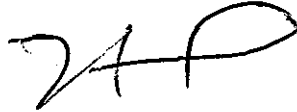


T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ATEROSKLEROTİK SEREBRAL İSKEMİLİ HASTALARDA PLAZMA OKSİDE
LDL ANTİKOR DÜZEYLERİNİN KAROTİD ARTER PATOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sema İPEK



Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zekeriya ALİOĞLU

TRABZON - 2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR.....	II-III
ÖNSÖZ.....	IV
1- GİRİŞ ve AMAÇ.....	1-2
2- GENEL BİLGİLER.....	3-34
3- MATERYAL ve METOD.....	35-37
4- BULGULAR.....	38-55
5- TARTIŞMA.....	56-78
6- SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	79-82
7- ÖZET.....	83
8- İNGİLİZCE ÖZET.....	84
9- KAYNAKLAR.....	85-106

KISALTMALAR

ACAS	: Aseptomatik Karotid Ateroskleroz Çalışması
AF	: Atrial Fibrilasyon
AGÇO	: Abdomino/Gluteal Çevre Oranı
APC	: Aktive protein C
Apo	: Apoprotein
ARIC	: Atherosclerosis Risk in Communities
Ark.	: Arkadaşları
ATIII	: Antitrombin III
BCH	: Boston City Hospital
BMI	: Vücut kitle indeksi
BT	: Tomografi
CA IMT	: Karotid arter intima media kalınlığı
CABG	: Koroner arter by-pass greft
CCA	: Kommon karotid arter
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
EKA	: Eksternal karotis arter
EKG	: Elektrokardiyografi
ELAM	: Endotel- lökosit adezyon molekülleri (monosit bağlayıcı moleküller)
EVA	: European Vascular Aging Study
Fe	: Demir
FeBK	: Demir bağlama kapasitesi
FH	: Familial hiperkolesterolemi
GA	: Güven aralığı
G-CSF	: Granülosit büyüme faktörleri
GİA	: Geçici iskemik atak
Hb	: Hemoglobin

HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HNE	: Hidroksinonenal
HOT	: Hypertension Optimal Treatment
HT	: Hipertansiyon
Htc	: Hematokrit
IC	: İmmün kompleksler
IDDM	: İnsüline bağlı DM
İKA	: İnternal karotis arter
KKA	: Ana karotis arter
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
MCP-1	: Monosit kemotaktik faktör
M-CSF	: Monosit büyüme faktörleri
MDA	: Malondialdehit
MI	: Miyokard infarktüsü
MM-LDL	: Hafif okside LDL
MR	: Manyetik Rezonans
MRFIT	: Multiple Risk Factor Intervention Trial
NIDDM	: İnsüline bağlı olmayan DM
NINDS	: National Institute Neurological Disorders and Stroke
NO	: Nitrik oksit
NSR	: Normal sinüs ritmi
NVAF	: Nonvalvüler atrial fibrilasyon
OK	: Oral kontraseptifler
OxLDL	: Okside düşük dansiteli lipoprotein
Ox-LDL ab	: Okside LDL antikoru
PAH	: Periferel arter hastalık

PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PET	: Positron emission tomography
PUFA	: Poliansatüre yağ asitleri
SAK	: Subaraknoid kanama
SPECT	: Single photon emission computerised tomography
STOP	: İnme Prevention Trial
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TA	: Tansiyon arteriyel
TAS	: Plazma total antioksidan durum
TG	: Trigliserid
TOH	: Alfa tokoferol
tPA	: Doku plazminojen aktivatör
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya sağlık örgütü
WHR	: Kalça/ göğüs oranı

ÖNSÖZ

Serebrovasküler hastalıklar tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Özellikle son yıllarda nedene yönelik yapılan biyokimyasal araştırmaların sayısı oldukça fazla olup, geliştirilen görüntüleme yöntemleri ve yapılan çok merkezli klinik çalışmalar ile gelinen nokta, tedavi ve profilaksi konusuna yeni anlayışlar getirmiş; risk faktörlerinin belirlenmesine de önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Okside LDL'ye karşı oluşan antikorlar ise üzerinde bir çok araştırma yapılmış olmasına rağmen henüz tam açıklanamamış, ancak çağımızın hastalığı aterosklerozun önlenmesi için ümit vadeden bir konudur. Bu amaçla araştırmamızı tez olarak planladık.

Uzmanlık çalışmalarım süresince deneyim, bilgi ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu'na, sayın Doç. Dr. Sibel Velioğlu ve sayın Yrd. Doç. Dr. Cavit Boz'a, ihtisasım süresince ve tezimin işleyişindeki her adımda beni yönlendiren ve destekleyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Zekeriya Alioğlu'na, çalışma arkadaşlarıma, tez çalışmamda yardımcı olan Biyokimya AD Öğr. Gör. sayın Prof. Dr. Asım Örem, Yrd. Doç. Dr. Birgül Kural ve Arş. Gör. Fulya Balaban'a, Kardiyoloji AD Öğr. Gör. sayın Yrd. Doç. Dr. Cihan Örem'e, Halk Sağlığı AD Öğr. Gör. sayın Doç. Dr. Gamze Çan ve Dr. Murat Topbaş'a ve her zaman yanımda olduklarını hissettiğim aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Sema İPEK

GİRİŞ ve AMAÇ

Serebrovasküler hastalık (SVH) batıda kalp hastalığı ve kanserin yanında ölümün en sık sebebidir (1). Tanım olarak beynin bir bölgesinin iskemi veya kanama nedeniyle geçici veya kalıcı olarak etkilendiği bütün hastalıklar ve/veya bir patolojik süreç tarafından beyin damarlarının primer olarak tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (2).

İnme ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre 24 saatten uzun süren ya da ölümle sonuçlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir bir başka nedeni olmayan, hızlı gelişmiş serebral işlevin fokal (bazen de global) bozukluğudur (3).

Çoğu endüstriyel ülkelerde inmeden ölüm oranlarında tedricen düşme olmasına rağmen inme, ABD’de her yıl 150.000 fatalite ile ölümün en sık üçüncü sebebidir. Aynı zamanda en fazla sakatlığa ve bağımlılığa yol açan hastalık grubundadır (4).

Akut inme tedavisinde koruyucu olarak kullanılan antiagregan ve antikoagulan ilaçlar yanında yoğun bakım ünitelerinde solunum, beslenme, hidrasyon, enfeksiyon ve dekübitüs ülserleri ile başarılı bir şekilde mücadele edilmesi, inme sıklığı ve mortalitesinin azalmasına katkıda bulunmuştur (5).

SVH’ların uygun teşhis, değerlendirme ve tedavileri nöroloji pratiğinde önemli yer tutmaktadır. Akut iskemik SVH’nın etkilerini geri döndürecek medikal ve cerrahi tedavi yönteminin henüz ortaya konmamış olması nedeniyle, inme riskinin yüksek olduğu kişilerin belirlenmesi ve risk faktörlerinin mümkünse tedavisi önemlidir. SVH için risk faktörleri çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla incelenmiştir (2). Yaş, ırk, cinsiyet, aile öyküsü değiştirilemeyen; arteriyel hipertansiyon, diyabet, geçirilmiş inme hikayesi, geçici iskemik ataklar, kalp hastalığı, lipoprotein anormallikleri, artmış fibrinojen, sigara ve alkol kullanımı, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, obezite, karotid arter aterosklerozu değiştirilebilir risk faktörleridir (4).

Karotid ve vertebral arterlerin aterosklerozundan kaynaklanan SVH için geçerli olan risk faktörlerinin laküner infarkt ve embolik SVH risk faktörlerinden farklı olduğu düşünülmektedir. Ancak bazı risk faktörleri özellikle yüksek kan basıncı tüm SVH tipleri

için ortaktır (6). İnme risk faktörlerinin belirlenmesi ve birbirlerini nasıl etkilediklerinin bilinmesi bu hastalıklardan korunmada oldukça önemlidir.

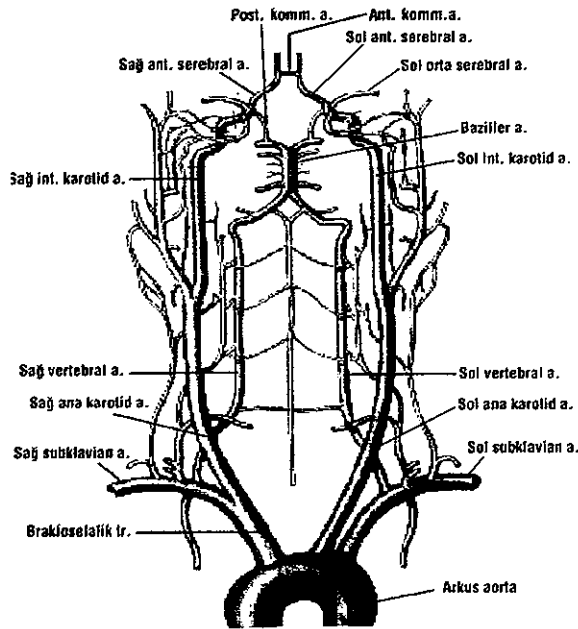
LDL'nin oksidatif modifikasyonu aterosklerozun gelişiminde ve progresyonunda önemli bir durumdur. Ayrıca okside LDL (oxLDL) antijeniktir ve bazı çalışmalar oxLDL'ye immün cevabın aterogenez sürecini modüle edeceğini öne sürmektedir. Okside LDL antikorumun (oxLDL ab) carotid aterosklerozunun ilerlemesi için bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalar ox-LDL ab'nun aterosklerozun ilerlemesinin de bir belirleyicisi olabileceğini öne sürmektedir. Karşıt olarak bazı bildiriler aterosklerotik hastalarda oxLDL ab titrelerinin yüksekliğini doğrulamamaktadır (7).

Aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen iskemik inmeli olgular ile ateroskleroz için risk faktörü bulunmayan sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bu çalışmada amaç; ox-LDL ab düzeylerinin CA IMT dolayısıyla karotid aterosklerozu ile korelasyonunun bulunup bulunmadığının ve oxLDL ab'nun aterosklerotik orijinli iskemik inme için diğer risk faktörlerinden (hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, diyabet, hiperlipidemi, geçirilmiş SVH öyküsü, obezite, alkol kullanımı, atrial fibrilasyon (AF) ve sigara kullanımı) bağımsız bir risk faktörü olup olamayacağını belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

Beynin beslenmesindeki en önemli etken serebral kan akımıdır. Serebral kan akımı serebral perfüzyon basıncının, serebral vasküler rezistansa oranıyla belirlenir (8). Kardiyak outputun yaklaşık %15'i beyine gelmekte ve vücudun kullandığı oksijenin yaklaşık %20'si erişkin beyni tarafından tüketilmektedir (9). İnsan beynine gelen kan akımının yaklaşık dakikada 800 ml olduğu (50 ml/ 100 gr beyin dokusu/ dakika) tahmin edilmektedir. Serebral kan akımı, gri maddede (70-80 ml/ 100gr/ dk) beyaz maddeye göre (30 ml/ 100gr/ dk) daha hızlıdır ve 12 ml/100 gr/ dakika'nın altına düştüğünde geriye dönüşsüz beyin hasarı meydana gelmektedir (1,9).

Beyin arteriyel kan akımını, kökenlerini arkus aortadan alan, başlıca 4 arteriyel trunkustan sağlar. Bunlar, iki internal karotid arter ve iki vertebral arterdir. Bu arterler beyin ön kısmında "karotis sistemi", arka kısmında ise "vertebrobaziller sistemi" oluştururlar (10) (Şekil1).



Şekil 1: Serebral arterler

İskemik Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırılması

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış; tüm inmeler “iskemik” ve “hemorajik” olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla; lezyon patolojisi, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması gözönüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır. Buna göre yapılan inme sınıflandırmalarında, çeşitli toplumlarda bazı alt gruplar daha sık gözlenmekle birlikte benzer değerler elde edilmiştir. Tıkayıcı beyin damar hastalıkları inme olgularının yaklaşık %60-80’ini oluştururken, beyin parankimi içine kanama ile giden serebrovasküler hastalıklar %10-15’ini, subaraknoid kanama %3-10’unu oluşturmaktadır (11).

Nedeni ortaya koyulabilen iskemik serebrovasküler hastalıkların %45-50’si geniş arter ateroskleroza, %25’i küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar) sonucu oluşmaktadır. İskemik SVH’ların %20-25’i de genellikle atrial fibrilasyon ve iskemik kalp hastalığı başta olmak üzere kardiyembolik olay kaynaklıdır. Aort diseksiyonu, hiperkoagülabilité durumları ve vaskülit gibi diğer nadir nedenler geri kalan %5’lik dilimi oluşturmaktadır. Tüm tetkiklere rağmen iskemik SVH’ların bir grubunda bilinen bir neden bulunmamaktadır (11).

SVH’in ana tiplerinin relatif sıklığı tablo 1’de gösterilmiştir (1).

Tablo 1: Serebrovasküler hastalığın majör tipleri ve sıklıkları

	Harvard inme serileri (756 ardışık durum)*	BCH otopsi serileri (179 vaka)**
Aterosklerotik tromboz	244 (%32)	21 (%12)
Laküner	129 (%18)	34 (%18.5)
Embolizm	244 (%32)	57 (%32)
Hipertansif hemoraji	84 (%11)	28 (%15.5)
Rüptüre anevrizma ve vasküler malformasyonlar	55 (%7)	8 (%4.5)
Kesin olmayan		17 (%9.5)
Diğer***		14 (%8)

*J.Mohr, L.Caplan, D. Pessin, P. Kistler ve G.Duncan, Massachusetts General Hospital ve Beth Israel Hospital, Boston’da ile uyumludur.

**1949’da Mallory Institute of Pathology, Boston City Hastanesinde 780 beynin incelenmesinde CM Fisher ve RD Adams’la uyumludur.

*** Hipertansif ensefalopati, serebral ven trombozu, meningovasküler sifiliz ve poliarteritis nodosa.

Burada NINDS (National Institute Neurological Disorders and Stroke) tarafından önerilen klinik sınıflama; kanayıcı SVH'lar, vasküler demans ve hipertansif ensefalopati başlıkları dışlanarak sunulacaktır (12):

A-Aseptomatik SVH

B-Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH

I-Geçici iskemik atak

II-İskemik inme

1-Aterotrombotik

2-Embolik

a-Kardiyoembolik

b-Arterden artere emboli

3-Laküner

A-Aseptomatik SVH: Bu kategori, vasküler hastalığa ait serebral ve retinal semptomlar olmaksızın, sessiz beyin infarktı ya da kraniyoservikal arterlerde aseptomatik darlık saptanan olguları kapsamaktadır.

B-Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH

Geçici iskemik ataklar (GİA) ve iskemik inme bu başlık altında incelenmektedir.

I-Geçici iskemik atak: İskemik kökenli olduğu düşünülen, genellikle bir vasküler sistem alanına lokalize edilebilen, nörolojik defisiti açıklayabilecek başka bir neden bulunmayan, kısa süreli (tanım gereği en fazla 24 saat), fokal beyin disfonksiyonu episodları GİA olarak tanımlanmaktadır.

II-İskemik inme: Hızlı gelişen, 24 saatten uzun süren veya ölümlle sonlanan, serebrovasküler hastalık dışında görünür nedeni olmayan, fokal, nörolojik defisitle giden tablolardır.

1-Aterotrombotik: Ekstrakranyal ve majör intrakranyal arterlerin belirli bölgelerinin aterosklerotik lezyonları sonucu oluşan infarkt tipidir.

2-Embolik

a-Kardiyoembolik

Akut maksimal defisit yerleşimi üzerinde çok durulmuşsa da kardiyoembolik inme tanısının temelini; kardiyak emboli kaynağı kanıtlarının gösterilmesi, serebral aterosklerotik lezyonların yokluğu ve inmenin laküner özellikler taşıması oluşturmaktadır.

b- Arterden artere emboli

Karotid arterler ve aortada oluşan ateromatöz ülsere plaklardan kopan embolinin intrakranial arterleri tıkanmasıyla veya benzer şekilde karotid ve vertebrobasiller arterlerin diseksiyonu ve/veya fibromusküler displazisi nedeniyle olabilir (1).

3- Laküner: Lakün terimi, patolojik bir tanım olmakla birlikte, sıklıkla küçük penetran arterlerin tutulumundan oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik kategori olarak kullanılmaktadır. Genellikle, hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalık için karakteristik klinik sendromlar (pür motor, pür sensoriyel, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi vb..) ve nöroradyolojik olarak 1.5 cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bu vakalarda, potansiyel kardiyembolizm veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır (11).

Serebrovasküler hastalıklarda risk faktörleri

Akut inme tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen, inme nedeni ölümler halen birçok ülkede 3. sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır. Bireysel olarak ele alındığında risk faktörlerinin başta yaş olmak üzere diğer risk faktörleri ile etkileşimleri, toplum sağlığı açısından prevalansları göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Bu bilgiler doğrultusunda risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (11):

I-Değiştirilemeyen risk faktörleri

- a) Yaş
- b) Cins
- c) İrk
- d) Aile öyküsü

II. Değiştirilebilen risk faktörleri

a) Kesinleşmiş faktörler

1. Hipertansiyon
2. Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı
3. Kalp hastalıkları
4. Hiperlipidemi
5. Sigara

6. Aseptomatik karotis stenozu
7. Orak hücreli anemi

b) Kesinleşmemiş faktörler

1. Alkol kullanımı
2. Obezite
3. Beslenme alışkanlıkları
4. Fiziksel inaktivite
5. Hiperhomosisteinemi
6. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
7. Hormon tedavisi
 - i) Oral kontraseptif kullanımı
 - ii) Hormon replasman tedavisi
8. Hiperkoagülabilité
9. Fibrinojen
10. İnflamasyon

I-DEĞİŞTİRİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

YAŞ

Her yıl görülen yeni inme olgu sayısını belirleyen en önemli faktör yaştır. Yaşla birlikte inme insidansında önemli bir artış izlenmektedir. İskemik inme olgularının büyük çoğunluğunu 65 yaş üzerindeki kişiler oluşturmaktadır (2). Garraway ve arkadaşları (13) tarafından yapılan çalışmada, 1960-1964 yılları arasında 55-59 yaşları arası yıllık ortalama inme oranı 100.000 kişide 209 iken; aynı oran 80 yaş ve üzeri grupta 100.000 kişide 2932 olarak bulunmuştur (oran 1:14). Devam eden çalışmada, 1970-1974 yılları arasında 55-59 yaş grubundaki yıllık inme oranı 100.000'de 205, 80 yaş üzerindekilerde ise 100.000'de 1287 olarak bulunmuştur (oran 1:6) (13). Yaş aynı zamanda inme prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. Nakayama ve arkadaşları tarafından Danimarka'da yapılan bir çalışmada, 54 yaş altında 3 haftalık mortalite oranı %7.4 ; 85 yaş üzerinde mortalite oranı %39.4 olarak bulunmuştur (14).

CİNSİYET

Erkeklerde inme insidansı kadınlara göre daha fazladır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalara göre erkeklerde inme mortalitesi, kadınlardan %23-85 daha fazla bulunmuştur. Bonita ve arkadaşları tarafından 1970-1985 yılları arasında, 40-69 yaşları arası, 27 ülkenin serebrovasküler hastalık profili çıkarılmıştır. Bu çalışmaya göre inme mortalitesi, erkeklerde daha fazla ve inme sonrası iyileşme, kadınlarda daha iyi olmaktadır (2,5).

IRK

Aterosklerotik SVH'nın şiddeti ve dağılımı, farklı etnik gruplara ait hastalarda değişkenlik göstermektedir (15,16). Irklar arasında görülen inme çeşitliliği; farklı ırk gruplarında değişkenlik gösteren risk faktör anormallikleri, sosyoekonomik durum, hayat stili ve nutrisyonel faktörleri içermektedir. Son yıllarda tek bir coğrafya bölgesinde çeşitli ırk gruplarındaki risk faktörü farklılıklarını tespit etmek ve bu risk faktör farklılıklarının inme sıklığındaki farklılıklara katkısını belirlemek için çalışmalar yapılmaktadır (2).

Beyazlarla karşılaştırıldığında zencilerde, inme nedeniyle ölüm oranı daha fazladır. Yaş ayarlı insidans beyazlara göre zenci erkekler için 1.5 kat, zenci kadınlar için ise 2.3 kat daha fazladır (17).

Asyalılarda koroner kalp hastalığı oranı düşük iken, inme prevalansı yüksektir. İnme ve koroner kalp hastalığı insidansı ve ölüm oranları arasındaki fark, Doğulular'daki düşük kan lipid düzeylerine ve yüksek hipertansiyon prevalansına bağlanmaktadır (2).

AİLE HİKAYESİ

Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur (11). 1913 doğumlu İsveç'li erkeklerde yapılan bir kohort çalışmasında annede SVH nedeniyle ölüm hikayesi ile inme insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (18). Framingham SVH için ailesel bir predispozisyon çalışmasında, ebeveynlerde SVH nedeniyle ölüm hikayesi ile olgulardaki inme gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bununla beraber bu çalışma üyelerinde kesin fatal olmayan ve fatal inmeler, çocuklarında inme oluşumu ile ilişkilidir (Members of the Framingham Offspring Study Cohort). Bu analizlerde hem annede hem de babada inme hikayesi varlığı, diğer risk faktörleri göz önüne alındıktan sonra bile, inme riskinde ortalama 1,5 kat artış ile ilişkilidir (19).

II-DEĞİŞTİRİLEBİLİR RISK FAKTÖRLERİ

a-Kesinleşmiş Risk Faktörleri

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon (HT), toplumda prevalansı en yüksek olan hem serebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür (11). Antihipertansif ilaç tedavisi, iskemik kalp hastalıklarının önlenmesinde daha az etkili iken; etkin tedavi alan hastalarda inme insidansını, ortalama %40 oranında azaltmaktadır (20). Normotansif kişilerdeki risk ile karşılaştırıldığında, kesin HT varlığında (sistolik kan basıncı >160 mmHg; diyastolik kan basıncı >95 mmHg) SVH riski, erkeklerde 3.1, kadınlarda 2.9 kat artmaktadır. Sınırdaki HT düzeylerinde bile (sistolik kan basıncı 140-159 mmHg ve diyastolik kan basıncı 90-94 mmHg) SVH ve GİA riskinin, % 42 oranında arttığı gözlenmektedir (2). Yaş ilerledikçe hipertansiyonun etkisi azalmakla birlikte, 75-84 yaşları arasındaki hipertansif hastalarda bile SVH riski, normotansiflere göre daha yüksektir. Embolik olmayan iskemik SVH için kadınlarda ve erkeklerde, 45-84 arası tüm yaş gruplarında SVH riski, HT şiddetinin artmasıyla doğru orantılı olarak artmaktadır. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı düzeyleri SVH görülme olasılığı ile kuvvetli bir ilişki içindedir (21). Sistolik HT'ü olan kişilerde (>160 mmHg), diyastolik kan basıncının artması ile SVH riski artmamaktadır. Diğer yandan, diyastolik kan basıncı 95 mmHg ve daha yüksek olan kadın ve erkeklerde sistolik kan basıncı düzeyleri arttıkça, SVH riski orantılı olarak artmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte, sistolik kan basıncı düzeylerinde aşırı artış olurken, diyastolik kan basıncı düzeylerinde ise aynı seviyede kalma ve azalma görülür. 65 yaş üzerinde, sistolik basıncıdaki bu artış (izole sistolik HT) (sistolik >160 mmHg ve diyastolik <90 mmHg), artarak belirginleşir. İzole sistolik HT, 80 yaş üzerinde erkeklerin ortalama %20'sinde, kadınların ortalama %30'unda görülmektedir (22). Sonuç olarak 65 yaşından sonra SVH riski sistolik kan basıncı düzeyleri ile daha kuvvetli bir ilişki içine girmekte ve sistolik kan basıncı düzeylerindeki her 10 mmHg artış ile SVH riski artmaktadır. Bununla beraber birçok SVH, sistolik kan basıncı orta derecede yüksek olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Framingham çalışmasında, 500'den fazla ilk SVH atağının 38 yıllık takibinde, olguların ortalama %30'unda sistolik kan basıncı düzeyleri 140-159 mmHg arasında bulunmuştur. SVH olguları içinde erkeklerin sadece %36'sında, kadınların ise sadece %41'inde sistolik kan basınçları 160 mmHg'nin üzerinde bulunmuştur. Yani tüm ilk SVH'ların ortalama

%60'ı sistolik kan basıncı düzeyleri kesin HT'lu olarak sınıflandıramayan olgularda ortaya çıkmaktadır (2). İnme riskinin azalmasında hangi değerlerin optimal değer olduğu tartışılmakla birlikte, "Hypertension Optimal Treatment" (HOT) çalışmasında, 140/85mmHg ve altındaki değerlerin yararı ortaya konmuştur (11)

DİABETES MELLİTUS, HİPERİNSÜLİNEMİ VE GLİKOZ İNTOLERANSI

Çeşitli çalışmalarda diyabetin, iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir. Serebrovasküler hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalite için majör risk faktörü olduğu belirtilmiştir (2,23,24). Fakat bazı çalışmalarda multivariate analizde diyabet bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (25,18). Bazı çalışmalara göre diyabet, hemorajik SVH için değil ama iskemik SVH için bir risk faktörüdür (26). Diyabete özgü majör biyokimyasal anormallik kronik hiperglisemidir. Kötü kontrollü diyabetlilerde ve uzun süreden beri diyabeti olanlarda kardiyovasküler komplikasyonlar daha sık görülmektedir (27).

Honolulu Heart Programme çalışmasında (26,28) ve Whitehall çalışmasında (27) diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, glukoz tolerans bozukluğunun derecesi arttıkça tromboembolik inme riskinin arttığı saptanmıştır (26). Hemorajik inme riskinde değişiklik gözlenmemiştir (11). "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) ve "The Diabetes Control and Complication Trial Research Group" çalışmalarında uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken; inme riskinde bir düşme görülmemiştir. Fakat, diyabetli hastaların yaklaşık %40-60 'ında, birlikte bulunan hipertansiyonun tedavisi inme riskini %44 azaltmaktadır (11). Rancho Bemardo'da populasyon temelli bir kohort çalışmasında diyabetin inme üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve diğer ilgili risk faktörlerinden bağımsız olarak erkeklerde 1.8, kadınlarda 2.2 kat artmış inme riski saptanmıştır. Framingham çalışmasında intermitan klaudikasyonile birlikte periferik arter hastalığı, diyabetiklerde dört kat daha fazla görülmektedir. Koroner ve serebral arterler de daha az oranda olmakla birlikte etkilenmektedir (23). Aterotrombotik beyin infarktı için, glukoz intoleransının etkisi (yani doktor tarafından teşhis edilmiş diyabet, glikozüri veya 150mg/100ml'nin üzerinde kan şekeri) kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Bununla beraber tüm yaş gruplarında, glukoz tolerans bozukluğu olan erkeklerde ve kadınlarda, embolik olmayan iskemik inme riski, diyabetik olmayanlara göre ortalama iki kat artmıştır. Diyabet, uzun süreli diyabetiklerde SVH sebepli ölüm oranını artırmaktadır (11).

KALP HASTALIKLARI

İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Kardiyak fonksiyon bozukluğu olan kişilerde, her bir kan basıncı düzeyinde artışta inme riski belirgin olarak artmaktadır (29). Koroner kalp hastalığı, kalpten kaynaklanan bir emboli kaynağı, paylaşılmış risk faktörleri, koroner aterosklerotik hastalığın medikal ve cerrahi tedavisinin yan etkileri ve kalbin pompalama gücünün azalması gibi bir çok mekanizma ile SVH'ya yatkınlık meydana getirebilir. Burada mekanizma, olguların %40'ında ekokardiyografik olarak saptanan başlıca sol ventriküler mural trombüsten kaynaklanan serebral embolidir. Gençlerdeki en önemli embolijenik kalp hastalıkları, AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasman yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına veya interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu, Libman-Sacks endokarditi, dilate kardiyomyopatilerdir. Çeşitli çalışmalarda efektif antikoagülasyonun (INR:2,5 ve üzeri) inme riskini %70 azalttığı gösterilmiştir (11).

Orta yaş ve üzerinde ise, en sık görülen kardioemboli sebebi miyokard infarktüsüdür (MI). Framingham Heart çalışmasında , 36 yıllık takip süresinin sonunda olguların %80,8'inde hipertansiyon, %32,7'sinde koroner kalp hastalığı, %14,5'inde kardiyak yetmezlik, %14,5'inde ise atriyal fibrilasyon olduğu belirtilmiştir. Sadece %13,6'sında kardiyak problem saptanmamıştır. Akut miyokard infarktüsünden (MI) sonra 6 yıl içerisinde inme gelişme riski erkeklerde %8, kadınlarda %11 olarak bulunmuştur (11). İki haftalık süre içinde ise inme oranı %0,7-4,7 olarak tahmin edilmektedir (30). MI sonrası yaşın ileri olması ve ventrikül disfonksiyonu (en önemlisi ejeksiyon fraksiyonunda düşüş) da inme riskini artırmaktadır (30). İnme en çok anterior miyokard infarktüsü sonrasında görülmektedir (%2-6 olguda). İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter by-pass greft (CABG) uygulanan hastalarda perioperatif inme riski ise %1-7 olup; hastanın daha önce inme geçirmiş olması, yaş, diyabet ve AF bu riski arttırmaktadır. Operasyonun süresi ve aortik ateroskleroz da riski arttıran diğer nedenlerdir (11).

İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvüler atrial fibrilasyondur (NVAf). Yaş arttıkça görülme sıklığı da artan bu hastalığın prevalansı 80-89 yaşlarında %8.8 olup; relatif risk 4-4,5 olarak bulunmuştur (11). Son yıllarda daha önceleri masum olduğu düşünülen kalp kapak hastalığı olmaksızın kronik atriyal fibrilasyonun inme insidansında ortalama beş kat artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. AF

yaşlılarda özellikle önemlidir; çünkü AF ile ilişkili total inmelerin oranı yaşla birlikte artmakta ve 80-89 yaşları arasında %36,2'ye varmaktadır (31).

NVAF'da yıllık inme görülme olasılığı daha önce geçirilen GİA veya inme, sistolik hipertansiyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, diyabet ve kadın olmak ile artmaktadır (11).

M-mode ekokardiyografi ile tespit edilen sol ventrikül hipertrofisi ile inme insidansı arasında da direkt ilişki saptanmıştır. Aterotrombotik inme, elektrokardiyografide (EKG) sol ventrikül hipertrofisi bulguları olan erkeklerde 4 kat, kadınlarda 6 kat artmaktadır (32).

HİPERLİPİDEMI

Prevalansı 65 yaş üzerindeki kadınlarda %40'a kadar çıkan hiperlipideminin, koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmekle birlikte; 450000 kişiyi kapsayan 13000 inmeyi içeren 45 prospektif epidemiyolojik çalışmanın metaanalizinde total serum kolesterol düzeyleri ile total inme insidansı arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır (2,18). Bu durumun başlıca nedenleri, çalışmalarda değişik inme subtiplerinin ve intraserebral hemorajinin de değerlendirilmeye alınmasıdır. Buna karşılık "Multiple Risk Factor Intervention Trial" çalışmasında, yüksek kolesterollü erkeklerde mortalite daha yüksek bulunmuştur (11). Bazı çalışmalarda plazma trigliserid düzeyleri ile inme gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (2). Bununla beraber vaka-kontrol çalışmalarının bu sonuçları şüpheyle karşılanmalıdır. Çünkü SVH'lı hastalarda plazma lipid konsantrasyonları, hem akut dönemde (33) hem de uzun dönemde beslenme güçlükleri veya önerilen diyet değişiklikleri nedeniyle etkilenmektedir. Bazı çalışmalarda ise total inme (34), iskemik inme (2), total inme (fakat sadece antihipertansif tedavi alanlarda) (2) veya serebral infarkt (fakat sadece 45-54 yaş arası erkeklerde) (34) ile total plazma lipid konsantrasyonları arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Serum kolesterol düzeyi 240-270 mg/dl değerlerinde, risk 1.8; 280mg/dl üzerinde ise 2.6 olarak bulunmuştur.

Sadece erkek olguları içeren Honolulu Heart Programme çalışmasında, plazma kolesterol düzeyleri ile serebral infarkt arasında pozitif fakat anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır (2).

Ekstrakraniyal Doppler ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalarda da, kolesterol seviyesi ile karotis intima media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Son zamanlarda, lipid düşürücü ajan olan statinlerle yapılan çalışmalarda, iskemik inme

riskinin %11-32 arasında azaldığı gösterilmekle birlikte (36); bu çalışmaların aslında, koroner arter hastalığı olan ve sıklıkla geniş arter ateroskleroza olabilen hastalarda yapılması nedeniyle, sekonder koruma çalışmaları olarak kabul edilmeleri yönünde eleştiriler bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışmalarda normal kolesterolü kişilerde de riskin azalması, statinlerin antitrombotik ve nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir (11).

Lipoprotein (a) konsantrasyonunun yine koroner arter hastalığı riskini arttırdığı gösterilmekle birlikte; yapılan kontrollü çalışmalarda, Lp (a) ile inme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (11).

MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmasında ise, ölüm sertifikalarında teşhis edilen iskemik inme insidansı, 6 yıl önce elde edilen total serum kolesterol düzeyleri en yüksek olan hastalarda daha fazla bulunmuştur (37).

