

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

**AKUT İSKEMİK İNMEDE SERUM CHEMERİN DÜZEYİ VE  
KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. İklimya Nimet ATAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR**

**ELAZIĞ  
2013**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

**Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı**

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

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

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

## TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi deneyimleriyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Bülent MÜNGEN'e, Prof. Dr. M.Said BERİLGEN'e ve Prof. Dr. Serpil BULUT'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük katkıları olan Doç. Dr. Süleyman Aydın'a, radyoloji çalışmaları aşamasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Hakan Artaş ve araştırma görevlisi Dr. İzzet ÖKÇESİZ'e, istatistik aşamasında bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya;

Birlikte çalıştığım nöroloji kliniği hemşire ve personeline, bana her zaman destek olan aileme ve emeğini asla ödeyemeyeceğim eşime teşekkür ederim.

## ÖZET

İskemik inme dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. İskemik inmelerin en önemli nedeni aterotrombotik olaylardır. Ateroskleroz intima tabakasında aterom adı verilen plakların oluşumu ile karakterize ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır. Bazı çalışmalarda adipoz dokudan salınan adipokinlerin lokal ve endokrin etkilerini aterosklerotik lezyonlar üzerinde gösterdikleri bulunmuştur. Bu adipokinlerden biri de inflamasyon ve koagulasyon sırasında serin proteazlar tarafından aktive olup inflamasyon bölgesine makrofajların ve dendritik hücrelerin kemotaksisini uyaran chemerindir. Bu çalışmada, iskemik inme hastalarında chemerin düzeyi ve aterosklerozun erken belirteçlerinden karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya akut iskemik inme tanısı konulan 40 hasta ve sağlıklı 40 gönüllü birey alındı. Serum chemerin düzeyleri, hasta grubuyla kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Hastaların kranial görüntülemeleri ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Grupların demografik verileri kaydedildi. HT, DM, kalp hastalıkları vb. risk faktörleri değerlendirildi. Karotis intima-media kalınlığı doppler ultrason ile ölçüldü. Ayrıca, serum chemerin düzeyi ve karotis intima-media kalınlığı hasta grubunda TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasına göre karşılaştırıldı.

Hasta grubunun ortalama chemerin düzeyi, kontrol grubunun ortalama chemerin düzeyinde daha yüksek bulundu ve karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Karotis intima-media kalınlığı ölçümü iskemik inmeli hastalarda ( $1\pm 0,2$ ) kontrol grubunda ( $0,6\pm 0,1$ ) olarak ölçüldü; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Chemerin düzeyi ile karotis intima-media kalınlığı arasında da güçlü pozitif korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ). TOAST sınıflamasına göre küçük ve büyük infarkt alanı olan hastaların chemerin düzeyleri ve karotis intima-media kalınlığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak bu çalışmada, chemerin molekülünün ateroskleroz ve dolayısıyla iskemik inme gelişiminde rolü olabileceğini düşünüldü. Bununla birlikte;

chemerin düzeyinin iskemik inmede özellikle akut dönemde artması, proinflamatuvar etkisinin yanında başka etkilerinin de olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İskemik inme, Chemerin, Karotis intima-media kalınlığı

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN CHEMERIN LEVELS AND CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN ISCHEMIC STROKE

Ischemic stroke is one of the most common causes of death worldwide. Ischemic strokes are most often caused by atherothrombotic processes. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease, characterized by formation of plaques called atherom in the intima layer. Some studies have shown that adipokines secreted from adipose tissue have local and endocrin effects on atherosclerotic lesions. One of these adipokines is chemerin activated by inflammatory and coagulation serine proteases and stimulate chemotaxis of dendritic cells and macrophages to the site of inflammation. In this study, the relationship between high chemerin levels and carotid intima-media thickness, as an early predictor of atherosclerosis, is evaluated in patients with ischemic stroke.

40 (fourty) patients diagnosed with acute ischemic cerebrovascular disease and control group of 40 (fourty) healthy volunteers were evaluated prospectively. The patients underwent cranial imaging, and neurological examinations were performed. The demographic characteristics of the groups were recorded. In addition, risk factors for ischemic stroke, such as hypertension (HT), diabetes mellitus (DM) and cardiac disease were evaluated. The carotid intima-media thickness was measured using doppler ultrasound. The serum chemerin levels were also compared according to the size of the ischemic areas in the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) category in the patients group.

Serum chemerin levels were higher in patient group than the control group. There was statistically significant ( $p < 0,05$ ). Also, the difference of carotid intima-media thickness between the patients group and the control group was statistically significant ( $p < 0,05$ ). There was a significant positive correlation between serum chemerin levels and carotid-intima-media thickness. According to the TOAST category, the difference between serum chemerin levels and carotid intima-media thickness of patients who have small and big infarct area wasn't statistically significant ( $p > 0.05$ ).

Consequently, in this study we discovered that serum chemerin molecule may have role in atherosclerosis and ischemic stroke. Also; it is assumed that chemerin

has other effects besides proinflammatory ones because of the fact that chemerin levels increase in ischemic stroke, especially in acute periods.

**Key Words:** Ischemic stroke, Chemerin, Carotid intima-media thickness

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Serebrovasküler Hastalıklar	2
1.2. İskemik İnme	2
1.2.1. Tanım	2
1.2.2. Epidemiyoloji	3
1.2.3. Risk Faktörleri	4
1.2.4. Etyolojik Sınıflama	11
1.2.5. Serebral Vasküler Anatomi	14
1.2.5.1. Karotis Sistem (Ön sistem):	15
1.2.5.2. Vertebrobaziler Sistem (Arka sistem)	15
1.2.5.3. Willis Poligonu	15
1.2.5.4. Watershed Alanlar	16
1.2.6. Fiziopatoloji	16
1.2.7. Etyopatogenez	23
1.2.7.1. TOAST Sınıflaması	24
1.2.8. Klinik	27
1.2.8.1. Karotis Alanı İnfarktı	27
1.2.8.2. Orta Serebral Arter (Arteria Serebri Media-OSA) Tıkanması	28



1.2.8.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması	29
1.2.8.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması	29
1.2.8.5. Laküner İnfarktlar	30
1.2.8.6 Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar)	30
1.2.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları	30
1.2.8.8. Beyin Sapı İnfarktları	31
1.2.8.9. Baziler Arter Tıkanmaları	31
1.3. Ateroskleroz	32
1.3.1. Patogenez	32
1.3.1.1. İntima tabakası	32
1.3.1.2. Media tabakası	32
1.3.1.3. Adventisya tabakası	32
1.4. Doppler Ultrasonografi (Doppler USG)	36
1.5. Yağ Dokusu ve Adipokinler	39
1.6. Chemerin	40
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>42</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>45</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>50</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>68</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Erişkinler için obezite sınıflaması	9
<b>Tablo 2.</b> İskemik inmede inflamasyonun etki mekanizmaları	22
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları	45
<b>Tablo 4.</b> Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları	45
<b>Tablo 5.</b> Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin bazal değerleri	46
<b>Tablo 6.</b> Sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve vücut kitle indeksi (VKİ) verilerinin bazal değerleri	46
<b>Tablo 7.</b> İnfarkt alanı ile diğer parametrelerin ilişkisinin karşılaştırılması	47
<b>Tablo 8.</b> Hasta grubundaki parametrelerin birbiriyle ilişkisi	48
<b>Tablo 9.</b> Kontrol grubundaki parametrelerin birbiriyle ilişkisi	49

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter 37
- Şekil 2.** Optimum longitudinal görüntü elde olduğundaki bulbusun hemen 1 cm proksimalinden karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü 37

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ASA</b>	: Anterior Serebral Arter
<b>ATP</b>	: Adenozin Tri Fosfat
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>CIMT</b>	: Carotid intima media thickness
<b>CRP</b>	: C- Reaktif Protein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELİSA</b>	: İmmunoabsorbant Assay
<b>GA</b>	: Glutamat
<b>GiA</b>	: Geçici iskemik atak
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LAKİ</b>	: Laküner İnfarktlar
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NINDS</b>	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
<b>NMDA</b>	: N-Metil D-Aspartat
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentetaz
<b>OSA</b>	: Orta Serebral Arter
<b>PADİ</b>	: Parsiyel Anterior Dolaşım İnfarktları
<b>PAİ-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
<b>PDI</b>	: Posterior Dolaşım İnfarktları
<b>PSA</b>	: Posterior Serebral Arter
<b>RDUS</b>	: Renkli Doppler Ultrasonografi
<b>SOR</b>	: Serbest Oksijen Radikalleri
<b>SPB</b>	: Serebral Perfüzyon Basıncı
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler hastalık
<b>TADİ</b>	: Total Anterior Dolaşım İnfarktı

**TNF- $\alpha$**  : Tümör Nekrotizan Faktör Alfa  
**TZD** : Thiazolidinedion  
**VKI** : Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ

İnme yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ve en sık görülen nörolojik hastalıktır. Tüm dünya toplumlarında kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedeni ve birinci sakatlık nedenidir (1). Hastaların akut tedavisi, uzun dönem bakımı ve hastaların üretimden düşmeleri bireye ve topluma ağır maliyetler getirmektedir (2). İnmenin birbirinden bağımsız risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve tedavi edilebilir olanların düzeltilmesi, inme ile mücadelede ilk sırada yer almaktadır. Akut iskemik inmelerin büyük çoğunluğu aterosklerotik nedenlidir (3).

Ateromların oluşmasında, yayılmasında, destabilizasyonunda inflamasyonun önemli rol oynadığı saptanmıştır (4). Aterosklerozlu hastalarda veya ateroskleroz riski altındaki kişilerde düşük yoğunluklu inflamasyonun kronik olarak varlığı kabul edilmektedir. İnflamatuar sürecin lokal veya sistemik olarak alevlenmesi akut klinik olaylara yol açabilmekte ve aterotrombozda major rol oynamaktadır (5). Makrofaj ve T lenfositler arterlerde birikirken, bu inflammatuar hücreler ve disfonksiyone endotel tarafından salgılanan adhezyon molekülleri ve sitokinler, ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirerek akut serebral inmeye zemin hazırlamaktadır (6, 7).

İnflamatuar uyaranlara en çok katkıda bulunanlar arasında yağ dokusundan salınan adipokinler vardır. Adipokinlerin farklı otokrin, parakrin ve endokrin etkileri ile kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendromun patojenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Tazarotene-induced gene 2 protein (TIG2) ya da retinoid acid receptor responder 2 (RARRES2) olarak da bilinen chemerin, immunitede rolü olan yakın zamanda bulunmuş bir adipokindir. İmmunitede rol alan çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen CMKLR reseptörüne ligand görevi yapar ve hasarlı bölgeye immün hücrelerin toplanmasını sağlayarak kemoreaktan olarak rol oynar (8-10).

Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmelerdir, ardından intima tabakası, media tabakasını da içine alacak şekilde kalınlaşır (11-13). Birçok deneysel ve kesitsel çalışmada, artan karotis intima-media kalınlığı yaygın aterosklerozun geçerli bir endeksi ve erken bir göstergesi olarak gösterilmiştir (14-16). Karotis intima-media kalınlığı ölçümünde renkli doppler ultrasonografi (RDUS) kullanılmaktadır. Karotis intima-media kalınlığının koroner arter hastalıklar ve

serebrovasküler hastalıklar (SVH) gibi aterosklerotik hastalıklarla ilişkisi çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmada iskemik inmede chemerin düzeyi ile karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

### **1.1.Serebrovasküler Hastalıklar**

Serebrovasküler hastalık (SVH) terimi; beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemik veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) tarafından yapılan Serebrovasküler Hastalıklar Sınıflaması şöyledir (17):

- A. Asemptomatik: Vasküler hastalığa ait serebral ve retinal semptomlar olmaksızın, beyin enfarktı veya ekstrakranial arterlerde asemptomatik darlık saptanan olguları kapsamaktadır.
- B. Fokal beyin disfonksiyonu
  - 1) Geçici iskemik atak (GİA)
  - 2) İnme
    - a) Serebral infarkt
    - b) Serebral hemoraji
    - c) Subaraknoid kanama
    - d) Arteriovenöz malformasyona bağlı serebral kanama
- C. Vasküler demans
- D. Hipertansif ensefalopati

### **1.2. İskemik İnme**

#### **1.2.1. Tanım**

Dünya Sağlık Örgütü inme terimini; ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır.

Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır (18).

Akut iskemik inme, fokal serebral kan akımının ani olarak kesintiye uğraması ile gelişir (19, 20).

İskemik inmeli hastalarda erken anjiyografi yapıldığında hastaların % 70-80' inde iskemik inme sebebi olarak embolik veya trombotik oklüzyon gösterilmiştir (21-24).

### **1.2.2. Epidemiyoloji**

İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İnme sonrası yaşayanların yarısından fazlası günlük aktivitelerinde başkasına bağımlı hale geldiğinden, erişkinlerde uzun dönem nörolojik sakatlığın en sık nedenidir (25). İnmeden dolayı her yıl 666/milyon kişi ölmektedir. Bu oran inmeyi batı toplumlarında iskemik kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır (26, 27). Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler toplumların %0,2'sinin her yıl inme geçirdiğini göstermektedir (23, 28).

İnme insidansı; belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnsidans çalışmalarında ideal sonuçlar elde etmek için inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak (GİA) dışlanmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, ilk atak olmalı, yaşlara göre insidans incelenmeli ve inceleme kayıtları iyi tutulmalıdır. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha az olup 85 yaşına doğru bu farkın azaldığı görülmektedir (29).

İskemik olaylarda diurnal ve mevsimsel değişiklikler gözlenir, sabah saatlerinde ve kış aylarında iskemik inmenin arttığı gözlenmiştir (30).

Prevalans; belirli bir zaman diliminde bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen bir orandır. Yaşla birlikte artan inme prevalansı, yaşayabilen hastalara bağlıdır ve coğrafi değişiklikler gösterebilir (29).

Bogousslavsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tüm inmelerin %89'u iskemiktir ve bunların %42'sini aterosklerotik nedenli inmeler oluşturmaktadır (31). Türkiyede, Ege Üniversitesinde yapılan çalışmada, tüm inmelerin %77'si iskemiktir, bununda %37'si ateroskleroza bağlı inmelerdir. İskemik inmelerde ortalama yaş,  $63 \pm 12$ 'dir (32).



### **1.2.3. Risk Faktörleri**

Risk faktörü, bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler olarak tanımlanır. İnme risk faktörleri; inmenin alt tipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisi dikkate alınarak sınıflanabilir. İnmeye neden olan risk faktörleri sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır. Herhangi bir risk faktörü veya faktörlerinin bulunması mutlaka inmenin gelişeceğini ifade etmemektedir, ancak inme olasılığının arttığını göstermektedir. Akut iskemik inmenin etkilerini tersine çevirebilecek tıbbi veya cerrahi yöntemler henüz saptanamadığından inme için risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve tedavisi inmeyi önleyebilmektedir (23).

Aşağıda iskemik inme ile ilişkili kesin ve kesin olmayan risk faktörleri sıralanmış, izleyen metinde ise bunların önemlileri tartışılmıştır.

#### **İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması (33-35):**

##### **1. Değiştirilemeyen risk faktörleri:**

- Yaş
- Cins
- Irk
- Aile öyküsü
- Coğrafi bölge

##### **2. Değiştirilebilen risk faktörleri**

###### **a) Kesinleşmiş faktörler**

- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı
- Kalp hastalıkları
- Hiperlipidemi
- Sigara
- Asemptomatik karotis stenozu
- Orak hücreli anemi

###### **b) Kesinleşmemiş faktörler**

- Alkol kullanımı
- Obezite

- Stres
- Sosyo ekonomik özellikler
- Mevsim ve iklim
- Yüksek hematokrit düzeyi
- Beslenme alışkanlıkları
- Fiziksel inaktivite
- Hiperhomosistinemi
- İlaç kullanımı ve bağımlılığı
- Hormon tedavisi
- Hiperkoagülabilitate
- Fibrinojen
- İnflamasyon-Enfeksiyonlar
- Migren
- Geçirilmiş inme öyküsü
- Uyku apne sendromu
- Hiperürisemi

#### **Değiştirilemeyen Risk Faktörleri**

**Yaş:** Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. Özellikle 55 yaşından sonra inme riski her dekatta iki kat artmaktadır (36, 37).

**Cins:** Erkek cinsiyetinde kadınlara göre inme insidansı daha yüksek oranda görülmektedir. 35–44 yaşlarında ve 85 yaşın üzerindeki kadınlarda yaşa bağımlı inme insidansı erkeklerden biraz fazladır. Ancak inmeye bağlı ölümler kadınlarda daha fazladır (38).

