509-16.
26. Bousser MG. Stroke in women: the 1997 Paul Dudley White International Lecture. *Circulation*. 1999;99(4):463-7.
27. Barker DJ, Lackland DT. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke*. 2003;34(7):1598-602.
28. Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(2):133-6.
29. Lackland DT, Egan BM, Jones PJ. Impact of nativity and race on "Stroke Belt" mortality. *Hypertension*. 1999;34(1):57-62.
30. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999;30(4):736-43.
31. Giles WH, Kittner SJ, Hebel JR, Losonczy KG, Sherwin RW. Determinants of black-white differences in the risk of cerebral infarction. The National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 1995;155(12):1319-24.

32. Gillum RF. Risk factors for stroke in blacks: a critical review. *Am J Epidemiol.* 1999;150(12):1266-74.
33. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(1):212-27.
34. Schulz UG, Flossmann E, Rothwell PM. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke.* 2004;35(4):819-24.
35. Rubattu S, Stanzione R, Gigante B, Bagalino A, Musumeci B, Volpe M. Genetic susceptibility to cerebrovascular accidents. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38 Suppl 2:S71-4.
36. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
37. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002;288(15):1882-8.
38. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289(19):2534-44.
39. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996;27(9):1479-86.
40. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(3):312-8.
41. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke.* 2002;33(1):230-6.

42. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36(12):2773-80.
43. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults--United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(35):833-7.
44. Harold C, Sox J. *Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U. S. Preventive Services Task Force*. 2nd ed 2003. p. 193-209.
45. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320(14):904-10.
46. Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke*. 2007;38(3):1104-9.
47. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001;285(21):2729-35.
48. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):489-96.
49. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2003;34(3):623-31.
50. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G, et al. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation*. 2004;110(17):2678-86.
51. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92(1):17-40, ix.
52. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.

53. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006;113(10):e409-49.
54. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):172-209.
55. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9420):1491-502.
56. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996;348(9026):498-505.
57. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47(2):296-308.
58. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367(9507):320-6.
59. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services. <http://www.health.gov/paguidelines/>. [2008].
60. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151(6):1141-7.

61. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Jr., et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996;276(3):205-10.
62. Lakka TA, Salonen JT. Moderate to high intensity conditioning leisure time physical activity and high cardiorespiratory fitness are associated with reduced plasma fibrinogen in eastern Finnish men. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(10):1119-27.
63. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke*. 1990;21(5):701-6.
64. Isozumi K. Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med*. 2004;53(1):7-11.
65. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330(7482):63.
66. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology*. 2005;64(6):1020-6.
67. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*. 2001;286(10):1195-200.
68. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777-822.
69. Bonora E, Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, et al. Relationship between insulin and carotid atherosclerosis in the general population. The Bruneck Study. *Stroke*. 1997;28(6):1147-52.
70. Kaarisalo MM, Raiha I, Arve S, Lehtonen A. Impaired glucose tolerance as a risk factor for stroke in a cohort of non-institutionalised people aged 70 years. *Age Ageing*. 2006;35(6):592-6.

71. Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, Roder M, Hallmans G, Stegmayr B. High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population. *Stroke*. 2000;31(12):2936-41.
72. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*. 1999;30(11):2307-12.
73. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hospitalization for ischemic stroke. *Am J Cardiol*. 2001;88(6):703-6.
74. Joosten MM, Beulens JW, Kersten S, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia*. 2008;51(8):1375-81.
75. Miceli M, Alberti L, Bennardini F, Di Simplicio P, Seghieri G, Rao GH, et al. Effect of low doses of ethanol on platelet function in long-life abstainers and moderate-wine drinkers. *Life Sci*. 2003;73(12):1557-66.
76. Greenfield JR, Samaras K, Hayward CS, Chisholm DJ, Campbell LV. Beneficial postprandial effect of a small amount of alcohol on diabetes and cardiovascular risk factors: modification by insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):661-72.
77. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274(13):1049-57.
78. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1993;87(4):1107-13.
79. Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(4):361-6.
80. Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2108-15.

81. Milionis HJ, Filippatos TD, Loukas T, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):170-6.
82. Libby P RP. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:33-46.
83. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
84. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9.
85. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98(8):731-3.
86. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32(11):2575-9.
87. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711.
88. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997;28(2):307-10.

89. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Hamilton CA. Emergency physicians. Accuracy in the diagnosis of stroke. *Stroke*. 1995;26(12):2238-41.
90. Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol*. 1997;41(5):574-80.
91. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke*. 1998;29(2):447-53.
92. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke*. 1984;15(3):492-6.
93. Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Barsan W, Spilker J. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 1990;72(2):195-9.
94. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke*. 1989;20(8):983-9.
95. Stone SP, Alder SJ, Gladman JR. Predicting outcome in acute stroke. *Br Med Bull*. 2000;56(2):486-94.
96. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE. Early metabolic alterations in edematous perihematomal brain regions following experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;88(6):1058-65.
97. González RG, Hirsch JA, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH. *Acute Ischemic Stroke*. 2th ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p. 2-25.
98. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(1):2-14.
99. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med*. 2000;6(5):513-9.
100. Bernardi P, Petronilli V, Di Lisa F, Forte M. A mitochondrial perspective on cell death. *Trends Biochem Sci*. 2001;26(2):112-7.

101. Kondo T, Reaume AG, Huang TT, Carlson E, Murakami K, Chen SF, et al. Reduction of CuZn-superoxide dismutase activity exacerbates neuronal cell injury and edema formation after transient focal cerebral ischemia. *J Neurosci*. 1997;17(11):4180-9.
102. Sheng H, Bart RD, Oury TD, Pearlstein RD, Crapo JD, Warner DS. Mice overexpressing extracellular superoxide dismutase have increased resistance to focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 1999;88(1):185-91.
103. Huang Z, Huang PL, Panahian N, Dalkara T, Fishman MC, Moskowitz MA. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science*. 1994;265(5180):1883-5.
104. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(4):1620-4.
105. Nicotera P, Leist M, Fava E, Berliocchi L, Volbracht C. Energy requirement for caspase activation and neuronal cell death. *Brain Pathol*. 2000;10(2):276-82.
106. Budd SL, Tenneti L, Lishnak T, Lipton SA. Mitochondrial and extramitochondrial apoptotic signaling pathways in cerebrocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(11):6161-6.
107. Martin-Villalba A, Herr I, Jeremias I, Hahne M, Brandt R, Vogel J, et al. CD95 ligand (Fas-L/APO-1L) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. *J Neurosci*. 1999;19(10):3809-17.
108. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
109. Tanne D, Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Reshef T, Matetzky S, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future ischemic stroke: a nested case-control study from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study cohort. *Stroke*. 2002;33(9):2182-6.

110. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326(5):310-8.
111. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(1):56-62.
112. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.
113. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA.* 2004;292(15):1845-52.
114. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
115. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
116. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
117. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1149-60.
118. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84(4):1381-478.
119. Khan BV, Harrison DG, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM. Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(17):9114-9.
120. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(11):4651-5.

121. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res.* 1995;76(6):980-6.
122. Teplyakov AI. Endothelin-1 involved in systemic cytokine network inflammatory response at atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44 Suppl 1:S274-5.
123. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991;325(14):997-1001.
124. McCarron RM, Wang L, Stanimirovic DB, Spatz M. Endothelin induction of adhesion molecule expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett.* 1993;156(1-2):31-4.
125. Halim A, Kanayama N, el Maradny E, Maehara K, Terao T. Coagulation in vivo microcirculation and in vitro caused by endothelin-1. *Thromb Res.* 1993;72(3):203-9.
126. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(3):H985-1002.
127. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(7):508-19.
128. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002;91(4):281-91.
129. Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation.* 2006;113(17):2135-50; discussion 50.
130. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol.* 2004;5(10):975-9.
131. Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):18-28.