Framingham çalışmasında, serebral infarkt ile plazma kolesterol düzeyleri arasında sadece 50-59 yaşları arasındaki erkeklerde ve 6,24 mmol/l 'den yüksek kolesterol konsantrasyonları için pozitif bir ilişki saptanmıştır (38).

Birçok vaka-kontrol çalışmasında HDL kolesterol düzeyleri ile iskemik inme arasında anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur (34,39). Çok az çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır (40). Framingham çalışmasında erkeklerde plazma kolesterol düzeyinin inme riski üzerine daha fazla etkisi olmadığı, fakat kadınlarda serebral infarkt ile plazma kolesterol düzeyleri arasında anlamsız negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur (2). Univariate analiz kullanan Oslo'dan prospektif bir çalışmada erkeklerde total kolesterol ve inme riski arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur (41).

Kan kolesterol düzeyleri ve inme arasındaki ilişki inmenin tipi ile değişkenlik göstermektedir. Düşük serum kolesterol düzeyleri, hemorajik inme ile ilişkili iken; yüksek kolesterol düzeyleri, iskemik inme ile ilişkilidir (42). Serum kolesterol konsantrasyonlarının 5,7 mmol/L'ün üzerinde olması ile inme riski arasındaki ilişkiye ait 10 prospektif çalışma gözden geçirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen bir risk artışı (1.31) saptanmıştır (2).

SİGARA

Sigara içilmesi, prevalansı oldukça yüksek olması (ortalama %25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup; 1980'li yıllardan beri yapılan çalışmalarda, iskemik inme için relatif riski 1.8-6 olarak bulunmuştur. "Framingham Heart Study" çalışmasında bu risk 1.8 olarak

bulunmuş olup; bu risk, sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmekte, diğer çalışmalarda ise 1.2-1.3 arasında bulunmaktadır. Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1.2 olarak bulunmuştur (11). Çeşitli çalışmalarda beyin infarktı ile intraserebral hemoraji ve subaraknoid kanama'da (SAK) olduğu gibi açık bir ilişki ortaya konmuştur (2,43). "Honolulu Heart Study" çalışmasında ise 10 yıllık takipte sigara içenlerde iskemik inmenin yanı sıra, subaraknoid kanama (SAK) riskinin de oldukça arttığı (2.93) bulunmuş olup, bu yüksek değer, çalışmaya alınma kriterleri ile ilişkili olabileceği veya sigaranın akut kan basıncı yüksekliğine yol açarak gerçekten arteriyel rüptür sebebi olabileceği düşünülmektedir (44).

1970' lerin sonunda genç kadınlarda doğum kontrol ilacı kullanımı ve inme ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve sigara kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (2). Nurses Health Study içinde 120000 kadın, inme gelişimi açısından prospektif olarak 8 yıl izlenmiş ve sigara içenlerde, trombotik inme ve SAK riskinde artış bulunmuş; sigara ve oral kontraseptif kullanımı, primer olarak SAK ile ilişkili bulunmuştur (2).

ASEMPTOMATİK KAROTİS ATEROSKLEROZU

İskemik inmelerde karotis hastalıklarının rolünü ilk olarak 1856'da Savoury vurgulamıştır. Chiari 1905 yılında, karotisten beyne embolizasyon olabileceğini göstermiştir. Fisher serebral iskeminin, embolizasyonla veya karotis arterlerindeki akım azalması ile olabileceğini belirtmiştir. Embolizasyonla retinal ve / veya hemisferik iskemik bulgular ortaya çıkabilir (45).

Ekstrakraniyal serebral arter stenoz ve tıkanmalarının en sık nedeni aterosklerozdur. Burada ateroskleroz gelişmesinin en önemli nedenleri; akım özelliklerinden dolayı zedelenme ve arkasından akım türbülansı, vibrasyon, hipertansiyonun getirdiği yüklenme ve hiperkolesterolemidir. Karotisteki plaklar genellikle karotis bifurkasyonunun lateral duvarında yerleşirler. Plağın büyüme hızı, zamanla gelişen ülserasyonlar veya trombozis, değişik ve farklı klinik tabloların oluşmasına neden olur (45).

Karotis tıkanmalarında düşük perfüzyona bağlı, özellikle distal alanda border-zone (kıyı bölge) infarktları gelişebilir. Yapılan çalışmalarda hemodinamik olarak anlamlı stenozun olması için internal karotis arterin, uzunluğu 2 mm olan bir alanda, çapının 2-5 mm'ye kadar düşmesi gerekmektedir. Normal kan akımının damar çapının %60, alanının %90'a kadar daraldığı durumlarda sürebildiği gösterilmiştir. Kan akımında %64'lük azalma, damar çapının %84; alanının %96 daraldığı durumda görülmüştür (46). Stenozlu

alandan kan basıncının düşürülmesi ise hemodinamik etkilerin çıkmasına neden olur. Ayrıca stenoz ve ülserle plağa bağlı olarak gelişen emboliler sonucunda, GİA'lar veya retinal/hemisferik inmeler gelişebilir (45).

Aterom plakları yağlı, fibröz ve kalsifik materyal içerebilir. Üzerinde pıhtı ve ülserasyonlar ve plak içi hemorajiler bulunabilir (47). Yumuşak ve düzensiz yağlı plakların emboli riski yüksek, fibröz ve kalsifik lezyonların ise azdır. Arterin çapı %70 oranında azalınca, plak içi kanama şansının arttığı ileri sürülmüştür (45). Sterpetti ve arkadaşları (1991 yılında) yaptıkları 90 plak morfolojisi çalışmasında, hemisferik semptomlarla, plak ülserasyonları ve mural trombüs arasında ilişki kurmuşlardır (48).

Karotis darlıkları semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik karotid arter stenozu klinik tablo doğurmayan lezyonlardır ve varlığından rutin fizik muayenede servikal üfürüm tespit edilmesi veya tarama sırasında stenozun bulunması ile şüphelenilir. Servikal üfürümün varlığı, hastada altta yatan bir karotid arter stenozunun ve inme riskinin artmış olduğunu düşündürür (49,45). Populasyon temelli çalışmalar, 45 yaşın üzerindeki kişilerin yaklaşık %4-5'inde, servikal veya karotid bifurkasyon üfürümlerinin olduğunu göstermektedir (50). Genel popülasyonda servikal üfürümlerin prevalansı %1 ile %30 arasında değişmektedir ve yaşla birlikte artmaktadır (45). Servikal üfürüm prevalansı 45-54 yaşları arasında yaklaşık %1-3 iken; 75 yaşın üzerinde %6-8'dir. Asemptomatik üfürüm tespit edilen kişilerde inme oranı yılda ortalama %1-2'dir (51). Özellikle stabil darlıklara göre hızla progresyon gösteren darlıkta bu risk daha yüksektir (11).

Evans County ve Framingham çalışmaları karotis üfürümünün, jeneralize aterosklerotik bir hastalığı, inme ve MI riskinin artışıyla yansıttığını; ancak ipsilateral stenozun olduğu yerdeki inme riskinin artmasıyla fazla ilişkili olmadığını göstermiştir (50,52). Toronto asemptomatik servikal üfürüm çalışmasında, 500 hasta 4 yıl boyunca Doppler ultrasonografi ile izlenmiştir. Bir yıl içinde inme prevalansı %1.7 olup serebral iskemik olayların %80'i stenozun olduğu ipsilateral tarafta gelişmiştir (49,53).

Asemptomatik karotis lezyonlarında, yıllık inme riski oldukça düşüktür ve en az %75 stenoz düzeyine ulaşıncaya kadar cerrahi düşünülmemesi gerektiği belirtilmektedir. Karotis arterinin %75'den fazla tıkanıdığı durumlarda yıllık inme oranı %5.5'dir. Zamanla stenozun miktarının artması ile iskemik olay geçirme oranı artmaktadır (45). Asemptomatik servikal üfürümü olan hastalarda yapılan Duplex çalışmasında Roederer ve arkadaşları, çeşitli darlıklarda serebral iskemi geçirme oranının, yıllık ortalama %4 civarında olduğunu ve bu nedenle de hastalarda konservatif kalınmasını; ileride GİA ve

stenozda ilerleme söz konusu olursa cerrahi yapılmasını önermişlerdir (54). Asemptomatik karotis stenozylarında başlıca kardiyak neden olmak üzere yıllık ölüm oranı %4-6'dır (45).

Asemptomatik ekstrakraniyal karotid arter stenzlu hastalarda profilaktik endarterektominin rolü tartışmalıdır. Yayınlanmış randomize kontrollü dört çalışmaya rağmen bu hastaların tedavisi açıklığa kavuşmamıştır. Bunların içinde en geniş çalışma Asemptomatik Karotid Ateroskleroz Çalışması (ACAS)'dır ve %60'ın üzerinde asemptomatik karotid arter stenozu olan 1662 hastayı kapsar (55).

Anjiyografiye bağlı inme riski %1.2, perioperatif döneme ait inme riski ise %2.3 olarak tespit edilmiştir. 2.7 yıl sonra çalışma durdurulmuş ve cerrahi olarak tedavi edilen hastalardaki ölüm ve ipsilateral perioperatif inme oranı %5 olarak tahmin edilmiştir. Medikal tedaviye alınan hastalarda ise bu oran %11 olarak tespit edilmiştir. Bu %55 relatif risk azalması, kadınlarda gözlenmemiştir. Şaşırtıcı olarak, karotid stenozunun derecesi ile tedaviden yararlanım arasında bir ilişki kurulmamıştır (55,56). Bu durumda, %60-99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, ancak cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde bu operasyon önerilmektedir (11).

Aspirin and Carotid Endarterectomy denemesindeki komplikasyon oranları ile ACAS eğrileri birleştirildiğinde endarterektomi için bir yarar bulunamamıştır (57).

ORAK HÜCRELİ ANEMİ

Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli anemide 20 yaşına kadar inme prevalansı %11'dir. "İnme Prevention Trial" (STOP) çalışmasında sık kan transfüzyonları uygulanan grupta, inme riskinin yılda %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir (11).

c-Kesinleşmemiş risk faktörleri

ALKOL

Akut miyokard infarktüsünde olduğu gibi alkol kullanımının inme üzerindeki etkisi alkol tüketiminin miktarı ile ilişkilidir. Hafif ve orta derecede alkol kullanımı HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterolünü artırarak düşük iskemik kalp hastalığı insidansı ile ilişkili olabilir. Ancak yüksek miktarlarda alkol alımı HT ve hipertrigliseridemi ile bağlantılıdır. Alkol kullanımı ile inme oluşumu arasındaki ilişki daha az bilinmektedir. Alkol tüketimi düzeyi ile iskemik inme riski arasında U şeklinde bir ilişki vardır. Minimal düzeylerde alkol tüketimi veya hiç kullanmama ve ağır alkol tüketimi iskemik inme oluşumunu artırırken, orta derecede alkol kullanımı riskin azalması

ile ilişkili görünmektedir. Bununla ilgili çok sayıda mekanizma vardır (2,58). Sigara kullanımı ağır alkol tüketicilerinde daha sık görülür ve hematokriti ve viskoziteyi artırarak hemokonsantrasyona katkıda bulunur (59). Akut alkol intoksikasyonu genç kişilerde hem trombotik SVH hem de SAK için presipitan bir faktördür (59).

Yüksek miktarlarda alkol, hipertansiyon, hiperkoagülabilite ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak riski arttırmaktadır. Ayrıca "Honolulu Heart Study" ve Finlandiya çalışmasında, sürekli ve fazla miktarda alkol tüketen kişilerde, anevrizmal ve nonanevrizmal intraserebral kanamalarda en az 3 kat artış olduğu tespit edilmiştir (11). Alkol ve tromboembolik inme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Framingham çalışmasında aşırı alkol tüketimi ile hemorajik ve iskemik inme insidansında artış arasında ilişki sadece erkeklerde bulunmuştur (2).

OBEZİTE

Metropolitan Relative Weight tarafından obezite, ortalamanın %30'undan fazla kiloya sahip olmak şeklinde tanımlanmıştır. Prevalansı gelişmiş ülkelerde %18'e kadar çıkmaktadır. Obezite genç erkekler ve yaşlı kadınlarda aterotrombotik inme insidansının artışında önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki yüksek vücut kitle indeksinden çok (BMI), abdominal obezite inme riskini 1.75-2.37 kat arttırdığı tespit edilmiştir (60).

BESLENME ALIŞKANLIKLARI:

Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte, inme ile ilişkileri halen çelişkilidir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda, diyete C veya E vitaminlerinin eklenmesinin inme riskini düşürmediği ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda, gıdalara potasyum, kalsiyum, magnezyum eklenmesinin yararları ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (11).

FİZİKSEL AKTİVİTE

Etkin fiziksel egzersiz, kilo kaybına bağlı yüksek kan basıncını ve nabız hızını azaltarak, HDL'yi artırıp LDL kolesterolü düşürerek, trombosit agregasyonunu azaltarak, insülin duyarlılığını artırarak ve glukoz toleransını iyileştirerek, sigara kullanımı ve kötü diyet alışkanlıklarını bıraktırıp yaşam biçimini olumlu yönde değiştirerek aterosklerotik risk faktörleri üzerine yararlı bir etki gösterir. Son zamanlarda etkin fiziksel aktivite düşük

inme insidansı ile de ilişkili bulunmuştur (17,61). "National Institute of Health" tarafından hergün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir (11). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında fiziksel aktivitenin, erkeklerde biraz daha fazla olmakla birlikte her iki cinsten de intima media kalınlaşması üzerine koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir (62).

HOMOSİSTEİN

Artmış total plazma homosistein düzeyleri yüksek koroner kalp hastalığı ve SVH insidansı ile ilişkilidir (63). Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, genellikle 5-15 mikromol/L düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve 16 mikromol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (11). Esansiyel aminoasit methioninden üretilen homosisteinin kan düzeyleri genetik faktörlerle ve B6, B12 ve folik asit alımı ile belirlenmektedir. Folik asit diyetinde yaklaşık 200 mikrogram/gün şeklinde verilirse total homosistein düzeylerinde ortalama 4 mmol/l azalma sağlanır (2). Total plazma homosistein düzeyi, ileri yaş, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı, yüksek kan kolesterol düzeyleri, egzersiz azlığı, erkek cinsiyet gibi kardiyovasküler risk profilinin majör komponentlerinin çoğu ile direkt olarak ilişkilidir (64). British Regional Heart Study içinde yer alan bir vaka-kontrol çalışmasında tokluk homosistein düzeyleri ile inme insidansı arasında bağımsız ve kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (65). Bununla beraber diğer geniş popülasyonlu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (66).

İLAÇ ve MADDE KULLANIMI

İlaç bağımlılığı majör sosyal bir problemdir. Bunların içinde kokain, inme ile en fazla ilişkili maddedir (67). İnme ile ilişkili diğer ilaçlar arasında eroin, amfetaminler, LSD, PCP ve marijuana sayılabilir. Ayrıca semptomimetik dekonjestanlar, nezle ilaçları, diyet yardımcıları, fenilpropanolamin, efedrin ve psödoefedrin gibi ilaçlar genellikle hemorajik, daha az sıklıkta da iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur (2). Bu maddelerin etkileri multifaktöriyel olup, ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açmaları en önde gelen inme nedenleridir (11).

HORMON TEDAVİSİ

i) ORAL KONTRASEPTİFLER (OK)

OK kullananlarda veya eskiden kullanmış olanlarda inme riski relatif olarak yüksektir ve bu risk 35 yaşın üzerinde, özellikle diğer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip (HT, sigara gibi) kadınlarda daha da artmaktadır (2). Oral kontraseptiflerin inme riski, içeriklerindeki estradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogram'dan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir (11). OK kullananlardaki inme mekanizması serebral aterosklerozdan çok trombotik hastalığa bağlı görünmektedir. OK'nin trombogenezini artıran pıhtılaşma faktörlerini değiştirmesi ile kanın pıhtılaşma özelliğinin arttığı bilinmektedir. Bununla beraber, dikkatli çalışılmış bir seri hastada OK kullanımına bağlı inme oranı %10'u geçmemiştir (68). İskemik inme riskinin doğurgan yaştaki kadınlarda oldukça düşük olduğu ve sigara içmeyen, HT'suz kişilerde belirgin olarak artmadığı düşünülmektedir (2).

Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda (WHO çalışması ve Transnational Case Control) ise, iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, özellikle 35 yaşın üzerinde olan, ailede subaraknoid kanama öyküsü bulunan, sigara içen, migren veya hipertansiyonu bulunan kadınlara diğer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir (11).

Ayrıca, yüksek estradiol içeren preparatlarda olduğu gibi düşük estradiollü ilaçlarda da, özellikle trombofilili hastalarda yüksek serebral sinüs trombozu riski bulunmaktadır (11).

ii) HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2.6 olarak bulunmuş olmakla birlikte, daha sonra yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamıştır. 59337 kadın olgunun ortalama 16 yıl izlendiği "Nurses' Health" çalışmasında inme ile hormon preparatları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (11). Postmenopozal estrogen tedavisi (progestinli veya değil), düşük koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili olmakla beraber, inme insidansı üzerine olan etkisi ile ilgili az miktarda bilgi vardır (69). Diğer yandan kombine estrogen-progestin preparatlarının inme riski üzerine olumlu etkisine dair az miktarda kanıt bulunmaktadır.

Bu sebeple bu preparatlar kardiyoprotektif ve osteoporoz üzerine yararlı etkileri nedeniyle güvenle kullanılabilir (2).

HEMOSTATİK VE İNFLAMATUAR FAKTÖRLER

Serum fibrinojen düzeylerinin aterogeneze ve arteriyel trombüs formasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmada, fibrinojenin SVH ve kardiyovasküler hastalık insidansı üzerine önemli ve bağımsız bir etkisi olduğu söylenmiştir. Göteborg'da 54 yaşındaki erkeklerde inme insidansı ile fibrinojen düzeyleri arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur (70). Framingham çalışmasında bu gözlem erkeklerde doğrulanmış ancak kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir (71). Fibrinojenin inme riski ile ilişkili mekanizması viskosite, trombositler ve aterogenez üzerindeki etkilerine ve trombin için substrat oluşturarak pıhtı oluşumundaki direkt rolüne bağlıdır (72). Bununla beraber fibrinojen yaş, HT, hematokrit düzeyi, obezite gibi bir çok majör risk faktörüyle pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (71,73). Endojen doku tipi plazminojen aktivatör sistem intravasküler fibrinolizisin primer mediatörüdür ve akut miyokard infarktüsü ve inme riski ile bağımsız olarak ilişkilidir (2).

İNFLAMASYON

Gerek interselüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi, gerekse, endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Aterosklerotik karotis plaklarında Chlamydia pneumoniae isimli bakterinin bulunması yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir. İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır. Ayrıca "Womans Health" çalışmasında, yüksek CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. "CARE" ve "Phycisians Health" çalışmalarında da, aspirin ve pravastatin'in CRP'yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir. Bu bulgular, enfeksiyonun, ateroskleroza hızlandırdığını veya uygun bir çevre hazırladığını desteklemektedir (11).

HİPERKOAGÜLABİLİTE

Hiperkoagülabiliteye yol açan trombofililer (Protein C ve S eksikliği, APC (Aktive protein C) rezistansı, ATIII (Antitrombin III) eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik inme de neden olabilirler. Fakat diğer risk faktörleri elimine edildiğinde, gerçek risk değerleri oldukça kuşkuludur. Bir diğer hiperkoagülabilitate nedeni olan antifosfolipid antikor sendromu ile yapılan çalışmalarda farklı antikor izotipleri (IgG, IgM veya IgA) göz önüne alındığından bu sendromun da prevalansı ve inme riski tartışmalıdır. Yüksek tPA, fibrin D-dimer, Von Willebrand faktör ve faktör VIIIc 'nin inme risk faktörü olduğuna ilişkin bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır (11).

MİGREN

Physicians' Health Study'de 40 yaşın üzerindeki erkeklerde migrenin iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu söylenmişse de diğer çalışmalarda öteki risk faktörleri göz önüne alındığında ilişki bulunmamıştır (74).

GEÇİCİ İSKEMİK ATAKLAR (GİA)

GİA'ları olan hastalarda ortalama inme riski %4'tür. İnme için yatkınlık yaratan majör kardiyovasküler risk faktörleri göz önüne alındığında bile, GİA hem inme hemde MI için bağımsız risk faktörüdür (75). Yüksek dereceli karotid arter stenozuna bağlı GİA hafif stenoza bağlı olandan ve hemisferik iskemik semptomlarla ortaya çıkan GİA retinal iskemiden daha fazla inme riski taşımaktadır (76).

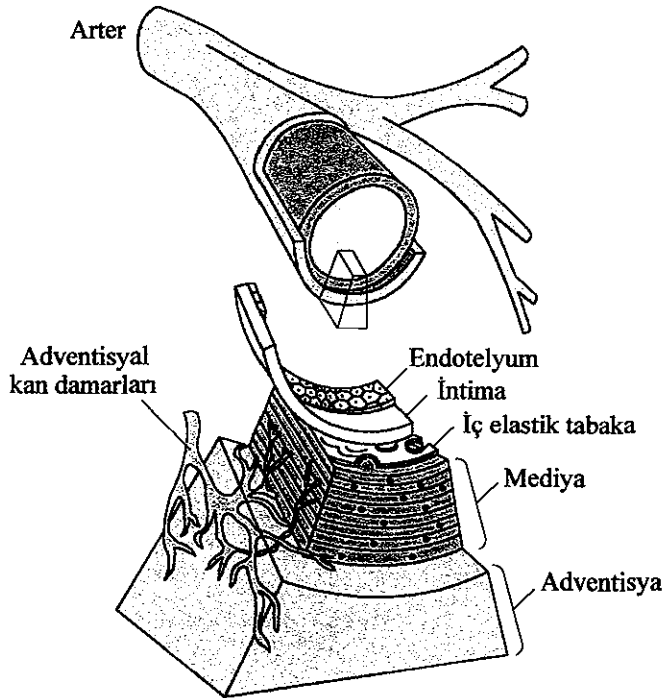
ÜRİK ASİT

Hiperüriseminin iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (77,78). Ancak hiperüriseminin SVH açısından bir risk faktörü olup olmadığı açık değildir. Bansal ve ark.'nın çalışmasında (79), iskemik trombotik SVH'lı 50 hastada serum ürik asit düzeyleri ölçülmüş ve anjiyografileri ve lipoproteinleri anormal olan hastalarda hiperüriseminin daha fazla olduğu saptanmış. Dahası, karotid ultrasonografi (USG) (80) veya anjiyografi (2) ile yapılan çalışmalarda karotid aterosklerozu ve hiperürisemi arasında doğrusal bir ilişki gösterilmiş. Birçok çalışmada hiperürisemi, obezite (81), HT (2), düşük HDL kolesterol düzeyleri (82),

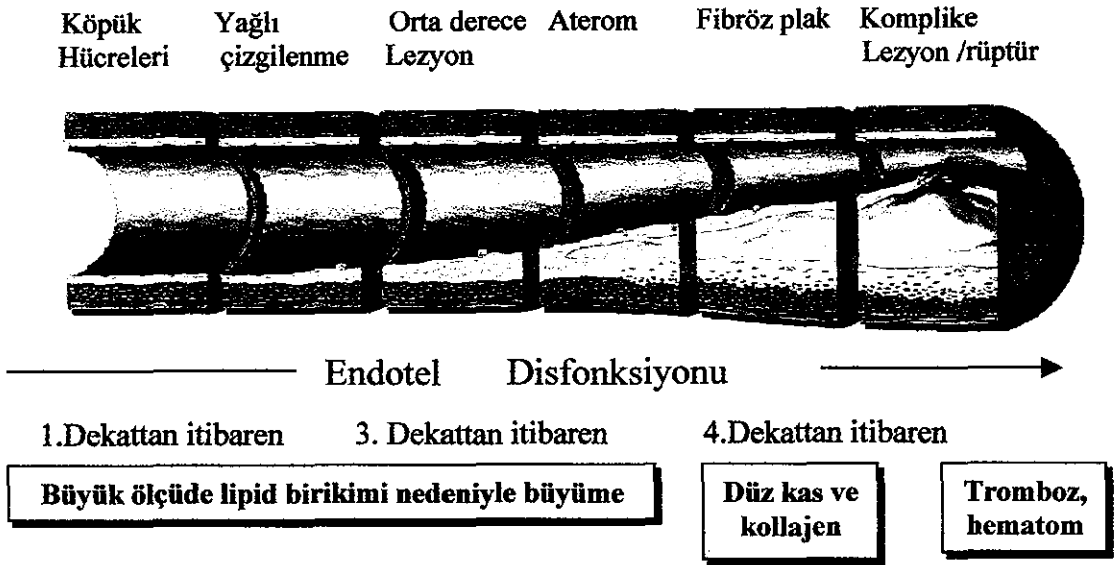
hipertrigliseridemi (83), hiperinsülinemi ve insülin sensitivitesinde azalma (84) ile de ilişkili bulunmuştur.

ATEROSKLEROZ

Aterosklerozda en erken lezyon, yağ çizgisi olup kendisinin klinik belirti olmadığı, daima hastalığa yol açan en son belirtiyeye cevap olduğu kabul edilmiştir (44). Hem düz kas hücreleri hem de dolaşımdaki monositler lipid depolanmasında önemli rol oynarlar (85). Köpük hücre oluşumunda erken basamakta monositlerin endotele göçü başlar ve kolesterol birikimine zemin hazırlarlar. Bunu takiben monositler çeşitli kemoatraktanlar vasıtasıyla hücreler arası boşluklardan arter duvarı içine geçerler. Subendotelyal alan içinde monositler makrofajlara farklılaşırlar. Sonra makrofajlar lipoproteinleri alırlar ve köpük hücre formuna dönüştürürler. Yağ çizgisi “Fatty streak” intimada bu lipid yüklü makrofaj birikimi ile karakterli sarı çizgilerdir. Kompleks aterosklerotik lezyonları geliştirebilir ve bunlar fibröz plaklar olarak isimlendirilir (86) (Şekil3).



Şekil 2. Normal arter yapısı



* Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır. *Circulation* 1995;92:1355-1374

Şekil 3. Ateroskleroz gelişimi

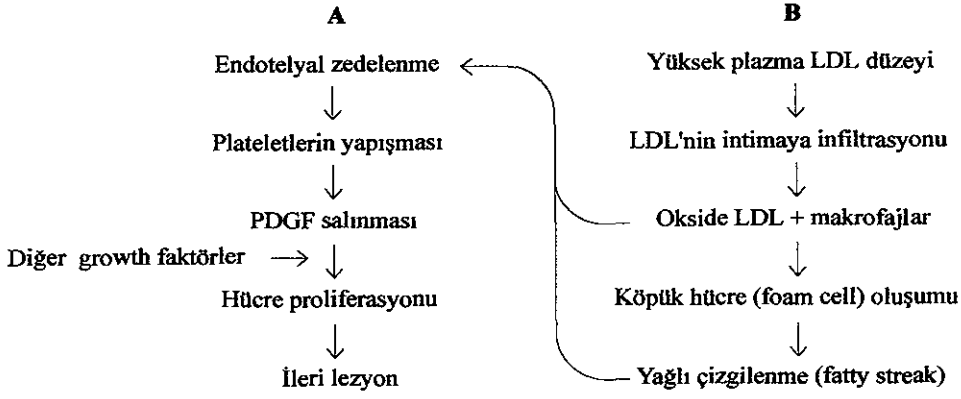
Aterosklerozis elastik arterler, büyük ve orta çaplı musküler arterlerde gelişen intimal fibröz plaklar ile karakterizedir. Ateromatöz plak, fibröz “cap” ile örtülü, merkezinde lipid bulunan intimaya lokalize bir lezyondur. Tipik plak lipidden zengindir, ileri evrede fibröz skara dönüşebilir. Ateroskleroz komplike olduğunda, obstrüksiyon, trombüs, anevrizma ve rüptüre yol açar, emboliye neden olabilir. Erken ateromatöz lezyonlar, damar yatağında kan akımındaki hızlanmaların, yavaşlamaların, kanın damar duvarına çarpma hızındaki değişikliklerin, çapraz ve tersine kan akımının ortaya çıktığı bölgelerde, özellikle de karotis bulbusda arterin posterior ve dış duvarı boyunca lokalize olmaktadır (87).

Ateroskleroz gelişimi için majör risk faktörleri, yaş, aile öyküsü, erkek olmak, genetik anomali, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diabetes mellitustur.

Aterosklerozun Etiyopatogenezi:

Başlıca iki hipotez öne sürülmüştür (88);

- A. “Zedelenmeye yanıt ya da tepki” hipotezi.
- B. “Modifiye lipoprotein” hipotezi (Şekil 4).



Şekil 4. Zedelenmeye yanıt (A) ve modifiye lipoprotein (B) hipotezleri (88).

İntrakranyal arterlerde ateroskleroz genellikle internal karotis arterin (İKA) terminal kısmını, basiler arteri ve daha az miktarda da orta serebral arteri, anterior serebral arteri, perikallosal arterleri ve posterior serebral arterleri etkiler (89). Karotis sisteminde aterosklerotik plaklar sıklıkla aort kavşından çıkış bölümünde karotis kommunis başlangıcında, İKA'nın çıkış bölümünde ve intrakranyal olarak İKA'nın sifon bölgesinde yerleşir (2).

Karotis ateromatöz plakların çoğu düzgün yüzeyli, stenoz yapmayan, iyi forme fibröz bir kılıfı olan, asemptomatik plaklardır. Plaklar belirgin stenoza (>%70 daralma) sebep olduklarında emboli kaynağı oluşturarak veya lümenin trombotik oklüzyonu ile semptomatik olurlar (2). Komplike veya semptomatik plaklar fibröz plaklarla aynı lokalizasyonda oluşur. Bu plaklar fibröz plaklardan daha komplekstirler ve intimal hücresel proliferasyonu, lipid depolanması, kalsifikasyon, hemoraji, ülserasyon ve tromboz oluştururlar (2). Karotis aterosklerozunun progresyonunun semptomların ortaya çıkışının altında yatan mekanizma iyi bilinmemektedir. Tartışmalı bir konu olmakla birlikte, semptomatik karotis plaklarının önde gelen özellikleri olan ülserasyon ve plak içi hemorajinin iskemik semptomların gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (90). Fibröz kapağın rüptürü, arterya karotis internanın trombotik oklüzyonuna sebep olan faktörlerden biri olabilir (91). Belirgin stenoza ikincil olarak oluşan hemodinamik değişiklikler aterom plağını örten fibröz kapağın ülserasyonuna ve parçalanmasına neden olabilir. Çünkü lümen daraldıkça makaslama gerilimi ve kan akım hızı artmaktadır. Yüksek düzeylerde çapraz akım gerilimi, hem endotel hücre sırasının erozyonunu artırır hem de normalde fibröz kapak ile örtülü olan döküntüyü

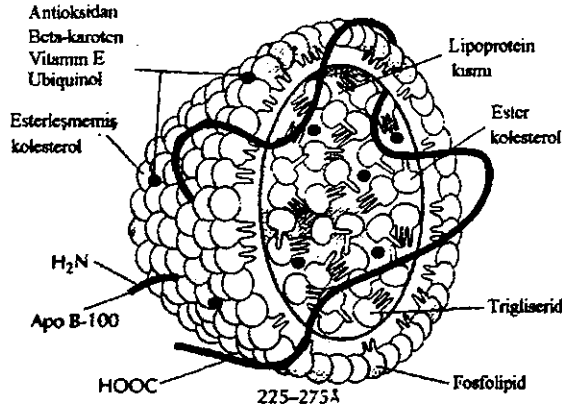
(debris) dolaşıma maruz bırakır. Debris serebral dolaşıma girip distal arterleri tıkmak yoluyla geçici iskemik atak ve serebral infarkta sebep olabilir (2).

• Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkisi

Lipid peroksidasyonu, membran ve lipoproteinlerin yapısında yer alan poliansatüre yağ asitleri (PUFA)'nin oksitleyici ajanların etkilerine maruz kalması sonucu meydana gelir. Bu da geri dönüşü membran hasarına yol açar. Bu peroksidasyon, kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler (92).

Lipid peroksidasyonu sonucunda malondialdehit (MDA), 4- hidroksinonenal (HNE), lipid hidroperoksitleri gibi oldukça toksik ve zararlı yan ürünler ortaya çıkar ki bunlar da proaterojenik etkiler gösterirler. MDA, oldukça reaktif bir aldehit olup proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle reaksiyona girerek biyolojik moleküllerde yapısal modifikasyonlara neden olurlar. Membranların yapıları bozulur, geçirgenlikleri değişir ve iyon transportu ve enzim aktivitesi gibi fonksiyonlar etkilenir (93,94). Serbest radikaller iyomoleküller üzerinde olan bu tip etkilerden dolayı bir çok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir. Diabetes mellitus (DM) (95), hiperlipidemi (96), hipertansiyon (97), ateroskleroz, miyokard infarktüsü gibi kalp hastalıkları (98), Behçet hastalığı (99), psöriasis (100) ve romatoid artirit (101) gibi kronik inflamatuvar olaylar, çeşitli deri, kan ve göz hastalıkları, Alzheimer (102), kanser ve yaşlılık gibi pek çok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu bildirilmiştir.