**İrk:** Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.

**Aile öyküsü:** İnme risk faktörleri arasında genetik faktörlerde rol alır (39). Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Kültürel faktörler, yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (40).

Genetik hastalıklar arasında Ehler–Danlos sendromu, Marfan Sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı gibi aterosklerotik olmayan vaskülopatiler, herediter kardiyomiyopatiler, familial atrial miksoma, MELAS (mitokondrial ensefalopati,

laktik asidoz, inme benzeri epizod), Fabry Hastalığı, homosistinüri inme ile ilişkilidir (41).

**Coğrafi bölge:** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün çalışmaları ile ve farklı çalışmalar sonucunda önemli risk faktörlerinin coğrafi alanlarla toplandığı tespit edilmiştir (42).

### **Kesinleşmiş Risk Faktörleri**

**Hipertansiyon:** Hipertansiyon (HT), hem iskemik hem de hemorajik inme için düzeltilebilen en önemli risk faktörüdür. Prevalansının çok sık oluşu yanında uygun tedavi ile oluşturduğu riskin belirgin derecede azaltılabiliyor olması önemini arttırmaktadır. Altmış beş yaşından sonra hipertansiyon riski 2–3 kat artmaktadır (43, 44).

Hipertansiyon (>160/95) kronik olduğunda ateroskleroza hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanmasını veya embolizmini kolaylaştırır. Hipertansiyon aynı zamanda idiopatik atriyal fibrilasyon için de bir risk faktörüdür (45).

Antihipertansif tedavi ile inme ve kardiyovasküler hastalık riski azalmaktadır (46). Sistolik kan basıncında 10 mmHg ve diastolik kan basıncında 5 mmHg azalması halinde bile inme riskinin %30–40 oranında azaldığı gösterilmiştir (47).

**Diabetes Mellitus (DM):** DM, özellikle hipertansiyon, obezite ve kan lipitleri düzeyi yüksek olanlarda aterojenik risk faktörlerinin prevalansını ve sonucunda aterosklerozisi artırır (48).

Diabetes mellituslu hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı 3–5 kat fazladır. Diabetik kişilerde insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır ve insülin düzeyinin artması ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. İnsulin direnci; dislipidemi, obezite, diabet ve HT ile ilişkilidir (49).

Yapılan bir çalışmada diabetin iskemik inme riskini 2–6 kat arttırdığı gösterilmiştir. DM'ta iskemik inme riski 2.45 olarak belirtilmiştir (50).

Başka bir çalışmada ise uzun süre ciddi kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken inme riskinde bir düşme görülmemiştir. Fakat diabetli hastaların yaklaşık %40-60'ında birlikte bulunan hipertansiyon tedavisi ile inme riski %44 oranında azaltılmaktadır (51).

**Kalp hastalıkları:** Beyin damar hastalıkları, kalp hastalıkları ile benzer risk faktörlerine sahiptirler ve sıklıkla birlikte görülmektedirler. İnme geçiren hastalarda

kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçirme yüzdesi oldukça yüksektir (52). Framingham çalışmasına göre inme riski koroner kalp hastalığında 3 kat, kalp yetmezliğinde ise 5 kat artmaktadır (53). Rochester, Minnesota’da yapılan bir çalışmada koroner kalp hastalığı inme riskini 2.2, kalp yetmezliği de 1.7 kat artırmaktadır (54). Romatizmal kalp hastalığı olan hastaların % 20’si hayatlarının bir döneminde tromboembolik hadise geçirmektedirler. Bu % 20’nin % 40’nı embolik inme oluşturmaktadır. Bu hastalarda atriyal trombüs olması ya da atriyal fibrilasyon gelişmesi inme riskini % 10’dan % 30-40’a kadar çıkarmaktadır (55).

Atriyal fibrilasyon (AF), inmede yaklaşık 5 kat risk artışına sebep olan bir durumdur. Yaşla birlikte AF prevalansı artmaktadır. 50–59 yaşlarında AF’ye bağlı inme oranı %1,5 iken 80–89 yaşlarında %23,5 olarak tespit edilmiştir (56, 57). Ayrıca gençlerde emboliye sebep olan en önemli kalp hastalıkları AF ile birlikte veya yalnız görülen mitral stenozu, kapak replasmanı, infektif endokardit, interseptal anevrizma, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyonu, mitral valv prolapsusu ve dilate kardiyomiyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen neden miyokard infarktüsüdür. İleri yaşta en önemli kardiyogenik emboli riski taşıyan hastalık ise nonvalvler atriyal fibrilasyondur (NVAF).

Nonvalvler atriyal fibrilasyonda yıllık inme görülme hızı yılda ortalama %3–5 olup, daha önce geçirilen GİA veya inme, sistolik hipertansiyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, diyabet ve cinsiyet (kadınlarda) bu riski arttırmaktadır (58). NVAF’ye bağlı inme de INR’nin hedef optimal düzeyi 2–2.5 olmalıdır (59). Ayarlanan varfarinin dozu ile aspirin kıyaslandığında inme riskini %45 azalttığı grlmştir (60).

**Dislipidemi:** Hiperlipidemi ile aterosklerotik damar hastalığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (61). Yüksek kolesterol değerlerine sahip özellikle 240–270 mg/dl’nin üzerinde değerlere sahip kişilerde iskemik inmenin arttığı gösterilmiştir (62). Total kolesterolün her 1 mmol/L (38.7 mg/dL) artışında iskemik inme risk artışı %25 olarak saptanmıştır (63). Diğer yandan diyet, fibrat, statin kullanımı ile kolesterol seviyesi düşürüldüğünde koroner olay ve inme sıklığının azaldığı da bilinmektedir. Düşük HDL düzeyi özellikle 30–35 mg/dL’nin altında ise iskemik inme oranı artmaktadır (64).

Aterosklerotik plaklar kandaki lipoproteinlerden meydana gelen kolesterolden ve kolesterol esterlerinden zengindir. LDL, kolesterolden en zengin lipoproteindir. VLDL'den zengin hipertrigliseridemide de risk artmaktadır.

Bunlara karşın HDL ile risk ilişkisi ters orantılıdır. Kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (65).

Yapılan bir çalışmada lipit düşürücü ajan olarak kullanılan statinlerin inme riskini %29 oranında azalttığı tespit edilmiştir (66).

**Sigara:** Sigara içimi, iskemik inme açısından potansiyel bir risk faktörüdür. Çevresel tütün dumanına maruz kalmanın (pasif sigara içimi) kardiyak hastalıklar için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (67).

Sigara, CRP gibi inflamasyon belirleyicilerini, LDL oksidasyonunu artırmaktadır. Diğer yandan sigara kanda fibrinojen seviyesini ve trombosit aktivasyonunu, sonuç olarak da koagülasyon eğilimini artırır. Framingham çalışmasında, inme riski 1,8 olarak bulunmuş olup, bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1,2 olarak bulunmuştur (68).

**Asemptomatik karotis stenozu:** Cardiovascular Health çalışmasında; %50'den fazla karotis stenozu 65 yaş üzerindeki erkeklerde %7, kadınlarda ise %5 olarak görülmüştür. %75–99 karotis stenozu ise erkeklerde %1.2, kadınlarda %1.1 olarak saptanmıştır (69).

İnme riski, stenozun derecesinin artmasıyla yükselmektedir (70). Eğer eşlik eden hipertansiyon, diyabet veya koroner kalp hastalığı varsa riskin daha fazla olduğu görülmektedir.

Karotis arter stenozu iskemik beyin hastalıklarının %20–30'undan sorumludur (71).

Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) çalışmasında, endarterektomi yapılan vakalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık risk azalması %5.9'dur. Bu durumda, %60–99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde operasyon önerilmektedir (72).

**Orak Hücreli Anemi:** Otozomal dominant geçişli nadir bir hastalıktır. Yirmi yaşında olan orak hücreli anemi vakalarında inme prevalansı en az %11'dir (73). Stroke Prevention Trial (STOP) çalışmasında, sık kan transfüzyonları uygulanan grupta inme riskinin %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir (74).

### **Kesinleşmemiş risk faktörleri**

**Alkol kullanımı:** Alkol kullanımının inme riski üzerindeki etkisi alınan alkolün miktarına bağlıdır. Ağır alkol tüketimi (>46 gr etanol) tüm inme tiplerinde ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalitede artışa neden olmaktadır. Daha az miktarda alınan alkolün kardiyovasküler hastalıkta mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (75). Ayrıca fazla miktarda alkol tüketimi hipertansiyona ve koagülasyon artışına neden olarak serebral kan akımı azaltır ve atrial fibrilasyon olasılığını artırır (76, 77).

**Obezite:** Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (78, 79).

Obezite tanısı koymak için çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan birisi de kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntem olması nedeniyle vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmasıdır [VKİ=ağırlık(kg)/boy(m)<sup>2</sup>]. Vücut kitle indeksi rutin klinik uygulamada en çok kullanılan yöntemdir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Erişkinler için obezite sınıflaması

Sınıflama	Vücut Kitle İndeksi
Zayıf	18.5 altı
Normal	18.5-24.9
Kilolu	25.0-29.9

30.0 ve üstü, obezite olarak kabul edilmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır.

**Fiziksel inaktivite:** Düzenli fizik aktivite ile kardiyovasküler olay gelişme sıklığı belirgin şekilde azalmaktadır. Bu yararı sağlayabilmek için orta derecede olan bir fizik aktivitenin her gün yapılması ve her aktivitenin en az 30 dakika sürmesi gereklidir (80). Fizik aktivitenin kan basıncı regülasyonuna, kardiyovasküler hastalık

ve diabet kontrolünde, kilo verme ile birlikte diyet alışkanlıklarında değişiklik yapma gibi olumlu gelişmeler yaparak inme sıklığında azalmaya neden olabilir (81).

**Hiperhomosistinemi:** Kandaki homosistein yüksekliği aterosklerotik ve tromboembolik olaylara yatkınlığı arttırmaktadır. İnmeli hastalarda homosistein metabolizmasında rol alan B12 vitamininin ve folik asitin düzeyinin düştüğü görülmüştür. B vitaminleri (folik asit, B12, B6) yüksek olan homosistein düzeyini bazal homosistein aralığına düşürülebilir (82-84).

**İlaç kullanımı ve bağımlılığı:** Madde kullanımına bağlı olarak her tipte inme görülebilmektedir. Bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir, sınırlı çalışmalarda inme riskini arttırdığı bildirilmektedir. Kokain, amfetamin, eroin kullanımı inmede risk artışına sebep olmaktadır. Bu maddeler kan basıncında ani değişimlere, vaskülit ve infektif endokardite neden olarak embolizasyon ve hematolojik hastalıklara eğilimi artırır. Ayrıca trombosit agregasyonuna ve kan vizkozitesinde artışa neden olurlar (85, 86).

**Oral kontraseptif kullanımı:** Oral kontraseptifler, içerdikleri östrojene bağlı olarak fibrinojen ve bazı pıhtılaşma faktörlerini (Faktör VII, VIII, IX, X, XII) yükselterek hiperkoagülopatiyeye yol açmaktadır (87, 88). 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilaçların son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok artırdığı, ilacın bırakılması ile riskin azalacağı belirtilmektedir (89, 90).

Otuz beş yaş üzeri bayanlarda, sigara içimi, hipertansiyon, diabet, migren, önceden olan tromboembolik hastalık öyküsü varsa oral kontraseptif kullanımı inme için artmış bir riski göstermektedir (91).

**Hormon replasman tedavisi:** Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2.6 olarak bulunmuştur (92). Hormon replasman tedavisi alanlarda inme riski artışı özellikle genç bayanlarda görülmekle birlikte daha ileri yaşlarda, menapoz döneminde ve postmenapozal dönemde görülmektedir. Replasman tedavisinin daha düşük dozlarda ve daha kısa süre kullanımı ile risk artışı en aza indirilebilmektedir (93).

**Hiperkoagülabilité:** Hiperkoagülabilitéye yol açan durumlar (protein C ve S eksikliği, antitrombin III eksikliği, protrombin gen mutasyonu) venöz trombozlara yol açmakla birlikte iskemik inmelere de neden olabilirler (94, 95). Antifosfolipid

antikor sendromu ise daha çok iskemik inmeye neden olmaktadır (96).

**Migren:** Migren tipi baş ağrıları ile inme arasında yaygın olarak bir bağlantı kurulmaktadır. Özellikle migrenlilerde auralıların, aurasızlara göre inme açısından daha fazla riskli olduğu düşünülmektedir (97).

Genç erişkinlerde migren ile inmeyi bağlayan başka bir mekanizmada patent foramen ovale (PFO) nedeniyle gelişen embolidir. Kriptojenik inmesi olan genç erişkinlerde ve özellikle auralı migrenlilerde PFO yaygın olarak tespit edilmiştir (98).

**Yüksek hematokrit ve fibrinojen düzeyi:** Hematokrit ve fibrinojen düzeyinin yükselmesi kanda hipervizkoziteye neden olmaktadır. Bu da ileri derecede stenoza olan büyük serebral arterlerde tıkanmaya katkıda bulunmaktadır. Fibrinojen, aterogenez ve arteriyel trombus oluşumundan sorumludur. Yapılan çalışmalar inme ve kardiyovasküler hastalık insidansında fibrinojenin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ayrıca fibrinojen inme için yaş, yüksek hematokrit düzeyi, obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (87, 88).

**İnflamasyon:** İnflamasyonun da aterosklerozla ilişkisi olduğu bilinmektedir. İnflamasyonun neden olduğu endotel yüzey hasarı ile ateroskleroza yatkınlık artmaktadır. Ateroskleroz ise inme için en önemli risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. İnflamasyon, serebral endotelde kan akımını arttırarak intraluminal tromboz riskini ve dolayısıyla inme riskini arttırmaktadır (99). İnflamasyon sonucu gelişen vasküler hasara bağlı olarak damar duvarı içinde adezyon moleküllerinin artması, inflamatuvar hücrelerin, monositlerin, T lenfositlerin göçü ve lipitlerin yapışması sonucu endotelial yüzeyde oluşan plakların protrombotik bir özellik kazanmasını sağlar (100). Semptomatik karotis plak tespit edilen kişilerde asemptomatik plağı olanlara göre inflamasyon ve protrombotik mediatörlerin arttığı görülmüştür (101).

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla akut faz reaktanı olan CRP düzeyi arasında korelasyonu gösteren çalışmalarda inme riski 2–3 kat artmış olarak bulunmuştur (102-103).