132. Clinton SK, Underwood R, Hayes L, Sherman ML, Kufe DW, Libby P. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol.* 1992;140(2):301-16.
133. Annovazzi A, Bonanno E, Arca M, D'Alessandria C, Marcocchia A, Spagnoli LG, et al. ^{99m}Tc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(2):117-26.
134. Benagiano M, D'Elis MM, Amedei A, Azzurri A, van der Zee R, Ciervo A, et al. Human 60-kDa heat shock protein is a target autoantigen of T cells derived from atherosclerotic plaques. *J Immunol.* 2005;174(10):6509-17.
135. Ludwig A, Berkhout T, Moores K, Groot P, Chapman G. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN-gamma and TNF-alpha and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol.* 2002;168(2):604-12.
136. Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, Tedder TF, Yoshie O, Imai T, et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med.* 1998;188(8):1413-9.
137. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C19-31.
138. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000;32(4):274-8.
139. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106(8):913-9.
140. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998;98(9):839-44.

141. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
142. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2599-610.
143. Hirschfield GM, Gallimore JR, Kahan MC, Hutchinson WL, Sabin CA, Benson GM, et al. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(23):8309-14.
144. Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev.* 2008;7(7):558-66.
145. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med.* 2001;11(3-4):93-102.
146. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res.* 2005;96(12):1221-32.
147. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science.* 1996;271(5248):518-20.
148. Lowenstein CJ, Cameron SJ. High-density lipoprotein metabolism and endothelial function. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(2):166-70.
149. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(11):1987-94.
150. Dansky HM, Charlton SA, Barlow CB, Tamminen M, Smith JD, Frank JS, et al. Apo A-I inhibits foam cell formation in Apo E-deficient mice after monocyte adherence to endothelium. *J Clin Invest.* 1999;104(1):31-9.

151. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(8):1253-68.
152. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989;321(19):1311-6.
153. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. *J Lipid Res.* 2000;41(6):853-72.
154. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004;255(2):188-205.
155. van Lennep JE, Westerveld HT, van Lennep HW, Zwinderman AH, Erkelens DW, van der Wall EE. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(11):2408-13.
156. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(12):1355-63.
157. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM, Jr., Morrisett JD, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties. *J Biol Chem.* 1983;258(7):4582-9.
158. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987;330(6144):132-7.
159. Kostner GM, Bihari-Varga M. Is the atherogenicity of Lp(a) caused by its reactivity with proteoglycans? *Eur Heart J.* 1990;11 Suppl E:184-9.
160. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature.* 1989;339(6222):303-5.

161. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
162. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2601-10.
163. Park HY, Kyeong H, Park DS, Lee HS, Chang H, Kim YS, et al. Correlation between insulin resistance and intracranial atherosclerosis in patients with ischemic stroke without diabetes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):401-5.
164. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2511-5.
165. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 2000;101(13):1539-45.
166. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol*. 1999;84(1A):25J-7J.
167. Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, Iino N, Fujii S, Kitabatake A, et al. Critical role of Rho-kinase and MEK/ERK pathways for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor type-1 gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(5):868-73.
168. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest*. 1999;104(4):447-57.
169. Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2295-300.
170. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke*. 1999;30(6):1208-12.

171. Lepor NE, Vogel RE. Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;2(3):160-5.
172. Elkind MS, Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik SL, Paik MC, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2009;73(16):1300-7.
173. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108(16):1930-2.
174. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001;158(3):1039-51.
175. Syrovets T, Thillet J, Chapman MJ, Simmet T. Lipoprotein(a) is a potent chemoattractant for human peripheral monocytes. *Blood.* 1997;90(5):2027-36.
176. Buechler C, Ullrich H, Aslanidis C, Bared SM, Lingenhel A, Ritter M, et al. Lipoprotein (a) downregulates lysosomal acid lipase and induces interleukin-6 in human blood monocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1642(1-2):25-31.
177. Allen S, Khan S, Tam S, Koschinsky M, Taylor P, Yacoub M. Expression of adhesion molecules by lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. *FASEB J.* 1998;12(15):1765-76.
178. Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(10):2094-9.
179. Baldassarre D, Tremoli E, Franceschini G, Michelagnoli S, Sirtori CR. Plasma lipoprotein(a) is an independent factor associated with carotid wall thickening in severely but not moderately hypercholesterolemic patients. *Stroke.* 1996;27(6):1044-9.
180. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of

- fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9298):2026-33.
181. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med*. 2006;259(3):259-66.
182. Gardener H, Della Morte D, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS). *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:55.
183. Kim SJ, Song P, Park JH, Lee YT, Kim WS, Park YG, et al. Biomarkers of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Stroke*. 2011;42(3):734-9.