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) - plasma kolesterolünün yaklaşık olarak %70'ini taşıyan kolesterolce zengin ana lipoproteindir, $d=1.019-1.063\text{g/ml}$ 'dir (103). Küreye benzer yapıda hidrofobik bölgede az miktarda trigliseridler ile kolesterol esterlerini içeren çoklu kompleks moleküldür (Şekil 5). Polar yüzeyde fosfolipidler, serbest kolesterol ve tek bir geniş protein olan apolipoprotein B₁₀₀ yer alır (104). LDL kolesterol düzeyinin plazma veya serumda yüksek olması aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları (psöriasis, diabetes mellitus gibi) başta olmak üzere pek çok hastalıkta risk oluşturmaktadır. Ancak moleküler düzeyde LDL'nin etki mekanizması tam açık değildir. LDL'nin oksidatif modifikasyonunun ateroskleroz gelişiminde önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Okside LDL sadece köpük hücre oluşumuna yol açmakla kalmayıp, damar duvarında kronik inflamatuvar reaksiyonlara ve hücre hiperplazisine de neden olmaktadır (105).



Şekil 5 : LDL'nin yapısı (105)

• LDL Oksidasyonu

Oksidasyon; son derece reaktif moleküller olan serbest oksijen radikallerinin yapısal elemanlar ile reaksiyona girip, bütünlüklerini bozmalarıdır. Oksidasyona en hassas yapılar çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin fosfolipidlerdir. LDL, bu nedenle oksidasyona en hassas yapılardır (106).

LDL'nin subendotelyal alanda endotel hücreleri, monositler, makrofajlar, lenfositler ve düz kas hücrelerinden salgılanan radikallerin etkisiyle yapısının oksitlenmesi sonucu okside LDL (oxLDL) meydana gelir. Plazmanın yüksek antioksidan kapasitesinden dolayı LDL oksidasyonu genellikle subendotelyal alanda olur. Kan dolaşımındaki oxLDL miktarı çok düşüktür. Dolayısıyla oxLDL'ler retikuloendotelyal sistem hücrelerince hızlı bir şekilde ortamdaki uzaklaştırılır (107,108).

LDL'deki değişikliklerden aterogenezde primer LDL'nin oksidasyonu rol alır. Aterosklerotik plak oluşumunda okside LDL'nin nativ (un-modifiye) formundan çok daha aterojenik olduğu gösterilmiştir (109,110). Lipid peroksidasyonunun aterosklerozun etiopatogenezinin temelini oluşturması şu 3 noktaya dayanmaktadır;

1. Aterosklerotik plak çevresinde okside LDL ve lipid peroksidlerinin bulunması
2. Aterosklerotik hasta LDL'lerinin lipid peroksidasyonuna artmış hassasiyeti
3. Antioksidan tedaviye (vitamin E, betakaroten, selenyum, flavanoidler) alınan antiaterojenik cevap (111).

LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler

Farklı LDL tiplerinin (LDL alt gruplarının) oksidasyona yatkınlıkları da farklıdır. Bu farklılıkta, LDL'nin lipid muhtevası ve antioksidan kapasitesi başlıca

etkenlerdir (97,108). Bunlar içinde küçük ve yoğun olan LDL alt sınıfı, oksidatif modifikasyona en yatkın olanıdır (112). Obezite, trigliserid yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonunun düşük olması küçük ve yoğun LDL varlığıyla beraberdir (113).

Poliansature yağ asitlerinin monoansature yağ asitlerine oranı oksitlenebilirlikte etkilidir. Monoansature yağ asitlerince zengin LDL, oksidasyona daha az meyillidir. Deneysel çalışmalarla LDL'nin oleik asit muhtevasının artırılması ile oksidasyona duyarlılığının azaldığı belirlenmiştir (114). LDL'nin poliansature yağ asitleri, oksidasyona karşı çok duyarlıdır.

LDL'nin antioksidan miktarının yüksek olması oksidasyona direnci artırır. Düşük konsantrasyonda Vit E, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde LDL oksidasyonunu önleyebilmektedir. Vit E'nin koruyucu etkisi, sadece endotel ve düz kas hücrelerinde değil monosit-makrofaj hücrelerinde de olmaktadır (115).

Doğal LDL ile karşılaştırılınca alfa tokoferol (TOH) ile zenginleştirilmiş LDL, F-10 ortamı ile başlatılmış oksidasyona daha duyarlıdır. alfa-tokoferol'ün Cu^{+2} 'yi indirgemesiyle meydana gelen Cu^+ , Cu^{+2} 'den daha güçlü oksidandır. Suda çözünür antioksidanlar olan Vit C ve glutatyon konsantrasyona bağımlı olarak LDL direncini artırmaktadırlar (116). HDL, LDL oksidasyonunu azaltıcı yönde etki gösterir.

Ancak LDL ile aynı konsantrasyonda kolesterol ihtiva ettiğinde oksidasyona karşı LDL'de daha duyarlıdır (117). Glikozaminoglikanlar da LDL oksidasyonunda etkili olmaktadır. LDL-glikasyonu oksidasyonu artırır (118). Plazma ve hücre dışı sıvılarda selenyum, bakır, demir gibi metallerin ve bu metalleri bağlayan proteinlerin varlığı, hücrelerin oksidanların salınım hızını etkileyerek LDL oksidasyonunda rol oynamaktadırlar (119).

Okside LDL'nin Biyolojik Özellikleri (120,103,121)

- Çöpçü reseptörler ve diğer reseptörler yoluyla makrofajlarca alımı ve parçalanması artmıştır.
- Bir çok hücreye karşı sitotoksiktir.
- Monosit ve düz kas hücreleri için kemotaksisi artmıştır.
- Guanilat siklazın nitrik oksit (NO) aktivasyonunu inhibe eder.
- Asetilkolin, NO ve nitrogliserinle indüklenmiş izole düz kasların gevşemesini engeller.

- Trombozistans aktivitesini artıran protein kinaz C'yi baskılar, endotel hücre kültüründe hücrelerin doku faktörü aktivitesini artırır.
- Monosit-makrofajlarca PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü) salınımı ve PDGF-mRNA üretimini baskılar.
- Makrofaj glutasyon muhtevası yaklaşık iki kat artar.
- Endotel hücre kültüründe MM-LDL (hafif okside LDL) ile muamelesi, çok sayıda biyolojik aktif faktörlerin üretimini uyarır. Bu faktörler, monosit kemotaktik faktör (MCP-1), endotel-lökosit adezyon molekülleri (monosit bağlayıcı moleküller) (ELAM), monosit büyüme faktörleri (M-CSF), granüosit büyüme faktörleri (G-CSF) ve koagülasyona esansiyel doku faktörleridir.
- Antijenik yapı kazanmıştır.

Okside LDL Antikoru (OxLDL ab)

OxLDL seviyesini *invivo* şartlarda belirlemek çok zordur. Çünkü, LDL oksidasyonu genellikle subendotelyal alanda gelişir ve meydana gelen oxLDL, makrofajlarca hızlı bir şekilde toplanarak köpük hücre oluşumuna katılır. OxLDL'ye karşı oluşturulan otoantikolar direkt oksidasyonu gösteren parametrelerden biri olarak kullanılmaktadır (121,122).

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre lipoproteinlerde meydana gelen değişiklikler, özellikle de oxLDL şeklinde farklılaşma humoral immün cevaba ve otoantikor üretimine neden olur ve dolaşımında oxLDL'ye karşı otoantikolar ortaya çıkar. Dolaşımdaki otoantikolar aterosklerotik lezyondaki oxLDL'yi tanıyabilmektedir (123) MM-LDL'nin çok güçlü immünolojik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Modifiye apoB, oxLDL ab epitoplarına karşı oldukça immünojeniktir. OxLDL ile aterosklerotik lezyondaki özgül antikolar arasında immün kompleks oluştuğunun bulunması *invivo* olarak OxLDL'nin oluşabildiğini göstermektedir (124). Daima ox-LDL üzerinde epitoplara karşı antikolar aterosklerotik lezyonlarda tanınırken, normal arterlerde gözlenmemiştir. Dolaşımda ox-LDL'nin epitoplarına karşı antikolar insanlarda ve Watanabe türü hiperlipidemik tavşanlarda gösterilmiştir (125,126,127).

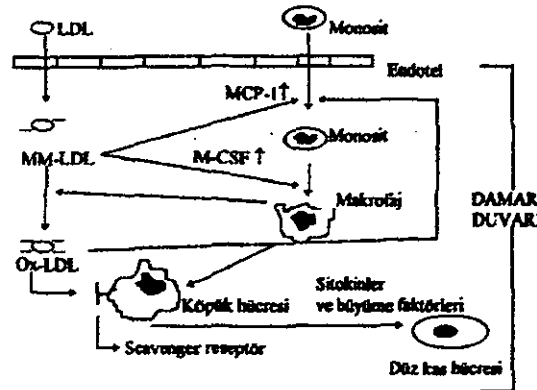
LDL reseptörü eksik fareye kolesterolce zengin diyet uygulandığında, aterogenez derecesi ile otoantikor gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur. Lezyonda oxLDL birikimi, otoantikor oluşumunu teşvik etmektedir. Otoantikoların fazla olması

da lipid peroksidasyonunun yüksek olduğunu yansıtmaktadır (127). LDL oksidasyonu esnasında çok sayıda reaktif lipid peroksidasyon ürünleri oluşur. Apoproteinlerde ve lipidlerde değişiklikler meydana gelir. Poliansatüre yağ asitlerinin yıkım ürünleri olan çoğu immünojenik özellikte oldukça reaktif aldehytlar oluşabilir. MDA-lizin, 4-HNE-lizin, Cu^{+2} -LDL ve hipoktoritle oxLDL epitoplarına karşı antikorlar tespit edilmiştir. Karotid aterosklerozlu bir hasta grubunda MDA-lizin epitopunu tanıyan otoantikor düzeyinin, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve bu otoantikorların lezyonun ilerleyişini gösteren bağımsız bir gösterge olabileceği bildirilmiştir. OxLDL ab ile karotid aterosklerozun ilerleyişi arasında bir korelasyon görülmüştür (128).

Arteriyal tromboz geçirmiş hastaların aterosklerotik plaklarında oxLDL epitoplarını algılayan Ig G seviyesi yüksek bulunmuştur (129). Sistemik lupus eritematozus (130), üremi (131), preeklampsi (132) gibi hastalıklarda, normal ve komplikasyonlu gebelerde gebe olmayanlara göre, oxLDL ab serum konsantrasyonunun artmış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca karotid aterosklerozunda (128), koroner arter hastalığında (129), diyabette (130), periferik vasküler hastalıkta (133) ve Behçet hastalığında (134) otoantikor seviyesinin arttığı belirtilmiştir.

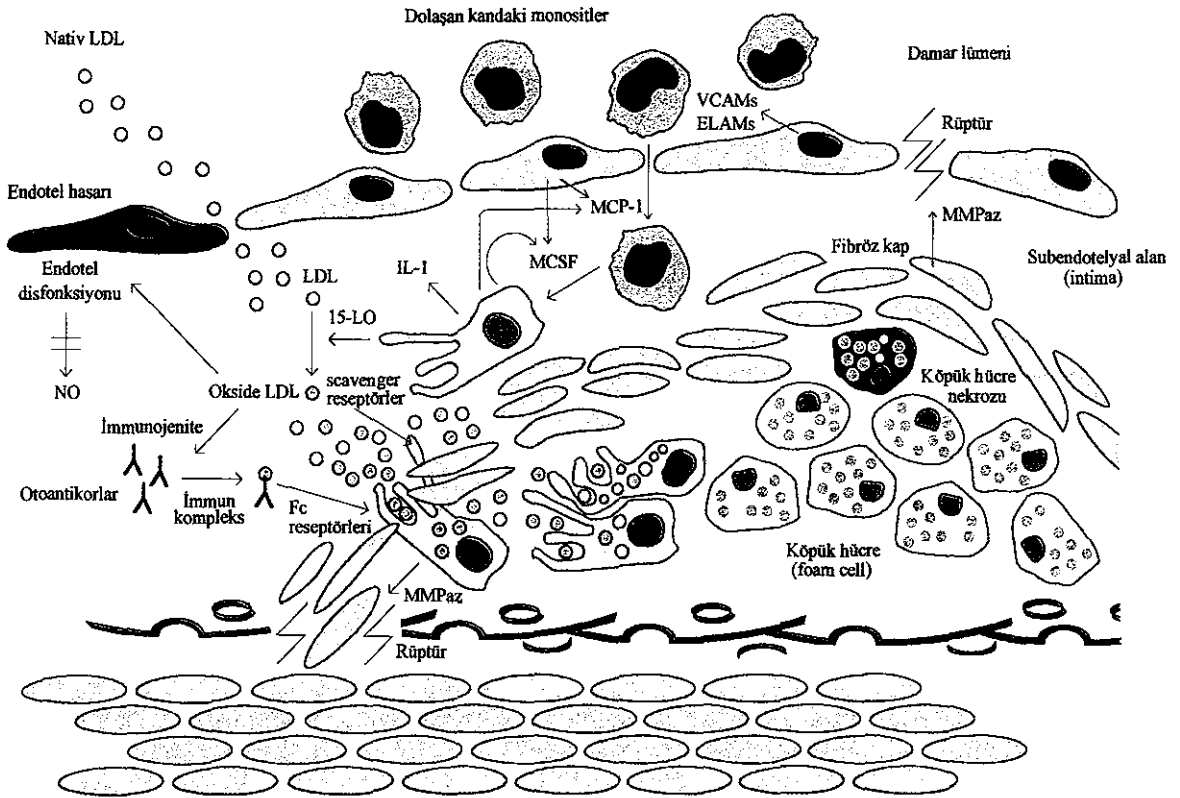
Aterosklerozda Okside LDL'nin rolü

Aterosklerozu başlatan mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Zedelenmeye yanıt hipotezi günümüzde yaygın şekilde kabul edilmektedir (135,136). Zedelenmeye yol açan faktörler arasında fiziksel (hipertansiyon), kimyasal (sigara, artmış LDL-Kol., okside LDL vs.) veya dejeneratif değişiklikler sayabiliriz. Lipid peroksidlerinin endotel hücrelerinde zedelenmeye yol açtığı saptanmıştır (137) (Şekil 6).



Şekil-6: Okside LDL'nin aterogenezdeki rolü

Aterosklerotik işlevin başlangıcında ve gelişiminde endotel fonksiyon bozukluğu önemli rol oynamaktadır. Arter duvarına giren LDL, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan serbest radikaller tarafından okside edilirler. Subendotelyal alanda LDL'nin oksidasyonu, endotel hücrelerinden kemotaktik faktörlerin salınımını artırır (MCP-1). Monosit ve T lenfositler subendotelyal yüzeye geçerler.



Şekil 6. Aterogeneze toplu bakış

MM-LDL'nin uyarımı ile endotel hücrelerinden salınan CSF' ler (koloni stimulan faktör), monositlerin makrofajlara dönüşmesini uyarır. Artan subendotelyal makrofajların etkisiyle LDL'nin oksidasyonu devam eder ve köpük hücre oluşumuna yol açar (122). Modifiye LDL'nin glikasyonu ve agregasyonu ve LDL'nin fosfolipazlar ve proteoglikanlarla etkileşimi, arter duvarı hücrelerince LDL alımını artırır. Köpük hücrelerde bol miktarda kolesterol esterleri birikir. OxLDL'nin makrofajlarca alımını çöpçü (scavenger) reseptörler üzerinden gerçekleştirir. Makrofajların göçü yani arter duvarından çıkışı oxLDL tarafından engellenir. Sonuçta arter duvarında patolojik seviyede

kolesterol birikir. Oluşan aterom plağı, köpük hücrelerinin parçalanması sonucu açığa çıkan hidrolitik enzimlerin etkisiyle yırtılır. Yırtılmış aterom plağı üzerinde, koagülasyon sisteminin devreye girmesi ile tromboz gelişir. Bu da damar tıkanıklığı ile sonuçlanabilir (138,139).

Apoproteinler

Lipoproteinlerin protein kısmını oluşturan apoproteinler plazmada mikromolar aralıklarda dolaşırlar ve buldukları lipoproteinlerin akıbetine uğrarlar. Barsaklarda üretilen apo-AI, apo-AIV ve apo-B48 dışındaki hemen tüm apoproteinler karaciğer tarafından sentezlenir. Sabit yapısal komponentler gibi davranan apo-B48 ve apo-B100 hariç, diğer apoproteinler, lipoproteinler arasında değiş tokuş edirlirler. İlk keşfedilen apoproteinler sırasıyla alfa (α) ve beta (β) bandına göç eden lipoproteinlerde bulunduğundan apo-A ve -B olarak adlandırılmışlardır. Apo-AI, α lipoproteinlerde (HDL) en fazla bulunan apoproteindir, bunu apo-AII izler. Apo-B100, β -lipoproteinlerdeki (LDL) hemen hemen tek protein iken, pre- β -lipoproteinlerde (VLDL, IDL) bulunan birçok apoproteinden biridir. Apo-B48, apo-B100'ün kesilmiş şeklidir ve şilomikronlarda bulunur. Apo-E ve apo-C'ler de şilomikronlar, VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein), IDL (orta dansiteli lipoprotein) ve HDL'de bulunurlar. Apoproteinler reseptör ligandları ya da ligand bağlayıcılarının modülatörleri ile etkileşerek, lipoproteinlerin değişik hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasında rol oynar (111).

BEYİN ve DAMAR HASTALIKLARINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İnme olgularını serebral tümörler ve subdural hematom gibi inme olmayan hastalardan ayırt etmek, infarktı hemorajiden ayırmak ve serebral infarktüsün spesifik patofizyolojik alt tiplerini belirlemek için bazı araştırma yöntemleri geliştirilmiştir (140). İdeal olanı ucuz, invazif olmayan ve kısa sürede bilgi veren yöntemdir. Birçok klinikte Bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme ile lezyon bölgesini görüntülemek ilk adımdır (141). Başlangıç görüntüleme yöntemi iskemi veya infarktüstten hemorajiyi ayırt ettirebilmelidir. Son zamanlarda yapılmış çalışmalar göstermiştir ki, ne BT nede MR görüntüleme erken saatlerde lezyonun yerini belirlemek açısından karşılaştırıldığında, ilk 3-4 saat içinde başarılı değildirler (142). Beyindeki derin

küçük infarktlerde ve beyin sapındaki infarktlerde MR görüntülemenin BT görüntülemeye üstünlüğü vardır (2).

Anjiyografi, anevrizmaları ve vasospazmı göstermek, arteriovenöz malformasyonları kolayca teşhis etmek ve emboliyi büyük arter trombozundan ayırmak için tercih edilen bir inceleme yöntemidir (143). Konvansiyonel anjiyografi ile karşılaştırıldığında MR anjiyografi stenoz derecesini yanlış olarak daha fazla gösterebilmektedir. Hem dijital anjiyografi hemde MR anjiyografide Willis poligonu arterleri, basilar arter ve bunların ana dalları ve birçok geniş yüzey damarları oklüzyon açısından incelenebilmektedir (144).

Xenon BT kan akım görüntüleme nadiren kullanılır ve SPECT (single photon emission computerised tomography) bu görüntüleme yönteminin yerini almıştır. Her iki metod da inme sonrası hem lokal hemde uzak fonksiyonel etkileri göstermektedir. Bu tetkikler hemoraji ile infarkt arasında ayırım yapamazlar. PET (positron emission tomography) fokal infarktüse karşı beynin fonksiyonel metabolik cevabı hakkında bilgi verir. Serebral iskemide yaşayan dokuyu göstermede en iyi metoddur (145).

Transösofajial ekokardiyografi kalp ve aort kavsi kaynaklı emboli hakkında bilgi veren ve transtorasik ekokardiyografye üstünlüğü olan, orta derecede invazif bir yöntemdir (146). Doppler ultrasonografik tekniklerinin gelişiminden önce karotid arterlerin tek inceleme yöntemi olarak uzun yıllar boyunca anjiyografi kullanılmıştır. Ancak anjiyografik incelemeler sırasında inme olasılığının artması, kontrast madde reaksiyonlarının sık olarak görülmesi ve mortalite riskinin yüksekliği bu yöntemin önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır. Özellikle 1980'li yıllardan sonra spektral ve renkli Doppler ultrasonografi teknolojisinin hızla gelişmesi sonucunda, ekstrakraniyal karotid arterlerde ortaya çıkan aterosklerotik hastalıkların ve komplikasyonlarının görüntülenmesinde, Doppler ultrasonografi teknikleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Spektral ve renkli Doppler ultrasonografi etkin, ucuz ve invaziv olmayan bir inceleme biçimi olması nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerine belirgin bir üstünlük sağlamaktadır (147).

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Ekstrakraniyal karotis sisteminin Doppler USG ile incelenmesinde, ana karotis (KKA), internal karotis (IKA) eksternal karotis (EKA) arterler bilateral olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Bu arterlere ilaveten her iki vertebral arter de incelemeye dahil edilmektedir. Ana karotis arter (KKA) başlangıç noktasından bifürkasyona kadar tüm

uzunluğu boyunca longitudinal ve transvers projeksiyonlarda incelenmektedir. Bifürkasyon düzeyinde internal (İKA) ve eksternal (EKA) karotis arterlerin ayrı ayrı görüntülenmesi gerekmektedir. Normal olarak İKA posterolateral, EKA ise anteromedial lokalizasyonlarda yer almaktadır. Spektral Doppler sonografik incelemelerde ise, İKA içinde düşük dirençli, EKA içinde ise yüksek dirençli akımların görülmesi bu iki damarın birbirinden ayırt edilebilmesinde yararlı olmaktadır. Karotis bifürkasyonundan sonra, EKA ve özellikle İKA mümkün olduğunca distal segmentlerine kadar takip edilmelidir. Karotis sistemin renkli Doppler ultrasonografi ile incelenmesinde genel vasküler anatomi, kan akımının varlığı, yönü ve kan akımındaki anormallikler (kan akımlarının kalitatif özellikleri) gösterilebilmektedir. Spektral Doppler sonografik incelemelerde, renkli Doppler sonografi ile saptanan anormal kan akım örneklerinin sistolik-diastolik hızları ve kan akımının debi ölçümleri (kan akımlarının kantitatif özellikleri) elde edilmektedir. Bu nedenle Doppler sonografik incelemelere, renkli Doppler ultrasonografi ile başlanmalı ve bu incelemeyi takiben spektral Doppler ultrasonografi ile kan akımına ait kantitatif değerler saptanmalıdır (147).

B-mod ultrasound, periferel arterlerin duvarlarını non-invaziv olarak değerlendiren, intima-media kalınlığının (IMT) ölçümünü, stenozun ve plakların varlığının gösterilmesini sağlayan bir metoddur. IMT, intima-media kompleksi olarak adlandırılır ve endotel hücreleri, konnektif bağ dokusu, düz kas hücreleri ve bunların plak formasyonunda bulunan lipid birikimlerinin içerisindeki yerleşiminden oluşur. Sağlıklı erişkinlerde, IMT 0.25-1.5 genişliğindedir, sıklıkla >1.0 mm ise anormal kabul edilir. IMT, aterosklerozun progresinin takibinde, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, klinik yaklaşımlarda son noktanın konulmasında kantitatif bir indeks olarak kabul edilebilir. IMT'nin geçerliliği kardiyovasküler hastalık bulunan ve bulunmayan bireylerin IMT düzeyleri ölçülüp karşılaştırılarak, ayırt etme kabiliyeti gösterilmiştir (148). Pignoli ve arkadaşları tarafından bu uygulamanın önemi ortaya konmuştur (2).

Ekstrakraniyal karotid arterlerde görülen değişiklikler diğer arteryel yataklardaki aterosklerotik lezyonlarla benzerlik gösterir (2,149). Koroner arteriografide saptanan lezyonlar karotid arterlerdeki lezyonlarla uyumludur (150). Karotid arterler araştırmacıların özellikle ilgisini çekmektedir; çünkü B-mod ultrasonografi ile invazif olmayan muayeneleri oldukça kolaydır. CCA distal segmentinde hemen karotis bulbosa yakın proksimal bölgeden ölçülen IMT 'in kantitatif değerleri aterosklerozun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Çünkü çoğunlukla klinik olarak kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir

(151,152). Yüksek rezolüsyonlu ultrasound-B model görüntüleme tekniği ile, yalnızca, karotid plakları ultrasound ışığında zayıf refleksiyon (kırılma) gösteriyorsa (ekolüsan ise), ultrasoundda güçlü sinyal verenlere (ekoik olanlara) göre nörolojik olaylar açısından daha riskli olarak kabul edilmiştir. Histolojik olarak bu ekolüsan plaklar, kalsifikasyon ve fibröz dokudan zengin olan ekoik plaklara göre daha fazla lipid ve hemoraji içermektedir. Lipidden zengin plaklar, fibröz plaklara göre daha ince, fibröz kap çok daha hassas, rüptüre daha yatkın ve daha çok semptomatik olarak değerlendirilmiştir. Kolaylıkla incinebilen, hassas plakların kandaki en iyi belirleyicisi LDL-kolesterol iken, trigliserid düzeyleri ekolüsan plaklar için prediktör olmuştur. Plazma LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin düşürülmesi, koroner ateroskleroz ve koroner olayları azaltmaktadır. LDL-kolesterol düşüklüğü, inme hızının azalması ile de doğru orantılıdır. Prognozda bu iyileşme, plağın lipid içeriğinin azalmasına, rüptüre daha dirençli ve daha stabil bir plağa dönüşmesine, plak volümündeki ve stenozun derecesindeki azalmalara bağlı olabilir (153).

Serebrovasküler Duplex Sonografi'nin Klinik Endikasyonları:

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

2-Spesifik endikasyonlar :

a-Karotid dağılımında veya iki bitişik vasküler bölge kenarında "Klasik GİA"

(1- 30 dakika süreli, özellikle de stereotipik ve tekrarlayıcı ise)

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

c-Geçici monoküler körlük (Amorosis fugax)

d-İskemik okülopati

e-Retinal arter dal oklüzyonu

f-Santral retinal ven oklüzyonu

g-Asemptomatik servikal üfürüm (tartışmalı)

h-Endarterektomi sonrası takip (kesin değil)

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

Karotid duplex muayene aterosklerotik yaş grubunda teşhis ile ilgili ihtimalleri azaltarak karotid bifurkasyonunda kan akım hızlarını ve anatomiyi belirlemek için en uygun tetkiktir. Duplex sonografinin nadiren yardımcı olabildiği genç hastalarda arteriografi daha değerli bir tanı yöntemidir (154).

MATERYAL VE METOD

Mart 2001- Ağustos 2003 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran, 3 ay ve üzeri süre önce aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen iskemik serebrovasküler olay geçirmiş, 40 yaş ve üzeri 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Malignite, endokrin ve enflamatuvar hastalık bulgusu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu, nöroloji polikliniğine başvuran serebrovasküler, koroner arter veya periferik vasküler hastalık öyküsü ve klinik bulguları olmayan; ateroskleroz için risk faktörü taşımayan 30 olgudan oluşturuldu. Tüm katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilerek olurları alındı. Bu bireylerin demografik verileri ve tıbbi öyküleri kaydedildi.

Hasta ve kontrollerin öz geçmişlerinde HT, DM, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı (KKH), geçirilmiş SVH öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve kullanmış olduğu ilaçlar sorgulandı.

Sigara kullanımı, 5 adet/gün üzerinde ise sigara kullanımı var; daha az veya hiç içmiyorsa sigara kullanımı yok şeklinde değerlendirildi.

Alkol kullanımı, 50 cc/gün üzerinde ise alkol kullanımı var; daha az veya hiç içmiyorsa alkol kullanımı yok şeklinde değerlendirildi.

Tüm hasta ve kontrollerin genel fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Tansiyon arteriyel (TA) bakıldı. Öyküde HT olanlar veya TA yüksekliği öyküsü olup, 30 dk istirahat sonrasında sağ kol brakial arter üzerinden, üç kez ardışık olarak ölçülen sistolik / diastolik değeri 140/90 mmHg ve üzeri olanlar, hipertansif olarak kabul edildi.

Öyküde DM olan veya rutin testlerimiz sırasında açlık kan şekeri 120 mg/dl üzerinde olanlar, diabetik olarak kabul edildiler.

Kolesterol düzeyi 200 mg/dl, trigliserid düzeyi 150 mg/dl'den yüksek olanlar, hiperlipidemik olarak değerlendirildi. HT, DM ve hiperlipidemi değerlendirmesi WHO kriterlerine göre yapıldı (155).

Obezitenin belirlenmesinde Abdomino/Gluteal Çevre Oranı (AGÇO) kullanıldı. Abdominal çevre ölçümü kostal arkusun altında, umblikusun üstünde ölçülen en küçük karın çevresi değeridir. Gluteal çevre ölçümü ise kalçaların posterior çıkıntısından ölçülen en geniş çevre değeridir. Kadınlarda 0.8, erkeklerde 0.9'un üzerinde AGÇO'ya sahip olanlar obez, bu değer altında AGÇO'ya sahip olanlar ise obez değil olarak kabul edildiler (156).

Tüm hasta ve kontrollerin açlık kanında koldan turnike takılarak siyah uçlu enjektörle antekübital venden tek seferlik kan örnekleri alındı. Alınan kanın bir kısmıyla total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, apolipoproteinA1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), glukoz, C reaktif protein (CRP), seruloplazmin, demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (FeBK), transferrin, hemoglobin (hb), hematokrit (htc), lökosit, trombosit düzeyi hemen çalışıldı. Oxide LDL antikoru için uygun miktarda kan, topluca çalışılmak üzere buz ile çevrelenmiş, vakumlu, lityum-heparinli tüpler içerisine alındı. Santrifüj edilip (1000 devir/dk, 20 dk.) daha sonra topluca çalışılmak üzere -20 °C de, derin dondurucuda saklandı. Serum oxLDL antikoru seviyeleri IMMCO anti-oxLDL antibody ELİSA kit (Cat No:1158) kullanılarak katı faz ELİSA yöntemi ile bakıldı.

Karotis Ultrasonografi; Ölçümler Hewlet Packard SONOS 550D ekokardiyografi cihazında 7.5 mHz'lik vasküler prob ile alındı. Tüm ölçümler hastalara ait bilgi ve sonuçlardan habersiz, vasküler B mod USG konusunda çalışmış tek bir kardiyolog tarafından yapıldı. Sağ ve sol kommon karotid arterden (CCA) bilateral olarak intima media kalınlıkları (IMT) ve karotis arterlerde plak varlıkları belirlendi. IMT'leri orta CCA bölümündeki 3 ayrı yerden alınan ölçümlerin ortalaması olarak verildi (157). IMT, media adventisya yüzeyi ile lümen intima media yüzeyi arasındaki mesafe olarak tanımlandı (158). IMT enddiastolde longitüenal kesitlerde uzak duvardan alındı. Plak varlığı, intima media tabakasının fokal 1 mm üzerinde net olarak kalınlaştığı alanlar olarak belirlendi (159). Ultrasonografik kesitler süper VHS videotape sistemine daha sonradan analiz edilmek üzere kaydedildiler.

Vaka ve kontrol toplam 80 olgunun sağ ve sol IMT'leri ölçüldü. Sadece 1 olguda anatomik özellik nedeniyle sağ CCA IMT ölçümü yapılamadı.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmaya katılan vaka grubu olguları ile kontrol grubu olguları arasında yaş, kan seruloplazmin, transferrin, demir, demir bağlama kapasitesi, lökosit, hemoglobin ve

hematokrit, trombosit düzeylerinde farklılık olup olmadığı One Sample Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenen student't testi kullanılarak; glukoz, trigliserid ve CRP düzeylerinde farklılık olup olmadığı Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Kontrol grubu olguları ile vaka grubu olguları arasında total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apoA1, apoB, sağ CCA IMT, sol CCA IMT ve oxLDL ab değerleri açısından farklılık olup olmadığı One Sample Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenen student't testi kullanılarak; vaka grubunda bu parametreler arasında bir korelasyon bulunup bulunmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Vaka grubunda kadın olgular ile erkek olgular arasında, kontrol grubunda kadın olgular ile erkek olgular arasında total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apoA1, apoB, sağ CCA IMT, sol CCA IMT ve oxLDL ab açısından; vaka grubunda risk faktörleri (HT, DM, hiperlipidemi, kalp hastalığı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, obezite, geçirilmiş SVH öyküsü ve EKG'de AF varlığı) olan olgular ile olmayan olgular arasında oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri açısından farklılık olup olmadığı One Sample Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenen student't testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Vaka grubu olgularında sigara içenlerle içmeyenler arasında plak varlığı açısından karşılaştırma chi-square testi kullanılarak yapıldı.

Cinsiyet, sağ CCA IMT, sol CCA IMT, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, apoA1 ve oxLDL ab parametrelerinden hangilerinin iskemik inme üzerine bağımsız etkili olduğunun belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Sağ CCA IMT, sol CCA IMT ve oxLDL ab'larının herbiri üzerine etki eden faktörleri belirlemek için stepwise regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

1- Yaş

Çalışmaya katılan vaka grubundaki olgular 40-77 yaş arası (Ortalama; 60.2 ± 9.84) kontrol grubundaki olgular 42-77 yaş arası (Ortalama; 57.7 ± 10.51) olgulardı. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0.393$) (Tablo 1).