#### **1.2.4. Etyolojik Sınıflama**

Serebrovasküler hastalıkların etyopatogeneze ve yaş gruplarına göre sınıflandırılması (104):



Arter ve venlerdeki değişiklikler ile ortaya çıkan serebral anormalliklerin nedenleri:

- 1- Aterosklerotik tromboz
- 2- Geçici iskemik atak
- 3- Embolizm
- 4- Hipertansif hemoraji
- 5- Rüptüre olmuş veya olmamış sakküler anevrizma veya arteriovenöz malformasyon
- 6- Arteritis
  - a- Meningovaskler sifiliz, piyojenik ve tüberküloz menenjitte sekonder arteritis, diğer nadir enfektif tipler (tifüs, Őistozomiazis, malarya, mukormikozis vs.)
  - b- Bağ doku hastalıkları (poliarteritis nodoza, lupus eritamatozus), nekrotizan arteritis, wegener arteritisi, temporal arteritis, takayasu hastalığı, aortanın granülomatöz veya dev hücreli anjitisi
- 7- Serebral trombofilebitis: kulak, paranasal sinüs, yüz enfeksiyonlarına sekonder geliŐenler, menenjit ve subdural ampiyem ile birlikte olanlar, postpartum, postoperatif, kalp yetmezliği, hematolojik hastalıklar (polisitemi, orak hücreli anemi) sonucu geliŐenler
- 8- Hematolojik bozukluklar: antikoagülanlar ve trombolitikler, pıhtılaşma faktör bozuklukları, polisitemi, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura, trombositozis, intravasküler lenfoma vs.
- 9- Karotid ve baziller arterin travma ve diseksiyonları
- 10- Amiloid anjopati
- 11- Aortik anevrizma diseksiyonu
- 12- Arteriyografi komplikasyonları
- 13- Persistan defisitli komplike migren
- 14- Tentorial herniasyonla birlikte
- 15- Sınıflandırılmayan tipler;
  - a- Fibromüsküler displazi

b- Karotis arter, orta serebral veya vertebrobasiler arterin fokal diseksiyonları ile birlikte

c- Kapalı kafa travmasında izah edilemeyen orta serebral arter infarktı ve rüptüre olmamış sakküler anevrizmanın basıları

16- Çocuklarda ve genç erişkinlerde belirlenemeyen nedenler, moyamoya hastalığı ve diğerleri

**Yaş grupları için karakteristik serebrovasküler hastalıklar:**

**1- Prenatal sirkülasyon bozukluklarına sebep olanlar**

- a. Porencefali
- b. Hidransefali
- c. Hipoksik-iskemik hasar
- d. Unilateral serebral infarkt

**2- Perinatal ve postnatal dolaşım bozuklukları**

- a. Kardiyorespiratuar yetmezlik ve jeneralize iskemi
- b. Periventriküler infarktlar
- c. Prematür ve infantlarda matriks hemorajileri ve iskemik odaklar
- d. Yeni doğanın hemorajik hastalığı

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

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

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

- a. Hamilelik ve lohusalık
- b. Östrojen ile ilişkili inme
- c. Migren

- d. Vasküler malformasyonlar
- e. Prematüre aterosklerozis
- f. Arteritisler
- g. Valvüler kalp hastalığı
- h. Orak hücreli anemi
- i. Antifosfolipit arteriopati, plazma protein-C yetmezliği
- j. Moyamoya, Takayasu hastalığı
- k. Arteriyel diseksiyonlar
- l. Amiloid anjiyopati

#### 5- Orta yaş

- a. Aterosklerotik tromboz ve embolizm
- b. Kardiyojenik embolizm
- c. Primer serebral hemoraji
- d. Rüptüre sakküler anevrizma
- e. Arteriyel diseksiyonlar
- f. Fibromusküler displazi

#### 6- İleri erişkin dönem

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

### 1.2.5. Serebral Vasküler Anatomi

Metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biri olan beynin, bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına ihtiyacı vardır. Normalde total kan volümünün ortalama %20'sini, glikozun %17'sini kullanan beyin, akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin de %20 kadarını kullanmaktadır (105).

Beyin arteriyel kan akımının kökeni arcus aorta'dır. Arcus aorta'dan çıkan brakiosefalik arter, sağ subklavian arter ve sağ ana karotid artere ayrılır. Sol ana karotid arter ve sol subklavian arter ise solda doğrudan arcus aorta'nın dalı olarak

çıkartlar. Sağ ve sol ana karotid arterden çıkan internal karotid arterler beynin ön bölgesinin beslenmesini sağlayan karotis sistemini oluştururken, sağ ve sol subklavian arterden çıkan vertebral arterler beynin arka bölgesinin ve beyin sapı ile serebellumun beslenmesini sağlayan vertebrobaziler sistemi oluştururlar. Genel olarak supratentoriyel yapıların arteriyel dolaşımını karotis sistem ve vertebrobaziler sistemden ayrılan posterior serebral arter sağlarken, infratentoriyel yapıların arteriyel dolaşımını vertebrobaziler sistem sağlar (105).

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

Sağ ve sol internal karotid arter ve dallarının oluşturduğu sistemdir. Bu sistemde orta serebral arter frontal, parietal ve temporal lob kortekslerinin lateral yüzlerinin, anterior serebral arter ise frontal ve parietal lob kortekslerinin medial yüzlerinin arteriyel dolaşımını sağlar. Orta serebral arter ve anterior serebral arterden ayrılan perforan dallar ise bu arterlerin proksimal kısımlarından başlayan ince uç dallardır. Bunlar diensefalon, internal kapsül, bazal ganglionlar gibi beynin derin kısımlarında yer alan oluşumların arteriyel dolaşımını sağlarlar (105, 106).

#### **1.2.5.2. Vertebrobaziler Sistem (Arka sistem)**

Bu sistem sağ ve sol subklavian arterlerden ayrılan vertebral arterler ve bu arterlerin bulbusun ön yüzünde birleşmesiyle oluşan baziler arter ve dallarından oluşmuştur (105, 106). Vertebral arterin intra-dural segmentinden a.cerebellaris posterior inferior (PICA) çıkar. PICA serebellumun alt bölümünü sular. Baziler arterden ayrılan uzun sirkumferensiyel arterler, a.cerebellaris anterior inferior (AICA) ve a.cerebellaris superior (SCA) adını alır. Baziler arter genellikle a. cerebri posterior arterleri'ni (PCA) vererek sonlanır. Vertebrobaziler sistemden ayrılan dallar spinal kord, beyin sapı, serebellum, talamus, internal kapsül, bazal ganglia, oksipital korteks ve inferomezial temporal korteksin arteriel dolaşımını sağlarlar (105, 106)

#### **1.2.5.3. Willis Poligonu**

İnterpedünküler sisterna içerisinde internal karotid arter ve baziller arterin dalları ve bunlar arasındaki anastomozların meydana getirdiği poligondur (104, 105). Willis poligonu önde her iki anterior serebral arter ile bunlar arasında anastomuzu sağlayan anterior kommunikan arter ile arkada her iki internal karotid arterleri posterior serebral arterler ile birleştiren posterior kommunikan arter ve posterior serebral arterlerden oluşur (105, 106).

#### **1.2.5.4. Watershed Alanlar**

Serebral arterlerin terminal dallarının birbirleriyle anastomoz yaptıkları iskemiye hassas ortak sulama alanlarıdır. Bu alanlar global iskemiye maruz kaldığında çok kısa sürede kalıcı hasar (infarkt) oluşmasına hassas bölgelerdir (105). Bu alanların beyindeki lokalizasyonları şunlardır:

- a. Hemisferlerin üst kısmında anterior ve orta serebral arterlerin terminal dalları arasında
- b. Parietal ve oksipital lobda orta ve posterior serebral arterlerin terminal dalları arasında
- c. Hemisferlerin medial kısmında posterior ve anterior serebral arterlerin terminal dalları arasında

#### **1.2.6. Fizyopatoloji**

Beynin enerji kaynağı sadece glikozdur. Beynin enerji depolama özelliği olmadığından, hücreler için gerekli olan iyon dengesinin sağlanabilmesi için sürekli ve sabit ATP gereksinimi vardır. Bu da süreklilik gösteren kan akımı ile sağlanır (105). Santral sinir sistemi iskemiye en duyarlı organlardan biridir. Oksijen ve glikozun sadece birkaç dakika süreyle bile kritik seviyelerin altına inmesi beyin fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanır. Erişkin bir insanda istirahat halinde 100 gr beyin dokusu bir dakikada ortalama 5 mg glikoz, 3-3,5 ml oksijen tüketmektedir (105).

Beyin kardiyak output'un %20'sini alarak dakikada ortalama 800 ml miktarında kan kullanır. 100 gr beyin dokusunda ortalama kan akımı 50-55 ml / dak. dır. Ortalama serebral kan akımı fonksiyonel aktivitenin arttığı beyin bölgelerinde en yüksektir. Bu miktar gri cevherde 70-80 ml / 100 gr / dak. iken beyaz cevherde 30 ml / 100 gr / dak. civarındadır (105, 106).

Normal şartlarda beyindeki kan akımını, beyin kaidesindeki serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve kan vizkozitesi ile intrakranial damar çaplarının durumuna göre serebrovasküler rezistans belirler. SPB, kanın serebral dolaşıma yollanmasını sağlayan arteriyel basınç ile venöz basınç farkıdır (105). Serebral damarlar beyin içinde değişen fizyolojik şartlara göre çaplarını değiştirebilme özelliğine sahiptir ve buna otonöregülasyon denir. Otonöregülasyon sistemi iki şekilde

çalışır. Birincisi serebral damarlardaki ve dokudaki karbondioksit ve oksijen basınçları ve pH değişimlerine göre oluşan otoregülasyon (kemoregülasyon) mekanizmasıdır. İkincisi ise sistemik kan basıncı değişimlerine göre oluşan otoregülasyon mekanizmasıdır. Yaş ilerledikçe otoregülasyon mekanizmaları daha az etkili olur.

Serebral iskemi, kafa travması, diffüz serebral hipoksi, subaraknoid kanama sonrası vazospazm ve karotis stenozlarında da otoregülasyon bozulabilir (105, 106).

Sistemik arteriyel kan basıncının belirli bir düzeye kadar düşmesi halinde, beyinde arteriollerde vazodilatasyon oluşur ve serebral dokunun beslenmesi için gerekli kan akımı miktarı ayarlanır. Aynı zamanda sistemik arteriyel kan basıncının belli bir seviyeye kadar yükselmesi halinde ise serebral arteriollerin vazokonstriksiyonuna neden olarak serebral kan akımının düşmesine neden olur ve serebral kan akımının korunmasını sağlar. Serebral kan akımının korunmasını sağlayan bu otoregülasyon sistemi, sistemik ortalama arteriyel kan basıncı 50-160 mmHg arasında olduğu sürece çalışır. Ortalama arter basıncı, diyastolik kan basıncına nabız basıncının (sistolik kan basıncı-diyastolik kan basıncı) üçte biri eklenerek hesaplanır (105, 106).

Arteriyel kandaki karbondioksit, oksijen ve hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişikliklerin serebral kan akımının kontrolünde önemli etkileri vardır. Bunlar içinde en etkili uyarıcı parsiyel karbondioksit basıncındaki değişiktir. Parsiyel karbondioksit basıncındaki hafif bir yükselme serebral arteriollerin vazodilatasyonuna neden olarak serebral kan akımını belirgin derecede artırır. Aksi durumda ise serebral kan akımı vazokonstriksiyon gelişimi ile azalır (105, 106).

Serebral arterlerde tıkanma ile serebral dokunun oksijen ve glukoz desteği kesilir. Beyin dokusu enerji depolayamadığından enerji üreten sistemlerde hasar ortaya çıkınca, serebral iskemi hücre metabolizma değişikliklerine yol açar. Aynı zamanda hücre membranında aktif enerji ihtiyacı ile çalışan elektrolit düzenleyici pompa (Na/K-ATP pompası)'nın bozulması nöronal hasara neden olur. Bu iki durum serebral infarktın temelini oluşturan iki ana patofizyolojik süreçtir (104).

Bir beyin damarında tıkanma oluştuktan sonra beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelir. Beyin kan akımının 30 saniye süreyle

kesintiye uğraması ile beyin metabolizmasında değişimler başlar, bir dakika sonra nöronal fonksiyonlar durur. Beş dakika sonra serebral infarkt ile sonuçlanacak olaylar zincirini başlar. İlk 24 saatte beyinde şişme, yumuşama ve akut nöronal nekroz başlar. Beyindeki su miktarı enerji yetersizliği ve ATP kaybı nedeniyle hızla yükselir, ekstraselüler sıvı aralığı hacminde azalma olur. Bu sitotoksik ödemdir. Sitotoksik ödem inmeyi takip eden, beyin herniasyon riskinin en yüksek olduğu zamanlar olan 24 ile 72. saatler arasında gelişmektedir. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay yerine gelir. Kan-beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi gelişir. Bu vazojenik bir ödemdir. Vazojenik ödem ilk beş günde maksimuma ulaşır. 3-5. günlerde beyaz cevherde reaktif aksonal şişme görülür. 5-7. günlerde nekroz alanı çevresinde makrofajlar görülmeye başlar ve 2-3. haftada infarkt alanında fagositozla görevli lipid yüklü makrofajlar ile gemistositik astrositler yer alır. 3 ay sonra ise nekrotik doku artıkları ile fibriler astrositlerin çevrelediği kistik kavite, infarkt alanının yerini alır (104, 107). Serebral kan akımı 30-35 ml / 100 mgr / dak. düzeyine geldiğinde ekstrasellüler hidrojen iyon konsantrasyonunda artma olur (106). Membran yetmezliği için eşik kan akımı değeri 8 ml / 100 mgr / dak. dır. Bu eşik değerde adenin tri fosfat (ATP) belirgin azalırken hücre içinde kalsiyum, hücre dışında ise potasyum artışı olmakta ve hücre sel asidoz gelişmekte, böylece serebral nekrozun histopatolojik bulguları geri dönüşümsüz olarak yerleşmektedir (107).

Serebral arter tıkanıklığı olduğu zaman, sınırlı bir bölgede kan akımı kritik seviyenin altına düşer ve doku nekrozu gelişen bu alan iskemik çekirdek olarak adlandırılır. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerden periferde doğru gidildikçe artış gösteren ve kollateral damar sistemleri tarafından beslenen farklı kan akımı kuşakları mevcuttur. Bu alanda henüz infarkt meydana gelmemiştir. İskemik durum düzeltilmez ise bu bölgenin zaman içinde nekroza gitme olasılığı vardır. Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı bu beyin bölgesine, kurtarılabılır doku (penumbra) adı verilir. Penumbra günümüzde tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturur (106). Penumbra kavramı nöronların elektiriksel olarak sesiz olmakla beraber yapısal bütünlüğünün korunduğu iskemik koşulları tanımlamak için kullanılmaktadır.

Serebral iskemik dokuda oluşan biyokimyasal kaskadın birçok kademeleri vardır. Yapılan çalışmalarda nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu

bildirilmiştir. Bu fazlarda rol oynayan majör mediatörler; intrasellüler sitozolik kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidoz durumunun ortaya çıkışıdır (26, 105).

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

**Glutamat Eksitotoksisitesi:** Glutamat (GA) beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir. İskemi ile ilgili yapılan birçok deneysel araştırma, akut fazda dakikalar içinde oluşan bir GA nörotoksisitesinin varlığını göstermiştir. Beyinde iskemi ve birçok nörodejeneratif hastalıkta GA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal harabiyete ve nöron ölümüne yol açar. Bu duruma GA eksitotoksisitesi denmektedir (26, 104, 105).

Normal şartlarda GA'nın intrasellüler konsantrasyonu, ekstrasellüler konsantrasyonundan çok daha yüksektir ve bunu sağlayan GA taşıyıcı sisteminin aktivitesidir. GA ekstrasellüler mesafeden astrositler ve nöronlar içine GA taşıyıcı sistemiyle sodyuma bağımlı olarak taşınır. İskemide ise dakikalar içinde ATP azalması ile birlikte oluşan nöronal membran depolarizasyonu GA taşıyıcı sistemini etkileyerek GA'nın ekstrasellüler konsantrasyonunun artmasına yol açar (26, 104, 105). Ekstrasellüler GA artışı, N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar. Eksitotoksisiteden esas sorumlu olan NMDA reseptör aktivasyonudur. Normal şartlarda voltaja bağlı NMDA reseptör kanalı magnezyum ile bloke durumdadır. İskemi oluştuğunda ise bloke olan NMDA reseptör kanalı açılarak nöron içine  $Na^+$ ,  $Cl^-$  ve su girmesine sebep olur ve hücrede şişme meydana gelir. NMDA reseptör aktivasyonunun uzun sürmesi durumunda ise nöron içine  $Ca^{++}$  girişi başlar ve  $Ca^{++}$ 'a bağımlı enzimlerin aktive olmasına yol açarak gecikmiş hücre ölümüne neden olur. Bahsedilen bu mekanizmalardan dolayı GA toksisitesinin iskemik penumbra alanının infarkta dönüşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (105).

İskemi ile tetiklenen depolarizasyon NMDA reseptör aktivasyonu için uygun ortam hazırlarken, hücre ve doku asiditesi ise bu reseptörlerin aşırı aktivasyonunu inhibe eder (26, 107).



**Kalsiyum Sitotoksitesisi:** Normal beyin dokusunda ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundan yaklaşık 105 kat daha yüksektir. İskemik beyinde oluşan ATP kaybı ile intrasellüler alanda hızlı bir kalsiyum artışı olur. İskemide intrasellüler kompartmanlardan endoplazmik retikulum ve mitokondri kaynaklı  $Ca^{++}$  salınımı artar. Aynı zamanda GA'nın ekstrasellüler artışıda nöron içine  $Ca^{++}$  girişini artırır (104, 105, 108). İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artması ile birlikte nöronal hasar oluşur. İntrasellüler kalsiyumun artışı nöron içinde kalsiyuma bağlı birçok enzimin aktive olmasına neden olur. Bu enzimler protein kinaz-C, fosfolipaz A2, proteaz, protein fosfataz, nitrik oksit sentetaz (NOS), endonükleaz ornitin dekarboksilaz ve ksantin oksidaz'dır. Bunlardan fosfolipaz A2'nin aktivasyonu araşidonik asit ve platelet aktive edici faktör (PAF)'lerin oluşmasına neden olur. PAF, glutamat salınımını artırarak intrasellüler kalsiyumun artışına neden olurken araşidonik asit ise glutamatın astrositler ve nöronlara geri alımını inhibe eder. Böylelikle her ikisinde GA nörotoksitesine yol açarlar ve oksidatif stresi artırırılar. Kalsiyuma bağlı bu enzimlerin aktivasyonu serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve protein yıkımına neden olarak nöronun harabiyetine yol açarlar (105, 107, 108).

**Oksidatif Stres:** İskemide nöronal harabiyetin oluşumunda öne sürülen teorilerden biride hücre içinde serbest oksijen radikallerinin oluşması, bir diğer ifadeyle oksidatif stresdir. Serbest radikaller en dış yörüngelerinde tek sayılı elektron içeren çok reaktif moleküllerdir. Bu tek elektron stabil olmadığından diğer moleküllerdeki elektronlarla reaksiyona girip bir elektron çifti olma eğilimindedir. Oksijen molekülünü ilgilendiren serbest radikallere serbest oksijen radikalleri (SOR) denir. Normal fizyolojik şartlarda SOR hücre içi ve dışı antioksidanlarca inhibe edilir ve ortamdan uzaklaştırılır (105). Başlıca üç çeşit SOR vardır. Birincisi süperoksid anyonu ( $O_2^-$ ), ikincisi hidrojen peroksid ( $H_2O_2$ ) ve üçüncüsü hidroksil radikalidir ( $OH^-$ ). Hücre içinde SOR'lerinin aşırı artışı durumunda antioksidanların inhibe edici etkileri yetersiz kalır. Özellikle hücredeki intrasellüler kalsiyumun artışı ile aktive olan enzimlere bağlı gelişen SOR artışı nörondaki oksidatif stresin esas nedenidir. Böylece artan SOR'leri mitokondri DNA'sını, lipitleri, proteinleri ve diğer molekülleri zedeleyerek hücre hasarına neden olurlar (105, 109).

İskemik dokunun reperfüzyonu iskemi sırasında meydana gelen bazı süreçleri geri çevirirken, yeniden oksijen sağlanması ile birlikte serbest radikal oluşumunu aşırı derecede artırarak kan-beyin bariyerini zedeleyip ödeme neden olur. Oluşan ödem fokal serebral kan akımını bozarak lökositler için kemotaktik etki gösterir. İskemik dokuda oluşan oksidatif stresin diğer bir kaynağında aktive olan lökositlerdir. İskemik beyinde hem parenkimde hem de vasküler endotelde serbest radikaller açığa çıkar (110).

**Nitrik Oksit:** Nitrik oksit (NO) vazodilatör ve hücre içi sinyal iletiminde etkili bir moleküldür. Kan basıncı ve vasküler tonus düzenlenmesi, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi, permeabilite ve sinaptik transmisyon gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcuttur. Bir nörotransmitter olarak değerlendirilir (107).

Serebral iskeminin ilk saatlerinde fizyolojik sınırlarda NO salınımı kan akımını artırarak infarkt alanını sınırlar. Yüksek oranda NO salınımı ise mitokondriyal solunumu inhibe eder, glikolizi baskılar ve hücre içi glutatyon düzeyini azaltarak sitotoksositeye neden olur. Mitokondriyal DNA'nın sentez ve yapısını bozar (107).

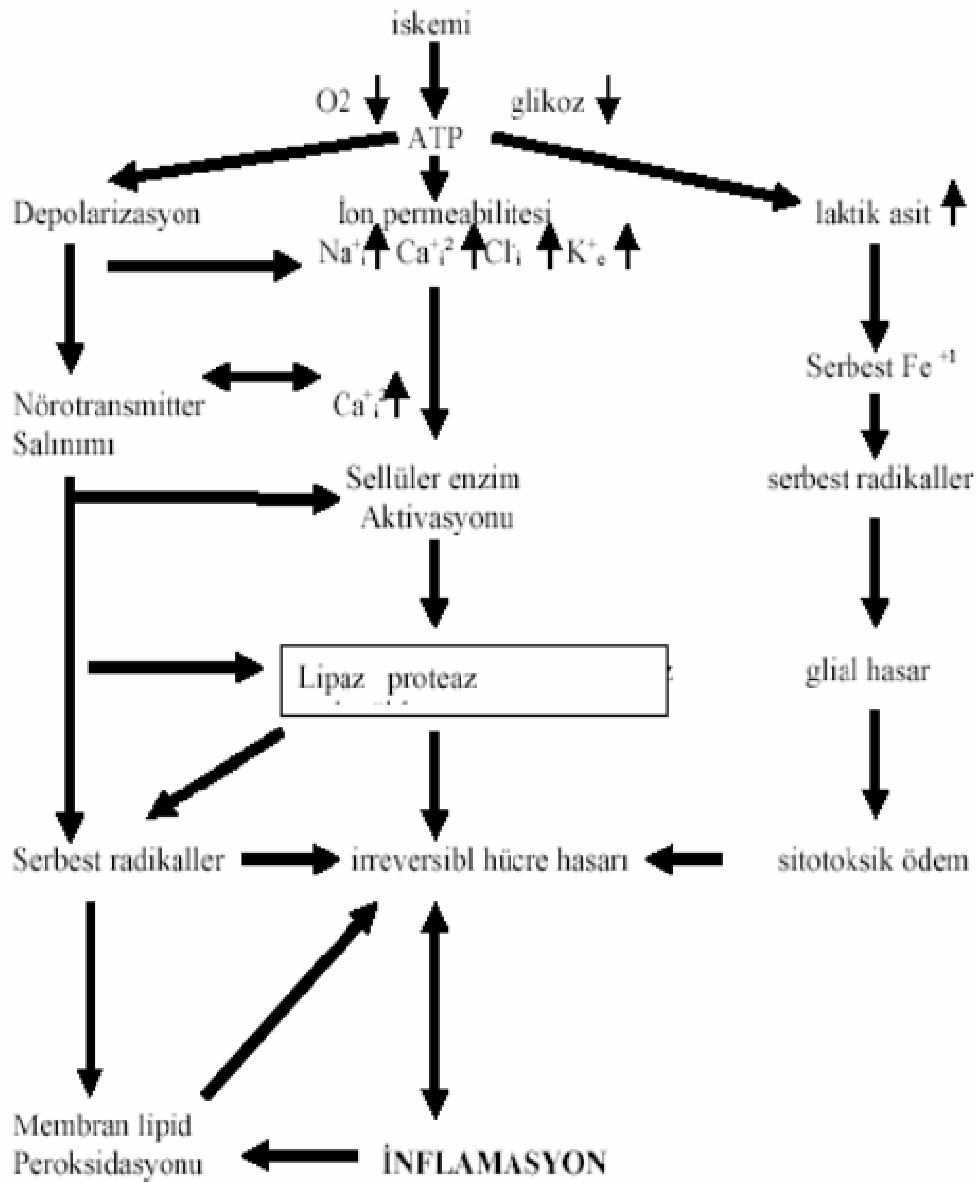
**Periinfarkt Depolarizasyon:** Serebral infarkt çevresindeki sınır bölgede tekrarlayıcı bir şekilde, patolojik yayılan depresyon benzeri depolarizasyonların fokal beyin infarktının genişlemesine katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Periinfarkt depolarizasyon dalgaları anoksi ile serbestleşen potasyum ve eksitatör aminoasitler tarafından tetiklenir. Bu periinfarkt depolarizasyon dalgaları enerji ihtiyacını karşılamada güçlük çeken penumbra daha fazla enerji açığına yol açar ve her depolarizasyonda iskemik çekirdek büyür. Periinfarkt depolarizasyon farmakolojik olarak süprese edildiği zaman metabolik bozukluk için gerekli eşğin düştüğü ve iskemik infarkt volümünün azaldığı gösterilmiştir (111).

**İnflamasyon:** Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar iskemik inmede zedelenen beyin dokusundan, saatler içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğunu göstermiştir (26, 105).

Lökositler tarafından infiltre edilen iskemik dokuda, mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan tümör nekroz faktör

alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin- IA (İL-IA) gibi sitokinler açığa çıkar. Sitokinler endotel hücreleri, lökositler ve plateletlerden adhezyon moleküllerinin salınımını artırıp iskemik doku harabiyetini daha fazla artırarak nöron ölümüne neden olurlar. Aynı zamanda, damar endoteline yapışan lökositlerin kan akım hızını yavaşlatması ve aktive lökositlerden salınımı artan proinflamatuvar sitokinler, SOR ile proteazlar iskemik doku harabiyetini daha da artırarak nöron ölümüne neden olabilirler (26, 105).

**Tablo 2.** İskemik inmede inflamasyonun etki mekanizmaları (112).



**Apoptoz:** Apoptoz yavaş gelişen, genetik kontrol altında oluşan programlanmış hücre ölümüdür. İlginç olan diğer bir durum, hücre kendi ölümünde rol alan proteinleri sentez etmektedir (26, 105).

Hücre içi kalsiyum artışı ve serbest radikallerin artışı apoptoza yol açan uyarılardandır. Bu durum spesifik gen transkripsiyonları ve protein sentezine neden olur. Diğer bir deyişle aslında iskemik süreç protein ve mRNA sentezini azaltırken, aynı zamanda 100 kadar geni aktive ederek yeni protein sentezine neden olmaktadır (26, 105).

Apoptotik hücre ölümünün oluşmasında kaspaz adı verilen proteolitik enzimlerin önemli rolü vardır. Kaspaz inhibitörlerinin verildiği deneysel fokal iskemi modellerinde iskemik hasarın azaldığı gösterilmiştir (26, 105, 107).

### **1.2.7. Etyopatogenez**

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

Bamford ve ark. (113) tarafından 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutan bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inmeler;

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

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

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

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

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

İskemik inme alt tipini belirlemek için günümüzde yaygın olarak kullanılan sınıflamalardan biri, TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır. Araştırmacılar tarafından, iskemik inme tipini ayırmak için geliştirilen bu sistem, başlıca etyolojiye dayanmaktadır. Klinik özellikler ve yardımcı inceleme bulguları, hastanın hangi gruba gireceğini belirler. Uygulaması görece daha kolaydır (26, 106).

#### **1.2.7.1. TOAST Sınıflaması**

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

#### **Geniş Arter Ateroskleroza:**

Bütün iskemik inmelerin %50'si geniş arter ateroskleroza bağıdır. Bu iskemi alt grubu, özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içinde gelişen aterom

plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağılı olarak gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın stenoz ve oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde (watershed area) infarktlara da yol açabilir. Bu mekanizmada proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter aterosklerozuna bağılı inme geçiren hastaların özgeçmişleri detaylı sorgulandığında çoğunlukla bu hastalarda, geçici iskemik atakla seyreden klinik tablolar veya kladikasyo kliniğı bulunur. Muayenede karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal ve proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonans (MR)'da, bir arter alanına veya dalına uyan 1,5 cm'den büyük infarktlar olarak görülür. Hemodinamik mekanizmaya bağılı olarak oluşan infarktlar ise sınır bölge infarktları olarak görülür. Doppler ultrasonografi (USG) ve anjiyografide ise semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter aterosklerozuna bağılı inme tanısı konulamaz.

#### **Kardiyoembolizm:**

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Orta riskli hastalıklarda, diğer inme nedenleri bulunamazsa, olası kardiyoembolik inme tanısı konulabilir. Kardiyoembolik inmeler kısmen daha genç yaşta hastalarda görülür. Sıklıkla hızlı gelişerek saniyeler veya dakikalar içinde maksimal defisit oluşturduğu nörolojik tablo yerleşir. Başlıca klinik bulguları, ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. İnme başlangıcında epileptik nöbetler sık olarak görülür. Bazı vakalarda ise fokal nörolojik tablo oluştuktan sonraki saatler içinde klinik bulgularda hızlı bir iyileşme gözlenir. Bu durumun emboli ile tıkanan damarın kendiliğinden rekanalizasyonu sonrası olduğu ileri sürülür. BBT veya kraniyal MR'de, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter sulama alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülebileceğı gibi değişik vasküler alanlarda birden

fazla lezyonda görülebilir. Kardioembolik infarkt tanısı emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanması ile konur. En sık emboli nedeni olan kalp hastalıkları; atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları ve kalp içi trombüsdür. Bu vakalarda geniş arter ateroskleroza ekarte edilmelidir (106).

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

Tüm iskemik inmelerin %20-25'inden sorumludur. Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan küçük infarktlardır. Büyük çoğunluğu bazal ganglionlar, kapsula interna veya ponsta görülür. Genellikle hipertansiyon ve DM'u olan yaşlı hastalarda görülen inme tipidir (106). Nöroradyolojik olarak 1,5 cm.den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir. Laküner infarktlar asemptomatik olabilir. Bununla birlikte kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan pür motor inme, pür sensoriyal inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu gibi klasik laküner sendromlara da yol açabilirler. Bu vakalarda emboliye neden olabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar ateroskleroza olmamalıdır (106).

#### **Diğer Belirlenen Etyolojiler:**

Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha az oranda görülürler. Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi, ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler ayırıcı tanıyı yapmak için kullanılır. Ayrıca emboliye neden olabilecek kalp hastalığı ve geniş arter ateroskleroza ekarte edilmelidir (106).

#### **Sebebi Belirlenemeyenler:**

Yeterince incelenemeyen veya ayrıntılı tetkiklere rağmen nedeni saptanamayan; ayrıca iki ya da daha fazla olası nedeni içinde bulunduran inmeler bu grupta yer alır (106).

### **1.2.8. Klinik**

Ülkemizde ve dünyada serebrovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş ve bu hastalıktan etkilenen birçok hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi sağlanmıştır. Akut inmeli hastaya yaklaşımın en önemli basamaklarından biri, beyinde oluşan lezyona bağlı olarak gelişen semptom ve bulguların iyi bir şekilde saptanması ve bunların hangi nedene bağlı olduğunun belirlenmesidir. Akut iskemik inmeli hastada ilk adım iskemik ve hemorajik inmeyi birbirinden ayırmaktır. Akut inmeyle başvuran hastaya, erken dönemde klinik tanıya en çok yardımcı olan inceleme, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) yöntemidir. Periferik arteriyel hastalık, geçici iskemik atak (GİA), hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon gibi nedenler, önceden tanı konulur ve gerekli tedavileri yapılırsa iskemik inmenin lehine olan bulgulardır (29, 106-108).

Akut iskemik inmede etkin tedaviyle, inmeden dolayı ortaya çıkacak zararın en aza indirilebilmesi için erken topografik ve etyolojik tanı önemlidir. Bilinen tipik nörolojik sendromlara rastlanmayabileceğinden hastada afazi veya ihmal sendromunun olup olmadığına, motor bozukluğun paternine, göz devinimlerinin özelliklerine mutlaka bakılmalıdır. Sistemik embolizasyonlara bağlı olarak infarktların hem karotis hemde vertebrobaziler sistemde gelişebileceği gösterilmiştir (mikst infarktlar, %3-5) (29, 107, 108).

#### **1.2.8.1. Karotis Alanı İnfarktı**

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



ipsilateral görme kaybı görülür. Nörolojik tabloya hemihipoestezi, homonim hemianopsi, afazi ve agnoziler eşlik edebilir. Amorozis fugaks, santral retinal arter tıkanması ve iskemik optik nöropati gibi oftalmolojik bulgulara sık görülür. Bazen ciddi karotis darlıklarında aynı tarafta hem monoküler görme kaybı hemde hemisferik bulgular ortaya çıkar (optiko-serebral sendrom). Böyle durumlarda doppler ultrasonografi veya anjiyografi ile ipsilateral karotis sistemi incelenmelidir (105, 107).

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

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

a. Sol anterior pariyetal arter infarktı varsa duyu bulgular

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

c. Sol presantral arter infarktı varsa, transkortikal motor afazi ve sağ proksimal ekstremitate parezisi ve Luria'nın premotor sendromu (bir hareketten diğer bir motor harekete geçişte zorluk) görülür (29, 106, 107).

### **1.2.8.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması**

Anterior serebral arterin proksimal tıkanmalarında, karşı taraf ASA'den, anterior kommunikan arter arcılığı ile kan alındığı için iyi tolere edilir. Distal tıkanmalarında ise parasantral lob tutulmasına bağlı olarak kontralateral, bacak distalinde hakim motor güç kaybı görülür. Bacağın proksimali, primer sensorimotor kortekste temsil edildiği için fazla etkilenmez. Eğer infarkt konveksiteye doğru yayılırsa, kolda da güç kaybı, hafif duyu bozuklukları, üriner inkontinans, yakalama refleksi ve frontal rijidite (gegenhalten) görülebilir. İnfarkt, Heubner arteri alanına doğru yayılırsa, kapsüla interna'nın ön bacağı tutulacağından yüz ve kolda motor kusur meydana gelebilir. İnfarkt alanı korpus kallosumun anterioruna uzanırsa taktıl anomi, solda ideomotor apraksi ve agrafi, spleniuma doğru yayılırsa pür aleksi görülebilir (105).