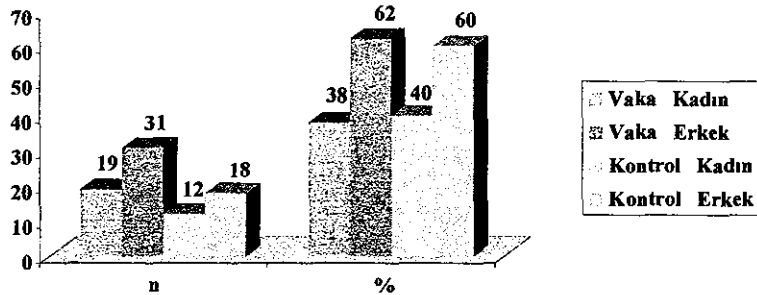
Tablo 1 : Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı

	Grup	n	X ± SD	p
Yaş	Hasta	50	60.2 ± 9.84	0.393
	Kontrol	30	57.7 ± 10.51	

2- Cinsiyet

Çalışmaya vaka grubunda 19'u kadın (%38) 31'i erkek (%62) toplam 50 olgu, kontrol grubunda 12'si kadın (%40), 18'i erkek (%60) toplam 30 olgu alındı. (Grafik 1)

Grafik 1 : Kontrol ve vaka grubu olgularının cinsiyete göre dağılımı



3- Çalışmaya katılan vaka grubu olguları ile kontrol grubu olguları sağ CCA IMT, sol CCA IMT, oxLDL ab, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apo A1 ve apo B açısından karşılaştırıldığında; vaka grubu olgularında kontrol grubu olgularına göre sağ CCA IMT (vaka grubunda; 87.2 ± 18.7 , kontrol grubunda; 73.1 ± 14.9 mm, $p= 0.001$) ve

sol CCA IMT (vaka grubunda; 85.2 ± 17.1 , kontrol grubunda; 72.9 ± 12.9 mm, $p= 0.001$) anlamlı olarak daha kalın, ox LDL ab (vaka grubunda; 669.2 ± 481.7 , kontrol grubunda; 447.5 ± 330.6 miliñite (mu)/dl, $p=0.029$), total kolesterol (vaka grubunda; 207.3 ± 47.4 , kontrol grubunda; 185.3 ± 24.6 mg/dl, $p=0.008$) ve LDL kolesterol (vaka grubunda; 137.9 ± 38.1 , kontrol grubunda; 115.7 ± 22.8 mg/dl, $p=0.002$) düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunurken; apo A1 (vaka grubunda; 136.6 ± 30.1 , kontrol grubunda; 153.5 ± 24.2 mg/dl, $p= 0.014$) düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. HDL kolesterol ve apoB açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2: Vaka ve kontrol grubu olgularının sağ CCA IMT, sol CCA IMT, oxLDL ab, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apo A1 apo B açısından karşılaştırılması

	Grup	n	X ± SD	P
Sağ CCA IMT(mm)	Kontrol	49	73.1 ± 14.9	0.001*
	Vaka	30	87.2 ± 18.7	
Sol CCA IMT(mm)	Kontrol	30	72.9 ± 12.9	0.001*
	Vaka	50	85.2 ± 17.1	
OxLDL ab (mu/ml)	Kontrol	30	447.5 ± 330.6	0.029*
	Vaka	50	669.2 ± 481.7	
Total Kol. (mg/dl)	Kontrol	30	185.3 ± 24.6	0.008*
	Vaka	50	207.3 ± 47.4	
LDL Kol. (mg/dl)	Kontrol	30	115.7± 22.8	0.002*
	Vaka	50	137.9±38.1	
HDL Kol. (mg/dl)	Kontrol	30	48.0±11.6	0.230
	Vaka	50	43.9±11.1	
ApoA1 (mg/dl)	Kontrol	28	153.5 ± 24.2	0.014*
	Vaka	47	136.6 ± 30.1	
ApoB (mg/dl)	Kontrol	28	105.2 ± 26.6	0.230
	Vaka	48	113.1 ± 27.7	

4-Trigliserid, Glukoz, CRP : Çalışmaya katılan vaka grubu olguları ile kontrol grubu olguları glukoz, trigliserid, CRP düzeyi açısından karşılaştırıldığında; trigliserid ($p=0.010$) ve glukoz ($p=0.046$) düzeyi vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. CRP açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3 : Vaka ve kontrol grubu olgularının glukoz, trigliserid ve CRP açısından karşılaştırılması

	Grup	n	X ± SD	p
Glukoz (mg/dl)	Kontrol	30	94.9±18.1	0.046*
	Vaka	50	12.9±63.2	
Trigliserid (mg/dl)	Kontrol	30	120.2±39.3	0.010*
	Vaka	50	182.0±138.1	
CRP (mg/dl)	Kontrol	30	0.30±0.46	0.853
	Vaka	50	0.32±0.47	

5- Vaka grubunda kadın ile erkek cinsiyet oxLDL, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından karşılaştırıldığında, vaka grubu **erkek olgularda** kadın olgulara göre **sağ CCA IMT** (erkeklerde; 91.9 ± 18.9 mm, kadınlarda 79.7 ± 15.9 mm, $p= 0.024$) ve **sol CCA IMT** (erkeklerde ; 89.0 ± 17.9 mm, kadınlarda 78.9 ± 13.7 mm, $p= 0.040$) anlamlı olarak daha kalın bulunurken; oxLDL ab, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apoA1 ve apo B açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Kontrol grubu erkek ile kadın cinsiyet arasında oxLDL ab, sağ ve sol CCA İMT, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apoA1 ve apo B açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

6-Vaka ve kontrol grupları kadın ve erkek cinsiyete göre sağ CCA IMT, sol CCA IMT, oxLDL ab, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, apoA1 ve apoB açısından karşılaştırıldığında; vaka grubu kadınlarda kontrol grubu kadınlara göre **sol CCA IMT** (vaka grubu kadınlarda; 78.9 ± 13.7 mm , kontrol grubu kadınlarda; 68.3 ± 8.2 mm $p= 0.023$) anlamlı olarak, **sağ CCA IMT** (vaka grubu kadınlarda 79.7 ± 15.9 mm, kontrol grubu kadınlarda 69.0 ± 10.9 mm, $p=0.052$) anlamlı değere yakın olarak daha kalın, **total kolesterol** düzeyi (vaka grubu kadınlarda; 219.0 ± 30.2 mg/dl, kontrol grubu kadınlarda; 191.9 ± 28.6 mg/dl, $p= 0.019$) anlamlı olarak daha yüksekti.

Vaka grubu erkeklerde ise kontrol grubu erkeklere göre **sağ CCA IMT** (vaka grubu erkeklerde; 91.9 ± 18.9 mm, kontrol grubu erkeklerde; 75.8 ± 16.7 mm, $p= 0.005$) ve **sol CCA IMT** (vaka grubu erkeklerde; 89.0 ± 17.9 mm, kontrol grubu erkeklerde; 76.0 ± 14.7 mm, $p= 0.012$) anlamlı olarak daha kalın, **ox LDL ab** (vaka grubu erkeklerde; 638.8 ± 393.3 mu/ml, kontrol grubu erkeklerde; 388.0 ± 255.6 mu/ml, $p=0.020$), **LDL kolesterol** (vaka grubu erkeklerde; 140.8 ± 43.9 mg/dl, kontrol grubu erkeklerde; 114.2 ± 21.4 mg/dl, $p=0.007$) ve **trigliserid** (vaka grubu erkeklerde; 165.9 ± 90.7 mg/dl, kontrol grubu

erkeklerde; 122.3 ± 32.8 mg/dl, $p=0.020$) düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer parametreler açısından her iki cinsiyette vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 5)

Tablo 4 : Vaka ve kontrol grubunda kadın ile erkek cinsiyetin oxLDL, sağ CCA IMT, sol CCA IMT, oxLDL ab, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apo A1 ve apo B açısından karşılaştırılması

	Grup	Cins.	n	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	Vaka	Kadın	19	718.9 ± 608.0	0.573
		Erkek	31	638.8 ± 393.3	
	Kontrol	Kadın	12	536.7 ± 415.6	0.234
		Erkek	18	388.0 ± 255.6	
Sağ CCA IMT (mm)	Vaka	Kadın	19	79.7 ± 15.9	0.024*
		Erkek	31	91.9 ± 18.9	
	Kontrol	Kadın	12	69.0 ± 10.9	0.228
		Erkek	18	75.8 ± 16.7	
Sol CCA IMT (mm)	Vaka	Kadın	19	78.9 ± 13.7	0.040*
		Erkek	31	89.0 ± 17.9	
	Kontrol	Kadın	12	68.3 ± 8.1	0.573
		Erkek	18	76.0 ± 14.7	
T. Kolesterol (mg/dl)	Vaka	Kadın	19	219 ± 30	0.174
		Erkek	31	200 ± 54	
	Kontrol	Kadın	12	191.9 ± 28.6	0.237
		Erkek	18	180.9 ± 21.2	
HDL kolesterol (mg/dl)	Vaka	Kadın	19	46.6 ± 11.6	0.162
		Erkek	31	42.1 ± 10.6	
	Kontrol	Kadın	12	50.5 ± 11.7	0.354
		Erkek	18	46.3 ± 11.6	
LDL kolesterol (mg/dl)	Vaka	Kadın	19	133.1 ± 26.3	0.492
		Erkek	31	140.8 ± 43.9	
	Kontrol	Kadın	12	118.0 ± 25.5	0.665
		Erkek	18	114.2 ± 21.4	
Trigliserid (mg/dl)	Vaka	Kadın	19	208.2 ± 192.6	0.298
		Erkek	31	165.9 ± 90.6	
	Kontrol	Kadın	12	117.1 ± 49.0	0.730
		Erkek	18	122.2 ± 32.7	
ApoA1 (mg/dl)	Vaka	Kadın	19	141.2 ± 31.7	0.404
		Erkek	31	133.6 ± 29.2	
	Kontrol	Kadın	12	157.7 ± 21.7	0.467
		Erkek	18	150.7 ± 25.9	
Apo B (mg/dl)	Vaka	Kadın	19	117.6 ± 14.6	0.300
		Erkek	31	110.3 ± 33.1	
	Kontrol	Kadın	12	105.8 ± 25.1	0.920
		Erkek	18	104.8 ± 28.2	

Tablo 5 : Vaka ve kontrol grupları kadın ve erkek cinsiyete göre sağ CCA IMT, sol CCA IMT, oxLDL ab, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, apoA1 ve apoB açısından karşılaştırılması

	Cinsiyet	Grup	N	X ± SD	p
Sağ CCA IMT (mm)	Kadın	Vaka	19	79.7 ± 15.9	0.052
		Kontrol	12	69.0 ± 10.9	
	Erkek	Vaka	30	91.9 ± 18.9	0.005*
		Kontrol	18	75.8 ± 16.7	
Sol CCA IMT (mm)	Kadın	Vaka	19	78.9 ± 13.7	0.023*
		Kontrol	12	68.3 ± 8.2	
	Erkek	Vaka	31	89.0 ± 17.9	0.012*
		Kontrol	18	76.0 ± 14.7	
OxLDL ab (mu/ml)	Kadın	Vaka	19	718.9 ± 608.0	0.370
		Kontrol	12	536.7 ± 415.6	
	Erkek	Vaka	31	638.8 ± 393.3	0.020*
		Kontrol	18	388.0 ± 255.6	
Total kolesterol (mg/dl)	Kadın	Vaka	19	219.0 ± 30.2	0.019*
		Kontrol	12	191.9 ± 28.6	
	Erkek	Vaka	31	200.1 ± 54.6	0.088
		Kontrol	18	180.9 ± 21.2	
HDL Kolesterol (mg/dl)	Kadın	Vaka	19	46.7 ± 11.6	0.380
		Kontrol	12	50.5 ± 11.7	
	Erkek	Vaka	30	42.1 ± 10.6	0.198
		Kontrol	18	46.4 ± 11.7	
LDL Kolesterol (mg/dl)	Kadın	Vaka	19	133.1 ± 26.3	0.126
		Kontrol	12	118.0 ± 25.5	
	Erkek	Vaka	31	140.8 ± 43.9	0.007*
		Kontrol	18	114.2 ± 21.4	
Trigliserid (mg/dl)	Kadın	Vaka	19	208.3 ± 192.6	0.121
		Kontrol	12	117.1 ± 49.0	
	Erkek	Vaka	31	165.9 ± 90.7	0.020*
		Kontrol	18	122.3 ± 32.8	
Apo A1 (mg/dl)	Kadın	Vaka	18	141.3 ± 31.7	0.143
		Kontrol	11	157.7 ± 21.7	
	Erkek	Vaka	29	133.6 ± 29.2	0.052
		Kontrol	17	150.8 ± 25.9	
Apo B (mg/dl)	Kadın	Vaka	18	117.6 ± 14.7	0.121
		Kontrol	11	105.9 ± 25.2	
	Erkek	Vaka	30	110.3 ± 33.2	0.565
		Kontrol	17	104.8 ± 28.2	

7- Hipertansiyon

Çalışmaya katılan vaka grubunda 30 olgu (%60) HT hastası, 20 olgu (%40) HT hastası değildi. Kontrol grubu olgularında HT yoktu.

Çalışmaya katılan vaka grubu olgularında HT olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 6).

Tablo 6 : HT bulunan ve bulunmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	HT	n	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	var	30	62	561.5± 338.4	0.085
	yok	20	38	830.8± 614.7	
Sağ CCA IMT (mm)	var	29	59	89.7± 15.7	0.246
	yok	20	41	83.4±22.1	
Sol CCA IMT (mm)	var	30	62	87.7± 14.6	0.202
	yok	20	38	81.4± 19.9	

8- Diabetes Mellitus

Çalışmaya katılan vaka grubunda 10 olgu (%80) DM hastası, 40 olgu (%20) DM hastası değildi. Kontrol grubunda DM hastası olgu yoktu.

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularında DM olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 7 : DM bulunan ve bulunmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	DM	n	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	var	10	20	801.2 ± 569.5	0.338
	yok	40	80	636.3 ± 359.5	
Sağ CCA IMT (mm)	var	9	18	86.5 ± 18.7	0.915
	yok	40	82	87.3 ± 18.9	
Sol CCA IMT (mm)	var	10	20	87.8 ± 22.9	0.596
	yok	40	80	84.5 ± 15.5	

9- Obezite

Çalışmaya katılan vaka grubunda 5 olgu (%10) obez, 45 olgu (%90) nonobez olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda obez olgu yoktu.

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularında obez olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab , sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Tablo 8: Obezite bulunan ve bulunmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	Obezite	n	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	var	5	10	667.5 ± 611.0	0.993
	yok	45	90	669.4 ± 73.8	
Sağ CCA IMT (mm)	var	5	10	92.4 ± 18.2	0.514
	yok	44	90	86.6 ± 18.8	
Sol CCA IMT (mm)	var	5	10	90.8 ± 13.8	0.446
	yok	45	90	84.6 ± 17.4	

10- Koroner kalp hastalığı (KKH)

Çalışmaya katılan vaka grubunda 12 olgu (% 24) KKH, 38 olgu (% 76) KKH değildi. Kontrol grubunda KKH olgu yoktu.

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularında KKH öyküsü olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab , sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 9: Koroner kalp hastalığı bulunan ve bulunmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	KKH	n	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	var	12	24	516.9 ± 291.6	0.212
	yok	38	76	717.3 ± 521.7	
Sağ CCA IMT (mm)	var	11	22.5	84.1 ± 11.3	0.412
	yok	38	77.5	88.0 ± 20.4	
Sol CCA IMT (mm)	var	12	24	83.6 ± 10.9	0.711
	yok	38	76	85.7 ± 18.7	

11- Hiperlipidemi

Çalışmaya katılan vaka grubunda 12 olgunun (%24) hiperlipidemisi var, 38 olgunun (%76) yoktu. Kontrol grubunda hiperlipidemili olgu yoktu.

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularında hiperlipidemisi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

Tablo 10: Hiperlipidemi bulunan ve bulunmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	Hiperlipidemi	n	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	var	12	24	623.6 ± 440.5	0.710
	yok	38	76	683.7 ± 498.7	
Sağ CCA IMT (mm)	var	12	24.5	85.0 ± 19.8	0.649
	yok	37	75.5	87.9 ± 18.5	
Sol CCA IMT (mm)	var	12	24	83.4 ± 18.4	0.683
	yok	38	76	84.8 ± 16.8	

12- Geçirilmiş SVH öyküsü

Çalışmaya katılan vaka grubunda 9 hastada (%18) geçirilmiş SVH öyküsü mevcut, 41 olguda (%82) SVH öyküsü yoktu. Kontrol grubundaki olgularda geçirilmiş SVH öyküsü yoktu.

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularında geçirilmiş SVH olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab, sağ CCA IMT, sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11: Geçirilmiş SVH öyküsü bulunan ve bulunmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	Geç. SVH	n	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	var	9	20	489.5 ± 255.4	0.220
	yok	41	80	708.7 ± 512.2	
Sağ CCA IMT (mm)	var	9	18	86.9 ± 17.4	0.962
	yok	40	82	87.2 ± 19.2	
Sol CCA IMT (mm)	var	9	20	86.5 ± 13.0	0.796
	yok	41	80	84.9 ± 17.9	

13- Alkol

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularının 46'sının (%92) özgeçmişlerinde alkol kullanımı öyküsü yoktu 4'ünde (%8) vardı. Kontrol grubunda alkol kullanma öyküsü yoktu.

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularında alkol kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu (Tablo12).

Tablo 12: Alkol kullanan ve kullanmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	Alkol	n	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	var	4	8	699.5± 446.5	0.897
	yok	46	92	666.6± 489.2	
Sağ CCA IMT (mm)	var	4	8	87.5± 7.5	0.970
	yok	45	92	87.1 ± 19.4	
Sol CCA IMT (mm)	var	4	8	93.2 ± 17.7	0.331
	yok	46	92	84.5 ± 17.05	

14- Sigara

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularının 30'unda (%60) özgeçmişlerinde sigara kullanımı öyküsü yoktu 20'sinde (%40) vardı. Kontrol grubunda sigara kullanma öyküsü yoktu.

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularında sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırıldığında her iki grup arasında OxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 13).

Tablo 13: Sigara kullanan ve kullanmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	Sigara	N	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	var	20	40	621.5± 511.5	0.573
	yok	30	60	701.1 ± 467.0	
Sağ CCA IMT (mm)	var	19	39	93.6 ± 19.2	0.051
	yok	30	61	83.0 ± 17.4	
Sol CCA IMT (mm)	var	20	40	88.75 ± 17.31	0.234
	yok	30	60	82.8± 16.8	

Çalışmaya katılan vaka grubu olgularında sigara içenlerle içmeyenler arasında plak varlığı açısından karşılaştırma yapıldığında sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla (p=0.005) plak mevcuttu (Tablo 14).

Tablo 14: Sigara içenlerle içmeyenler arasında plak varlığı açısından karşılaştırma

Grup	Sigara		p		
	yok		var		
	N	%	n	%	
Plak yok	18	82	4	18	0.005*
Plak var	12	43	16	57	

15- EKG

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularının 46'sında (%92) EKG normal sinüs ritminde (NSR), 4'ünde (%8) atrial fibrilasyon (AF) mevcuttu. Kontrol grubu olgularının EKG'si NSR'deydi. Çalışmaya alınan vaka grubu olgularında, EKG NSR olanlar ile AF olanlar karşılaştırıldığında, her iki grup arasında oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 15).

Tablo 15: EKG'de AF bulunan ve bulunmayan olgularda oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerleri

	EKG	n	%	X ± SD	p
OxLDL ab (mu/ml)	AF	4	8	891.9 ± 376.8	0.340
	NSR	46	92	649.9 ± 488.3	
Sağ CCA IMT (mm)	AF	4	8	84.2 ± 9.8	0.749
	NSR	45	92	87.4 ± 19.3	
Sol CCA IMT (mm)	AF	4	8	95.2 ± 19.6	0.224
	NSR	46	92	84.3 ± 16.8	

16-Korelasyon Analizi Sonuçları;

- Çalışmaya katılan vaka grubu olgularında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, apoA1, apoB, glukoz, oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT arasında korelasyon analizi yapıldığında; yaş ile sağ CCA IMT (p=0.001) ve sol CCA IMT (p=0.001) arasında, **total kolesterol** ile LDL kolesterol (p<0.001) ve HDL kolesterol (p<0.007) arasında, **LDL kolesterol** ile (p<0.001) total kolesterol (p=0.001), HDL kolesterol (p=0.001) ve apoB (p=0.006) arasında, **HDL kolesterol** ile total kolesterol (p=0.007), LDL kolesterol (p=0.001) ve apo A1 (p<0.001) arasında, **trigliserid** ile apoB (p=0.028) arasında, **apo A1** ile HDL kolesterol (p<0.001) arasında, **apo B** ile LDL kolesterol (p=0.006) ve trigliserid (p=0.028) arasında, **sağ CCA IMT** ile sol CCA IMT (p<0.001) ve yaş (p=0.001) arasında, **sol CCA IMT** ile sağ CCA IMT (p<0.001) ve yaş (p=0.005) arasında pozitif korelasyon bulunurken; **HDL kolesterol** ile trigliserid

trigliserid ile HDL kolesterol ($p=0.035$) ve oxLDL ab ($p=0.023$) arasında negatif korelasyon bulundu (Tablo 16).

Tablo 16: Vaka grubu olgularında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, apoA1, apoB, glukoz, oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerlerinin kendi aralarındaki korelasyon analizi sonuçları*

	Yaş	T.Kol	LDL	HDL	TG	ApoA1	ApoB	Glu	OxLDL ab	Sağ CCA IMT	Sol CCA IMT
Yaş (yıl)										$r=0.466$ $p=0.001$	$r=0.390$ $p=0.005$
T.Kol. (mg/dl)			$r=0.582$ $p<0.001$	$r=0.382$ $p=0.007$							
LDL Kol. (mg/dl)		$r=0.582$ $p<0.001$		$r=0.455$ $p=0.001$			$r=0.393$ $p=0.006$				
HDL Kol. (mg/dl)		$r=0.382$ $p=0.007$	$r=0.455$ $p=0.001$		$r=-0.302$ $p=0.035$	$r=0.729$ $p<0.001$					
Trigliserid (mg/dl)				$r=-0.302$ $p=0.035$			$r=0.317$ $p=0.028$		$r=-0.320$ $p=0.023$		
ApoA1 (mg/dl)				$r=0.729$ $p<0.001$							
ApoB (mg/dl)			$r=0.393$ $p=0.006$		$r=0.317$ $p=0.028$						
Glukoz (mg/dl)											
OxLDL ab (mu/ml)					$r=-0.320$ $p=0.023$						
Sağ CCA IMT (mm)	$r=0.466$ $p=0.001$										$r=0.697$ $p<0.001$
Sol CCA IMT (mm)	$r=0.390$ $p=0.005$									$r=0.697$ $p<0.001$	

* Anlamli değerler yazıldı.

• Çalışmaya katılan vaka grubu kadın olgularda yaş, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, apoA1, apoB, glukoz, oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT arasında korelasyon analizinde yaş ile sağ CCA IMT ($p=0.027$) ve apoB ($p=0.002$) arasında, **total kolesterol** ile LDL kolesterol ($p=0.003$), HDL kolesterol ($p=0.016$) ve apoA1 ($p=0.039$) arasında, **LDL kolesterol** ile total kolesterol ($p=0.003$) ve HDL kolesterol ($p=0.006$) arasında, **HDL kolesterol** ile total kolesterol ($p=0.016$), LDL kolesterol ($p=0.006$) ve apo A1 ($p=0.010$) arasında, **apo A1** ile HDL kolesterol ($p=0.010$) ve total kolesterol ($p=0.039$) arasında, **apo B** ile yaş ($p=0.002$) arasında, **sağ CCA IMT** ile sol CCA IMT ($p<0.001$) ve yaş ($p=0.027$) arasında pozitif korelasyon bulunurken; total kolesterol ile oxLDL ab ($p=0.039$) arasında negatif korelasyon bulundu (Tablo 17).

Tablo 17 : Vaka grubu kadın olgularda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, apoA1, apoB, glukoz, oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerlerinin kendi aralarındaki korelasyon analizi sonuçları*

	Yaş	T.Kol	LDL	HDL	TG	ApoA1	ApoB	Glu	OxLDL ab	Sağ CCA IMT	SolCCA IMT
Yaş (yıl)							r=0.684 p=0.002			r=0.507 p=0.027	
T.Kol. (mg/dl)			r=0.642 p=0.003	r=0.544 p=0.016		r=0.490 p=0.039			r=-0.477 p=0.039		
LDL Kol. (mg/dl)		r=0.642 p=0.003		r=0.608 p=0.006							
HDL Kol. (mg/dl)		r=0.544 p=0.016	r=0.608 p=0.006			r=0.589 p=0.010					
Trigliserid (mg/dl)											
ApoA1 (mg/dl)		r=0.490 p=0.039		r=0.589 p=0.010							
ApoB (mg/dl)	r=0.684 p=0.002										
Glukoz (mg/dl)											
OxLDL ab (mu/ml)		r=-0.477 p=0.039									
Sağ CCA IMT (mm)	r=0.507 p=0.027										r=0.875 p<0.001
Sol CCA IMT (mm)										r=0.875 p<0.001	

* Anımlı değerler yazıldı.

• Çalışmaya katılan vaka grubu erkek olgularda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, apoA1, apoB, glukoz, oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT arasında korelasyon analizinde; yaş ile sağ CCA IMT (p=0.022) arasında, **total kolesterol** ile LDL kolesterol (p<0.001) arasında , **LDL kolesterol** ile total kolesterol (p<0.001), HDL kolesterol (p=0.016), apoB (p=0.011) ve glukoz (p=0.035) arasında, **HDL kolesterol** ile LDL kolesterol (p=0.016) ve apoA1 (p<0.001) arasında, **trigliserid** ile apoB (p=0.006) arasında, **apoA1** ile HDL kolesterol (p<0.001) arasında, **apoB** ile LDL kolesterol (p=0.011) ve trigliserid (p=0.006) arasında, **glukoz** ile LDL kolesterol (p=0.035) arasında,

sağ CCA IMT ile sol CCA IMT ($p=0.001$) ve yaş ($p=0.022$) arasında pozitif korelasyon bulundu (Tablo 18).

Tablo 18 : Vaka grubu erkek olgularda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, apoA1, apoB, glukoz, oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT değerlerinin kendi aralarındaki korelasyon analizi sonuçları*

Yaş	T.Kol	LDL	HDL	TG	ApoA1	ApoB	Glu	OxLDL ab	Sağ CCA IMT	Sol CCA IMT
Yaş (yıl)									$r=0.507$ $p=0.027$	
T.Kol (mg/dl)		$r=0.611$ $p<0.001$								
LDL Kol (mg/dl)	$r=0.611$ $p<0.001$		$r=0.434$ $p=0.016$			$r=0.457$ $p=0.011$	$r=0.380$ $p=0.035$			
HDL Kol (mg/dl)		$r=0.434$ $p=0.016$			$r=0.829$ $p<0.001$					
Trigliserid (mg/dl)						$r=0.488$ $p=0.006$				
ApoA1 (mg/dl)			$r=0.829$ $p<0.001$							
ApoB (mg/dl)		$r=0.457$ $p=0.011$		$r=0.488$ $p=0.006$						
Glukoz (mg/dl)		$r=0.380$ $p=0.035$								
OxLDLab (mu/ml)										
Sağ CCA IMT (mm)	$r=0.416$ $p=0.022$									$r=0.582$ $p=0.001$
Sol CCA IMT (mm)									$r=0.582$ $p=0.001$	

• Anlamlı değerler yazıldı.

• Vaka grubu olgularında CRP, oxLDL, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT 'nin kendi aralarında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 19: Vaka grubu olgularında CRP, oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT'nin kendi aralarında korelasyonu

CRP	OxLDL ab	Sağ CCA IMT	Sol CCA IMT
CRP			
OxLDLab (mu/ml)			
Sağ CCA IMT (mm)			r=0.697 p<0.001
Sol CCA IMT (mm)		r=0.582 p<0.001	

* Anlamlı değerler yazıldı

17-Çalışmaya katılan vaka grubu olguları ile kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında her iki grup arasında kan seruloplazmin, transferrin, demir, demir bağlama kapasitesi, lökosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 20).

Tablo 20: Vaka grubu olguları ile kontrol grubu olgularının seruloplazmin, transferrin, demir, demir bağlama kapasitesi, lökosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Grup	n	X ± SD	p
Seruloplazmin (mg/dl)	Kontrol	16	28.4 ± 5.2	0.209
	Vaka	46	30.6 ± 6.3	
Transferrin (mg/dl)	Kontrol	30	296.5 ± 65.9	0.095
	Vaka	48	271.2 ± 62.9	
Fe (ug/dl)	Kontrol	26	88.3 ± 38.3	0.492
	Vaka	43	82.9 ± 26.9	
FeBK (ug/dl)	Kontrol	26	339.9 ± 89.3	0.179
	Vaka	43	311.3 ± 82.0	
Lökosit (x10 ³ /ul)	Kontrol	30	6993 ± 2073	0.410
	Vaka	50	7454 ± 2587	
Hb (gr/dl)	Kontrol	30	13.4 ± 1.64	0.520
	Vaka	50	13.6 ± 1.30	
Htc (%)	Kontrol	30	38.4 ± 7.7	0.316
	Vaka	50	39.7 ± 3.9	
Trombosit (x10 ³ /ul)	Kontrol	30	258.1 ± 86.8	0.725
	Vaka	50	265.0 ± 84.2	

18- Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları:

Çalışmaya alınan kontrol ve vaka grubu olgularının lojistik regresyon analizinde oxLDL ab'daki 1 birim artış, aterosklerotik orijinli iskemik inme riskini 1.0027 kat (%95 güven aralığı (GA); 1.0005-1.0050) ve LDL kolesteroldeki 1 birim artış, 1.0321 kat (%95GA; 1.0004-1.00648) arttırmaktadır. OxLDL ab ve LDL kolesterol aterosklerotik orijinli iskemik inme üzerine cinsiyet, sağ CCA IMT, sol CCA IMT, trigliserid, total kolesterol ve apoA1'den bağımsız risk faktörü olarak etkilidir (Tablo 21).

Tablo 21: İskemik inme üzerine bağımsız etki eden risk faktörleri

	OR	95%CI	P
Cinsiyet	0.7212	0.1613-3.2251	0.6689
Sağ CCA IMT	1.0537	0.9893-1.1222	0.1042
Sol CCA IMT	1.0107	0.9309-1.0973	0.8002
Trigliserid	1.0069	0.9967-1.0172	0.1877
Total kolesterol	1.0051	0.9854-1.0253	0.6130
OxLDL ab	1.0027	1.0005-1.0050	0.0184*
LDL kolesterol	1.0321	1.0004-1.0648	0.0470*
ApoA1	0.9724	0.9433-1.0024	0.0714

19- Stepwise Multiple Regresyon Analizi Sonuçları:

- Sağ ve sol CCA IMT üzerine etki eden faktörleri belirlemek için yapılan stepwise regresyon analizinde yaş, cinsiyet, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve oxLDL ab parametreleri risk faktörü olarak ele alındı. Sağ CCA IMT açısından yaş (p=0.004) ve cinsiyet (p=0.035) etkili risk faktörleri (Tablo 22); sol CCA IMT için ise sadece yaş (p=0.035) etkili risk faktörü olarak saptanmıştır (Tablo 23).
- OxLDL ab üzerine etki eden faktörleri belirlemek için yapılan stepwise regresyon analizinde yaş, cinsiyet, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid parametreleri risk faktörü olarak ele alındı. OxLDL ab açısından HDL kolesterol, trigliserid ve cinsiyet etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 24).

Tablo 22: Sağ CCA IMT üzerine bağımsız etki eden risk faktörleri

Model	Sabit	B±Standart Sapma	%95 GA B için	P
1	Yaş	0.838± 0.249	0.336-1.340	0.002*
2	Yaş	0.743± 0.244	0.252-1.234	0.004*
	Cinsiyet	10.551± 4.848	0.787-20.316	0.035*

Sağ CCA IMT değişim katsayısı (R²) = 0.27

Tablo 23: Sol CCA IMT üzerine bağımsız etki eden risk faktörleri

Model	Sabit	B±Standart Sapma	%95 GA B için	p
1	Yaş	0.641± 0.237	0.0164-1.118	0.010*

Sol CCA IMT R² = 0.14

Tablo 24: OxLDL ab üzerine bağımsız etki eden risk faktörleri

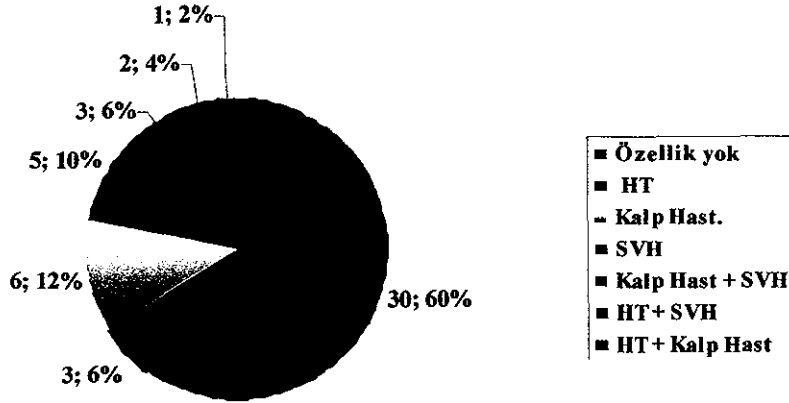
Model	Sabit	B±Standart Sapma	%95 GA B için	p
1	HDL kolesterol	-9.652± 4.301	-18.216;-1.088	0.028*
2	HDL kolesterol	-13.485± 4.415	-22.278;-4.692	0.003*
	Trigliserid	-1.118± 0.436	-1.987; -0.249	0.012*
3	HDL kolesterol	-15.788± 4.450	-24.654;-6.922	0.001*
	Trigliserid	-1.290± 0.434	-2.155; -0.425	0.004*
	Cinsiyet	-207.872± 97.920	-402.938;-12.805	0.037*

OxLDL ab R² = 0.19

20-Soygeçmiş

Çalışmaya katılan vakaların 30'unun (%60) soygeçmişinde bir özellik yokken 20'sinin (%40) soygeçmişinde HT, DM, KKH, SVH'dan biri veya birkaçı mevcuttu (Grafik2).