Bilateral ASA infarktları olduğu zaman mutlaka anterior kommunikan arterde lokalize bir anevrizma araştırılmalıdır. Bu durumda hastada uyanıklık kusuru, akinetik mutizm, anksiyete, ajitasyon, solda anomi, agrafi ve aleksi, vizüel ve taktıl ihmal ile konuşma bozuklukları şeklinde ağır klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bu hastalarda barsak ve mesane sfinkterlerinin kortikal kontrolü de ortadan kalkabilir. Burada görülen paraparezileri spinal kord lezyonlarının ayırıcı tanısında dikkate almak gerekir. Mezial frontal lob veya korpus kallozum hasarlarında yabancı el sendromu denilen elin istemsiz ve yabancı hareketleri tarzında bir bozukluğu ortaya çıkar (29, 105, 107).

### **1.2.8.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması**

Posterior serebral arterler baziller arterin terminal kısmından çıkar ve oksipital uca kadar uzanır. PSA'in yüzeysel dalları, oksipital ile temporal lobların lateral ve medial kısımlarını sular. Posterior serebral arterden çıkan küçük paramedian mezensefalik arterler ile talamik-subtalamik arterler, mezensefalunun medial kısmı, talamus ve lateral genikulat cismi sularlar. Bu bölgenin tıkanmaları genellikle kardiyak ve arteriyel kaynaklı embolilerle olur (105-107).

Posterior serebral arterin unilateral oklüzyonunda hem derin, hemde süperfisiyal alan tutulduğunda kontralateral hemipleji, hemihipoestezi, hemianopsi ve davranış değişiklikleri, horner sendromu ve kontralateral hiperhidrosis kliniği ortaya

çıkarak. Bu son iki belirti talamus ve hipotalamusunda tutulduğunu gösterir. PSA'nin köke yakın lezyonlarında hipoestezi ve anestezi beklenen bulgulardır. Çoğunlukla baziler bifurkasyonda tromboemboli veya kardiyak arrest sonrası gelişen bilateral PSA infarktlarında kortikal körlük gelişir. Hasta görmediğinin farkında değildir. Oksipital korteksteği görme alanları hariç diğer optik sistem yolları normaldir. Direk ve indirekt ışık refleksinin alındığı bu tabloya Anton sendromu adı verilir (105). Oksipital korteksin etkilenmesinden dolayı hemianopsiler, görsel agnozi, renkler (akromatopsia) ve hareketler (akinetopsi) ile mesafeyi ve biçimleri algılamada bozukluk gibi kompleks görme alanı defisitleri ortaya çıkabilir (106, 107).

#### **1.2.8.5. Laküner İnfarktlar**

Özellikle bazal gangliyonlar, talamus, kapsula interna ve beyin sapında lokalize olan ve derin perforan arterlerin tıkanması sonucu oluşan küçük nekrotik kaviter lezyonlardır. 1,5 cm'den küçük infarktlar olup hem karotis hemde vertebrobaziller sistemin sulama alanında gelişirler. Diabetes mellitus ve hipertansiyon laküner infarktlarda en sık rastlanan risk faktörleridir. Laküner infarktlar oluştuğu yerin anatomik fonksiyonuna göre selektif klinik belirti verirler. Laküner infarktların en sık görülen klinik formu pür motor hemiparezidir. Ayrıca pür sensoriyal hemiparezi ve ataksik hemiparezilerde tanımlanmıştır. Ataksik hemiparezide bir ekstremitede ataksi yanında piramidal bulgular ve güçsüzlük vardır. Üst ekstremitede beceriksizlik yanında dizartri varsa dizartri-beceriksiz el sendromu düşünülmelidir. Lakün sendromlarında prognoz genellikle iyidir (105-107).

#### **1.2.8.6 Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar)**

Daha çok büyük arter hastalıklarında, hemodinamik bozukluklarda (kardiyak arrest ve blok gibi) veya embolizasyon sonucunda gelişebilir. Özellikle ASA ile OSA sulama alanları arasında veya OSA ile PSA tarafından beslenen alanlar arasında gelişen infarktlardır. Anterior alanda gelişen infarktlarda genelde ayakta belirgin parezi, posterior alanda gelişen infarktlarda görme alanı defektleri veya nöropsikolojik bozukluklar ön planda olacak şekilde ortaya çıkabilir (107).

#### **1.2.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları**

Posterior inferior serebellar arterin tıkanmasında Wallenberg sendromu (Lateral medullar sendrom) gelişir. Bu sendrom ipsilateral Horner sendromuna,

yüzde ağrı ve ısı duyu kaybına, vokal kordlar, farinks ve palatal arklarda güçsüzlüğe ve serebellar ataksiye neden olur. Lezyonun karşı tarafındaki vücut yarımında dokunma ve ısı duyu kaybı saptanır.

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

Süperior serebellar arter, serebellar hemisferlerin üstünü ve süperior serebellar pedünkülü besler. Bu arterin tıkanmasında ipsilateral horner sendromu, ekstremitate ataksisi ve tremoru, kontrlaterale spinotalamik duyu kayıp, santral tip fasiyal paralizi ile birlikte bazende 4. kranial sinir paralizisi görülebilir (107).

#### **1.2.8.8. Beyin Sapı İnfarktları**

Mezensefalonda, pons ve bulbusdaki infarktlar aynı arteriyel sistemden kan alırlar. İzole veya kombine beyinsapı sendromları olarak klinik bulgu verebilirler. Bu bölgedeki lokalizasyonda en iyi tanı aracı kranial MRG olup, MR anjiyografi ile arteriyel yapı aynı anda değerlendirilebilir. Bu bölgenin infarktları sonucunda, izole kranial sinir tutuluşları, vertigo, diplopi, ataksi, motor ve sensoriyel tutuluşlar ön plandadır (106, 107).

#### **1.2.8.9. Baziler Arter Tıkanmaları**

Baziler arterin tamamen tıkanması ölümcül olabilir. Ancak rekanalizasyon oluştuğunda veya karotis sisteminden retrograd akım ile arteriel beslenme sağlandığında, minör defisitler bırakan sekelleri ile hastalar yaşamlarını sürdürebilirler. Bu durum oldukça nadir görülür. Baziler arterin orta hat delici arterlerinin tıkanması genellikle klasik laküner sendromlarının doğmasına yol açar. Ventral pontin lezyonlarda kilitlenme sendromları ortaya çıkar. Rostral baziler arterin tıkanmasında ise baziler tepe sendromu gelişir. Burada rostral beyin sapının bilateral iskemisinden dolayı, pupil yanıtlarında bozukluk, vertikal bakışın supranükleer paralizisi, pitoz veya göz kapağı retraksiyonu, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar, istemsiz hareketler ve amneziler saptanabilir (107, 108).

### **1.3. Ateroskleroz**

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin duvarlarında asimetrik ve fokal olarak ortaya çıkan, temel olarak intima tabakasında oluşan, damar lümeninde daralmaya yol açan kalınlaşmadır. Arter duvarı 3 tabakadan oluşmaktadır.

#### **1.3.1. Patogenez**

Arter duvarı 3 tabakadan oluşmaktadır.

##### **1.3.1.1. İntima tabakası**

Lümeneye bakan tabaka olup tek sıra endotel hücresi, bazal membran ve subendotelyal matriksten oluşur. İnsan intimasında diğer memelilerden farklı olarak az sayıda düz kas hücrede bulunmaktadır. İntima tabakasını oluşturan elemanlar aynı olmakla birlikte tabakanın kalınlığı arterlerin maruz kaldığı akımın şiddetine göre yerel farklılıklar gösterir. Arterlerin çatallanma yerleri ve yan dal verdikleri bölgelerde intima tabakası kalındır. Bu intima kalınlığı fizyolojik bir durum olup damar lümeninde daralmaya yol açmaz. Ancak intima tabakasının kalın olduğu kesimler aterosklerozun daha çok geliştiği yerlerdir.

##### **1.3.1.2. Media tabakası**

Kollajen, elastik lifler ve glukozaminglikanlardan oluşan bir matriks içine yerleşmiş düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Arter duvarının en geniş tabakasıdır.

##### **1.3.1.3. Adventisya tabakası**

En dış tabaka olup çevredeki bağ dokusu stroması içine devam eden bir bağ dokusu yapısıdır. Longitudinal olarak uzanan kollajen liflere ek olarak fibroblastlar, mast hücreler, adipositler ve sempatik siniri uçları ile kan ve lenf damarlarını içerir.

#### **Aterosklerozda rol alan hücreler:**

##### **Endotel hücresi**

Arter duvarında tek sıra halinde yeralan seçici geçirgen bir bariyer, trombüs oluşumunu engelleme özelliği olan bir yüzey ve pek çok vazoaaktif maddenin ve bağ dokusu elemanlarının üretildiği metabolik olarak aktif bir dokudur. Endotel hücresi nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim

(ACE) gibi vazoaktif aminlerin yanı sıra trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi sitokinleri sentezleyerek hem antiaterojenik etkisini gösterir hem de aterogeneizde rol alır (114).

### **Düz kas hücresi**

Normal arter duvarında arter tonusunun sağlanmasından sorumlu olan düz kas hücreleri, aterosklerozun ileri aşamalarında intima tabakasına göç ederek fibroproliferatif süreçte yer alırlar. Normalde mitojenlere kayıtsız olan kontraktif fenotipteki düz kas hücreleri, fizyolojik olarak doku hasarında ve patolojik olarak ise aterosklerozda aktive endotel ve makrofajlarca uyarılarak bazı proteinlerin salgılanmasını ve bağ dokusu elemanlarının sentezini gerçekleştiren sentetik fenotipe dönüşür (114). Düz kas hücreleri, makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip depolayarak “köpük hücresi” oluştururlar.

### **Makrofajlar**

Makrofajlar, bebeklik çağından itibaren subendotelyal alanda özellikle intima tabakasının kalın olduğu bölgelerde kümeler oluşturmaksızın tek tek bulunabilirler. Genelde makrofajlar lipid parçacıkları içermeseler de genetik olarak yatkın ve hiperlipidemili bireylerde genç yaşlardan itibaren köpük hücresi oluşturabilirler (114). Makrofaj-monositler aterogenezin tüm evrelerinde yer alırlar. Dolaşımdaki monositler okside LDL nin uyarması ile makrofaj, endotel hücresi ve düz kas hücrelerinden salınan başta makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1) olmak üzere kemotaktik maddeler sayesinde intima tabakasına yerleşerek makrofaj halini alır. Her ne kadar daha önce belirttiğimiz gibi düz kas hücreleride lipoproteinleri depolasa da bu işten asıl sorumlu hücreler makrofajlardır. Makrofajların sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 ve TGF- $\beta$  gibi), proteolitik enzimler (özellikle metalloproteinazlar) ve büyüme faktörleri (PDGF ve IGF-1 gibi) üretebilmeleri bu hücrelerin aterosklerotik lezyonların ilerlemesindeki rolünü gösterir (115).

### **Trombositler**

Hasara uğramış endotel tabakası ile etkileşime giren trombositler içerdikleri granüllerde yeralan çok sayıda sitokin, mitojen ve vazoaktif maddeyi salarak ateroskleroza katkıda bulunur.

### **T-lenfositleri**

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4 hem de CD8 T lenfositlerin bulunması ateroskleroz patogenezinde immünite ve otoimmünitenin rol oynadığını düşündürmektedir (115). Başta LDL olmak üzere makrofajlar tarafından T lenfositlere işlenerek sunulan antijenler ateroskleroza yer alan inflamatuvar süreci başlatmaktadır (114). Düz kas hücreleri de yüzeylerinde IF- $\gamma$  ile uyarılan ve T hücrelerine antijen sunabilen sınıf II HLA molekülleri taşımaktadır (115).

Ateroskleroz için okside LDL'e (115) ek olarak; ısı şok proteini 60, clamidya pneumonia proteinleri, sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüsü tip I (HSV I) gibi bazı antijenler öne sürülmüştür (116). T hücre aktivasyonu IF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  ve  $\beta$  gibi inflamatuvar yanıtı arttıran sitokin aktivasyonu ile sonuçlanır (115).

### **Aterogenez basamakları:**

Yağlı çizgilenmeler başlangıçta T lenfositlerle birlikte köpük hücrelerinden oluşmaktadır. Daha sonra bunlara birçok düzkas hücresi katılmaktadır. Sonrasında çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, adezyon molekülleri ve başta metalloproteinazlar olmak üzere proteazların etkisi ile "aterom" plağı oluşmaktadır (115).

### **Endotel disfonksiyonu**

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogenezinde ilk basamağı oluşturur (117). Koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü pozitif olan kişilerde ve tip II DM hastalarında, koroner arterlerde anlamlı bir darlık olmadan sağlıklı kontrollere göre daha fazla koroner olay görülmesi endotel fonksiyonunun koroner arterlerde kan akımının sağlanmasındaki önemini göstermektedir (114). Sigara içenlerde, postmenopozal kadınlarda, hipertansiyon ve hiperhomosisteinemi gibi pek çok durumda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (114). Bu risk faktörlerinin yanı sıra inflamasyon ve artmış okside LDL, endotel fonksiyonunu bozarak koruyuculuğunu yitirmesine; proinflamatuvar, vazokonstriktif ve mitojen faktörler üretmesine yol açarlar.

### **LDL oksidasyonu ve köpük hücre oluşumu**

Kronik hiperlipidemide düşük molekül ağırlıklı lipoproteinler (LDL) endotel bariyerini aşarak subendotelyal alanda birikmeye başlar. Makrofajlar üzerindeki "scavenger" (çöpçü)reseptörlerin sayısı az olduğu için LDL eliminasyonu sınırlıdır, bu nedenle LDL ekstrasellüler matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının

LDL' e afinitesi vardır, böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada endotel hücresi, makrofajlar ve düz kas hücrelerince okside edilir. Okside LDL dolaşımdaki monosit ve T-lenfositlerin kemotaksisi için MCP-1, osteopontin gibi kemotaktik maddelerin ve ICAM-1,VCAM-1 gibi adezyon için gerekli maddelerin üretimini uyarır. Oksidlenmiş LDL aynı zamanda immunojeniktir, inflamasyonu başlatır (114, 115). Makrofajlar endotel tarafından başlatılan LDL oksidasyonunu tamamlayarak lipoprotein pariküllerini çöpçü reseptörlerince tanınacak şekle dönüştürür. Bu reseptörler aracılığı ile LDL yi fagosite eden makrofajlar, LDL yi parçalayarak kolesterol esterleri halinde depolar. Çöpçü reseptörlerde “down regülasyon” (azalma) özelliği olmadığından makrofajlar LDL yi sürekli fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşürler. Köpük hücreleri sitokin, metalloproteinaz (MMP) ve prokoagulan faktörler salgılar (114).

#### **Lipid çekirdek ve fibröz başlık oluşumu**

Genellikle köpük hücreleri apoptoza uğrayıp parçalanarak aterom plak çekirdeğinin yapısını oluştururlar. Ekstrasellüler lipidin diğer kaynağını katkısı daha az olmakla birlikte intimadaki proteoglikanlara bağlanan lipidler oluşturur. Aktif aterom plağında lipid çekirdek (lipid core) çevresinde metalloproteinazlar (MMP) üreten makrofaj kümeleri mevcuttur. Lipid çekirdek, intima tabakasında ekstrasellüler matriks içinde kolesterol ve debridenden oluşan yapılardır. Ateroskleroz ilerledikçe düz kas hücrelerinin PDGF, FGF gibi büyüme faktörleri etkisi ile media tabakasından göçü ve proliferasyonu sonucu intimal düz kas hücrelerinin sayısında artış olur. Büyüme faktörleri ve aynı zamanda düz kas hücreleri için proliferasyon inhibitörü olan TNF- $\beta$  tarafından düz kas hücrelerinin bağ dokusu proteinlerini üretimi uyarılarak lipid çekirdek etrafında fibröz başlık (fibrouse cap) oluşturulur. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan aterosklerotik lezyona “fibroaterom” denir. Aterosklerotik plağın stabilitesini fibröz başlığın kalınlığı belirler.

#### **Ateroskleroz-İnflamasyon İlişkisi:**

Antijen sunucu makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından sunulan antijenler arterlerde antijen özgül T-hücrelerinin aktivasyonunu tetiklerler. Aktive olan T hücrelerinin çoğu makrofajları ve vasküler hücreleri aktive edip inflamasyona neden olan Th1 sitokinleri (başta IF- $\gamma$ ) üretirler. Düzenleyici CD8+ T hücreleri bu süreci antiinflamatuvar sitokinler (IL10 ve TGF- $\beta$  gibi) sekrete ederek düzenlerler. Antikor



üreten B hücreleri, lezyonlarda çok fazla sayıda bulunmasalarda antijenlere karşı özgül inhibitör antikolar ve sitokinler ile anti-aterosklerotik aktiviteye katkıda bulunurlar (118). Bu hücreler tarafından üretilen bazı antikolar okside LDL, apoptotik hücre membranı ve de Streptococcus pneumoniae hücre duvarında bulunan bir molekül olan fosforilkolini tanırlar (118). Bir immünregülatuar molekül olan CD40 ligandı ve onun reseptörü CD40 makrofajlar, T hücreleri, endotel ve aterosklerotik lezyonlardaki düz kas hücreleri tarafından in vivo olarak eksprese edilebilir. CD40 reseptör ve ligandının aterosklerotik lezyonlarda artış göstermesi aterosklerozda immün aktivasyon olduğunun bir başka kanıtıdır (115).

#### **1.4. Doppler Ultrasonografi (Doppler USG)**

##### **Ultrasonla Karotid Aterosklerozunun Değerlendirilmesi**

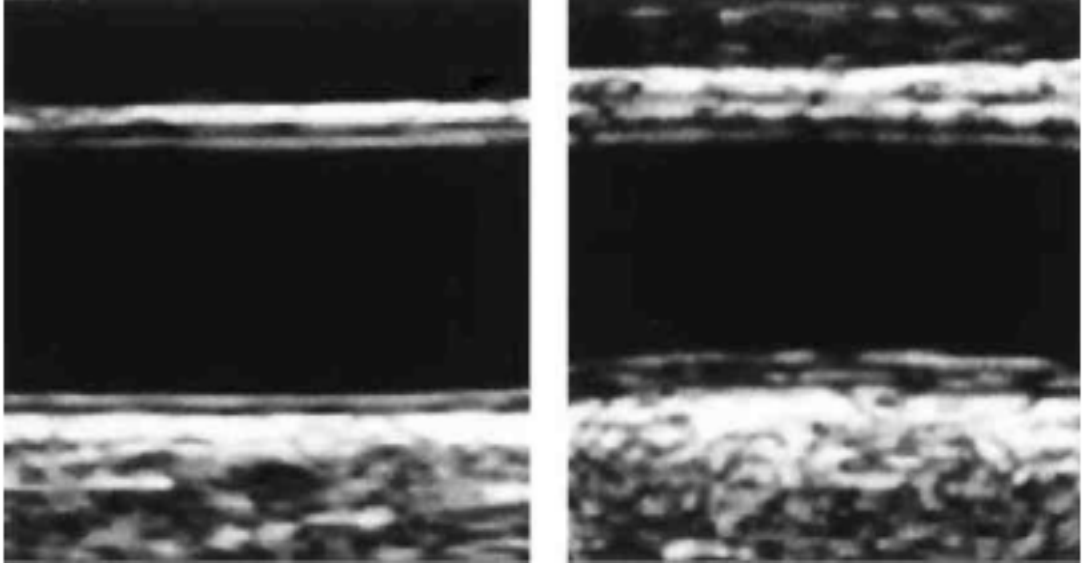
Normal arter duvarı 3 tabakadan oluşur;

**1. İntima tabakası:** En içte lümeni çevreleyen tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, bazal membran ve bunları destekleyen subendotelyal matriksten oluşur.

**2. Media tabakası:** Kollajen, elastik lifler ve glikozaminlerden oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.

**3. Adventisya tabakası:** Gevşek bir bağ dokusu yapısında olup boyuna dizilmiş olan kollajen liflerden, vaso vasorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (119).

Normal karotid arter duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekojen alan bulunur. Damar lümenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-mediayı, ikinci ekojen çizgi adventisyayı aradaki hipo veya anekojen alan ise media-adventisya interfazını gösterir (Şekil 1) (Şekil 2). Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima-media kalınlığını gösterir (120). Toplumda intima-media kalınlığının ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (121, 122). Artmış karotis arter intima-media kalınlığı birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter intima-media kalınlığı, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı rastlanma sıklığı ile yakından alakalıdır (123). Bu yakın ilişkiden dolayı karotis arter intima-media kalınlığı aterosklerotik hastalığın erken göstergesi olarak sıkça kullanılmaya başlanmıştır (124, 125).



**Şekil 1.** Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter



**Şekil 2.** Optimum longitudinal görüntü elde olduğundaki bulbusun hemen 1 cm proksimalinden karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü

Karotid arter çapı ve alan daralmasının (stenozunun) ölçümü transvers planda, damarın uzun eksenine dik planda yapılır. Longitudinal düzlemde yapılan ölçümler daralmayı abartılı görmemize neden olur. Çap daralmasının ve alan daralmasının yüzdeleri her zaman lineer olarak uyuşmayabilir.

Asimetrik daralmalar alan daralması yüzdesi ile daha doğru olarak saptanabilir. Daralmanın derecesi ne kadar artarsa gri skala ultrasonografi görüntüsünün kalitesi o kadar düşer. Plak kalsifikasyonu gölge oluşturur ve bu da damar lümeninin net olarak ortaya konulmasını engeller. Yumuşak plakların ekojenitesi damar lümenindeki kan ekojenitesine benzer. Bu nedenle bu plaklar net izlenemeyebilir. Daha aşırı olgularda, tam tıkalı damarlarda az miktarda plak görülebilir. Renkli doppler ultrasonografi bu durumları net olarak ortaya koyabilir. Bu nedenlerle gri skala inceleme yüksek dereceli daralmaların görüntülenmesinde tek başına yeterli değildir (126). Karotis intima-media kalınlığını araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi kişi bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştı. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (127). Karotis intima-media kalınlığı yetişkinlerde jeneralize aterosklerozun bir belirticidir. Koroner arter hastalığının şiddetiyle iyi koreledir ve gelecekteki kardiyovasküler hastalıkları iyi predikte etmektedir (124). USG ile aterosklerozun her safhası tespit edilip takip edilebilmektedir. Bu açıdan ucuz ve girişimsel olmayan bir yöntemdir (125).

Büyük arteryel bir sahada tespit edilmiş aterosklerozu olan hastalarda başka bir geniş arter alanında ateroskleroz bulunması yüksek olasılıktır. USG ile karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü genel ateroskleroz oluşumu hakkında fikir verir (125). AHA Prevention Konferansında girişimsel olmayan yöntem olarak ateroskleroz açısından yüksek riskli kişilerin tespitinde B-Mod ultrasonografi önerilmiştir (125).

Büyük arteryel bir sahada tespit edilmiş aterosklerozu olan hastalarda başka bir geniş arter alanında ateroskleroz bulunması yüksek olasılıktır. USG ile karotis intima-media kalınlığı ölçümü genel ateroskleroz oluşumu hakkında fikir verir (125).

AHA Prevention Konferansında girişimsel olmayan yöntem olarak ateroskleroz açısından yüksek riskli kişilerin tespitinde B-Mod ultrasonografi önerilmiştir (125).

Karotis arter intima-media kalınlığının aterosklerozun bütün risk faktörleriyle belirgin bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (125). ARIC çalışmasında karotis arter intima-media kalınlığı, sigara, HDL, kan basıncı, lökosit değerleri, fibrinojen, HDL, trigliserid, diyabet, hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (128).

### **1.5. Yağ Dokusu ve Adipokinler**

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir. Beyaz yağ dokusu, ihtiyaç fazlası enerjiyi trigliserid halinde yağ hücresinde depolar ve ihtiyaç duyulduğunda da hızla dolaşıma verebilir. Yağ dokusu vücutta en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler vb.) kontrol edilir.

Yağ dokusu endokrin fonksiyonunu salgıladığı adipokinler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Adipokinlerin sayıları gün geçtikçe yenileri keşfedilerek artış göstermektedir. Bunlar resistin, adiponektin, leptin, RBP4, son keşfedilenlerden visfatin, apelin, vaspın, hepcidin, chemerin, lipocalin 2, adipsin, omentin; inflamasyonla ilişkili TNF- $\alpha$ , IL-1 Beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, TGF- $\beta$ , IL-17D, IL-18, transforming büyüme faktörü- $\alpha$ 17 (TGF- $\alpha$ ), Monosit kemoatraktan protein (MCP-1), prostaglandin I2 (PG I2), prostaglandin F2 $\alpha$  (PG F2 $\alpha$ ), Nerve growth faktör (NGF); akut faz reaksiyonlarında yer alan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), haptoglobin, serum amiloid A,  $\alpha$ 1- asit glikoprotein ve anjiyotensinojen, asilation-stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGFI) gibi çok sayıda proteindir (129).

Leptin, adiponektin ve resistin sadece yağ dokusundan salgılanır. Yağ hücresinden salgılanan TNF- $\alpha$  ve IL-6, lenfositler ve makrofajlardan da salgılanır. Chemerin öncelikle karaciğer ve yağ dokusundan, vaspın, visfatin ve RBP4 yağ dokusundan salgılanır (130).

Obezlerde leptin, resistin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 plazma düzeyleri artarken, adiponektin düzeyleri azalmaktadır. Resistin, TNF- $\alpha$  hücrelerde glukoza karşı toleransı bozarken leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır. Leptin, TNF- $\alpha$ ,

IL-6, ASP, IGF-1, PG, aguti protein gibi yağ hücresinden salgılanan maddelerin yağ hücresi membranında da reseptörleri vardır (131).

### **1.6. Chemerin**

Chemerin yağ dokusundan salınan çok sayıda adipokinler arasında son keşfedilenlerdendir. Chemerin G proteini ile birleşen CMKLR1 reseptörü (Chem R23 veya 21 DEZ olarak bilinen) için bir ligandır (132,133). Chemerin yağ dokusu, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer, over, hipofiz gibi çok sayıda dokudan eksprese edilir. CMKLR1 ise öncelikle nötrofiller, aktive makrofajlar ve dendritik hücreler gibi immün sistem hücrelerinde bulunmuştur (134).

Chemerin 18 kDa'luk tam uzunlukta inaktif bir pro-protein olan prochemerin olarak salınır ve ekstrasellüler olarak C-terminal ucundan, koagülasyon ve fibrinolitik kaskada ait plazmin, faktör XII a ve C1s, aktive nötrofil granüllerinden salınan nötrofil elastaz ve cathepsin G ve mast hücrelerinden salınan triptaz gibi serin proteazların 5-10 aminoasit ayırmasıyla yarılmaya uğrayarak plazma, serum ve hemofiltratta bulunan 16 kDa'luk aktive kısa formu olan chemerine dönüştürülür (135-137).

Tam uzunluktaki chemerin kısaltılmış formuna kıyasla düşük biyoaktiviteye sahiptir.

Yağ dokusunda chemerinin hangi formunun bulunduğu açık değildir fakat chemerini aktive eden proteazlardan C1s ve catepsin G de yağ dokusunda eksprese edilir (135, 137, 138). Bu gözlemler chemerinin obez kobaylarda proteolitik ayrılma ile bioaktif formuna dönüştüğü, 22 zayıf kobaylarda ise chemerinin inaktif formu olan uzun formunda kaldığı hipotezine yönlendirmekte ve chemerinin biyoaktif regülasyonunun yağlanma ve inflamasyon gibi daha ileri süreçler için başlatıcı bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir (139).

Yapılan bir çalışmada plazma ve serumdaki yaklaşık chemerin konsantrasyonu sırasıyla insanda 3,0 nM ve 4,4 nM, kobayda ise 0,6 / 0,5 nM olarak bulunmuştur. Beyaz yağ dokusu chemerin sinyalizasyonu için bir kaynak ve hedeftir. Chemerin adipoz dokudan salgılanan bir protein olup adipogenezis ve adiposit fonksiyonlarında düzenleyici role sahip olabileceği düşünülen bir adipokindir (139).

Chemerinin inflamasyon veya doku hasarı sırasında CMKLR1 eksprese eden dendritik hücreler ve makrofajların kemotaksisini stimüle ettiği ve bu hücrelerin inflamasyon sahasına yönlendirilmesinde sorumlu olduğu düşünülmektedir (133, 134). Son yıllarda inflamasyonun; aterosklerozun başlangıcı, tromboz oluşumu ve komplike olmasını da kapsayan tüm basamaklarındaki önemli rolü daha çok anlaşılmıştır. Hipertansiyon, insülin direnci, obezite gibi etmenler sonucu tekrarlayan metabolik uyarılarla damar duvarının etkilenmesiyle vasküler homeostaz bozulur ve damar duvarında inflamasyon süreci başlar. İnflamatuar hücrelerin toplanması, adezyon moleküllerinin artması, endotel hücrelerinden kemoreaktan ve proinflamatuvar salınması, media tabakasından düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu gerçekleşir (140). Tazarotene-induced gene 2 protein (TIG2) ya da retinoid acid receptor responder 2 (RARRES2) olarak da bilinen chemerin; İmmunitede rol alan çeşitli hücre tiplerinde ekspresse edilen CMKLR 1 reseptörüne ligand görevi yapar ve hasarlı bölgeye immün hücrelerin toplanmasını sağlayarak kemoreaktan görevi yapar (141, 142). CMKLR1 in vasküler endotel hücrelerinde eksprese edildiği ve ekspresyon düzeylerinin tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , interlökin (IL)-1 $\beta$ , ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler tarafından regüle edildiği raporlanmıştır. Chemerin kan basıncının düzenlenmesinde anahtar organ olan böbrekten yüksek miktarda eksprese edilir. Normal glukoz toleranslı olgularda plazma chemerin seviyelerinin kan basıncı ile güçlü ilişkisi olduğunun bulunması, chemerinin kan basıncı düzenlenmesinde rolü olabileceğini düşündürmüştür (143). Chemerinin bir adipokin olduğu, yağ hücresinin farklılaşmasını düzenlediği, inflamasyonda rolü olduğu; serum chemerin seviyesinin vücut kütle indeksi, serum trigliserid düzeyi ve kan basıncı ile ilişkili olduğu son çalışmalarda tespit edilmiştir (143, 144).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji kliniğine akut iskemik inme tablosuyla ilk 48 saat içinde müracaat eden, iskemik inme tanısı konulup yatırılan, takip edilen 40 hasta alındı. Kontrol grubu ise belirlenmiş herhangi bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile uyumlu 40 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturuldu. Çalışma için “Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Komitesi’nden onay alındı.

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

Hastaların öyküleri alınarak özgeçmişlerinde, hipertansiyon(sistolik kan basıncı (SKB)>140 mmHg ve diastolik kan basıncı (DKB) >90 mmHg), DM(açlık kan glukozu 70-105 mg/dl) ve dislipidemi gibi kesinleşmiş risk faktörlerinin olup olmadığı, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Bütün hastalarda fizik muayene ve nörolojik muayene, boy, kilo ölçümleri, tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, EKG çekimi, elektrolit düzeyleri ve lipid profili, BBT, kraniyal MRG ve diffüzyon MRG yapıldı. Renkli doppler ultrasonografi ile karotis intima-media kalınlığı ölçümü yapıldı. Chemerin düzeyi için kan alınırken, eş zamanlı olarak sistolik ve diastolik kan basıncı ve açlık kan şekeri ölçümü yapıldı.

Serum düşük dansiteli kolesterol (LDL) normal değeri <130 mg/dl, trigliserid değeri <180 mg/dl kabul edildi.

Karotis intima-media kalınlığı ölçümü için her olgu 5 dk. dinlenmeyi takiben sırtüstü yatar pozisyonda, karanlık ve sessiz bir odada ultrasonografi incelemesine tabi tutuldu. Olgular sırtüstü yatar pozisyonda başları hafifçe kaldırılmış olarak, başları karşı tarafa 15-45 derece döndürülmüş olarak incelendi. İntima-media kalınlığı lüminal ekonun iç kenarı ve media/adventisya ekosunun iç kenarı arasındaki mesafe olarak tanımlandı. Karotis arterler 7-14 MHz lineer-dizilimli prob ile tarandı (Toshiba Aplio XG, Tokyo, Japonya). Tüm ölçümler aynı radyolog tarafından

yapıldı. Optimum longitudinal görüntü elde olduğunda görüntü büyütüldü ve donduruldu. İntima-media kalınlığı ölçümü bulbusun hemen 1 cm proksimalinden yapıldı. Ölçüm için arterlerin uzak duvarları kullanıldı. Ölçümler 3 kez yapıldı ve ortalama değer alındı. 1 mm üzerindeki karotis intima-media kalınlığı değerleri patolojik kabul edildi.