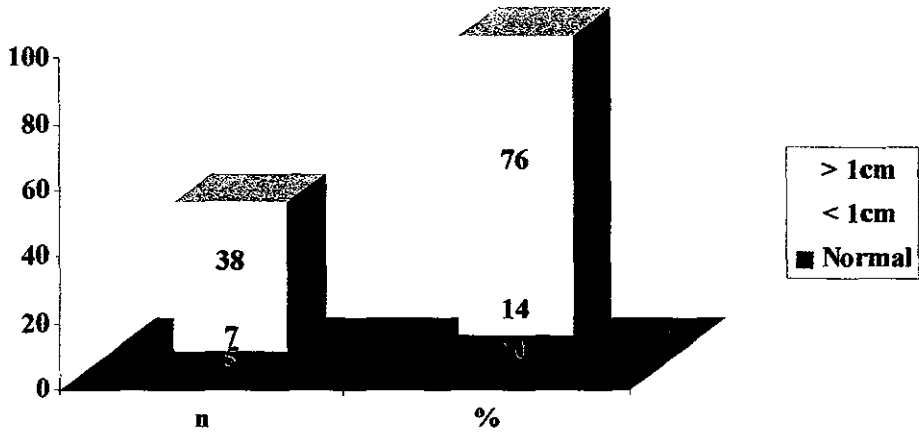
Grafik 2 : Vakaların soygeçmiş özellikleri



20-BBT

Çalışmaya alınan vaka grubu olgularının 12'sinde (%24) BBT'de normal veya laktüner infarkt mevcut, 38'inde (%76) 1 cm'in üzerinde infarkt mevcuttu (Grafik 3).

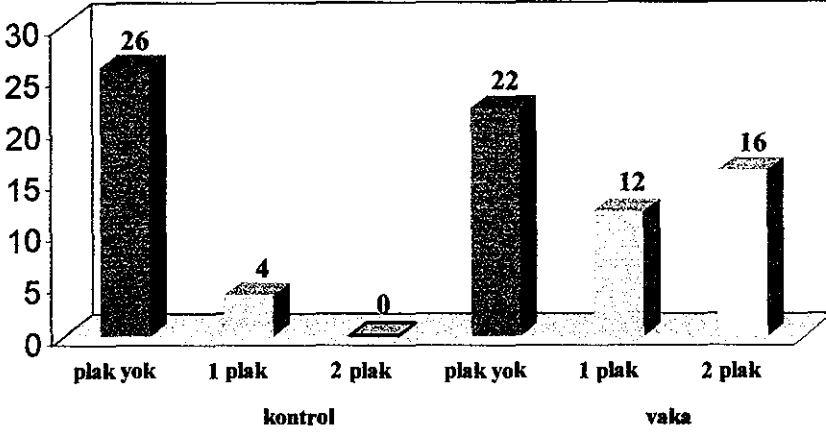
Grafik 3: Vaka grubu BBT bulguları



21-Carotis Doppler USG'de plak varlığı

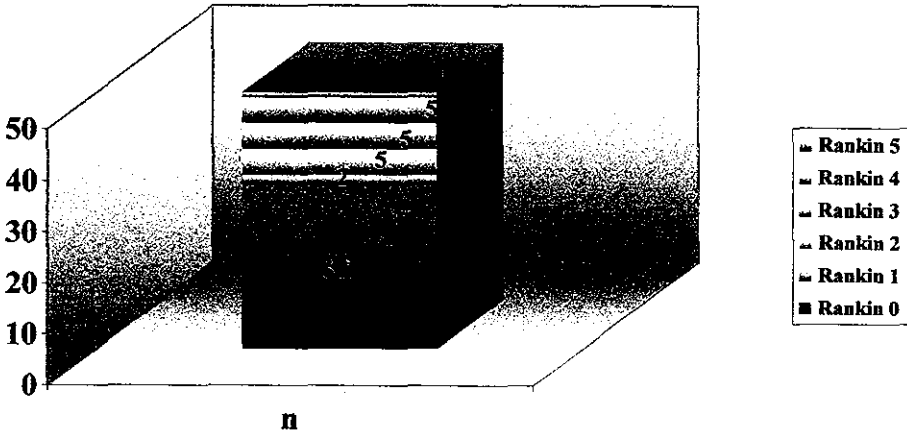
Çalışmaya alınan vaka grubu olgularının 22'sinde (%44) plak yok, 28'inde (%56) plak mevcut, bunların 12'sinde (%24) 1 plak, 16'sında (%32) 2 plak mevcuttu. Kontrol grubunda ise olguların 26'sında (%87) plak yok, 4'ünde (%23) plak mevcut ve bunların tümünde 1 plak vardı (Grafik 4).

Grafik 4: Vaka ve kontrol grubunda carotis doppler USG'de plak varlığı



22-Rankin Skoru: Çalışmaya katılan vakaların 39'unda (%78) rankin skoru 3'ün altında 11'inde (%22) rankin skoru 3 ve üzerideydi. Olguların 32'sinde (%64) RS=0, 2'sinde (%4) RS=1, 5'inde (%10) RS=2, 5'inde (%10) RS=3, 5'inde (%10) RS=4 ,1'inde (%2) RS=5 idi (Grafik 5). Vaka grubunda Rankin skoru ile oxLDL ab, sağ CCA IMT, sol CCA IMT arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Grafik 5: Vaka grubu olgularının Rankin skoruna göre dağılımı



TARTIŞMA

Akut inme tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen, inme nedenli ölümler halen birçok ülkede 3.sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır. Bu risk faktörlerinden en önemlisi olan aterosklerozun, epidemiyolojisi ve patogenezi bilmek kadar, erken tanı ve tedavisinin sağlanması için de yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Yüksek kolesterol diyeti ile beslenen Anitschow tavşanlarının arterlerinde görülen aterosklerotik değişiklikler, kolesterolün ateroskleroz gelişiminde başlıca risk faktörü olduğunu göstermiştir (160).

Aterosklerozun etiopatogenezi lipoproteinler ve endotel kritik rollerine sahiptir. LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve onun okside formu, endotel hücrelerini etkileyerek intima aterosklerotik plak oluşumuna neden olan bir dizi olayı başlatır (161). HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) anti-aterojenik etki göstermektedir (162). Endotelium ise yapısında bulunan lipazlar (lipoprotein lipaz, hepatik lipaz, fosfolipaz A₂) ve lipoprotein reseptörleri ile lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynar (163). Lipoproteinlerin protein kısmını oluşturan apoproteinler, plazmada mikromolar aralıklarda dolaşırlar ve buldukları lipoproteinlerin akıbetine uğrarlar. Apo-AI, α lipoproteinlerde (HDL) en fazla bulunan apoproteindir; bunu apo-AII izler. Apo-B100 ise β -lipoproteinlerdeki (LDL) hemen hemen tek protein iken; aynı zamanda pre- β -lipoproteinlerde (VLDL, IDL) bulunan birçok apoproteinden biridir (111). Çalışmamızda lipoprotein düzeyleri ayrıntılı incelendiğinde LDL'nin kolesterol ve apoB ile, HDL'nin ise apoAI ile anlamlı pozitif korelasyonu gözlemlendi. Bu sonuçlar literatürlere uymaktaydı (109,110).

Kolesterol tek başına ne toksik ne de antijeniktir. Aynı şey LDL için de geçerlidir. Ancak LDL'de herhangi bir değişiklik onu organizma için zararlı hale getirmektedir. Bu değişiklikler oksidasyon, glikasyon, ileri glikasyon son ürünleri ve malondialdehit (MDA) (lipid peroksidasyon son ürünü) aracılığı ile olmaktadır. Bunlar, aterogenez sürecinde rol

oyunmaktadır. Modifiye LDL'nin makrofajların yüzeyinde bulunan çöpçü reseptörler aracılığı ile alınması, makrofajın köpük hücre formuna dönmesi aterosklerozun ilk basamağının gerçekleşmesi ile sonuçlanmaktadır (160).

Okside LDL oluştuktan sonra, makrofajların yüzeyinde bulunan çöpçü reseptörler tarafından hızla bağlandıkları için, dolaşan kanda tespit edilememekte; ancak ateroskleroz plaklarında tespit edilebilmektedir. LDL oksidasyonunun, antijenik özellikli epitoplara oluşumuna yol açtığı ve bu epitoplara aterosklerotik lezyonlarda bulunduğu immünohistokimyasal metodlarla gösterilmiştir (124). Tsimikas S. ve arkadaşları 43 LDL reseptör defisitli farede yaptıkları bir çalışmada, oxLDL'ye karşı otoantikor düzeylerinin aterosklerotik lezyonlarda oxLDL miktarını yansıttığını ve oxLDL otoantikor düzeylerinin insan aterosklerozunun boyutunda, özellikle oxLDL içeriğinin ve plak yükünün anatomik ölçümünde benzer değerli bir anlayış sağlayacağını ileri sürmüşlerdir (164).

Benzer şekilde Palinski W. ve arkadaşları LDL reseptör yetmezlikli farelerde yaptıkları çalışmada, oxLDL epitopuna karşı otoantikor titrelerindeki artışın, aterosklerozun boyutunu yansıttığını; fakat aynı zamanda lipid peroksidasyonunu etkileyen diğer faktörler veya hiperkolesteroleminin derecesi tarafından etkilenebileceğini öne sürmüşlerdir (165).

Malondialdehit (MDA)-LDL fizyolojik olarak meydana gelen okside LDL'dir ve hemen hemen Cu-oxLDL kadar oxLDL ab bağlayabilmektedir (124). Jansen H. ve arkadaşlarının ciddi hiperkolesterolemi olmayan, koroner kalp hastalıklı, 92 olgudan oluşan çalışmasında; MDA LDL'ye karşı otoantikor düzeyinin invivo LDL oksidasyonunun oranını yansıttığı varsayımı temelinde, invivo küçük LDL'nin oksidasyona büyük LDL'den daha çok hazır olduğu sonucuna varıldı (166). Jun-Jun ve arkadaşları (167) yine KAH bulunan olgularda yaptıkları bir çalışmada, yoğun ve küçük LDL'nin t-lag düzeyinin, invivo oxLDL ile doğru orantılı olduğunu bulmuşlar ve bu sonuca göre; invivo ve invitro LDL oksidasyonunun birbirleri ile orantılı olduğunu ifade etmişlerdir. Bu verilere göre oxLDL, genellikle kan dolaşımında tespit edilemediğinden (168), okside LDL'ye karşı oluşan antikorların tespiti, LDL oksidasyonunu en iyi gösterme şeklidir (169); doğal LDL'nin invivo oksidasyonunu yansıtır ve aterosklerozun erken bulgusunu sağlayabilir (168). OxLDL ab, aterosklerozun neden olduğu diğer hastalıklarda gösterilmişse de bunu söyleyen ilk kişi Salonen ve arkadaşları (1992) olmuştur. Karachava ve arkadaşları (1993) aterosklerotik hastalarda yüksek titrede oxLDL ab tespit etmişler (160).

KKH aterosklerozun klasik bir örneği ve en güvenilir belirleyicisidir. Hemen tüm MI'lı hastalar koroner aterosklerozla sahiptir. Ancak serebrovasküler hastalıklar aterosklerozun varlığı için daha az güvenilir bir kriterdir. Çünkü serebral hemoraji ve serebral trombozisin her ikisini de içerir. Serebral hemoraji sıklıkla HT ve DM'a bağlı vasküler defektler sonucudur (170). Shahar E. ve arkadaşlarının 1987 ve 1989 arası, kardiyovasküler hastalığı (KVH) olmayan, 14175 orta yaşlı erkek ve kadın olgunun katıldığı, ARIC (Ateroskleroz Risk Komitesi) çalışmasında; serum LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein B, apolipoprotein A1 düzeyi ve KVH için çok sayıda risk faktörü bakılmış ve ortalama 10 yıllık takip sonucu 305 kişide klinik olarak iskemik inme tespit edilmişti (161 erkek 144 kadın). Sonuç olarak iskemik inme ile dolaşımdaki kolesterol ilişkisinin, koroner kalp hastalığı (KKH) ile kolesterolün iyi bilinen ilişkisine benzemediği ileri sürülmüş; bunun da ya iskemik inmenin olası patogenezinin klasik aterosklerotik mekanizmaların karışmaması ya da aterosklerozdaki plazma lipidlerinin etkisinin intrakranyal alanda yapısal olarak farklı olması şeklinde açıklanmıştır (171). Çoğu çalışmada oxLDL'ye karşı artmış otoantikor düzeyleri, özellikle koroner kalp hastalıklı olgularda yüksektir ve bu çalışmalar çoğunlukla retrospektiftir (172).

OxLDL ab'nın inme ile ilişkisini araştıran fazla sayıda çalışma yoktur. Çalışmamızda aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen iskemik inmeli grup ile ateroskleroz için risk faktörü bulunmayan kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında; total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, oxLDL ab inme grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken; apoA1 anlamlı düşüktü. Lojistik regresyon analizinde ise oxLDL ab ve LDL kolesterol, iskemik inme üzerine bağımsız etkili risk faktörü olarak bulundu. Trigliserid ve kolesterol düzeylerinin yüksek, oxLDL ab ve LDL kolesterolün bağımsız risk faktörü olarak bulunması, iskemik inmeli olgularda aterosklerotik orijini desteklerken; oxLDL ab'nın yüksek olması, immün sistem ile antijen arasındaki etkileşimler sonucu yüksek antikor titresi elde edilmesine ilaveten aterosklerotik orijinli iskemik inmede *invivo* oksidasyonun ve dolayısıyla da ateroskleroz riskinin arttığı fikrini de desteklemektedir.

Peng D. ve Zhao S. yaptıkları çalışmada, serum lipid ve lipoproteinlerini 180 akut inmeli (90 hemorajik, 90 iskemik) ve 107 yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırdılar. Hemorajik grupta total kolesterol, LDL kolesterol, Lipoprotein (Lp)(a) seviyesi düşük bulunurken; iskemik grupta serum total kolesterol, LDL kolesterol ve Lp(a) yüksek; HDL kolesterol ve apo A1 düzeyi düşük bulundu. Multifaktöriyel lojistik regresyon analizi sigara içme, HT, inme öyküsünün iskemik ve hemorajik inme için

yaygın risk faktörleri olduğunu gösterdi. Ayrıca düşük total kolesterol, yüksek Lp(a) düzeylerinin sırasıyla hemorajik ve iskemik inme için bağımsız risk faktörü olduğu ileri sürüldü (172). Bu sonuçlar bizim verilerimizle uyumluydu. OxLDL ab'nın inme ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışmalardan birinde E.Ahmed ve arkadaşları 119 inmeli hasta ile 233 yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol olgularını karşılaştırmışlar; sonuç olarak oxLDL ve MDA-LDL'ye karşı otoantikörlerin düzeyi ve prevalansının inmeli hastalarda artmadığını, bu nedenle bu antikörlerin 34.1 yaş üzerinde erişkin popülasyonda inme için bir risk faktörü olamayacağını ileri sürmüşlerdir (170). Diğer bir çalışmada Cherubini A. ve arkadaşları inmenin akut fazında oxLDL ab düzeylerini değerlendirmek için 12'si iskemik inmeli 28 yaşlı inme hastasını, 16 akut SVH olmayan kontrol olguları ile karşılaştırmışlar ve inmeli olgularda kontrollere göre oxLDL ab düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadaki sonuçlar akut serebral iskeminin, serbest radikal üretiminde artışla ilişkili olduğunu destekler ve düşük oxLDL ab düzeylerinin yaşlı inme hastalarında serbest radikal modifiye moleküllere bağlanması ile açıklanır (173). Bu çalışmalardaki sonuçlar bizim verilerimizle uyumsuzdur. Ancak vaka grubumuzun sadece aterosklerotik ve kronik olgulardan, kontrol grubumuzun ise tamamen ateroskleroz için risk faktörü bulunmayan olgulardan oluşması nedeniyle bulgularımızın homojen gruplarda aterosklerozun boyutunu daha çarpıcı şekilde yansıttığını düşünmekteyiz. Literatürdeki bazı çalışmalarda verilerimizle benzer şekilde oxLDL ab'ları ateroskleroz başlamış hastalarda yüksek bulunurken (124, 138, 164, 165, 169, 174, 175); bazı çalışmalarda tersi sonuçlar elde edilmiştir (7, 135, 136, 170, 176).

Çalışmamızla benzer şekilde Maggi E. ve arkadaşlarının 1993'te yaptıkları çalışmadaki sonuçlar oxLDL ab'nın aterosklerozun ortaya çıkışı ve progresyonu ile ilişkili olabileceğini ve *invivo* ortaya çıkışının herhangi bir oksidatif sürecin basit bir epifenomeni olmadığını göstermektedir (175).

Bir başka görüş olarak Palinski ve arkadaşları ise (135) ilk kez Watanabe türü kalıtsal hiperlipidemili tavşanlarda MDA modifiye LDL ile immünizasyonun aterosklerozu suprese ettiğini göstermişlerdir. Benzer gözlem Ameli ve arkadaşları tarafından (136) Cu oxLDL ile hiperkolesterolemik tavşanlar immünize edildiğinde gösterilmiştir.

Çalışmamızda oxLDL ab'larının vaka grubu olgularında trigliserid ile, vaka grubu kadın olgularda total kolesterol ile ters korelasyonu bulunurken; vaka grubu erkeklerde lipid parametreleri ile korelasyonu bulunmadı. Sonuçlarımızla benzer şekilde Tinahones FJ. ve arkadaşlarının İspanya'da 400 olgulu bir çalışmada, oxLDL ab düzeyleri ile

total kolesterol ve LDL kolesterol arasında zıt ilişki bulunmuştur. Bu sonuç büyük bir popülasyon çalışmasında yayınlananlarla uyumsuzluk göstermekle birlikte; oxLDL ab, ateroskleroz ve lipidler arasındaki ilişkinin başlangıçta düşünüldüğünden çok daha kompleks olduğunu öne sürmüştür (177).

Deneysel olarak oluşturulan aterosklerozda LDL düzeylerinden bağımsız olarak, vasküler hastalık gelişme insidansının yüksekliği ile oxLDL ab titreleri arasında paralellik bulunmuştur (178). Bir çalışmada miyokard infarktüsü sonrası geçici bir oxLDL ab düzeylerinde düşüş gözlenmiştir (Vrkic ve ark.1977). Bu, akut MI sırasında serbest radikallerin masif salınımı sonucu lipid peroksidasyonunda artış ile açıklanmıştır. OxLDL ab'nun geçici düşüşü ise bu antikörlerin damarların ileri hasarını engellemesine bağlanmaktadır (Schumacher ve ark. 1995). Benzer gözlemler serebrovasküler zedelenme ve iskemi sonrasında da gözlenmiştir (Borovic ve ark 1995, Golod and Balanova 1976) (160). Çalışmamızda akut serebrovasküler olay geçiren hastalar dışlanmış, en az 3 ay ve üzeri süre önce aterosklerotik orijinli olabilecek iskemik SVH geçiren hastalar alınmış ve bu grupta oxLDL ab düzeyi kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Görüldüğü gibi literatürdeki çalışmalarda okside LDL'ye karşı gelişen antikörler normal kişilerde ve aterosklerozlu hastalarda gösterilmiş olup, bunların patojenik rolleri yeterince anlaşılamamıştır. Değişik gruplarla yapılan ve okside LDL antikörlerinin, aterosklerotik lezyonların varlığı ve progresyonuyla ilişkisini araştıran çalışmalarda birbiri ile çelişkili ve tutarsız sonuçların varlığı başlıca problemdir (179). Modifiye LDL antikörlerinin klinik önemi ile ilgili tartışmalar; metodoloji yanlışlıkları, solubl immün komplekslerin (IC) ölçüm sonucunu yanlış etkilemeleri ve LDL antikör ölçümlerinin standardizasyonunun olmayışı gibi faktörler ile ilgilidir. Bazı dikkatle yapılan ölçüm metodları ile elde edilen yüksek okside LDL antikör düzeylerinin, aterosklerotik vasküler hastalıklarda ve MI (myokard infarktüsü) gelişiminde belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi; herhangi bir korelasyonun olmadığı ya da ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (180).

İmmün komplekslerin (IC) patojenik rollerini güçlü bir şekilde destekleyen çalışmaların tersine, modifiye LDL antikörlerinin protektif olduklarını gösteren, çelişkilerle dolu, hayvan deneyleri ile gösterilmiş verileri destekleyen çok az insan çalışmaları vardır. Problem, modifiye LDL antikörlerinin serumdan ölçümünün çok çelişkili ve protektif mi yoksa patojenik mi olduğunun ayırımına olanak vermemesidir. Bazı gruplar, IgM tabiatındaki antikörlerin immunmodülatör rol oynayarak protektif etki

gösterdiğini düşünmektedir. Nitekim Karvonen J. ve arkadaşları 1022 orta yaşlı erkek ve kadında yaptıkları bir çalışmada, MDA-LDL'ye karşı IgM tipi otoantikörlerinin karotid ateroskleroza ile ters ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak IgM ab'larının protektif rolünü destekleyecek daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu da eklemiştir (176).

Sonuçta, modifiye LDL'nin klinik öneminin araştırılmasında bu antikörlerin ölçüm biçimi, klinik çalışmaların çok küçük gruplarda yapılmış olması, serum antikör tayininde antijen-antikör komplekslerinin yol açtığı interferansı ortadan kaldıran bir yöntemin olmayışı gibi kafa karıştıran konular mevcuttur (169).

Boullier A. ve arkadaşlarının bir çalışmasında yüksek HDL kolesterol düzeylerinin, ciddi hiperkolesterolemili memeli hayvanlarda ateroskleroz gelişiminde ve LDL oksidasyonunun immünolojik markırlarını durdurmakta etkisiz olduğu gösterilmiştir (181). İlaveten başka bir çalışmada Ann Mertens ve Paul Holvoet, oxLDL ve HDL'nin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde antagonist etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (182). Çalışmamızda ise benzer şekilde aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen iskemik inmeli olgularda kontrol grubuna göre HDL kolesterol açısından anlamlı fark bulunmazken; HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösteren apoA1 düzeyi, iskemik inmeli grupta anlamlı düşüktü. Ayrıca HDL kolesterol cinsiyet ve trigliserid ile birlikte oxLDL ab üzerine bağımsız etkili bulundu.

Çalışmamızda iskemik inme grubunda oxLDL ab açısından risk faktörleri (HT, DM, obezite, koroner kalp hastalığı öyküsü, hiperlipidemi, geçirilmiş SVH öyküsü, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve AF) olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

HT olan iskemik inmeli olgularla olmayanlar arasında oxLDL ab'ları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda HT ile oxLDL ab ilişkisine dair olumlu sonuçlar bulunurken; bazı çalışmalarda ise zıt ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Maggi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HT gelişiminin erken fazında, *invivo* LDL oksidasyonunu yansıtan oxLDL epitoplarına karşı otoantikör üretiminin HT ve aterosklerozun progresyonu ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (183). Cherubini A. ve arkadaşlarının çalışmasında akut inmeli olgularda kontrollere göre oxLDL ab düzeylerinin düşük olduğu gösterilirken; hipertansif olgular hipertansif olmayanlara göre daha yüksek titrelerle sahipti. Buna rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak hipertansif inme olguları, hipertansif kontrollere göre daha düşük antikör düzeylerine sahipti (173). Benzer şekilde Ruihua Wu ve arkadaşlarının 73 sınırdaki HT'lu erkeğin 75

normotansif erkeklerle karşılaştırıldığı çalışmasında, sınırda HT'lu erkeklerde IgM ve IgG grubu otoantikör düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı düşük bulundu. Aynı sonuçlar MDA (Malondialdehit) LDL'ye karşı da alındı. Karotid ateroskerozu olanlar ve olmayanlar arasında antikörlerde farklılık yoktu. Sonuçlar, sınırda HT'da oxLDL ab azalmasının, oxLDL'ye immün reaksiyonun azalmasına mı yoksa erken aterosklerotik lezyonlara bağlanması nedeniyle oxLDL ab tüketiminin artmasına mı bağlı olduğunun ayırdedilemediği şeklinde yorumlandı (184). Sherer Y. ve arkadaşları HT olan veya olmayan KAH'lı 82 olgudan oluşan çalışmasında ise erken HT'da oxLDL ab seviyelerinin değiştirilebilmesine rağmen ilk KAH gelişmişse, HT varlığında oxLDL ab seviyelerinin etkilenmediğini ileri sürmüşlerdir (185).

Çalışmamızda KKH olan iskemik inme grubu ile KKH olmayan iskemik inme grubunu karşılaştırdığımızda her iki grup arasında anlamlı fark bulamadık. Literatürde oxLDL ab'ları ile ilgili en geniş kapsamlı araştırmaların yapıldığı KKH ile ilgili çalışmalara baktığımızda; Holvoet P. ve arkadaşlarının çalışmasında okside LDL antikörleri, stabil anjinalı, unstabil anjinalı ve MI'lı hastalarda yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. MDA-modifiye LDL yüksekliği akut koroner sendromlu hastalarda da gösterilmiştir (169).

Tsai WC. ve arkadaşları koroner anjiyografi ile tesbit edilmiş 33'ü akut MI ve 37'si kronik stabil KAH olan hastada oxLDL ab düzeylerinin, beyaz küre sayısı ile korele; lipid profili ile korele olmadığını bulmuşlar. OxLDL antikörlerinin akut MI'lı hastalarda yüksek olmasını, lipid profili ve koroner aterosklerozunun ciddiyetinden daha çok miyokardiyal hasar ile korele olduğu şeklinde yorumlamışlardır (186).

Ogawa H. ve arkadaşlarının çalışmasında koroner dolaşımdaki MDA-LDL'ye karşı otoantikörlerin yüksek olduğu; bunun da koroner spastik anjinası olanlarda koroner aterosklerozun varlığından ziyade, aterosklerozun ilerlemesi sonucu aterotrombozun gelişmesi ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (187).

Zhonghua Yi Xue Za 64 olguluk bir çalışmasında KAH bulunan grupta, KAH olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek oxLDL ab düzeyleri mevcuttu. Ancak trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol gibi diğer lipid parametrelerinde her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar oxLDL'nin önceki çalışmalardaki gibi ateroskleroz sürecindeki rolünü desteklemektedir (188).

Tornvall P. ve arkadaşlarının ilk MI geçiren genç erkekler ile sağlıklı kontrollerin antikör titrelerinin kıyaslandığı ve 11 yıllık takip sonrasında prognozu ve koroner anjiyografik

bulgularla ilişkisinin bakıldığı bir çalışmada, Cu ve MDA modifiye LDL'ye karşı antikor titrelerinin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında artması gerçeğine karşın; genç postinfarkt hastalarda modifiye LDL'ye karşı otoantikorların prognostik değeri sınırlı bulunmuştur. Bu da ileri derecelerdeki koroner aterosklerozda modifiye LDL'ye karşı otoantikorların koruyucu rolü olmadığına işaret etmektedir (189).

Wu R. ve arkadaşlarının 50 yaş üzeri sağlıklı erkeklerde 20 yıllık takip ile yaptıkları bir prospektif vaka kontrol çalışmada, kardiyolipine karşı IgA ve IgG antikorları 50-60 yaş arası MI ile, oxLDL'ye karşı IgA ve IgG otoantikorları 60-70 yaş arası MI ile ilişkili bulunmuş; sonuçta kardiyolipin ve oxLDL ab düzeylerindeki artışın, MI ve MI ile ilişkili mortalitenin bir belirleyicisi olabileceği ileri sürülmüştür (190).

Puurunen M. ve arkadaşlarının 1994'te yaptıkları 135 vaka ve kontrolleri ile karşılaştırıldıkları orta yaşlı dislipidemili erkeklerin katıldığı çalışmada, oxLDL'ye karşı artmış antikor düzeylerinin LDL kolesterol düzeylerinden bağımsız ve additive (katlanmış) etkili olarak MI'nın belirleyicisi olduğunu; artmış antikor düzeylerinin klasik koroner risk faktörlerinin etkilerini değiştirebileceğini ileri sürmüşlerdir (191).

Inoue T. ve arkadaşlarının 108 KAH anjiyografik olarak kanıtlanmış hasta ve 31 göğüs ağrısı olup KAH olmayan kontrol ile karşılaştırıldığı çalışmada, LDL oksidasyonunun plak instabilitesinin gelişiminde önemli rol oynayabildiği; serum oxLDL ab düzeylerinin yalnızca aterosklerotik KAH'nın varlığının belirleyicisi olmadığı; fakat aynı zamanda plak instabilitesinin bir markırı olabileceği ileri sürülmektedir (192).

Çalışmamızda oxLDL ab açısından iskemik inmeli olgularda, hiperlipidemisi olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Benzer şekilde Hulthe J. ve arkadaşlarının heterozigot familial hiperkolesterolemili hastalar (n=51) ile eşleştirilmiş kontrollerle (n=45) karşılaştırıldıkları prospektif bir çalışmada, oxLDL veya MDA-LDL'ye karşı otoantikorlar açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Ancak Örem C. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, lipid düşürücü tedavinin oxLDL ab düzeylerinin azalmasına, plazma total antioksidan durumu (TAS) ve plazma LDL antioksidan kapasitesinin artmasına katkıda bulunabileceğini ve böylece lipid düşürücü tedavi sırasında oxLDL ab'nın ölçülmesinin, aterosklerotik süreç ve invivo LDL oksidasyonunun gösterilmesi için önemli bir markır olarak kullanılabilceğini savunmuşlardır (193).

Diyabetli hastalarda, aterosklerotik vasküler hastalık riski belirgin şekilde artmıştır. NIDDM'li (İnsüline bağlı olmayan DM) hastalarda insülin rezistansı, HT ve dislipidemi

içeren bir çok risk faktörü ortaktır. Bu risk faktörlerinin aterogenezi hızlandıran tüm yollarda izlemlere katıldığı zannedilir. Çalışmamızda, iskemik inmeli DM olan grup ile olmayan grup oxLDL ab açısından karşılaştırıldığında; her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

G. Bellomo ve arkadaşlarının 138 NIDDM hasta ile 80 eşleştirilmiş kontrol olgusunu karşılaştırdıkları bir çalışmada, NIDDM'li hastalarda invivo LDL oksidasyonunun arttığını ve LDL glikasyonunun sonraki oksidatif modifikasyonu kolaylaştıran predispozan bir olay olarak sunulabileceğini göstermişlerdir (194).

Tip-1 diyabetli 98 hastada yapılan başka bir prospektif çalışmada, 8 yıllık izlem ile onların yarısında gelişen koroner arter hastalığı takip edilmiştir. LDL-IC düzeyleri koroner arter hastalığı gelişenlerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Lopes-Virella MF ve arkadaşları, 49 IDDM (İnsüline bağlı DM) olup 8 yıllık takipte KAH gelişenlerle, takipte KAH gelişmeyen, 49 yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş IDDM'i olgusunu karşılaştırdıkları çalışmada; oxLDL immün komplekslerinin, IDDM'li hastalarda makrovasküler hastalık gelişmesi için bir risk faktörü olduğunu ve dolaşımdaki oxLDL immün kompleksi ile serbest oxLDL ab'nun analizinin birbirini etkilediğini öne sürmüşlerdir (195). Karşıt olarak 91 yeni tanı konmuş diyabetik hasta ve 82 nondiyabetik kontrol olgularının karşılaştırıldığı 10 yıllık bir takip çalışmasında, Uusitupa ve arkadaşları tüm kardiyovasküler olayların frekansını, belirgin olarak NIDDM'li (insüline bağlı olmayan DM) grupta kontrol grubuna göre yüksek bulmalarına rağmen; oxLDL'ye karşı otoantikörleri, kardiyovasküler mortaliteyi içeren bu olayların herhangi biriyle ilişkili bulmamışlardır. Sonuç olarak oxLDL ab'nun kardiyovasküler mortalite veya morbiditeyi belirleyici olmadığı ve CCA ve karotid bifurkasyonunun kalınlığı ile bir ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Uusitupa ve arkadaşları oxLDL'ye karşı otoantikörlerin, aslında direkt aterosklerotik süreci belirleyen aktif ajanlardan daha çok; arterial duvarda ortaya çıkan immünolojik fenomeni yansıtan, masum izleyiciler gibi görülebileceğini öne sürmüşlerdir. O nedenle oxLDL'ye karşı otoantikörlerin, aterosklerozun progresyonunun saptanmasında kullanılamayacağını savunmuşlardır (196).

Çalışmamızda iskemik inne grubunda, sigara içenlerle içmeyenler arasında oxLDL ab açısından fark bulunmadı. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında; oxLDL seviyelerinin, hiperkolesterolemili ya da sigara içen düşük HDL kolesterol seviyeli bireylerde, diğer risk faktörlerini taşıyan yüksek HDL kolesterol seviyeli bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (197). HDL ya da onun yapısındaki ApoE, oxLDL'ye karşı

oluşan immün cevabı inhibe ederek oxLDL ab oluşumunu azaltır. ApoE'si eksik olan farelerde oxLDL'ye karşı ab seviyesinin yüksek olduğu belirtilmiştir. İlâveten sigara içme ve hiperkolesterolemi sinerjik olarak endotel fonksiyonlarını bozar ve bu, LDL'nin oksidasyonunu ve okside LDL'ye karşı otoantikor oluşumunu hızlandırır (169). Boullier A. ve arkadaşlarının 70 koroner anjiyografik olarak taranan hasta ile 70 kontrol olgusunun ve 32 sağlıklı sigara içmeyen erkek ile 32 sağlıklı sigara içen erkeğin (>10 sigara/gün) karşılaştırıldığı bir çalışmasındaki sonuçlar; yaş ve kolesterolemi açısından eşleştirilmiş populasyonda, anti MDA-LDL otoantikor titreleri ve LDL immün kompleks titrelerinin koroner arter stenozu bulunan hastalarda artmadığını göstermiştir. Bununla birlikte sigara içmenin sağlıklı olgularda anti MDA-LDL otoantikor titresinin yükselmesine neden olmadığı görülmüştür (198). Sigara içme LDL oksidasyonunu artırır. Fakat E. Ahmed ve ark. 'nın çalışmasında, sigara içme açısından inme hastaları ile kontroller arasında anlamlı fark yoktu. Otoantikorlar ve inme arasında ilişki bulunmaması bir başka şekilde, farklı kişilerin farklı antikor populasyonlarına sahip olması ile açıklanmıştır (170). Çalışmamızda da benzer şekilde iskemik inme grubunda, sigara içenlerle içmeyenler arasında, oxLDL ab açısından fark bulunmamıştır.

Vasankari T. bir çalışmasında, obez kadınlarda ağırlık azalması ile aterogenez riskinin azalacağını; bu risk azalmasının, oxLDL ab azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (199). Ancak bizim çalışmamızda bu sonuçlarla uyumsuz şekilde iskemik inmeli olgularda oxLDL ile obezite arasında bir ilişki yoktu.

C. Bergmark ve arkadaşlarının 50 yaş altında, arterial periferik oklüzif hastalık için cerrahi tedavi edilen 62 hasta ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmasında, çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, hastalarda kontrollere göre ox-LDL'ye karşı antikor, total kolesterol, LDL kolesterol, TG ve apoA1 anlamlı yüksek ve HDL kolesterol anlamlı düşük bulunurken; hastalar arasında HT'un varlığı ve kardiyovasküler hastalık (KVH) aile öyküsü, oxLDL'ye karşı otoantikorların düzeyinin artmasına eşlik eden anlamlı faktörler olarak tespit edildi (200).

Monaco C. ve arkadaşları anstabil anjina, stabil anjina ve periferik arter hastalıklı (PAH) toplam 106 hastada oxLDL'ye karşı ab titreleri ve CRP düzeylerini karşılaştırdılar. CRP düzeyleri anstabil anjinada, stabil anjina ve PAH'a göre yüksek bulunurken; oxLDL ab düzeyleri PAH olan grupta yüksekti. Sonuç olarak farklı inflamatuvar mekanizmaların aterogenezde ve akut koroner sendromların patogenezinde rol oynayabildiğini, oxLDL'ye otoimmün cevabın da aterogenezde önemli rol oynamasına rağmen akut koroner

sendromları başlatmadığını ileri sürmüşlerdir (201). Çalışmamızda da benzer şekilde oxLDL ab ile CRP arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Bu sonuç çalışmamıza akut olguların değil 3 ay ve üzeri kronik olguların alınması ile ilgili olabilir.

Lapin ve arkadaşları (1996) oxLDL ab düzeylerini genç popülasyonda yaşlılara göre daha yüksek bulmuş. Bunun yaşlılarda savunucu sistemlerin koruyucu fonksiyonlarının azalmasına bağlanabileceğini ileri sürmüşlerdir (178). Karabinos I. K. ve arkadaşları 243 sağlıklı olguda yaptıkları bir çalışmada; yüksek oksideLDL antikor serum titrelerine sahip, gerçekte çok küçük ateroskleroza olan genç, sağlıklı erişkinlerin, bu değerlerinin, orta yaşlı kişilerle kıyaslandığında onları aterosklerotik plak gelişimine karşı koruyor olabileceğini belirlemişlerdir. Yalnızca genç erkeklerde tespit edilen okside LDL antikorları ile LDL arasındaki pozitif korelasyonun, gençlik döneminde okside LDL antikorlarının protektif rolünü ve yaşla birlikte etkisinin azaldığını düşündüreceğini ileri sürmüşlerdir (202).

Ancak karşıt şekilde bizim çalışmamızda yaş ile oxLDL ab arasında korelasyon saptanmadı ki bu sonuç Cherubini A. ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlarla uyumluydu (173).

En son çalışmalardan birinde (2004) Radulescu L. ve arkadaşları insan dolaşımındaki oxLDL düzeyleri ve oxLDL antikorları arasındaki ilişkiyi incelemişler. Bu antikorların yüksek lipid düzeyi olan bireylerde yüksek ateroskleroz riskinin erken tesbitinde çok yönlü bir araç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (203).

Jeneralize aterosklerozun bir göstergesi olan karotis sistemi arterlerinin stenozu, ilerideki serebrovasküler, koroner ve diğer vasküler olayların habercisidir. Karotis aterosklerozunun prevalansı değişik kaynaklarda % 41-59 olarak belirtilmektedir. Ayrıca tüm inmelerin %22-40'nın, büyük arter hastalığına bağlı olduğu tanımlanmaktadır (204). Karotis hastalığına bağlı inme riskinin başlıca belirleyicileri; hastanın semptomları, karotis stenozunun derecesi, hastalığın ilerleme hızı ve karotis plağında ülserasyon varlığıdır (120).

Karotis sistemi arterlerindeki ateroskleroz, arteriyel sistemin sadece küçük bir segmentini ifade etmekle birlikte; karotis arterlerindeki aterosklerozun invazif olmayan ölçümleri, koroner ve diğer arterlerdeki ateroskleroz ile bağlantılıdır (205). Son yıllarda invazif olmayan ultrason (USG) metodlarının aterosklerotik damar duvarının takibine yönelik çalışmalarda başarı ile kullanılmasına bağlı olarak karotis arterlerin lezyonları etrafıca gözden geçirilmektedir.

Aterosklerotik plak terimi bir çok araştırıcı tarafından farklı tarif edilmektedir. Bazı araştırıcılar intima medya kalınlaşmasında 1 mm üzerindeki ölçümlerden bahsederken; diğerleri, 2.5 mm üzerindeki lezyonlarda intimal kalınlaşmadan bahsetmektedir (2, 206). Marie Louse ve arkadaşları ultrasound-B model görüntülemenin, tıpkı lipoproteinler gibi, rüptüre hassas, tehlikeli, lipidden zengin karotid plaklarının tespitinde belirleyici olarak sayılabileceğini; böylece potansiyel nörolojik olayların önlenmesinde bir araç olabileceğini bildirmişlerdir. Yüksek oranda yağ içeren, yumuşak, hipoekojen plakların GİA ve inme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (207, 208, 209). Heterojen plakların semptomatik hastalarda daha yaygın olduğu ileri sürülmektedir (207). %75'den büyük stenoz ve yumuşak plaklı hastaların, yüksek inme riskine sahip olduğu; daha az stenozu bulunan kalsifiye plaklı hastaların ise düşük riske sahip olduğu tanımlanmıştır (208).

HT, DM gibi çeşitli risk faktörlerine ve ateroskleroza sahip çoğu hastanın komün karotis arterlerinin hemen tüm segmentlerinde yağlı çizgiler bulunmaktadır. Plaklar, en sık bifurkasyon bölgesinde ve arteriya karotis internada bulunmaktadır. Bu sebeple bu bölgeler aterosklerozun ve ateroskleroz progresyonunun değerlendirilmesinde en duyarlı ve istatistiksel olarak anlamlı bilgileri sağlar (2).

Bots M.L. ve arkadaşları 7983 55 yaş ve üzeri olguda yaptıkları popülasyon temelli prospektif takip çalışmasında, distal CCA IMT artışının noninvaziv değerlendirmesinin, yaygın aterosklerozun bir belirleyicisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (Rotterdam çalışması) (210).

Sarzynska-Dlugosz I ve arkadaşları ana karotid arterin IMT ölçümünün, genel aterosklerozun bir göstergesi olarak kullanılabilceğini; keza IMT kalınlığının, aterosklerozun progresyonunun çalışılmasında ve tedavi sırasında gerilemenin değerlendirilmesinde kullanılabilceğini ileri sürmüşlerdir (2).

O'Leary DH. ve arkadaşları 5858, 65 yaş üzeri olgunun 6.2 yıllık takip çalışmasında, USG ile noninvaziv olarak ölçülen CCA IMT 'de artışın yaşlı adultlarda MI ve inme riskinin artışı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (211).

De Michele M. ve ark. çalışmalarında karotid arter IMT'nin, koroner olaylar ve inmede bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Ancak bu durumun, bireylerin kardiyovasküler riskini belirlemede rutin kullanımının daha çok çalışmaları gerektirdiğini belirtmişlerdir (212).

Fasseas P. ve arkadaşları iskemik inmenin değerlendirilmesinde transözefagial ekokardiografi ve carotid ultrasonografi uygulanan 64 hastanın retrospektif çalışmasında

(1999), carotid intima media kalınlığının ölçülmesinin, kompleks aortik ateroskleroz olasılığının noninvasiv tahmininde kullanılabileceğini; 2 mm'den daha az karotid arter IMT'nin, kompleks aortik ateroskleroz yapması olasılığının olmadığını savunmuşlardır (213).

Iglesias del Sol A. ve arkadaşları artmış CCA 'nın gelecek MI için güçlü belirleyici olduğunu ve bunun tüm ölçüm yerlerinde (CCA, carotid bifurkasyon, ICA) aynı belirleyicilikte olduğunu ileri sürmüşlerdir (214). Çalışmamızda B-mode USG ile sağ ve sol kommon karotid arterlerde (CCA), bilateral olarak intima media kalınlıkları (IMT) ve karotis arterlerde plak varlıkları belirlendi. IMT'leri, orta CCA bölümündeki 3 ayrı yerden alınan ölçümlerin ortalaması olarak verildi. Bütün bu çalışma sonuçları ile benzer şekilde çalışmamızda da aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen iskemik inme olgularda, ateroskleroz için risk faktörü bulunmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, sağ ve sol CCA IMT daha kalın olarak bulunmuştur. Bu fark tıpkı ateroskleroz gibi erkek cinsiyette daha belirgindir. Bu ölçüm tekniği ile belirlenen CCA IMT kalınlığının inme için önemli bir belirleyici olduğunu düşünmekteyiz.

Karşıt görüşler karotid arter IMT ölçüm tekniğinin, mediayı intimadan ayıramadığını; bu sebeple sol ventrikül yükünde artışa neden olan elastik liflerde dejenerasyona bağlı media kalınlaşmasını tespit edemeyeceğini ileri sürmektedir. Keza bu tekniğin, intima içindeki erken aterosklerozu ve kalınlaşmayı birbirinden tam olarak ayıramadığını; ölçümün çok hassas olmayıp ve nonspesifik olduğu kadar, incelemede pahalı olduğunu da ileri sürmektedirler (215). Ayrıca Jamil M ve arkadaşları yaptıkları çalışmada karotid IMT'de artışın, tek başına erken aterosklerozun bir markını olmadığını ileri süren önemli bir gözlem sunmuşlardır (216).

Karotid arter aterosklerozunun belirleyicileri üzerinde de bir çok çalışma yapılmıştır. Karotis hastalığı ve inme için yaş en kuvvetli risk faktörüdür. Her iki durumda da 70 yaşından sonra prevalansda belirgin bir artış vardır (217). Ellili yaşlarda prevalans oranları %0.5 civarında iken; seksenli yaşlarda %10'ları bulmaktadır (2, 218). Populasyon temelli, karotis sistemine ait çalışmalar göstermiştir ki; orta yaşlı ve yaşlı semptomatik erişkinlerin ortalama %4'ünde ultrason ile, %50'nin üzerinde karotis stenozu tespit edilmektedir (219).

Takashi W. ve arkadaşları 40 ciddi koroner arter stenozlu vaka ile 56 sağlıklı kontrol olgularında yaptıkları çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde hastalarda IMT, kontrollere göre daha kalındı. Koroner arter hastalıklı hastalarda, karotid arterde

aterosklerotik lezyonların karakteristik bulgularının, yaş ile değiştiğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde, yaş ile karotis IMT'leri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca CCA IMT üzerine etki eden faktörlere bakıldığında, sağ CCA IMT üzerine yaş ve cinsiyet; sol CCA IMT üzerine sadece yaş, diğer risk faktörlerinden (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, oxLDL ab, cinsiyet) bağımsız etkili bulundu.

Cinsiyetin karotis hastalığının gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (218) Çeşitli çalışmalarda erkeklerde ateroskleroz eğiliminin yüksek olduğu, menapoz döneminden sonra kadınlarda da eğilimin arttığı, ileri yaşlarda erkeklere yakın düzeye eriştiği saptanmıştır (220, 221, 222). Menapozda kilo artışı, lipidlerde değişiklik, insülin direnci, endotel fonksiyon bozukluğu, homosistein, lipoprotein (a) ve çeşitli koagülasyon faktörlerinde artışın buna neden olabileceği ileri sürülmektedir (222). Çalışmamızda da erkeklerde kadınlara oranla CCA IMT daha kalın bulunmuş olup; bu, aterosklerozun erkeklerde daha belirgin olması ile açıklanmıştır. Benzer şekilde toplum temelli bir inme önleme çalışmasında, karotis stenozu prevalansının, erkeklerde daha fazla olduğu saptanmıştır (2). İleri derecede stenoz insidansı (%80), erkeklerde kadınlara göre 2 kat fazladır. Bugge E.S. ve arkadaşları 1980 yılında yaptıkları 3128 orta yaş erkek ve kadın olgudan oluşan 15 yıllık takip çalışmasında, saptanmış kardiyovasküler risk faktörlerinin, 15 yıllık takip sonrası subklinik aterosklerozun bağımsız belirleyicisi olduğuna işaret etmişler. Ancak trigliserid, sigara içme, fiziksel aktivite ve ateroskleroz riski arasındaki ilişkide, cinsiyetler arasında farklılık olabileceğini ileri sürmüşlerdir (223).

Yine Bugge E.S. ve arkadaşlarının 1994-1995 arası 6408 erkek ve kadın 25-84y arasındaki olgularda, USG ile IMT ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini ölçtükleri başka bir çalışmada; yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol, BMI ve sigara IMT üzerinde, her iki cinsiyette bağımsız belirleyici olarak değerlendirilirken; fibrinojen düzeyleri ve fiziksel aktivite sadece erkeklerde IMT ile ilişkiliydi. Trigliserid, yalnız kadınlarda HDL kolesterolden bağımsız olarak IMT ile ilişkiliydi. Kardiyovasküler hastalık aile öyküsü, her iki cinste bağımsız belirleyiciydi. Çoğu risk faktörleri ile IMT arasında ilişki yaş ile değişmiyordu. Fakat trigliserid ve fiziksel aktivitenin etkileri ileri yaşta daha kesindi. Bu veriler, yaş ve cins farklılıklarının subklinik aterosklerozun belirleyiciliği ve dağılımında anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı (224).

Yu Sun ve arkadaşları Taiwan'da 1781 asemptomatik olgunun analizinde carotid ateroskleroz, IMT ve risk faktörlerini araştırdıkları çalışmasında; bizim sonuçlarla benzer

şekilde IMT'nin yaş ile alakalı arttığını, yüksek IMT'nin erkek cinsiyet ile ilişkili olduğunu, sol CCA IMT'nin daha kalın olduğunu bulmuşlardır. Olguların %36.9'unda karotid plakları mevcuttu. IMT'de 0.68 mm'nin üzerindeki değerler karotid ateroskleroza riskinin artışı ile ilişkiliydi. Yaş, sistolik kan basıncı ve kan glukoz değeri, IMT ve karotid aterosklerozunun her ikisi için de bağımsız risk faktörüydü (225).

Ayrıca çalışmamızda aterosklerotik orijinli iskemik inme grubunda CCA IMT açısından, risk faktörleri (HT, DM, obezite, koroner kalp hastalığı öyküsü, hiperlipidemi, geçirilmiş SVH öyküsü, alkol kullanımı, sigara kullanımı) olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçları tartışmadan önce literatürdeki diğer çalışmalara göz attığımızda; yüksek kan basıncı, serum lipoprotein anormallikleri (total plazma kolesterol, total plazma trigliseridleri ve plazma HDL kolesterol konsantrasyonları), sigara kullanımı ve diyabet ekstrakraniyal karotis arter ateroskleroza ile ilişkili bulunmuştur (2, 80, 62, 226, 227). Benzer şekilde Framingham çalışmasında yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, kan kolesterol düzeylerinde artış ve plazma homosistein düzeylerinde yükseklik karotis aterosklerozunun bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuşlardır (228). Tell ve arkadaşları yaş, HT ve sigara kullanımının tüm karotis sistemi arter segmentlerini eşit olarak etkilediğini; cinsiyet ve diabetin ise bifurkasyon bölgesini ve arterya karotis internayı komün karotis arterinden daha fazla etkilediğini rapor etmişlerdir (2). Folsom ve arkadaşlarının ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) çalışmasından çıkardığı sonuçlar da bu gözlemi desteklemektedir (62). Kitamura A ve arkadaşları Japon toplumunda kardiyovasküler risk surveyine katılan 60-74 yaş arası 1129 erkekte, karotid arter çapı ve IMT ile kardiyovasküler risk faktörlerinin korelasyonlarını araştırdıkları çalışmada; yaş, boy, HT, sigara kullanımı, etanol alımı ve KKH öyküsü iç ve dış CCA çapı için bağımsız belirleyici olarak bulundu. Karotid aterosklerozunun ciddi HT prevalansı ve bildirilen inme insidansı ile korele olduğu gösterildi. Bu bulgular, karotid aterosklerozunun yaşlı Japon erkekleri arasında inme riskinin belirleyicisi olabileceğini göstermekte; fakat bu ilişkinin prospektif çalışmalarla doğrulanması gerektiği ileri sürülmektedir (229).

Hipertansiyon, inme gelişiminde önemli risk faktörlerinden birisidir (230, 231, 232, 233, 234, 235). Karotis ateroskleroza ile hipertansiyon arasındaki ilişki çeşitli araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (232, 236, 237). Buna karşın Handa ve arkadaşları inmeli hastalarda hipertansiyon ve karotis ateroskleroza arasında ilişki saptamamışlar ve bunu inmeli popülasyonda, genel olarak hipertansiyon prevalansının yüksek olmasına

bağlamışlardır (206). Lemne ve arkadaşları hipertansiyon ve karotis arter IMT arasında ilişki saptamamışlardır. Buna karşın, Fabris ve arkadaşları hipertansiyonun, ekstrakranial damarlardan daha çok intrakranial arterleri etkilediğini ileri sürmüşlerdir (220, 231). Weber, sistolik kan basıncının erken karotis aterosklerozunun kuvvetli belirleyicisi olduğunu öne sürmüştür (238). Diyastolik HT'un rolü daha az olarak bilinmektedir (228). Pujia A. ve arkadaşları HT'lu erkek olgularda, yaş ile eşleştirilmiş normotansif kontrollere göre, IMT kalınlığı açısından karşılaştırıldığı çalışmada; HT olgularda IMT kalınlıklarını artmış olarak buldular. Karotis IMT ölçümünün, yüksek riskli hipertansif olguların saptanmasında erken noninvaziv tarama tetkiki olabileceği sonucuna varmışlardır (239). Çalışmamızda vaka grubunda HT olan ve olmayan olgular arasında CCA IMT açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, yukarıda görüldüğü gibi literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu iken bazıları ile uyumlu değildir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, diabetes mellitus ile aterosklerotik hastalıklar arasında ilişki gösterilmiştir (240, 227). Bogousslavsky ve arkadaşları, karotis aterosklerozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda diabetes mellitus insidansı bulmuşlardır (221). Fabris ve arkadaşları, plazma glukoz düzeyi ile karotis stenozunun şiddeti arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ileri sürerken; Dempsey ve arkadaşları, karotis plak kalınlığı ile diyabet arasında anlamlı ilişki olmadığını saptamışlardır (231, 234). Kalogeropoulou ve arkadaşları diyabette ateroskleroz gelişiminde, plazma endotelin-1 ve serbest radikallerin düzeyinde artış, prostasiklin düzeyinde azalmanın rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (241). Bununla beraber tanı konulmuş diyabetliler arasında, diyabetin süresi (yıl) ile IMT arasında pozitif ilişkiyi destekleyen istatistiksel kanıtlar yetersizdir. Diyabet süresinin CCA IMT üzerine bir eşik etkisinden bahsedilmektedir. Yeni teşhis edilmiş diyabetlilerle karşılaştırıldığında, minimal süreli diyabeti olanlarda IMT kalınlığı düzeyleri ortalama 70 mikrometre artmaktadır (242). Çalışmamızda vaka grubunda diyabet olan ve olmayan olgular arasında, CCA IMT açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak diyabetin süresine göre bir sınıflama yapılmamıştır. Bu sonuçlar literatürdeki bazı çalışma sonuçları ile uyumludur (231, 243).

Obezitenin ateroskleroz gelişiminde etken olduğunu savunan araştırmacıların yanısıra; ilişki olmadığını belirten çalışmalar da vardır (221, 240). Obez kişilerde kan basıncı düzeyleri, kan glukoz düzeyleri ve aterojenik serum lipidleri normal kişilere göre daha yüksektir. Bu nedenle obezlerde inme insidansının yüksek olması şaşırtıcı değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar vücut kitle indeksinden (BMI) ziyade abdominal

obezitenin inme insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Reed D. ve arkadaşları 573 orta yaşlı olguda yaptıkları çalışmada abdominal obezitenin karotid arter IMT'de bağımsız belirleyici olduğu hipotezini desteklememişlerdir (244). Çalışmamızda benzer şekilde iskemik inme grubunda abdominogluteal çevre oranının CCA IMT ile ilişkisi saptanmamıştır.

Birçok çalışmada karotid arter stenozu, iskemik inme, iskemik kalp hastalığı arasında yakın ilişki vurgulanmıştır (220, 231, 235, 245, 246). Ateroskleroz, jeneralize bir olay olup; koroner damarlar, periferik arterler, karotid arterler, intraserebral arterler yaygın olarak etkilenmektedir. Genel olarak inmeli hastalarda koroner arter hastalığı oranı %25-48 olarak belirtilmektedir (246, 247). Karotis aterosklerozu ciddiyetinin iskemik kalp hastalığının belirleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (236). Ayrıca hastaların %12-28'inde anlamlı arterya karotis interna stenozu (>%50) saptanmıştır (2, 248). Çalışmamızda iskemik inmeli grupta koroner kalp hastalığı olan olgular ile olmayanlar karşılaştırıldığında CCA IMT açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Hiperlipideminin inme üzerine rolü komplekstir. Hiperlipidemi ile KAH arasında ilişki iyi bilinmektedir. Fakat karotis arter stenozunun varlığı ve şiddeti için daha az devamlı bir etkiden bahsedilmektedir (226, 235). EVA (European Vascular Aging Study) çalışmasında kolesterol düzeylerindeki artış, sadece plak varlığı ile ilişkili bulunmuş olup; DM, sigara kullanımı, plaktan ziyade IMT kalınlaşması ile ilişkili bulunmuştur. Bugge ve arkadaşları trigliserid ile subklinik ateroskleroz ilişkisini kadınlarda bulurken; erkeklerde bu ilişki saptanmamıştır. ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında karotis arter aterosklerozu olan vakalarda plazma total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi kontrol vakalarına göre daha yüksek; HDL kolesterol seviyesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da yüksek LDL, düşük HDL kolesterol düzeyinin, karotis aterosklerozu gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (220, 231, 235, 240).

Chambless E.L. 1987-1998 tarihleri arasında takip edilen 15.792 olguda, IMT ile LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri, DM başlangıcı ve HT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlar ve koroner kalp hastalığı için saptanan risk faktörleri ile subklinik aterosklerozun değişik oranları arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (249).

Wilt T.J. ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek LDL kolesterol veya total kolesterol olmaksızın HDL kolesterol düzeyi düşük KKH'lı erkeklerde, USG ile saptanan karotid arter aterosklerozunun prevalansı yüksek bulunmuştur (250).

Çalışmamızda ise trigliserid ve LDL kolesterol, vaka grubu erkeklerde; total kolesterol, vaka grubu kadınlarda kontrollere göre yüksek bulunurken; lipid parametreleri ile CCA IMT arasında korelasyon saptanmamıştır. İlâveten total ve LDL kolesterol, vaka grubunda yüksek bulunurken; apoA1, kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, vaka ve kontrol grubu arasında CCA IMT ve lipid parametreleri açısından anlamlı fark olduğu; ancak lipid parametreleri ile CCA IMT arasında korelasyon bulunmadığı; tek anlamlı korelasyonun yaş olduğunu göstermiştir. Multiple regresyon analizinde de bu verileri destekleyecek şekilde sağ CCA üzerine yaş ve cinsiyet, sol CCA üzerine yaş, lipid parametrelerinden bağımsız olarak etkili bulunmuştur. İskemik inmeli grupta hiperlipidemi olanlarla olmayanlar arasında CCA IMT açısından anlamlı fark tesbit edilememesi de bizim verilerimiz ile uyumluydu.

Geçici iskemik ataklar, daha sonra gelişebilecek serebral infarktlara öncülük edebilmektedir; bu özelliği nedeni ile ikaz edicidir. Daha önce geçirilmiş inmeler ise ikinci bir inme için, tek başına GİA'dan daha büyük risk faktörüdür (251). Çalışmamızda iskemik inmeli grupta, geçirilmiş SVH bulunan grup ile bulunmayan grup arasında, CCA IMT açısından anlamlı fark bulunmadı.

Hafif-orta derecede alkol kullanımının prostasiklin düzeyini arttırarak, vazodilatasyon yaparak, trombosit agregasyonunu inhibe ederek, fibrinolitik sistem aktivitesini arttırarak, LDL kolesterol düzeyini düşürerek inmeden koruyucu etki yaptığı ileri sürülmektedir (232, 245, 252). Ağır alkol kullanımının fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin düzeyini, trombosit agregasyonunu ve kan vizkozitesini arttırarak; vazokonstriksiyona neden olarak serebral ve koroner damarlarda aterogenezi hızlandırdığı ileri sürülmektedir (252). Diabetlilerde ve belirgin diabeti olmamakla beraber glikoz toleransı bozuk bireylerde, az ya da orta derecede alkol tüketiminin, daha belirgin ateroskleroz ile birlikte olduğu ileri sürülmektedir. Karotis arterlerinin aterosklerozu ile düşük miktarlarda alkol alımı arasında ters bir ilişkinin varlığından söz eden çalışmalar vardır (231). Tersine geniş kitlesel bir çalışmada düzenli alkol alımının, aterosklerozun öncü bir lezyonu olan IMT üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir (2). Friuli-Venezia Giulia (Kuzey İtalya) bölgesinde yapılan bir çalışmada, yaşam boyu kilogram başına yüksek miktarda alkol alan olgularda, anlamlı karotis arter hastalığı riskinin arttığı gözlenmiştir (2). Kiechl ve arkadaşlarının çalışmasında 50 mg/dl üzerinde düzenli etanol kullanımı erken ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (253). Diğer yandan aynı çalışmada düzenli, düşük miktarda alkol alımının, damar hastalığı riskini yarı

yarıya düşürdüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda CCA IMT ile alkol kullanımı arasında ilişki olmadığı görülmekle birlikte alkol kullananların sayısının az olmasının istatistiki anlamda sonucun güvenilirliğini etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Birçok çalışmada ateroskleroz gelişiminde sigaranın rolü kabul edilmektedir (221, 231, 232, 233, 234, 240, 254). Sigara kullanımı karotis aterosklerozunun gelişimi ve progresyonunda da kuvvetli ve bağımsız bir faktördür. Özellikle 45 yaş altındaki hastalarda ileri karotis hastalığının en kuvvetli belirleyicisi olabilir (227). 752 hasta ile yapılan anjiyografik bir çalışmada, ileri karotis aterosklerozunun varlığının en önemli bağımsız belirleyicisinin sigara olduğu; yaş, HT, DM, cinsiyetin daha sonra geldiği belirtilmiştir. Sigara kullanımının fibrinojen seviyesi ve hemoglobin konsantrasyonunu etkilediği, aterosklerozu hızlandırdığı öne sürülmektedir. Sigara içme süresinin artması ile bu riskin çok daha hızlı arttığı belirtilmektedir (255). Delcker ve arkadaşlarının 3-D USG kullanarak yaptıkları çalışmada halen kullanmakta olunan sigara miktarı parametre olarak kullanılmış ve sigara kullanımı plak progresyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu sonuç, sigara kullanımı ile CCA IMT kalınlığı arasında anlamlı fark bulamadığımız bizim çalışma sonuçları ile uyumludur. Ancak çalışmamızdaki sigara kullanımının süre ve miktar ile gruplandırılmamış olmasının bu sonuca sınırlama getirebileceği düşüncesindeyiz. Yine geniş kapsamlı 2037 olgunun değerlendirildiği ARIC çalışmasında 31-52 yaşları arasındaki olguların 12-14 yıllık izleminde, hem kadınlarda hem erkeklerde aktif sigara kullanımı ile IMT artışı arasında ilişki bulunmuştur (256). Tersine 55-74 yaşları arasında 1106 olgunun 5 yıllık takibinde, kadınlarda IMT ile sigara kullanımı arasında ilişki bulunmazken; erkeklerde güçlü ilişki mevcuttu (257). Bugge E.S. ve arkadaşları sigara içmenin kadınlarda, IMT ile ilişkisini bulmazken; plak oluşumu ile güçlü ilişkisi olduğunu bulmuşlardır (223, 224). Buna göre IMT (diffüz kalınlaşma) ve plaklar (lokalize kalınlaşma), ateroskleroz gelişimi ile ilişkili; ancak özdeş olmayan elemanlardır ve bazı risk faktörlerinin IMT ve plak gelişimi üzerine farklı etkileri olmaktadır (109). Bu sonuçlarla benzer şekilde bizim çalışmamızda sigara ile CCA IMT arasında ilişki bulunmadı; ancak plak oluşumu ile sigara arasında anlamlı ilişki saptandı.

Winbeck K. ve arkadaşlarının çalışmasında 411 yatan nöroloji hastasında (215 erkek, ortalama 64.1 yaş) CCA IMT ve serum CRP arasındaki ilişki analiz edildi. CRP konsantrasyonu 12 saat içinde ölçüldü ve CRP düzeyine göre hastalar sınıflandırıldı. CRP yüksek olan hastalarda (n=149) IMT anlamlı kalındı (1.05 mm vs. 0.92 mm). Ayrıca yüksek CRP düzeyinin yaş, sigara, BMI, DM insidansı ve iskemik inmeden bağımsız

olarak IMT artışı ile ilişkili olduğu gösterildi (258). Yine Cao JJ ve arkadaşlarının 65 yaş üzeri 5417 olguluk bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri, aterosklerozla ilişkili olan CCA IMT artışından bağımsız şekilde, inme için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. CCA IMT ile CRP artışının inme için birbirinden bağımsız iki ayrı risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda ise vaka grubu ile kontrol grubu arasında, CRP açısından anlamlı fark bulunmamış ve CCA IMT ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Günümüzde nöroloji polikliniklerinde karotis arter incelemeleri yaygın olarak yapılmaktadır. Ancak inme geçirmeyen, iskemik kalp hastalığı tanısı ile kardiyoloji ve dahiliye polikliniklerinde izlenen olgularda da karotis arter incelemelerinin yaygınlaştırılması önemlidir. Koroner arter hastalarında ciddi karotis stenozu riskinin yüksek olduğu dikkate alınarak, bu yaklaşımın benimsenmesi, inmeden primer korunmada önemli katkı sağlayacaktır.