Çalışmaya alınan bütün kişilerin boy, kilo ölçümleri ve bu ölçümlerden vücut kitle indeksi [VKİ: Ağırlık (kg) / Boy (m)<sup>2</sup>] hesaplanmıştır. Şişmanlık kriteri olarak VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri, nonobez olarak VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> nin altında olanlar kabul edilmiştir.

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

Ayrıca TOAST sınıflamasına göre nöroradyolojik olarak 1,5 cm'den büyük infarktlar geniş arter infarktlı (büyük infarkt alanı), 1,5 cm'den küçük infarktlar küçük arter infarktlı (küçük infarkt alanı) hastalar olarak kabul edilip, hasta grubu kendi içinde büyük infarkt alanı ve küçük infarkt alanına sahip hastalar olarak iki alt gruba ayrıldı.

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

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

Serum chemerin düzeyi ölçümü için hasta grubundan hastanede yatarken ilk 48 saat içinde alınması şartıyla tüm olgulardan 5 mililitre venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar yarım saat pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Epandorf tüpünde çalışma zamanına kadar -20 C derecede saklandı. Aynı işlem kontrol grubu için seçilen vakalara da uygulandı. Aviscera Bioscience marka chemerin kullanılarak kit içeriğine uygun olarak çalışıldı.



1/40 dilüsyona tabi tutularak sonuçlar ng/ml cinsinden ölçülerek kaydedildi. Aviscera Bioscience marka chemerin kitinin temini için FÜBAP (Fırat üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Geliştirme)'a başvuruldu ve FÜBAP projede kitlerin temini için maddi destek sağladı.

İstatistiksel analizlerde SPSS 16,0 istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Gruplar arası parametrik verilerin karşılaştırılmasında student t testi, katagorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Parametrik verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov Smirnow testi ile değerlendirildi. Normal dağılım özelliği sergilemeyen parametreler için (chemerin) istatistiksel analizler öncesi logaritmik dönüşümler uygulandı. Korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde 0.05'den küçük p değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya; serebrovasküler olay tanısı alan 40 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 40 sağlıklı birey olmak üzere 80 kişi alınmıştır.

İnme hastalarının 19'u erkek (%47,5) 21'i kadın (%52,5) olarak belirlendi. Kontrol grubu ise 11'i erkek (%27,5) 29'u kadın (%72,5) olarak belirlendi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmadı (p=0,105).

Hasta grubunun yaş ortalaması  $62,70 \pm 4,152$  yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması  $60,38 \pm 6,99$  yıl idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,075).

Tablo 3 ve 4'de hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları verilmiştir.

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları

	Grup	N	Ortalama	Std. Deviasyon	P
Yaş	Hasta	40	62,70	4,152	0.075
	Kontrol	40	60,38	6,99	

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	E	Sayı	Hasta	Kontrol	P
	E	Sayı	19	11	0.105
		%	47,5%	27,5%	
	K	Sayı	21	29	
		%	52,5%	72,5%	

Tablo 5'de görüldüğü gibi, hasta grubunun ortalama serum chemerin düzeyi, kontrol grubunun ortalama serum chemerin düzeyi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,004).

Hasta grubunda LDL-kolestrol (p=0,006) ve trigliserit (p<0,001) düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Açlık kan glukozu düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı değil idi (p=0,130).

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin bazal değerleri

	<b>Grup</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Deviasyon</b>	<b>P</b>
<b>Chemerin (ng/ml)</b>	Hasta	40	967,111	779,38727	,004
	Kontrol	40	575,42	274,54189	,004
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	Hasta	40	162,95	131,56844	,006
	Kontrol	40	102,22	37,90169	,006
<b>LDL(mg/dl)</b>	Hasta	40	132,42	34,530	<0,001
	Kontrol	40	96,85	20,135	<0,001
<b>AKŞ(mg/dl)</b>	Hasta	40	115,70	38,800	,130
	Kontrol	40	104,00	28,862	,130

Tablo 6’da görüldüğü gibi, gruplarda chemerin düzeyi için kan alırken eş zamanlı bakılan sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

Grupların vücut kütle indeksi ortalamaları karşılaştırıldığında, hasta grubu VKİ kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Obezite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ).

Karotis intima-media kalınlığı ölçümü hasta grubunda ( $1\pm 0,2$ ) kontrol grubunda ( $0,6\pm 0,1$ ) olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 6.** Sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve vücut kitle indeksi (VKİ) verilerinin bazal değerleri

	<b>Grup</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Deviasyon</b>	<b>P</b>
<b>SKB (mm/Hg)</b>	Hasta	40	141,75	19,695	<0,001
	Kontrol	40	125,38	16,384	<0,001
<b>DKB (mm/Hg)</b>	Hasta	40	88,12	13,714	<0,001
	Kontrol	40	73,62	13,821	<0,001
<b>KİMK(mm)</b>	Hasta	40	1,00500	0,219498	<0,001
	Kontrol	40	,64250	0,131826	<0,001
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Hasta	40	27,9750	2,06916	<0,001
	Kontrol	40	25,3875	1,40734	<0,001

Tablo 7’de görüldüğü gibi küçük infarkt alanına sahip hasta grubunda ortalama chemerin düzeyi (1068,3±800,9616) ng/ml, büyük infarkt alanına sahip hasta grubundaki ortalama chemerin düzeyi (855,85±760,50437) ng/ml ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Yine KİMK, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) , LDL, trigliserid, açlık kan şekeri (AKŞ), sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde de küçük infarkt alanı ve büyük infarkt alanına sahip hasta grupları arasında anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 7.** İnfarkt alanı ile diğer parametrelerin ilişkisinin karşılaştırılması

	<b>İnfarkt alanı</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Deviasyon</b>	<b>P</b>
<b>Chemerin (ng/ml)</b>	Küçük infarkt	21	1068,3	800,96160	,397
	Büyük infarkt	19	855,85	760,50437	,396
<b>Log. chemerin</b>	Küçük infarkt	21	2,9337	,28102	,284
	Büyük infarkt	19	2,8402	,26038	,282
<b>KİMK(mm)</b>	Küçük infarkt	21	1,00952	,250808	,893
	Büyük infarkt	19	1,00000	,185592	,892
<b>Yaş</b>	Küçük infarkt	21	63,57	4,342	,166
	Büyük infarkt	19	61,74	3,813	,163
<b>VKİ(kg/m<sup>2</sup>)</b>	Küçük infarkt	21	28,0476	2,10894	,819
	Büyük infarkt	19	27,8947	2,07885	,819
<b>LDL(mg/dl)</b>	Küçük infarkt	21	128,19	32,346	,422
	Büyük infarkt	19	137,11	37,106	,425
<b>AKŞ(mg/dl)</b>	Küçük infarkt	21	108,90	23,037	,249
	Büyük infarkt	19	123,21	50,584	,269
<b>SKB (mm/Hg)</b>	Küçük infarkt	21	143,33	18,864	,599
	Büyük infarkt	19	140,00	20,950	,602
<b>DKB (mm/Hg)</b>	Küçük infarkt	21	89,52	14,310	,505
	Büyük infarkt	19	86,58	13,234	,503
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	Küçük infarkt	21	143,00	133,51367	,320
	Büyük infarkt	19	185,00	129,31142	,319

Tablo 8’de hasta grubundaki parametrelerin birbiriyle ilişkisi verildi. Tabloda izlendiği gibi chemerin düzeyi ile KİMK arasında güçlü pozitif korelasyon bulundu (p<0,05). Chemerin düzeyi ile yaş, VKİ, LDL, trigliserid, sistolik-diastolik kan basıncı, AKŞ arasında ki pozitif korelasyon daha zayıftı. Diğer yandan; KİMK ile chemerin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon varken; KİMK ile LDL,

trigliserid, AKŞ, sistolik-diastolik kan basıncı, yaş ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon daha zayıftı.

**Tablo 8.** Hasta grubundaki parametrelerin birbiriyle ilişkisi

		Chemerin	KİMK	Yaş	VKİ	LDL	AKŞ	SKB	DKB	Trigliserid
<b>Chemerin</b>	Pearson korelasyonu	1	,786**	,231	,306	,227	,136	,190	,189	,112
	P değeri		<0,001	,151	,054	,159	,402	,239	,242	,491
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>KİMK</b>	Pearson korelasyonu	,786**	1	,291	,243	,244	-,026	,084	,054	,262
	P değeri	<0,001		,068	,131	,130	,873	,607	,739	,103
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>Yaş</b>	Pearson korelasyonu	,231	,291	1	,035	-,112	,077	,344*	,141	,023
	P değeri	,151	,068		,831	,490	,638	,030	,386	,886
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>VKİ</b>	Pearson korelasyonu	,306	,243	,035	1	,414**	,108	,240	,206	-,018
	P değeri	,054	,131	,831		,008	,508	,135	,202	,914
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>LDL</b>	Pearson korelasyonu	,227	,244	-,112	,414**	1	,071	,144	,105	,057
	P değeri	,159	,130	,490	,008		,665	,375	,520	,727
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>AKŞ</b>	Pearson korelasyonu	-,136	-,026	,077	,108	,071	1	,189	,061	-,070
	P değeri	,402	,873	,638	,508	,665		,244	,710	,668
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>SKB</b>	Pearson korelasyonu	,190	,084	,344*	,240	,144	,189	1	,796**	-,195
	P değeri	,239	,607	,030	,135	,375	,244		<0,001	,227
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>DKB</b>	Pearson korelasyonu	,189	,054	,141	,206	,105	,061	,796**	1	-,118
	P değeri	,242	,739	,386	,202	,520	,710	<0,001		,469
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40

Tablo 9’da kontrol grubundaki parametrelerin birbiriyle ilişkisi verildi. Buna göre chemerin düzeyi ile KİMK arasında güçlü pozitif korelasyon bulundu ( $p<0,001$ ). Chemerin düzeyi ile yaş, VKİ, LDL, trigliserid düzeyleri ve sistolik-

diastolik kan basıncı arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulundu fakat chemerin düzeyi ile AKŞ arasında zayıf pozitif korelasyon izlendi. Diğer yandan; KİMK ile yaş, VKİ ve chemerin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon varken; KİMK ile LDL, AKŞ, sistolik-diastolik kan basıncı arasındaki ilişki anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9.** Kontrol grubundaki parametrelerin birbiriyle ilişkisi

		chemerin	KİMK	Yaş	VKİ	LDL	AKŞ	SKB	DKB	trigliserid
<b>Chemerin</b>	Pearson korelasyonu	1	,432**	,359*	,336*	,324*	-,040	,346*	,257	,094
	P değeri		,005	,023	,034	,041	,808	,029	,109	,563
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>KİMK</b>	Pearson korelasyonu	,432**	1	,655**	,552**	,240	-,036	,081	,300	,528**
	P değeri	,005		<0,001	<0,001	,136	,824	,617	,060	<0,001
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>Yaş</b>	Pearson korelasyonu	,359*	,655**	1	,294	,280	,118	,156	,287	,504**
	P değeri	,023	<0,001		,066	,080	,467	,336	,072	,001
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>VKİ</b>	Pearson korelasyonu	,336*	,552**	,294	1	,141	,155	,102	,137	,244
	P değeri	,034	<0,001	,066		,384	,341	,531	,400	,130
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>LDL</b>	Pearson korelasyonu	,324*	,240	,280	,141	1	-,073	,236	-,092	,066
	P değeri	,041	,136	,080	,384		,655	,143	,570	,688
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>AKŞ</b>	Pearson korelasyonu	-,040	-,036	,118	,155	-,073	1	,050	,024	,128
	P değeri	,808	,824	,467	,341	,655		,757	,883	,429
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>SKB</b>	Pearson korelasyonu	,346*	,081	,156	,102	,236	,050	1	,540**	,120
	P değeri	,029	,617	,336	,531	,143	,757		<0,001	,461
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>DKB</b>	Pearson korelasyonu	,257	,300	,287	,137	-,092	,024	,540**	1	,361*
	P değeri	,109	,060	,072	,400	,570	,883	<0,001		,022
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40

#### 4. TARTIŞMA

İskemik inme dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Hastaların akut tedavisi, uzun dönem bakımı ve hastaların üretimden düşmeleri bireye ve topluma ağır maliyetler getirmektedir (2). İnmenin birbirinden bağımsız risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve tedavi edilebilir olanların düzeltilmesi, inme ile mücadelede ilk sırada yer almaktadır.

Akut iskemik inmelerin büyük çoğunluğu aterosklerotik nedenlidir (3). Ateroskleroz arteriyel duvarda ekstrasellüler matriks ve aktive düz kas hücre yüzeyinde lipitlerin birikmesi sonucu aterosklerotik plak oluşumuyla karakterize ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır.

Ateromların oluşmasında, genişlemesinde ve destabilizasyonunda inflamasyonun önemli rol oynadığı saptanmıştır (4). Aterosklerozlu hastalarda veya ateroskleroz riski altındaki kişilerde düşük yoğunluklu inflamasyonun kronik olarak varlığı kabul edilmektedir.

İnflamatuvar uyaranlara en çok katkıda bulunanlar arasında yağ dokusundan salınan adipokinler vardır. Adipokinlerin farklı otokrin, parakrin ve endokrin etkileri ile kardiovasküler hastalıklar ve metabolik sendromun patojenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir.

Tazarotene-induced gene 2 protein (TIG2) olarak da bilinen chemerin, immunitede rolü olan yakın zamanda bulunmuş bir adipokindir. İmmunitede rol alan çeşitli hücre tiplerinde ekspres edilen CMKLR reseptörüne ligand görevi yapar ve hasarlı bölgeye immun hücrelerin toplanmasını sağlayarak kemoreaktan olarak rol alır (8-10). Başlıca yağ dokusundan ve karaciğerden salgılanan chemerin; ayrıca kan basıncının düzenlenmesinde anahtar organ olan böbrekten yüksek miktarda eksprese edilir. Normal glukoz toleranslı olgularda plazma chemerin seviyelerinin kan basıncı ile güçlü ilişkisi olduğunun bulunması, chemerinin kan basıncı düzenlenmesinde rolü olabileceğini düşündürmüştür (143). Chemerinin bir adipokin olduğu, yağ hücresinin farklılaşmasını düzenlediği, inflamasyonda rolü olduğu, serum chemerin seviyesinin VKİ, serum trigliserid düzeyi ve kan basıncı ile ilişkili olduğu son çalışmalarda tespit edilmiştir (144).

Kaur ve ark. (142) CMKLR1(G-protein coupled chemerin receptor-1)'in insan endotel hücrelerindeki varlığını ve proinflamatuvar sitokinlerle (TNF-a, IL-1 ve

IL-6) belirgin düzeyde upregulasyonunu göstermişlerdir. Bu da chemerin ve reseptörlerinin inflamatuvar süreçteki ekspresyonunun anjiogenezin bozulmasına ve kardiovasküler hastalıklara yol açabileceği görüşünü desteklemiştir.

Hart ve Graves (145) chemerinin makrofajların ekstrasellüler matriks protein, fibronektin ve VCAM1(vascular cell adhesion molecule 1)'e adhezyonunu artırdığını göstermişler; böylelikle chemerinin ateroskleroz gelişimine yol açabileceğini savunmuşlardır.

Becker ve ark. (146) LDL reseptörü geni iptal edilmiş farelerde chemerin ekspresyonunun ateroskleroz lezyon gelişimi üzerinde belirgin etkisi olmadığını göstermişler, burdan yola çıkarak chemerinin; aterosklerotik lezyon gelişiminden ziyade erken aterosklerotik plak oluşumu ve plak morfolojisi üzerinde etkisi olabileceğini savunmuşlardır.

Başka bir çalışmada, 41 otopsi vakasında aortik ve koroner ateroskleroz üzerine çalışılmış ve chemerin ekspresyonunun periaortik ve perikoroner yağ dokusuyla pozitif korele olduğu bulunmuştur. Bu da chemerinin ateroskleroz üzerindeki parakrin etkisini desteklemiştir (147).