Pek çok çalışmada karotid arter IMT'si ile LDL oksidasyonu arasındaki ilişki, hem okside LDL hem de buna karşı gelişen antikorlar tayin edilerek araştırılmıştır. Okside LDL'ye karşı gelişen antikorların yüksek titreleri ile karotid aterosklerozun progresyonu arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Karotid arter IMT'si ile okside LDL antikorları arasında ters ilişki bulan çalışmalar da mevcuttur. Bu çelişki, okside LDL'nin heterojenliğinden, farklı formlardaki fosfolipid ve apolipoprotein B yapısından kaynaklanıyor olabilir. Okside LDL'ye karşı gelişen antikorların neden olduğu immun cevap, aterosklerozun erken döneminde koruyucu; ama geç dönemlerinde bizzat aterosklerozu ilerletici olarak etkileyebilir. Ancak bazı çalışmalar, okside LDL'ye karşı gelişen antikorların tayini yerine ateroskleroza daha spesifik markırların geliştirilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (259). Çalışmamızda aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen iskemik inmeli olgularla ateroskleroz için risk faktörleri bulunmayan kontroller karşılaştırıldığında, oxLDL ab ile sağ veya sol CCA IMT arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda, Salonen JT ve arkadaşlarının (1992) 2 yıllık takipte karotid ateroskleroz progresyonu tesbit edilen 30 Finli erkek ile progresyon olmayan yaş ile eşleştirilmiş 30 kontrolün, MDA modifiye LDL ile doğal LDL'ye karşı otoantikorları açısından karşılaştırıldığı çalışmada; MDA-LDL antikoru düzeylerinin, Finli erkeklerde karotid aterosklerozu progresyonunun bağımsız belirleyicisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu da aterogenezde oksidatif modifiye LDL'nin rolü için destekleyicilik sağlamaktadır (260). Yine de karotid arterin sonografik incelenmesi, hastanın durumu,

sonuçların kopyalanabilirliği tartışma konusu olmuştur (160). Salonen JT, progressif karotid stenozu olan hastalarda MDA'nın indüklediği okside LDL antikorlarını yükselmiş bulurken; bakırla indüklenmiş okside LDL antikorları için bu yükseklik tespit edilememiştir. Bu farklılık, karotid aterosklerozundaki stenozun derecesi ile ilişkili değilken; bir çalışmada, bu iki parametre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (169, 230, 232).

Paiker JE. ve arkadaşlarının 26 homozigot familial hiperkolesterolemili (FH), 20 heterozigot FH olup KAH olmayan, 24 heterozigot FH olup KAH olan ve 10 normokolesterolemik olguda, oxLDL ab titreleri ve hızlı lipid profillerini karotis arter IMT ile karşılaştırdıkları bir çalışmada; oxLDL düzeylerinin gruplar arasında farklı olmadığını bulmuşlardı. Aynı zamanda oxLDL ab titreleri ile LDL kolesterol düzeyleri, KAH yokluğu veya varlığı, CCA IMT veya sigara içme arasında ilişki bulamamışlardı. Sonuçta oxLDL'ye karşı ab titrelerinin, FH'li hastalarda aterosklerozun ciddiyeti veya varlığının belirleyici bir markırı gibi kullanılamayacağını savunmuşlardır (261).

Hulthe J. ve arkadaşlarının heterozigot familial hiperkolesterolemili hastalar (n=51) ile eşleştirilmiş kontrollerin (n=45) karşılaştırdıkları prospektif bir çalışmada, oxLDL'ye karşı antikor titreleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek değildi. Karotid ve femoral arterlerin USG ile ölçümleri sonucu değerlendirilen aterosklerozun boyutuyla, antikor titreleri arasında anlamlı pozitif ilişki yoktu. Bununla birlikte bu bulgular, aterosklerozun boyutu ile bu antikorların ilişkisinin önceden tahmin edilenden daha çok kompleks olduğunu göstermektedir (262). Metso S. ve arkadaşlarının çalışmasında klinik olarak asemptomatik erkeklerde artmış dolaşan okside LDL ab düzeylerinin, aterosklerozun erken fazında aterosklerotik arter duvarından kana karışan (backdiffüzyona uğrayan) okside LDL'den kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Lucy P.L. van de Vijver ve arkadaşlarının 26-68 yaş, cinsiyet dağılımı eşit bir çalışmada; kontrol ve vaka grubu arasında otoantikorlarla ilgili farklılık bulunmamıştı. Yaş, içilen sigara sayısı, LDL ve total kolesterol ile antikor titreleri arasında korelasyon yoktu. Otoantikor düzeyleri, BMI ve HDL ile koreleydi. Bu sonuçlar, damar duvarı kalınlığı ile oxLDL ab titreleri arasında ilişki olmadığını göstermektedir (263).

Çalışmalar, hiperkolesterolemi ve hiperglisemi ile oksideLDL arasındaki ilişkiyi doğrulamışlardır. Okside LDL, sigara içme ve kan basıncı ile ilişkili bulunmamıştır. Okside LDL ile bağımsız risk faktörleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Bilgilerimiz, düşük kolesterol ve glukoz düzeylerinin, dolaşan okside LDL düzeylerini etkilemediği şeklindedir. Vitamin E ateroskleroz önleme çalışmasında, α -tokoferol verilmesinin dolaşan

okside LDL düzeyini azalttığı; ancak 3 yıllık gözlemlerde IMT progresyonunu azaltmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle LDL oksidasyonunu azaltan etkenlerin ve mekanizmalarının doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, artmış okside LDL düzeyleri, erken ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. Okside LDL'nin karotid aterosklerozun oluşumunda etkin olup olmadığını gösteren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (259).

Hulte J. ve arkadaşlarının ortalama 58 yaşında klinik olarak sağlıklı 391 olgudan oluşan çalışmasında, CRP düzeyi ile femoral arterde ultrasonografik olarak değerlendirilen subklinik ateroskleroz arasında ilişki olduğu gösterildi. Aynı zamanda CRP ile sistolik KB, diyastolik KB, kalp hızı, TG, HDL, BMI, kalça/ göğüs oranı (WHR), kan glukozu, sigara, yaş ve oxLDL ab titreleri arasında ilişki gösterildi. CRP ve femoral ateroskleroz arasındaki ilişki, sigara içme, serum LDL kolesterolü, ve sistolik kan basıncından bağımsız değildi. CRP düzeyleri abdominal obezite, WHR, sigara içme ve oxLDL ab düzeyleri ile bağımsız ilişkiliydi (264).

Hulte J. ve arkadaşları yine yaptıkları başka bir çalışmada 58 yaş üzerinde klinik olarak sağlıklı erkeklerde CCA IMT ile oxLDL IgG ab'ları arasında pozitif ilişki bulunurken; oxLDL IgM ve femoral arter IMT arasında negatif ilişki bulmuşlardı. Ancak bu ilişkiler, metabolik değişkenler ve sigara içme gibi risk faktörlerinden bağımsız değildi (265).

Fukumoto M. ve arkadaşlarının çalışmasında 446 sağlıklı olguda CCA IMT ile serum oxLDL ab arasında anlamlı ters ilişki gösterildi. Bu ilişki yaş, cinsiyet, kan basıncı, sigara içme durumu, plazma lipidleri ve obezite gibi diğer değişkenlerden bağımsız olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar, aterosklerozun erken döneminde oxLDL ab'nın antiaterojenik rolünü arttırmıştır. Diğer çalışmalarda oxLDL antikorlarının antiaterojenik veya proaterojenik olduğuna dair sonuçlar bulunmuştur (7).

Brizzi P. ve arkadaşları (2004) oxLDL ab ve oksidasyon indeksi arasında bir ilişki olduğunu, oxLDL ab/LDL oksidasyon derecesi oranının ateroskleroz riskine karşı koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (203).

Shoji T. ve arkadaşları diyaliz tedavisi alan 103 son dönem böbrek hastalığı bulunan olgularda yaptıkları çalışmada, arterial duvar kalınlığı ile oxLDL ab'nın bağımsız ters ilişkili olduğunu bulmuşlar ve oxLDL'ye karşı immünitinin antiaterojenik rolü olduğu düşüncesini desteklemişlerdir (266).

Özetle çalışmamızda aterosklerotik orijinli iskemik inmede, ateroskleroz için risk faktörü bulunmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; erkek cinsiyette daha belirgin

olmak üzere lipid parametrelerinde olduğu gibi, CCA IMT ve oxLDL ab düzeylerinde de anlamlı yükseklik mevcuttu. Ancak iskemik inme üzerine sadece oxLDL ab ve LDL kolesterol bağımsız olarak etkili bulundu. Ayrıca oxLDL ab ve CCA IMT arasında korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak, modifiye LDL antikorlarının klinik öneminin net anlaşılması birkaç yılı daha alacaktır. Ancak bugün için bu antikorlar potansiyel olarak patojenik kabul edilmekte ve varlığının kardiyovasküler ve serebrovasküler risk değerlendirmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Sonuçlarımız oxLDL ab'nın özellikle ateroskleroz orijinli iskemik inmede bir risk faktörü olarak belirleyiciliğini destekler. Ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Karotis aterosklerozunun serebral ateroskleroz dolayısıyla SVH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda noninvaziv olarak Doppler USG ile ölçülen CCA IMT artışının karotis aterosklerozunun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. OxLDL de aynı şekilde ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Ancak oxLDL, genellikle kan dolaşımında tespit edilemediğinden , okside LDL'ye karşı oluşan antikorların tespiti, LDL oksidasyonunu en iyi gösterme şeklidir. Değişik gruplarla yapılan ve okside LDL antikorlarının, aterosklerotik lezyonların varlığı ve progresyonuyla ilişkisini araştıran çalışmalarda birbiri ile çelişkili ve tutarsız sonuçların varlığı başlıca problemdir. Çalışmamızda aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen iskemik inmeli olgular ile ateroskleroz için risk faktörü taşımayan sağlıklı kontroller CCA IMT, oxLDL ab ve lipid parametreleri açısından karşılaştırıldı. Sonuçlar;

- 1- Vaka ve kontrol grubu olguları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.
- 2- Vaka grubu olgularında kontrol grubu olgularına göre **sağ CCA IMT ve sol CCA IMT** anlamlı olarak daha kalın; **oxLDL ab, total kolesterol, LDL kolesterol, glukoz ve trigliserid** parametreleri anlamlı olarak daha yüksek; **apoA1** anlamlı olarak daha düşük bulunurken her iki grup arasında HDL kolesterol, apoB ve CRP açısından anlamlı fark bulunmadı.
- 3- Vaka grubu erkek olgularda kadınlara göre **sağ ve sol CCA IMT** anlamlı kalın bulunurken; oxLDL ab, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apoA1 ve apo B açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu.
- 4- Kontrol grubu erkek ile kadın cinsiyet arasında oxLDL ab, sağ ve sol CCA İMT, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apoA1 ve apo B açısından anlamlı fark yoktu.

- 5- Vaka grubu kadınlarda kontrol grubu kadınlara göre **sol CCA IMT** anlamlı olarak, **sağ CCA IMT** anlamlı değere yakın olarak daha kalın, **total kolesterol** düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti.
- 6- Vaka grubu erkeklerde ise kontrol grubu erkeklere göre **sağ CCA IMT** ve **sol CCA IMT** anlamlı olarak daha kalın; **ox LDL ab** , **LDL kolesterol** ve **trigliserid** düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti.
- 7- Vaka ve kontrol grubu arasında her iki cinsiyette total kolesterol, HDL kolesterol, apoA1 ve apo B açısından anlamlı fark yoktu.
- 8- Çalışmaya katılan vaka grubu olgularında risk faktörleri (HT, DM, obesite, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, geçirilmiş SVH öyküsü, alkol kullanımı, sigara kullanımı EKG’de AF varlığı) olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab , sağ CCA IMT ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu.
- 9- Çalışmaya katılan vaka grubu olgularında sigara kullananlarda CCA IMT kalınlığı ile ilişki bulunmazken plak varlığı ile anlamlı ilişki bulundu.
- 10- Çalışmaya katılan vaka grubu olgularında **yaş** ile **sağ CCA IMT** ve **sol CCA IMT** arasında; **total kolesterol** ile **LDL kolesterol** ve **HDL kolesterol** arasında, **LDL kolesterol** ile **total kolesterol** , **HDL kolesterol** ve **apoB** arasında, **HDL kolesterol** ile **total kolesterol**, **LDL kolesterol** ve **apo A1** arasında, **trigliserid** ile **apoB** arasında, **apo A1** ile **HDL kolesterol** arasında, **apo B** ile **LDL kolesterol** ve **trigliserid** arasında, **sağ CCA IMT** ile **sol CCA IMT** ve **yaş** arasında, **sol CCA IMT** ile **sağ CCA IMT** ve **yaş** arasında pozitif korelasyon bulunurken; **HDL kolesterol** ile **trigliserid**, **trigliserid** ile **HDL kolesterol** ve **oxLDL ab** arasında negatif korelasyon bulundu.
- 11- Çalışmaya katılan vaka grubu kadın olgularda **yaş** ile **sağ CCA IMT** ve **apoB** arasında, **total kolesterol** ile **LDL kolesterol**, **HDL kolesterol** ve **apoA1** arasında, **LDL kolesterol** ile **total kolesterol** ve **HDL kolesterol** arasında, **HDL kolesterol** ile **total kolesterol**, **LDL kolesterol** ve **apo A1** arasında, **apo A1** ile **HDL kolesterol** ve **total kolesterol** arasında, **apo B** ile **yaş** arasında, **sağ CCA IMT** ile **sol CCA IMT** ve **yaş** arasında pozitif korelasyon bulunurken; **total kolesterol** ile **oxLDL ab** arasında negatif korelasyon bulundu.
- 12- Çalışmaya katılan vaka grubu erkek olgularda **yaş** ile **sağ CCA IMT** arasında, **total kolesterol** ile **LDL kolesterol** arasında, **LDL kolesterol** ile **total**

kolesterol, HDL kolesterol, apoB ve glukoz arasında, **HDL kolesterol** ile LDL kolesterol ve apoA1 arasında, **trigliserid** ile apoB arasında **apoA1** ile HDL kolesterol arasında, **apoB** ile LDL kolesterol ve trigliserid arasında, **glukoz** ile LDL kolesterol arasında , **sağ CCA IMT** ile sol CCA IMT ve yaş arasında pozitif korelasyon bulundu.

- 13- Vaka grubu olgularında CRP, oxLDL, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT 'nin kendi aralarında anlamlı korelasyonu bulunmadı.
- 14- Çalışmaya katılan vaka grubu olguları ile kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında her iki grup arasında kan seruloplazmin, transferrin, demir, demir bağlama kapasitesi, lökosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu
- 15- Çalışmaya alınan kontrol ve vaka grubu olgularının lojistik regresyon analizinde **oxLDL ab**'daki 1 birim artış, aterosklerotik orijinli iskemik inme riskini 1.0027 kat ve **LDL kolesterol**deki 1 birim artış, 1.0321 kat arttırmaktadır. **OxLDL ve LDL kolesterol**, aterosklerotik orijinli iskemik inme üzerine cinsiyet, sağ CCA IMT, sol CCA IMT, trigliserid, total kolesterol ve apoA1'den bağımsız risk faktörü olarak etkilidir.
- 16- Sağ ve sol CCA IMT üzerine etki eden faktörleri belirlemek için yapılan stepwise regresyon analizinde yaş, cinsiyet, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve oxLDL ab parametreleri risk faktörü olarak ele alındı. **Sağ CCA IMT** açısından yaş ve cinsiyet etkili risk faktörleri, **sol CCA IMT** için ise sadece yaş etkili risk faktörü olarak saptanmıştır (Erkek cinsiyette IMT daha kalın bulunmuştur ve IMT artışı yaş ile pozitif korelasyon göstermektedir).
- 17- **OxLDL ab** üzerine etki eden faktörleri belirlemek için yapılan stepwise regresyon analizinde yaş, cinsiyet, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid, parametreleri risk faktörü olarak ele alındığında oxLDL ab açısından; HDL kolesterol, trigliserid ve cinsiyet etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (Erkek cinsiyette vaka grubunda kontrol grubuna göre oxLDL ab daha yüksek bulunurken; vaka grubunda trigliserid ile HDL kolesterol ve oxLDL ab arasında negatif korelasyon bulunmuştur).
- 18- Vaka grubunda Rankin skoru ile oxLDL ab, sağ CCA IMT ve sol CCA IMT arasında korelasyon saptanmadı.

Özetle iskemik inme olgularında CCA IMT daha kalın, oxLDL ab daha yüksekti. Bu yükseklik aterosklerozun daha yaygın olduğu erkek cinsiyette belirgindi. Ayrıca CCA IMT'nin, oxLDL ab'ları ile anlamlı korelasyonu bulunmazken; yaş ile pozitif korelasyonu mevcuttu. Özellikle oxLDL ab'ları yeni, araştırmaya açık ve inme için risk faktörlerini belirlemede önemli bir konudur. Ancak oxLDL ab ölçümlerinin bir standardizasyonunun olmayışı bu konuya önemli sınırlamalar getirmektedir. Prospektif, daha fazla sayıda olgu ile yapılan çalışmalarla oxLDL ab'nın aterosklerozdaki rolünün daha açık şekilde belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Aterosklerotik Serebral İskemili Hastalarda Plazma Okside LDL Antikor Düzeylerinin Karotid Arter Patolojisi İle İlişkisi

Giriş ve Amaç: Serebrovasküler hastalık (SVH) için risk faktörlerinden en önemlisi olan aterosklerozun, epidemiyolojisi ve patogenezi bilmek kadar, erken tanı ve tedavisinin sağlanması için de yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda Doppler ultrasonografi (USG) ile ölçülen komün karotid arter intima media kalınlık (CCA IMT) artışının karotis aterosklerozunun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Diğer bir risk faktörü olan okside LDL (oxLDL) genellikle kan dolaşımında tespit edilemediğinden, oxLDL'ye karşı antikor (oxLDL ab) tespiti, LDL oksidasyonunu en iyi gösterme şeklidir. OxLDL ab'nın, aterosklerotik lezyonların varlığı ve progresyonuyla ilişkisini araştıran çalışmalarda birbiri ile çelişkili ve tutarsız sonuçların varlığı başlıca problemdir. Çalışmamızın amacı iskemik inme olgularında CCA IMT ve oxLDL ab düzeyleri arasındaki ilişki ve bunları iskemik inmede risk faktörü olarak incelemektir.

Materyal ve metod: Mart 2001-Ağustos 2003 tarihleri arasında, KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran, 3 ay ve üzeri süre önce aterosklerotik orijinli olduğu düşünülen iskemik SVH geçirmiş, 40 yaş ve üzeri 50 hasta ve ateroskleroz için risk faktörü bulunmayan 30 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların açlık kanında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, apoA1, apoB, glukoz, CRP, seruloplazmin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, oxLDL ab çalışıldı. Serum oxLDL ab seviyeleri ELİSA yöntemi ile bakıldı. 80 olgunun sağ ve sol CCA IMT'leri Hewlet Packard SONOS 550D ekokardiyografi cihazında ölçüldü.

Bulgular: Vaka ile kontrol grubu arasında yaş (60.2±9.84; 57.7±10.51) ve cinsiyet (19/12;31/18) dağılımları açısından fark yoktu. Vaka grubunda sağ ve sol CCA IMT daha kalın; oxLDL ab, total kolesterol, LDL kolesterol, glukoz ve trigliserid yüksek; apoA1 düşüktü. Erkek cinsiyette IMT daha kalın, oxLDL ab daha yüksekti ve IMT artışı yaş ile pozitif korelasyon, oxLDL ab artışı trigliserid ile negatif korelasyon gösteriyordu. Vaka grubu olgularında risk faktörleri (HT, DM, obezite, KKH, hiperlipidemi, geçirilmiş SVH öyküsü, alkol kullanımı, sigara kullanımı EKG'de atriyal fibrilasyon varlığı) olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında oxLDL ab, sağ ve sol CCA IMT açısından anlamlı fark yoktu. OxLDL ab'daki 1 birim artış, aterosklerotik orijinli iskemik inme riskini 1.0027 kat ve LDL kolesteroldeki 1 birim artış, 1.0321 kat arttırdı

Tartışma: Çalışmamızda CCA IMT ve oxLDL ab'ları aterosklerotik orijinli iskemik inmede yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik aterosklerozun daha yaygın olduğu erkek cinsiyette belirgindir. CCA IMT ile oxLDL ab arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. OxLDL ab ve LDL kolesterol iskemik inme üzerine bağımsız olarak etkilidir. Sonuçlarımız genel olarak literatür ile uyumludur. Ancak olgu sayısının az olması çalışmaya sınırlama getirmekle birlikte bizce kontrol grubunun ateroskleroz için risk faktörü taşımayan homojen gruptan oluşması sonuçların daha dikkat çekici olmasını sağlamaktadır. Yine de bu konu ile ilgili daha çok olgulu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; oxLDL ab artışı aterosklerotik orijinli iskemik inmede bağımsız bir risk faktörüdür. Bu nedenle özellikle inme riski taşıyanlarda rutin laboratuvar tetkiki olarak yer almalıdır.

Anahtar kelimeler: İskemik SVH, oxLDL ab, CCA IMT, ateroskleroz

SUMMARY

The Relationship Between The Levels of Plasma Oxidized Low Density Lipoprotein Antibody (Oxldl Ab) and Carotid Artery Pathology in Patients With Atherosclerotic Cerebral Ischemic.

Introduction/Purpose: There have been many studies to diagnose the epidemiology and patogeny of atherosclerosis, one of most significant risk factors of cerebrovascular disease (CVD), as well as its early detection and treatment. In some of these studies it has been found that the increase in the thickness commun carotid artery intima media (CCA IMT) is the sign of the carotid atherosclerosis. Since oxLDL another risk factor is undetectable in the blood circulation, fixing antibody against oxLDL is the most effective means to show the LDL oxidation. However the inconsistency among the studies on the relationship between the oxLDL (oxLDL ab) is the most effective means to show the LDL oxidation. However the inconsistency among the studies on the relationship between the oxLDL and the existence and progress of atherosclerosis is a serious problem. The purpose of this study is to show the relation between oxLDL ab and CCA IMT levels in the patients with ischemic strokes.

Materials and Method: For case group 50 subjects aged over 40 examined between in march 2001-august 2003 at Neurology unit at KTU Faculty of Medicine who had ischemic CVD (assumed to be originated from atherosclerosis) at least 3 months ago were included in the study. For control group 30 subjects having no risk for atherosclerosis were used. Total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, LDL cholesterol, trigliserid, apoA1, apoB, glucose, C-reactive protein, seruloplasmin, iron, iron binding capacity, transferrin, hemoglobin, hematocryt, leucocyt and tromboct levels of subjects were mesured in subjects hungry blood. Elisa method was used to measure the serum oxLDL ab level. Right and left CCA IMT's of 80 subjects were mesured using Hewlet Packard Sonos 550D echocardiography machine.

Findings: There was no difference between the case and group in terms of age (60.2 ± 9.84 ; 57.7 ± 10.51) and sex. In the case group right and left CCA IMT is thicker; oxLDL ab, total cholesterol, LDL cholesterol, glucose and triglyserid is higher; apoA1 is lower. In male subjects IMT is ticker, oxLDL ab is higher, CCA IMT has positive correlation with age and oxLDL has negative correlation with triglyserid. In case group, when subject having risk factors (such as HT, DM, obesity, coronary heart disease (CHD), hyperlipidemy, CVD, alcohol, smoking, atrial fibrilation in EKG) are compared with others having no risk factors, significant difference isn't found in terms of oxLDL ab and right and left CCA IMT. One unit increase in oxLDL ab and LDL cholesterol causes 1.0027 and 1.0321 risk in ischemic stroke originated from atherosclerosis respectively.

Discussion: In our study CCA IMT and oxLDL ab was found high in ischemic stroke originated from atherosclerosis. This more significant in male subjects facing atherosclerosis more often. No significant correlation was found between CCA IMT and oxLDL ab. OxLDL ab and LDL cholesterol have an effect on ischemic stroke independently. Our findings are parallel to related literature. The number of subjects limits the study. However since the control group is homogeneous the results attract attention. Further studies are needed on the topic.

In conclusion: The oxLDL ab increase is an independent risk factor in ischemic stroke originated from atherosclerosis. For that reason it should be considered as one of the routine laboratory analysis in the patients with having stroke risk.

KAYNAKLAR

1. Victor M, Ropper AH: Adams and Victor's Principles of Neurology. Seventh Edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division, USA, 2001, p. 821
2. Dağcıoğlu S: Serebrovasküler hastalık risk faktörleri ile karotis doppler bulgularının karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi nöroloji anabilim dalı, İstanbul 2001, s.1-3, 5
3. Rowland LP: Merritt's Neurology. Tenth Edition, Lippincott Williams& Wilkins, USA, 2000, p. 217.
4. Biller J and Love BB: Ischemic Cerebrovascular Disease. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: Neurology in Clinical Practice. Third Edition, Butterworth Heinemann, USA, 2000, p.1125.
5. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R: International Trends in Stroke Mortality 1970-1985. Stroke, 21: 989-992,1990.
6. Wolf PA, D'agostino RB: Epidemiology of stroke: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu MF: Stroke pathophysiology, diagnosis and management, 1998, pp3-28.
7. Fukumoto M, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Okuno Y, Nishizawa Y: Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population. Arterioscler Thromb Vasc Biol, Mar; 20(3): 703-7, 2000.
8. Demirkaya Ş, Vural O: Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara, 2002, s.15
9. Afifi AK, Bergman RA: Functional Neuroanatomy Text and Atlas. 1998: pp. 529-544.
10. Balkan S: Serebral vasküler anatomi. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara, 2002, ss.1-2
11. Utku U, Çelik Y: Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara, 2002, ss. 49-61
12. Whisnant JP. et all: Classification of CVD III. Stroke, 21: 637-676,1990.

13. Garraway WM, Whisnant JP, Furlan AJ et al: The Declining of Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 300:449-452,1979.
14. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO et al: The influence of Age on Stroke Outcome. *Stroke*, 25: 808-813,1994.
15. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB: Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*,17:648-655,1986.
16. Leung SY, Ng THK, Yuen ST, Lauder IJ, Ho FCS: Pattern of cerebral atherosclerosis in Hong Kong Chinese: severity in intracranial and extracranial vessels. *Stroke*, 24:779-786,1993.
17. Gillium RF: Stroke in blacks. *Stroke*,19:1-9,1988.
18. Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L et al. Analysis of risk factors for stroke in cohort of men born in 1913. *N Engl J Med*, 317: 521-526,1987.
19. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA et al: Familial aggregation of stroke: The Framingham Study. *Stroke*, 24: 1366-1371,1993.
20. Tuomilehto J, Nissinen A, Wolf E et al: Effectiveness of treatment with antihypertensive drugs and trends in mortality from stroke in the community. *Br Med J*, 291:857-861,1985.
21. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB: Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*, 22: 312-318,1991.
22. Wilking SV, Belanger A, Kannel WB et al: Determinants of isolated systolic hypertension. *Jama*, 260:3451-3455,1988.
23. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*, 241: 2035-2038,1979.
24. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P et al. Diabetes mellitus as a risk factor for stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*, 27:210-215, 1996.
25. Herman B, Schitz PIM, Leyten ACM et al. Multivariate logistic analysis of risk factors for stroke in Tilburg, the Netherlands. *Am J Epidemiol*, 118:514-525,1993.
26. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL et al: Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*, 25:951-957,1994.
27. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al: Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycemia: Whitehall study. *Br Med J*, 287: 867-870.

28. Abbot RD, Donahue RP, Mac Mahon SW et al: Diabetes and risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *JAMA*, 257:949-952,1987.
29. Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM, Gordon T: The role of impaired cardiac function in atherotrombotic brain infarction: the Framingham study. *Am J Public Health*, 63:52-58, 1973.
30. Wun CC, Loh E, Sutton MSJ et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 336:251-257, 1997.
31. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB: Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 147:1561-1564, 1987.
32. Bikkina M, Levy D, Evans JC et al.: Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *JAMA*, 272:33-36,1994.
33. Woo J, Lam CWK, Kay R et al.: Acute and long term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke*, 21:1407-1411,1990.
34. Nubiola AR, Masana L, Masdeu S, Rubies-Prat J. High-density lipoprotein cholesterol in cerebrovascular disease. *Arch Neurol*, 38:468,1981.
35. Kannel WB: Epidemiology of cerebrovascular disease. In: Russel WWT, ed. *Cerebral disease*. Edinburgh, Churchill Livingstone,1976, pp.1-23.
36. Alioğlu Z, Özmenoğlu M: *Türk Nöroloji Dergisi* 10(2):125, 2004.
37. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D et al. 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*, 320:904-910,1989.
38. Wolf PA, Kannel WB, Dawber TR. Prospective investigation: the Framingham study and the epidemiology of stroke. *Adv Neurol*, 19:107-120,1978.
39. Murai A, Tanaka T, Miyahara T, Kemeyama M: Lipoprotein abnormalities in pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke*,12:167-172. 1981.
40. Meyer JS, Waltz AG, Hess JW, Zaka B: Serum lipid and cholesterol levels in cerebrovascular disease. *Arch Neurol*, 1:303-311,1959.
41. Westlund K, Nicolaysen R: Ten year mortality and morbidity related to serum cholesterol. *Scan J Clin Lab Invest*, 127:1-24,1972.
42. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J et al. Risk factors for death from different types of stroke. *Ann Epidemiol*, 493-499,1993.

43. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*, 259:1025-1029,1988.
44. Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD: Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*, 139:881-893,1994.
45. Kısabay A, Evyapan D: Büyük Damar Hastalıkları. Kumral E: Akut iskemik inme, ARGOS İİ Hiz Rek Tic AŞ, ss90-102
46. Ojeman RG, Heros RC, Crowell RM: Surgical management of cerebrovascular disease. 2th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, 1988, pp.1-101.
47. Robert J, Lusby MD: Carotid plaque hemorrhage. *Arch Surg*,117:1479-1488. 1982.
48. Sterpetti AV, Hunter WJ, Schultz RD: Importance of ulceration of carotid plaque in determining symptoms of cerebral ischemia. *J Cardiovasc Surg*, 32:154-158, 1991.
49. Chambers BR, Norris JW: Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*, 315: 860-865, 1986.
50. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P: Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke: The Framingham study. *JAMA*, 245: 1442-1445, 1981.
51. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F: Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology*, 36:861-863, 1986.
52. Hennerici M, Rautenberg W, Herzog H, Aulich A: Evaluation of individual indicators for cerebrovascular events in asymptomatic patients with extracranial arterial disease. *Stroke*, 18: 285-287, 1987.
53. Norris JW, Zhu CZ: Stroke risk and critical carotid stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53: 235-237, 1990.
54. Roederer GO, Lanlois YE, Jager KA : The natural history of carotid arterial disease in asymptomatic patients with cervical bruits. *Stroke*, 15: 605-613, 1984.
55. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for carotid artery stenosis. *JAMA*, 273: 1421-1428, 1995.
56. Barnett HJ, Eliaszew M, Meldrum HE, Taylor DW: Do the facts and figures warrant a 10-fold increase in performance of carotid endarterectomy on asymptomatic patients? *Neurology*, 46: 603-608, 1996.
57. Barnet HJM, Meldrum HE: Carotid endarterectomy. A neurotherapeutic advance. *Arch neurol*, 57:40-45, 2000.

58. Camargo CA Jr: Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke*, 20: 1611-1626, 1986.
59. Hilborn M, Kaste M, Rasi V: Can ethanol intoxication affect hemocoagulation to increase the risk of brain infarction in young adults? *Neurology*, 33: 381-384, 1983.
60. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A et al. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol*, 144:1143-1150, 1996.
61. Kiely DK, Wolf PA, Cupple LA et al: Physical Activity and Stroke Risk: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 140: 608-620, 1994.
62. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzmann S et al: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Stroke*, 25: 66-73, 1994.
63. Boushey CJ, Beresford SAA, 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*, 247: 1049-1057, 1995.
64. Nygard O, Vooset SE, Refsum H et al: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 274: 1526-1533, 1995.
65. Perry IJ, Refsum H, Morris RW et al: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*, 346: 1395-1398, 1995.
66. Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR et al: A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke*, 25: 1924-1930, 1994.
67. Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D: The role of drugs in etiology of stroke. *Clin Neuropharmacol*, 15: 249-275, 1992.
68. Adams HP Jr, Butler MJ, Biller J, Toffol GJ: Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neuro*, 43: 793-796, 1986.
69. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al: Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 335:453-461, 1996.
70. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*, 311: 501-505, 1984.
71. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*, 258: 1183-1186, 1987.
72. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*, 118: 956-963, 1993.

73. Folsom AR, Qamhieh HT, Flack JM et al: Plasma fibrinogen levels and correlates in young adults. *Am J Epidemiol*, 138: 1023-1036, 1993.
74. Buring JE, Hebert P, Romero J et al: Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol*, 52: 129-134, 1995.
75. Howard G, Evans GW, Crouse JR et al: A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke*, 25:342-345, 1994.
76. Wilterdink JL, Easton JD,: Vascular event rates in patients with atherosclerotic vascular disease. *Arch Neurol*, 49: 857-863, 1992.
77. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T: Relation of serum uric acid to mortality ischemic heart disease: the NHANES Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*, 141: 637-644, 1995.
78. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E et al: Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation*, 59:969-977, 1979.
79. Bansal BC, Gupta RR, Bansal MR, Prakash C: Serum lipids and uric acid relationship in ischemic thrombotic cerebrovascular disease. *Stroke*, 6: 304-307, 1975.
80. Crouse JR, Toole JF, Mc Kinney WM et al: Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*, 18: 990-996, 1987.
81. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS et al: Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome: the Normative Aging study. *Am J Epidemiol*, 142: 288-294, 1995.
82. Wilson PWF, Garrison RJ, Abbott RD, Castelli WB: Factors associated with lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *Atherosclerosis*, 3: 273-281, 1983.
83. Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M et al: Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *Int J Med*, 234: 25-30, 1993.
84. Facchini F, Chen YDI, Hollenbeck CB, Reaven GM: Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA*, 226: 3008-3011, 1991.
85. Yatsu FM, Fisher M: Atherosclerosis: current concepts on pathogenesis and interventional therapies. *Ann Neurol*, 20: 3-12, 1989.
86. Reaven PD: Mechanisms of atherosclerosis: Role of LDL Oxidation. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*, 113-127, 1994.

87. Zarins CK, Zatina MA, Giddens DP et al: Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis. *J Vasc Surg*, 5: 413, 1987.
88. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: Beyond cholesterol. modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*, 320: 915-921, 1989.
89. Capron L: Extra and intracranial atherosclerosis. In Toole JF (ed): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol.9, Vascular Diseases. Part 1. Elsevier, Amsterdam. 1988. pp.91-106.
90. Fisher M, Martin A, Cosgrove M et al. Carotid artery plaques in NASCET and ACAS projects. *Neurology*, 42:204, 1992.
91. Ogata J, Masuda J, Yutani C et al: Rupture of atheromatous plaque as a cause of thrombotic occlusion of stenotic internal carotid artery. *Stroke*, 21:1740-1745,1990.
92. Sevanian A, Ursini F: Lipid peroxidation in membrane and low density lipoproteins: similarities and differences. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*, 29:306-311, 2000.
93. Aviram M: Malondialdehyde affects the physico-chemical and biological characteristics of oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 34:141-143, 1990.
94. Hoff HF, O'Neil J: Structural and functional changes in LDL after modification with both 4-hydroxynonenal and malondialdehyde. *J Lipid Res*, 34: 1209-1217, 1993.
95. Faure P, Corticelli P, Richard MJ, Arnoud J, Coudray C, Holimi S, Favier P, Rousset A: Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketosis patients: Influence of insulin therapy. *Clin Chem*, 39:789-793, 1993.
96. Dejager S, Bruckert E, Chapmann MJ: Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia. *J Lipid Res*, 34: 295-307, 1993.
97. Wen Y, Killalea S, McGettigan P, Feely J: Lipid peroxidation and antioxidant Vitamins C and E in hypertensive patients. *Lipid peroxidation and hypertension. IJMS*, 165(3): 210-212, 1996.
98. Esterbauer H, Wa G, Puhl H: Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *Br Med Bul*, 49: 566-576, 1993.
99. Örem A, Efe H, Değer O, Çimşit G, Uydu HA, Vanizor B: Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behçet's Disease. *J Dermatol Sci*, 16: 11-16, 1997.

100. Offidani AM, Ferrette G, Taus M, Simonetti O, Dousset N, Valdigue P, Curatola G, Bossi G: Lipoprotein peroxidation in adult psoriatic patients. *Acta Derm Venerol (Stockh), Suppl*, 186: 38-40, 1994.
101. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA: Atherosclerosis; basic mechanisms, oxidation, inflammation and genetics. *Circulation*, 91: 2488-2496, 1995.
102. Jandel C, Nicolas MB, Dubois F, Nabet BF, Renin F, Cuny G: Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology*, 35: 275-282, 1989.
103. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H and Jürgens G: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*, 3: 341-390, 1992.
104. Chapman MJ, Guerin M and Bruckert E: Atherogenic, dense low-density lipoproteins. *European Heart J*, 19 (Suppl A): A24-A30, 1998.
105. Özekin A, Değer O: LDL oksidasyonu ve etkileri. *İbni Sina Tıp Dergisi*, 6:125, 2001.
106. Rice-Evans C., Burdon R. Free radical-lipid interactions and their pathological consequences. *Prog Lip Res*, 32: 71-110, 1993.
107. Lynch SM, Frei B: Reduction of copper, but not iron by human low density lipoprotein (LDL). Implications for metal ion-dependent oxidative modification of LDL. *J Biol Chem*, 270: 5158-5163, 1995.
108. Jialal I, Devaraj S: Low-density lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clin. Chem*, 42: 498-506, 1996.
109. Thompson GR: Hiperlipidemi el kitabı (Çev. Enis Tamuğur). Uycan Yay. A.Ş, 1989, s.23-41.
110. Stein EA, Myers LG: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In Burtis CA, Ashwood ER (Ed), *Tietz Textbook of clinical chemistry*. WB. Saunders Company, Philadelphia, 1994, pp.1002-1093.
111. Göker Z: Koroner arter hastalarında paraoksanaz glutamin arginin 192 polimorfizmi. Uzmanlık tezi, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya anabilim dalı, Ankara 2003, s.1-56.

112. Chait A, Brazg B, Washington S, Tribble DL: Susceptibility of small, dense low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med*, 94: 350-355, 1993.
113. Dirican M: LDL Oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. *Biyokimya dergisi*, 24: 41-48, 1994.
114. Kleinvelde HA, Naber AHJ, Stalenhoef AFH, Democker PM: Oxidation resistance, oxidation rate and extent of oxidation of human low density lipoprotein depend on the ratio of oleic acid content to linoleic acid content: Studies in Vitamin E deficient subjects. *Free Rad Biol Med*, 15: 273-280, 1993.
115. Retsky KL, Chen K, Zeind J, Frei B: Inhibition of copper induced LDL oxidation by vitamin C is associated with decreased copper binding to LDL and 2-ox-histidine formation. *Free Rad Biol Med*, 26: 90-98, 1998.
116. Ohta Y, Shiraishi N, Nishikawa T, Nishikimi M: Cooper- catalized autoxidations of GSH and-ascorbic acid: mutual inhibition of the respective oxidations by their coexistence. *Biochim Biophys Acta*, 1474: 378-382, 2000.
117. Raveh O, Pinchuck I, Schinitzer E, Fainaru M, Schaffer Z, Lichtenberg D: Kinetics analysis of copper- induced peroxidation of HDL, autoaccelerated and tocopherol- mediated peroxidation. *Free Rad Biol Med*, 29: 131-146, 2000.
118. Napoli C, Triggiani M, Palumba G, Condorelli M, Chiarello M, Ambrossi G: Glycosylation enhances oxygen radical-induced modifications and decreases asetyl hydrolase activity of human low density lipoprotein. *Basic Res Cardiol*, 92: 96-105, 1997.
119. Parthasarathy S, Santanam N, Tamachandran S, Meilhac O: Oxidants and antioxidant in atherogenesis: an appraisal *J Lipid Res*, 40: 2143-2157, 1999.
120. Simons LA, Konigsmark MV, Balasubramaniam S: What does vitamin E is required to reduce susceptibility of LDL to oxidation? *Aust NZ J Med*, 26: 496-503, 1996.
121. Harduin P, Tailleux A, Lestavel S, Clavey V, Fruchart JC, Frievet C: Immunological and functional properties of invitro oxidized low density lipoprotein. *J Lipid Res*, 36: 919-930, 1995.
122. Cessub W, Kritharides L: Metabolism of oxidized LDL by macrophages. *Curr Opin Lipidol*, 11:473-481, 2000
123. Kim JG, Sabbogh F, Santaram N, Willcox JN, Medfer RM, Parthasarathy S: Generation of a polyclonal antibody against lipid peroxide modified proteins. *Free Rad Biol Med*, 23: 251-259, 1997.

124. Maggi E, Finardi G, Poli M, Bollati P, Fillippony M, Stefano PL, Paolini G, Gressi A, Clot P, Albaro E: Specificity autoantibodies against oxidized LDL as an additional marker for atherosclerotic risk. *Coronary Artery Dis*, 4: 1119-1122, 1993.
125. Jialal I, Devaraj S: The fats of life. *AACC Lipids and Lipoproteins*, Vol 8, 1995.
126. Maggi E, Marchesi E, Ravetta V, Martignoni A, Finardi G and Bellomo G: Presence of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in essential hypertension: a biochemical signature of an enhanced *in vivo* low density lipoprotein oxidation. *Journal of Hypertension*, 13: 129-138, 1995.
127. Orekhov AN, Tertov VV, Kabakov AE, Adamova IY, Pokrovsky SN and Smirnov VN: Autoantibodies against modified low density lipoprotein: Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Atherosclerosis and thrombosis*, 11: 316-326, 1991.
128. Iribarren C, Folsom AR, Jacobs DR, Jr, Gross MD, Belcher JD, Eckfeldt JH: Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis. A case-control study. The ARIC Study Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Jun;17(6):1171-7,1997.
129. Lehtimäki T, Lehtinen S, Solakivi T, Nikkila M, Jaakkola O, Jokela H, Ylä-Herttuala S, Luoma JS, Koivula T, Nikkari T: Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Jan;19(1):23-7,1999.
130. Vaarala O, Alghan G, Jauhiainen N, Leirizolo-Ripo M, Aho K, Palosua T: Crossreaction between antibodies to oxidized low density lipoprotein and cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 341: 923-925, 1993.
131. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G, Gazo A, Nai M, Romanini D, Bellomo G: Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int*, Mar;45(3):876-83, 1994.
132. Branch DW, Mitchell MD, Miller E, Palinski W, Witztum JL: Pre-eclampsia and serum antibodies to oxidised low-density lipoprotein. *Lancet*, Mar 12;343(8898):645-6, 1994.
133. Holvoet P, Perez G, Zhao Z, Brouwers E, Bernar H, Collen D: Malondialdehyde-modified low density lipoproteins in patients with atherosclerotic disease. *J Clin Invest*, Jun; 95(6):2611-9, 1995.
134. Örem A, Cimsit G, Deer O, Vanizor B, Karahan SC: Autoantibodies against oxidatively modified low density lipoprotein in patients with Behçet Disease. *Clin Lab Invest*, 198:243-246, 1999.

135. Gate L, Paul J, Nguye B, Tew KD, Tagiero H: Oxidativestress induced in pathologies: The role of antioxidants. *Biomed&Pharmacother*, 53: 169-80, 1999.
136. Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri. *Mimoza yayınları*, Konya, 1995, s1-128.
137. Halliwell B: Free radicals, reactive oxygen species and human disease. A critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp*, 78, 737-757.
138. Liu SW, Zhou M, Chen Y, Wen WY, Sun MJ: Lipoperoxidative injury to macrophages by oxidatively modified low density lipoprotein may play an important role in foam cell formation. *Atherosclerosis*. 121: 55-61, 1996.
139. Hamilton CA: Low density lipoprotein and oxidized low density lipoprotein their role in the development of atherosclerosis. *Pharmacol Ther*, 4: 55-72, 1997.
140. Donnan GA: Investigation of patients with stroke and transient ischemic attacks. *Lancet*, 339:473, 1992.
141. Kistler JP, Buonanno FS, Dewitt LD et al: Vertebral-basilar posterior cerebral territory stroke--delineation by proton nuclear magnetic resonance imaging. *Stroke*, May-Jun;15(3): 417-26, 1984.
142. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WT, Tatemichi TK, Hedges S, Tali E, Nguyen H, Mun I, Adams HP Jr: Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*, May;26(5):807-12, 1995.
143. Lilliequist B, Lidqvist M, Valdimarsson: E. Computed tomography and subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*, 14:21, 1977.
144. Cline HE, Lorensen WE, Souza SP, Kikinis R, Gerig G, Kennedy TE: 3D surface rendered MR images of the brain and its vasculature. *J Comput Assist Tomogr*, Mar-Apr;15(2): 344-51, 1991.
145. Yamauchi H, Fukuyama H, Kimura J, Konishi J, Kameyama M: Hemodynamics in internal carotid artery occlusion examined by positron emission tomography. *Stroke*, Oct; 21(10):1400-6, 1990.
146. Donaldson RM, Emanuel RW, Earl CJ: The role of two-dimensional echocardiography in the detection of potentially embolic intracardiac masses in patients with cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Sep; 44(9):803-9, 1981.
147. Killi MR: Büyük damar hastalıklarında doppler ultrasonografi. Kumral E (Ed): *Akut iskemik inme*, ARGOS İİ Hiz Rek Tic AŞ, Ss116-126.
148. Ebrahim et al: Carotid ultrasound and cardiovascular disease. *Stroke*, April,30:842, 1999.

149. Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V: Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation*, May; 27:929-34, 1963.
150. Crouse JR: B-mode ultrasound in clinical trials. Answers and questions. *Circulation*, Jul;88(1):319-21, 1993.
151. Mack WJ, Selzer RH, Hodis HN, Erickson JK, Liu CR, Liu CH, Crawford DW, Blankenhorn DH. One-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness associated with colestipol/niacin therapy. *Stroke*, Dec;24(12):1779-83, 1993.
152. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr, Bond MG, Bommer W, Sheth S, Psaty BM, Sharrett AR, Manolio TA: Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, Sep;22(9):1155-63, 1991.
153. Marie-Louise M. Gronholdt : Ultrasound and Lipoproteins as Predictors of Lipid-Rich Rupture-Prone Plaques in the Carotid Artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,19:2-13,1999.
154. Call GK: Rationale for Duplex Cerebrovascular Examination. In Zwiebel WJ (ed). *Introduction to Vascular Ultrasonography*. A division of Hartcourt Brace&Co. 1992: pp 79-86.
155. Guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum from a WHO/ISH meeting. *Hypertension news*, Special ed, June, 1993.
156. Kuczmarski RJ et al: Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *Jama*, 272:205, 1994.
157. Ilveskoski E, Loimaala A, Mercuri MF, Lehtimaki T, Pasanen M, Nenonen A, Oja P, Bond MG, Koivula T, Karhunen PJ, Vuori I: Apolipoprotein E polymorphism and carotid artery intima-media thickness in a random sample of middle-aged men. *Atherosclerosis*, Nov;153(1):147-53, 2000.
158. Vasankari T, Ahotupa M, Toikka J, Mikkola J, Irjala K, Pasanen P, Neuvonen K, Raitakari O, Viikari J: Oxidized LDL and thickness of carotid intima-media are associated with coronary atherosclerosis in middle-aged men: lower levels of oxidized LDL with statin therapy. *Atherosclerosis*, Apr;155(2):403-12, 2001.
159. Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlstrom C: Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke*, Jul;29(7):1378-82, 1998.
160. Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L, Lapin A. Antibodies against oxidized LDL-theory and clinical use. *Physiol Res*, 50(2):131-41, 2001.

161. Chobanian AV: Pathophysiology of atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 70:3G-7G, 1992.
162. Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforova AA, Plavinsky SL, Teryukova NP: Antioxidative activity of high density lipoprotein in vivo. *Atherosclerosis*, 100:13-18, 1993.
163. Rader DJ., Dugi KA. The endothelium and lipoproteins: Insights from recent cell biology and animal studies. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 26:521-528, 2000.
164. Tsimikas S, Palinski W, Witztum JL: Circulating Autoantibodies to oxidized LDL correlate With Arterial Accumulation and Depletion of Oxidized LDL in LDL Deficient Mice *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Jan; 21 (1):95-100, 2001.
165. Palinski W, Tangirala RK, Miller E, Young SG, Witztum JL: Increased autoantibody titers against epitopes of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice with increased atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Oct;15(10):1569-76, 1995.
166. Jansen H, Ghanem H, Kuypers JH, Birkenhager JC: Autoantibodies against malondialdehyde-modified LDL are elevated in subjects with an LDL subclass pattern B. *Physiol Res*, 50(2):131-41, 2001.
167. Jun-Jun W, Xiao-Zhuan L, Yi-Yi Z, Lu-Yan L: Correlation between susceptibility of LDL subfractions to in vitro oxidation and in vivo oxidized LDL. *Clin Biochem*, Feb; 33(1):71-3, 2000.
168. Wu JT, Wu LL: Autoantibodies against oxidized LDL. A potential marker for atherosclerosis. *Clin Lab Med*, Sep;17(3):595-604, 1997.
169. James B. Peter, M.D., Ph.D. & Ruihua Wu, M.D: *Oxidized Low Density Lipoproteins and their Autoantibodies. Use & Interpretation of Laboratory Tests Books.*
170. Ahmed E, Trifunovic J, Stegmayr B, Hallmans G, Lefvert AK: Autoantibodies against oxidatively modified LDL do not constitute a risk factor for stroke: a nested case-control study. *Stroke*, Dec;30 (12):2541-6, 1999.
171. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR: Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*, Mar;34(3):623-31. 2003.
172. A-Peng D, Zhao S: Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. [Serum lipids, lipoprotein and stroke] 24(2):167-70, 1999.

173. Cherubini A, Mecocci P, Senin U, Lowenthal DT, Barnert G, Chionne F.J: Autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins in older stroke patients. *Am Geriatr Soc*, Jan;45(1):125, 1997.
174. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN: Protection of low density lipoprotein against oxidative modification by high density lipoprotein associated paraoxanase. *Atherosclerosis*, 104: 129-135, 1993.
175. Maggi E, Finardi G, Poli M, Bollati P, Filipponi M, Stefano PL, Paolini G, Grossi A, Clot P, Albano E, et al: Specificity of autoantibodies against oxidized LDL as an additional marker for atherosclerotic risk. *Coron Artery Dis*, Dec;4(12):1119-22,1993.
176. Karvonen J, Paiyansalo M, Kesaniemi YA, Horkko S: Immunoglobulin M type of autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein has an inverse relation to carotid artery atherosclerosis. *Circulation*, Oct 28;108(17):2107-12, 2003.
177. Tinahones FJ, Gomez- Zumaquero JM, Rojo- Martinez G, Cordona F, Esteva de Antonio IE, Ruiz de Adana MS, Soriguer FJ: Increased levels of anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies are associated with reduced levels of cholesterol in the general population. *Metabolism*, Apr;51(4):429-31, 2002.
178. Vaarala O: Antibodies to oxidised LDL. *Lupus*, 9 (3): 202-5, 2000.
179. Mironova M, Virella G, Lopes- Virella MF: Isolation and characterization of human antioxidantized LDL autoantibodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Feb;16(2):222-9, 1996. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Oct;17(10):2306, 1997.
180. Virella G, Lopes-Virella MF: Lipoprotein autoantibodies: measurement and significance. *Clin Diagn Lab Immunol*, Jul;10(4):499-505, 2003.
181. Boullier A, Hennuyer N, Tailleux A, Furman C, Duverger N, Caillaud JM, Castro G, Fievet C, Fruchart JC, Duriez P: Increased levels of high-density lipoprotein cholesterol are ineffective in inhibiting the development of immune responses to oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis in transgenic rabbits expressing human apolipoprotein (apo) A-I with severe hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)*, Mar;100(3):343-55, 2001.
182. Palinski W, Tangirala RK, E. Miller SG: Young, and J. L. Witztum: Increased Autoantibody Titers Against Epitopes of Oxidized LDL in LDL Receptor-Deficient Mice With Increased Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, October 1, 15(10): 1569 – 1576, 1995.
183. Maggi-E; Marchesi-E; Ravetta-V; Martignoni-A;Finardi-G; Bellomo-G: Presence of autoantibodies against oxidatively modified low density lipoprotein in essential hypertension: a biochemical signature of an enhanced in vivo low density lipoprotein oxidation. *J-Hypertens*, Jan; 13(1) 129-38, 1995.

184. Wu R, de Faire U, Lemne C, Witztum JL, Frostegard J: Autoantibodies to oxLDL are decreased in individuals with borderline hypertension. *Hypertension*, Jan;33(1):53-9, 1999.
185. Sherer Y, Tenebaum A, Blank M, Shemesh J, Harats D, Fisman EZ, Praprotnik S, Motro M, Shoenfeld Y: Autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein in coronary artery disease. *Am J Hypertens*, Feb;14(2):149-54, 2001.
186. Tsai WC, Li YH, Chao TH, Chen JH: Relation between antibody against oxidized low-density lipoprotein and extent of coronary atherosclerosis. *J Formos Med Assoc*, Oct ;101(10): 681-4, 2002.
187. Ogawa H, Soejime H, Takazoe K, Miyamoto S, Kajiwara I, Shimomura H, Sakamoto T, Yoshimura M, Kugiyama K, Kimura M, Yasue H: Increased autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein in coronary circulation in patients with coronary spastic angina. *Angiology*, Mar;52(3):167-74, 2001.
188. Liang KW, Huang JL, Kao CH, Hsueh CW, Ho HY, Lee WL, Wang KY, Huang DS, Chen YT, Ting CT: Significantly higher levels of oxidized LDL autoantibody in coronary artery disease patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, Feb; 63(2):101-6, 2000.
189. Tornvall P, Waeg G, Nilsson J, Hamsten A, Regnstrom J: Autoantibodies against modified low-density lipoproteins in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, Apr;167(2):347-53, 2003.
190. Wu R, Nitvanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK: Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Nov;17(11):3159-63, 1997.
191. Puurunen M, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Alfthan G, Ehnholm C, Vaarala O, Aho K, Palosuo T: Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med*. Nov 28;154(22):2605-9, 1994. Erratum in: *Arch Intern Med*, Apr 24;155(8):817, 1995
192. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S: Clinical significance of antibody against oxidized low density lipoprotein in patients with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1;37(3):775-9, 2001.
193. Orem C, Orem A, Uydu HA, Celik S, Erdol C, Kural BV: The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein auto-antibodies: relationship with low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis*, Feb;13(1):65-71, 2002.
194. Bellomo G, Maggi E, Poli M, Agosta FG, Bollati P, Finardi G: Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoproteins in NIDDM. *Diabetes*, Jan;44(1):60-6, 1995.

195. Lopes-Virella MF, Virella G, Orchard TJ, Koskinen S, Evans RW, Becker DJ, Forrest KY: Antibodies to oxidized LDL and LDL-containing immune complexes as risk factors for coronary artery disease in diabetes mellitus. *Clin Immunol*, Feb;90(2):165-72, 1999.
196. Uusitupa MI, Niskanen L, Luoma J, Vilja P, Mercuri M, Rauramaa R, Yla-Herttuala S: Autoantibodies against oxidized LDL do not predict atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Oct;16(10):1236-42, 1996.
197. Siekmeier R, Wulfroth P, Wieland H, Gross W, Marz W: Low-density lipoprotein susceptibility to in vitro oxidation in healthy smokers and nonsmokers. *Clin Chem*, Apr;42(4):524-30, 1996.
198. Boullier A, Hamon M, Walters Laporte E, Martin Nizart F, Mackereel R, Fruchart JC, Bertrand M, Duriez P: Detection of autoantibodies against oxidized low density lipoproteins and IgG-bound low density lipoproteins in patients with coronary artery disease. *Clin-Chim-Acta*, Jun 30; 238(1): 1-10, 1995.
199. Vasankari T, Fogelholm M, Kukkonen-Harjula, Nenonen A, Kujala U, Oja P, Vuori I, Pasanen P, Neuvonen K, Ahotupa M: Reduced oxidized low-density lipoprotein after weight reduction in obese premenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, Feb;25(2):205-11, 2001.
200. Bergmark C, Wu R, de Faire U, Lefvert AK, Swedenborg J: Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Apr;15(4):441-5, 1995.
201. Monaco C, Crea F, Niccoli G, Summaria F, Cianflone D, Bordone R, Bellomo G, Maseri A: Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease; pathophysiological implications. *Eur Heart J*, Sep;22(17):1572-7, 2001.
202. IK Karabinos, S Koulouris, A Melpidou, G Makris, A Kramdis, N Papageorgakis, I Moshovitis, C Kalofoutis, Z Zouhen, N Exadaktylos, A Kalofoutis: Increased Serum Titers of Autoantibodies Against Oxidized LDL Cholesterol in Young Healthy Adults: An Evidence of a Protective Effect of These Antibodies? *Hellenic J Cardiol*, 44: 374-384, 2003.
203. Brizzi P, Tonolo G, Bertrand G, Carusillo F, Severino C, Maioli M, Malaguarnera L, Musumeci S: Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) and LDL oxidation status. *Clin Chem Lab Med*, 2004 Feb;42(2):164-70, 2004.
204. Zhu CZ, Norris JW: Role of carotid stenosis in ischemic stroke. *Stroke*, 21(8): 1131-1134, 1990.

205. Young W, Gofman JW, Tandy R et al: the quantification of atherosclerosis, III: the extent of correlation of degrees of atherosclerosis within and between the coronary and cerebral vascular beds. *Am J Cardiol*, 6: 300-308, 1960.
206. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Kamada T: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke*, 21(11): 1567-72, 1990.
207. Gomez CR: Carotid plaque morphology and risk for stroke. *Stroke*, 24: 25-29, 1989.
208. O'Holleran LW, Kenelly MM, McClurken M, Johnson JM: Natural history of asymptomatic carotid plaque. *The Am. J. Surg*, 154: 659-62, 1987.
209. Brown PB, Zwiebel WJ, Call GK: Degree of cervical carotid artery stenosis and hemispheric stroke: Duplex US findings. *Radiology*, 32: 541-43, 1989.
210. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE: Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*, Dec;34(12):2985-94, 2003.
211. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, Jan 7;340(1):14-22, 1999.
212. De Michele M, Guarini P, Gaeta G, Cuomo S: Media-intima thickness: what is it? how is it measured? what is its clinical significance? what are the pending problems? *Ital Heart J Suppl*, Oct;2(10):1074-7, 2001.
213. Fasseas P, Brilakis ES, Leybushkis B, Cohen M, Sokil AB, Wolf N, Dorn RL, Roberts A, VanDecker W: Association of carotid artery intima-media thickness with complex aortic atherosclerosis in patients with recent stroke. *Angiology*, Mar-Apr; 53(2):185-9, 2002.
214. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC: Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, Jun; 23(12):934-40, 2002.
215. Nichols WW, Pepine CJ, O'Rourke MF: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke. *N Engl J Med*, Jun, 3;340(22):1762-3, 1999.
216. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SA. Is carotid artery intima media thickness a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, Apr;9(2):77-81, 2002.

217. Parnetti L, Santucci A, Menculini G et al: Relevance of aging in carotid disease: results of a population survey. *Cerebrovasc Dis*, 5: 386-390, 1995.
218. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ: Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, Dec;23(12):1752-60, 1992.
219. Colgan MP, Strode GR, Sommer JD, Gibbs JL, Sumner DS: Prevalence of asymptomatic carotid disease: results of duplex scanning in 348 unselected volunteers. *J Vasc Surg*, Dec;8(6):674-8, 1988.
220. Lemne C, Jogestrand T, Faire deU: Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke*, 26(1): 34-9, 1995.
221. Bogousslavsky J, Regli F, Melle GV: Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion or stenosis. *Arch Neurol*, 42: 864-67, 1985.
222. Pines A, Bornstein NM, Shapira I: Menopause and ischaemic stroke: basic, clinical and epidemiological consideration. The role of hormone replacement. *Hum Reprod Update*, 8(2): 161-168, 2002.
223. Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O, Njolstad I. Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later : the Tromso study. *Stroke*. Mar;31(3):574-81, 2000.
224. Eva Stensland-Bugge, , Kaare H. Bonna and Oddmund Joakimsen: Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis: the Tromsø study. *Atherosclerosis*, Volume 154, Issue 2, Pages 437-448, 2001.
225. Yu Sun, Cheng-Huai Lin, Chien-Jung Lu, Ping-Keung Yip, Rong-Chi Chen: Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors-an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis*, 164: 89-94, 2002.
226. Van Merode T, Hick P, Hoeks PG, Reneman RS: Serum HDL/total cholesterol ratio and blood pressure in asymptomatic atherosclerotic lesions of the cervical carotid arteries in men. *Stroke*, Jan-Feb;16(1):34-8, 1985.
227. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, Baker HL, O'Fallon WM, Wiebers DO: Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*, 21(5): 707-14, 1990.
228. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB: Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*, Jun; 44(6):1046-50, 1994.

229. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Sato S, Naito Y, Iida M, Shimamoto T: Prevalence and correlates of carotid atherosclerosis among elderly Japanese men. *Atherosclerosis*, Feb;172(2):353-9, 2004.
230. Ringelstein EB, Köschorke S, Holling A, Tron A, Lannertz H, Minale C: Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol*, 26: 759-65, 1989.
231. Fabris F, Zancocchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, Ferrario E, Pernigotti L: Carotid plaque, aging, and risk factors: A study of 457 subjects. *Stroke*, 25(6): 1133-1140, 1994.
232. Palomaki H, Kaste M, Rainin R, Salonen O, Juvela S, Sarna S: Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke*, 24(7): 970-5, 1993.
233. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C: Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*, 134: 250-6, 1991.
234. Dempsey RJ, Moore RW: Amount of independently predicts carotid artery atherosclerosis severity. *Stroke*, 23(5): 693-96,1992.
235. Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M. Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke*, 24(2): 206-11, 1993.
236. Moore WS, Boren C, Malone JM, Roon AJ, Eisenberg R,Goldstone J, Mani R: Natural history of nonstenotic, asymptomatic ulcerative lesions of carotid artery. *Arch Surg*,113: 1352-1359, 1978.
237. Crouse JR, Toole JF, McKinney WM, Dignan MB, Howard G, Kahl FR, McMahan MR, Harpold GH: Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*, 18: 990-96, 1987.
238. Weber F: Risk factors for subclinical carotid atherosclerosis in healthy men. *Neurology*, 59(4): 524-528, 2002.
239. Pujia A, Gnasso A, Irace C, Romeo P, Carallo C, Cortese C, Colonna A, Mattioli PL: Intimal plus media thickness of common carotid arterial wall in subjects with hypertension. *Artery*, 21(4):222-33, 1994.
240. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke*, 25(1): 66-73, 1994.

241. Kalogeropoulou K, Mortzos G, Migdalis I, Velentzas C, Mikhailidis DP, Georgiadis E, Cordopatis P: Carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: potential role of endothelin-1, lipoperoxides, and prostacyclin. *Angiology*, 53(3): 279-285, 2002.
242. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM: Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*, May;28(5):999-1005, 1997.
243. Homer D, Ingall TJ, O'Fallon WM, Kotte BA, Whisnant JP: Serum lipids and lipoproteins are less powerful predictors of extracranial carotid artery atherosclerosis that are cigarette smoking and hypertension. *Mayo Clin Proc*, 66(3): 259-67, 1991.
244. Reed D, Dwyer KM and Dwyer JH: Abdominal obesity and carotid artery wall thickness. The Los Angeles Atherosclerosis Study. *International Journal of Obesity*, 27, 1546-1551, 2003.
245. Caplan L, Babikion V, Helgason C, Hier DB, DaWitt D, Patel D, Stein R: Occlusive disease of middle cerebral artery. *Neurology*, 35: 975-82, 1985.
246. Pasquale GD, Andreoli A, Pinelli G, Grazi P, Manini G, Tognetti F, Testa C: Cerebral ischemia and asymptomatic coronary artery disease: A prospective study of 83 patients. *Stroke*, 17(6): 1098-101, 1986.
247. Chimowitz MI, John MG: Asymptomatic coronary artery disease in patients with stroke prevalence, prognosis diagnosis, and treatment. *Stroke*, 23(3): 433-6, 1992.
248. Faggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ: The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg*, Dec;12(6):724-9; discussion 729-31, 1990.
249. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW: Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol*, Jan 1;155(1):38-47, 2002.
250. Wilt TJ, Rubins HB, Robins SJ, Riley WA, Collins D, Elam M, Rutan G, Anderson: Carotid atherosclerosis in men with low levels of HDL cholesterol. *Stroke*, Oct;28(10):1919-25, 1997.
251. Kumral K, Kumral E. İnme epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. *Ege Üniv Tıp Fak Yay. No: 72*, 1993; 9-23.
252. Gorelick PB: The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke*, 20: 1607-1610, 1989.

253. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke*, May; 29(5):900-7, 1998.
254. Csanyi A, Egervari A, Nagy Z: Influence of hypertension and smoking as the single vascular risk factors on the intima-media thickness. *Eur J Epidemiol*, 17(9): 855-861, 2001.
255. Ertan NS, Karşıdağ S, Duran S, Özer F, Arpacı B: Karotis Aterosklerozu Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 29 (1): 19-24, 2003.
256. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M: The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Prev Med*, Jan;24(1):48-55, 1995.
257. Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes GR, Allan PL: Cardiovascular risk factors for early carotid atherosclerosis in the general population: the Edinburgh Artery Study. *J Cardiovasc Risk*, Oct-Dec;4(5-6):357-62, 1997.
258. Winbeck K, Kukla C, Poppert H, Klingelhofer J, Conrad B, Sander D: Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery. *Cerebrovasc Dis*,13(1):57-63, 2002.
259. Metso S et al.: Circulating oxidized low density lipoprotein and common carotid artery intima-media thickness in a random sample of middle-aged men. *Journal of Biomedical Science*, 2004;11:356-361.
260. Salonen JT, Ylä-Herttua S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, Nyyssönen K, Palinski W, Witztum JL. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*, 339:883-887, 1992.
261. Paiker JE, Raal FJ, von Arb M: Auto-antibodies against oxidized LDL as a marker of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Ann Clin Biochem*, Mar; 37 (Pt 2):174-8, 2000.
262. Hulthe J, Wikstrand J, Lidell A, Wendelhag I, Hansson GK, Wiklund O: Antibody titers against oxidized LDL are not elevated in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Aug;18(8):1203-11, 1998.
263. Maggi E, Belazzi R, Gazo A, Seccia M, Bellomo G: Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis. *Kidney Int*, Sep;46(3):869-76, 1994.
264. Hulthe J, Wikstrand J, Fagerberg B: Relationship between C-reactive protein and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries and to antibodies against oxidized low-density lipoprotein in healthy men: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Clin Sci (Lond)*, Apr;100(4):371-8, 2001.

265. Hulthe J, Bokemark L, Fagerberg B: Antibodies to oxidized LDL in relation to intima-media thickness in carotid and femoral arteries in 58-year-old subjectively clinically healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001 Jan;21(1):101-7.
266. Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tsujimoto Y, Tabata T, Nishizawa Y: The association of antibodies against oxidized low-density lipoprotein with atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*, May; (84):S128-30, 2003.