Bizim yaptığımız çalışmada iskemik inmeli hastalardaki ortalama serum chemerin düzeyi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,04$ ). Fakat küçük infarkt alanı olan hastalar ile büyük infarkt alanı olan hastalar arasında, serum chemerin seviyeleri ve karotis intima-media kalınlığı açısından anlamlı bir istatistiksel ilişki yoktu ( $p>0,05$ ).

Ayrıca bazı çalışmalarda serum chemerin düzeylerinin vücut kitle indeksi, serum trigliserid düzeyi ve kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilse de, bizim çalışmamızda iskemik inme grubunda bu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubunda ise chemerin ile vücut kitle indeksi ve sistolik kan basıncı arasındaki ilişki anlamlı idi ( $p<0,05$ ).

İskemik inmenin etyopatogenezinde önemli rolü olan aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmelerdir. Ardından intima tabakası, media tabakasını da içine alacak şekilde kalınlaşır (11-13). Birçok deneysel ve kesitsel çalışmada, artan karotis intima-media kalınlığı yaygın aterosklerozun geçerli bir endeksi ve erken bir göstergesi olarak gösterilmiştir (14-16). Karotis intima-media kalınlığı ölçümünde renkli doppler ultrasonografi (RDUS) kullanılmaktadır. Karotis



intima-media kalınlığının koroner arter hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar (SVH) gibi aterosklerotik hastalıklarla ilişkisi çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

Jie ve Chau (148) ise iflamasyon belirteci olarak çalışma gruplarında kan CRP seviyesini dikkate alarak; CRP yüksekliği ile karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında vakaları 10 yıl izlemişler ve CRP yüksekliğinin iskemik inme için anlamlı olduğunu saptamışlardır. Daniel ve ark. (149) karotis arter intima-media kalınlığı ile yeni inme ve akut miyokard infarktüsü insidans ilişkisini araştırmış; karotis arter intima media kalınlığı artışı ile kardivasküler risk faktörleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Yakın zamanda Hye Jin ve ark. (150) yaptığı bir çalışmada serum chemerin düzeyi VKİ ( $p<0.00$ ), LDL-kolesterol ( $p=0.042$ ), trigliserid ( $p<0.00$ ) ve CRP ( $p=0.004$ ) düzeyleriyle anlamlı ölçüde pozitif korele bulunmuştur. Fakat KİMK ( $r=0.065$ ,  $p=0.504$ ) ile zayıf korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda da karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümü iskemik inmeli hastalarda ( $1\pm 0,2$ ) kontrol grubunda ( $0,6\pm 0,1$ ) olarak ölçüldü; aradaki fark istatikselsel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ), ayrıca hasta grubunda chemerin düzeyi ile KİMK arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttu ( $p<0,05$ ). Fakat iskemik inmeli hasta grubunda, chemerin düzeyi ile yaş, VKİ, LDL, trigliserid, sistolik-diastolik kan basıncı, AKŞ arasında ki pozitif korelasyon daha zayıftı. Diğer yandan; KİMK ile chemerin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon varken; KİMK ile LDL, trigliserid, AKŞ, sistolik-diastolik kan basıncı, yaş ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon daha zayıftı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda, küçük infarkt alanı olan hastalar ile büyük infarkt alanı olan hastalar arasında, serum chemerin seviyeleri ve KİMK açısından anlamlı bir istatikselsel ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Bizim çalışmamızı destekler biçimde; Delikan ve ark. (151) büyük damar infarktına sahip hasta grubun KİMK ortalaması küçük damar infarktı olan grubunkine göre daha yüksek bulunmuştur; ancak ikisi arasında istatikselsel fark saptanmamıştır. Muhtemelen, iskemik serebrovasküler hastalıkta küçük infarkt alanı ve büyük infarkt alanı oluşumunda benzer etyopatogenez sorumlu olduğundan dolayı, bu durum bize iskemik alan büyüklüğünden serum chemerin seviyesinin değişmediği yönünde bir bilgi sağlamaktadır.

İnme erişkinlerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışma akut iskemik serebrovasküler hastalık gelişim riski açısından serum chemerin düzeylerini prediktif bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte daha büyük hasta grupları ile yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Kural E. İnme epidemiyolojisi Balkan S (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2002: 39-40.
2. Easton JD. Current advances in the management of stroke. *Neurology* 1998; 3: 1-2.
3. Biller J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (Ed). *Neurology in Clinical Practice*. 5rd Edition, Butterwordt Heinemann, 2008: 1166-1167.
4. Antonella L, Ligi MB. Inflammation as a Possible link between Coronary and Carotid Plaque Instability. *Circulation* 2004; 109: 3158-3164.
5. Taberas JM. Brain Vascular Disorders. Third Edition. *Neuroradiology* 1996; 401-570.
6. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Hijnen DJ, van Wolveren WJ, Plomp S, et al. Inflammation of atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries. *Arterioscler Thromb and Vasc Biol* 1999; 19: 54-58.
7. Jander S, Sitzer M, Schumann R. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrofages and T cells in plaque destabilization. *Stroke* 1998; 29: 1625-1630.
8. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 660-667.
9. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; 198: 977-985.
10. Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2005; 175: 487-493.
11. Merritt CRB. Physics of ultrasound. Rumack CM, Wilson S, Charboneau JM, Johnson J (eds). *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed, St. Louis, Mo. Elsevier Mosby, 2005: 885-916.

12. Berkow R, Fletcher AJ, Chir B. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Sixteenth Edition, 1992: 406-414.
13. Gonzales FC, Doan TH, Han SS. Vascular Imaging: angiography and the new modalities. Extracranial vascular angiography. *Radiol Clin North Am* 1986; 24: 419-451.
14. Nikic P, Djuric D, Savic M, Jakovljevic V. Carotid atherosclerosis, coronary atherosclerosis and carotid intima-media thickness in patients with ischemic cerebral disease: Is there any link? *Exp Clin Cardiol* 2006; 11: 102-106.
15. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19: 1484-1490.
16. Gnasso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, De Novara G, Pujia A. Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation* 1996; 94: 3257-3262.
17. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, et al. Special Report From The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
18. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları*, 1993: 4-44.
19. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology* 1988: 599-603.
20. Heiss WD, Theil A, Grond M, Graf R. Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke? *Stroke* 1999; 30: 1486-1489.
21. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The Proact II study: a randomized controlled trial. *Prilyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
22. Dell Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. Proact: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral thromboembolism. Stroke* 1998; 29: 4-11.

23. Fieschi C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci* 1989; 91: 311-321.
24. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute stroke Study Group. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 3-13.
25. Wolfe CDA. The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000; 56: 275-286.
26. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PA, Bamford JM, Wardlaw JM. *Stroke: A Practical Guide to Management*, 2nd edn. Oxford, Blackwell Science, 2001:256–8.
27. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help. *Arch Neurol* 1999; 56: 748-754.
28. Sudlow CLM, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 1997; 28: 491-499.
29. Kumral K, Kumral E (eds). *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1993.
30. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. *Stroke* 1983; 14: 668-676.
31. Bogousslavsky J, Van Mele G, Regli F. The lausanne stroke registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1998; 19: 1083-1092.
32. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The ege stroke registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 278-288.
33. Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitabevi Yayınları, Antalya, 2005; 6: 57-71.
34. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998; 352: 1-4.

35. Sacco RL, Benjamin EJ, Brodrick JP. Risk factors, panel. *Stroke* 1998; 28: 1205-1213.
36. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27: 373–380.
37. Smith WS, Hauser SL, Easton JD. Cerebrovascular diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York (NY): McGraw-Hill Medical, 2001:2369-2391
38. Lernfelt B, Forsberg M, Blomstrand C, Mellstrom D, Volkmann R. Cerebral atherosclerosis as predictor of stroke and mortality in representative elderly population. *Stroke* 2002; 33: 224–229.
39. Howard G, Howard VJ, Katholi C, Oli MK, Huston S. Decline in US stroke mortality: an analysis of temporal patterns by sex, race, and geographic region. *Stroke* 2001; 32: 2213–2220.
40. Rubattu S, Stanzione R, Gigante B, Bagalino A, Musumeci B, Volpe M. Genetic susceptibility to cerebrovascular accidents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 71–74.
41. Fang J, Alderman MH. Trend of stroke hospitalization, United States, 1988–1997. *Stroke* 2001; 32: 2221–2226.
42. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–1224.
43. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
44. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
45. Biller J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice* (3rd Edition). USA: Butterwordt-Heinemann, 2000: 1125–1166.

46. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.
47. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776–785.
48. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics- 2006 Update. *Circulation* 2006; 113: 85–151.
49. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116–125.
50. Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994; 25: 951–957.
51. Turner R, Holman R, Stratton I, Call C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 12; 317: 703-713.
52. Love BB, McKay MG, Biller J, Rezai K, McKay CR. Coronary artery disease and cardiac events with asymptomatic and symptomatic cerebrovascular disease. *Stroke* 1992; 23: 939- 945.
53. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestions of coronary disease predisposing to stroke: The framingham study. *JAMA* 1983; 250: 2942-2946.
54. Davis PH, Dampbrosia JM, Schoenberg BS, Schoenberg DG, Pritchard DA, Lilienfeld AM, et al. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester. *An Neurol* 1987; 22: 319-327.
55. Lambert CD. Neurologic manifestations of acquired cardiac disease and dysrhythmias and of interventional cardiology (Edited by Aminoff MJ). 1995: 84 complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.

56. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
57. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D’Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the framingham heart study. *JAMA* 2003; 290: 1049–1056.
58. Benjamin EJ, Wolf PA, D’agostino RB Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of AF on the risk of death. The Framingham heart study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
59. Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117: 493–499.
60. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441–2448.
61. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary haert disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: Implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25: 814–820.
62. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999; 30: 2535–2540.
63. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Asia pacific cohort studies collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 563–572.
64. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003; 34: 863–868.
65. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin the cholesterol and recurrent events study. *Circulation* 1999; 99: 216–223.



66. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767.
67. Barnoya J, Glantz SA. Secondhand smoke: the evidence of danger keeps growing. *Am J Med* 2004; 116: 201–202.
68. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025–1029.
69. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23: 1752–1760.
70. Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P, de Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987; 1: 888–890.
71. Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lempert TE, Dowd CF, et al. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. *Radiology* 2000; 217: 26–41.
72. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1693–1700.
73. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288–294.
74. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339: 5–11.
75. Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2008; 39: 2936–2942.

76. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2307–2312.
77. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004; 93: 710–713.
78. Pi-Sunyer FX, Becker DM, Bouchard C, Carleton RA, Colditz GA, Dietz WH, et al. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1855-1867.
79. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1–253.
80. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 860–869.
81. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996; 276: 205–210.
82. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34: 632–636.
83. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001; 161: 695–700.
84. Yilmaz N, Yilmaz M, Pence S, Ozaslan J, Kocoglu H, Yilmaz G. Determination of serum B12 vitamin and folic acid levels in patient with stroke. *Acta Medica* 2001; 44: 37–39.
85. Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, Lange N, Rose SL, Kukes TJ, et al. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA* 1998; 279: 376–380.

86. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol* 2000; 7: 595–606.
- 87- Wolf PA, Belanger AJ, D’Agostino RB: Management of Risk Factors. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 177-191.
- 88- Graffagnio C, Gasecki AP, Doig GS. The importance of Family History in Cerebrovascular Disease. *Stroke* 1994; 25: 1599-1604.
89. Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 72–78.
90. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Eng J Med* 1996; 335: 8–15.
91. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164: 741–747.
92. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormon replacement therapy. *Stroke* 1998; 29: 23–28.
93. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–866.
94. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001; 32: 1793–1799.
95. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002; 100: 3–10.
96. Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993; 43: 2069 –2073.

97. Katsarava Z, Rabe K, Diener HC. From migraine to stroke. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 9–16.
98. Carod-Artal FJ, Vilela Nunes S, Portugal D. Thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patient. *Neurologia* 2006; 21: 710–716.
99. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
100. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160: 618 – 623.
101. Jander S, Sitzer M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke* 1998; 29: 1625–1630.
102. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002; 144: 233–238.
103. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–1565.
104. Victor M. Ropper AH. Cerebrovascular diseases. *Adams and Victor's principles of neurology*. Seventh Edition, McGraw-Hill 2001: 821-924.
105. Oğul E. Beyin Damar Hastalıkları. *Klinik Nöroloji*. 1. Baskı, 2002: 1-28.
106. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2002: 3-31.
107. Kumral E. Akut İskemik İnme. İstanbul: Akal Ofset, 2001: 1-68.
108. Biler J. Love BB. Ischemic Cerebrovascular Disease. Bradley WG. Daroff RB. Fenichel GM. Marsden CD (eds), *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition, Butterworth-Heinemann, 2000; 1125-1166.

109. Phillis JW. A “radical” view of cerebral ischemic injury. *Prog Neurobiol* 1994; 42: 441-448.
110. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1185-1195.
111. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36: 557-565.
112. Kumral K, Kumral E. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1993; 3: 25-27.
113. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 1991; 337: 1521-1526.
114. Öngen Z. Aterosklerozun patogenezi. Erol Ç (editör). *Klinik Kardiyoloji*. Birinci Baskı, Nobel Yayınevi, 2004: 1-21.
115. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-1249.
116. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc biol* 2001; 21: 1876-1890.
117. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
118. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352: 1685-1695.
119. O'Leary DH, Pollak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18-21.
120. Polak JF, O'Leary DH, Kronmal RA, Wolfson SK, Bond MG, Tracy RP, et al. Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology* 1993; 188: 363-370.

121. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989; 86: 33-36.
122. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J* 1994; 72: 501-503.
123. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-573.
124. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assesment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 1158-1162.
125. Mitsuhashi N, Onuma T, Kubo S, Takayanagi N, Honda M, Kawamori R. Coronary artery disease and carotid artery intima media thickness in japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1308-1312.
126. Neale ML, Chambers JL, Kelly AT, Connard S, Lawton MA, Roche J, et al. Reappraisal of duplex criteria to asses significant carotid stenosis with special reference to reports from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial and The European Carotid Surgery Trial. *J Vasc Surg* 1994; 20: 642-649.
127. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med* 1994; 236: 551-553.
128. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis risk in Communities Study 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 38-47.
129. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* 2004; 92: 347-355.
130. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741-751.
131. Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 412-420.
132. Nagpal S, Patel S, DiSepio D, Jacobe H, Ghosn C, Malhotra M, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid responsive gene in skin. *J Investig Dermatol* 1997; 109: 91-95.

133. Zabel BA, Silverio A, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *J Immunol* 2005; 174: 244-251.
134. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; 198: 977-998.
135. Meder W, Wendland M, Busmann A, Kutzleb C, Spodsberg N, John H, et al. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. *FEBS Lett* 2003; 555: 495-499.
136. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005; 280: 34661-34666.
137. Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2005; 175: 487-493.
138. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
139. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism *JBC* 2007; 38: 175-188.
140. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868- 874.
141. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; 198: 977-985.
142. Kaur J, Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1762-1768.
143. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 4687-4694.

144. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes FEBS Letters 2008; 582: 573-578.
145. Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. J Immunol 2010; 185: 3728-3739.
146. Becker M, Rabe K, Lebherz C, Zugwurst J, Goke B, Parhofer KG, et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. Diabetes 2010; 59: 2898-2903.
147. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 2010; 17: 115-130.
148. Jie JC, Chau T. C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly Circulation 2003; 108: 166.
149. Daniel HO, Joseph FP, Richard AK, Teri AM, Gregory LB, Sidney KW. Carotid-artery intima-media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med 1999; 340: 12-22.
150. Hye Jin Yoo, Hae Yoon Choi, SaeJeong Yang, Hee Young Kim, Ji A. Chemerin level is independently correlated with arterial stiffness. J Atheroscler Thromb 2012; 19: 59-66.
151. Delikan O, Petek BB, Özer F, Akdağ G. İskemik inmede karotis intima-media kalınlığı ve homosistein arasındaki ilişki. Nöropsikiyatri Arşivi 2012; 49: 53-58.



## 6. ÖZGEÇMİŞ

1982 Kütahya doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Kütahya'da tamamladım. İlkokulu Tavşanlı Fevzi Paşa ilkokulunda, ortaokulu Tavşanlı Anadolu Lisesinde, liseyi Isparta Anadolu Öğretmen Lisesinde okudum. 2000 yılında girdiğim Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini 2006 yılında bitirdim ve 1 yıl kadar Van Çaldıran'da, 2 yıl kadar da Diyarbakır Bismil'de pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2008 yılının Aralık ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak yeni görevime başladım. Halen aynı klinikte araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.