

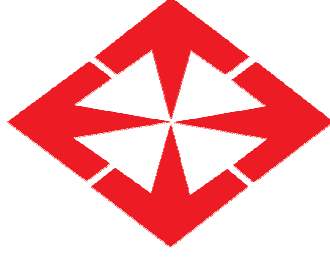
T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK İNME VE ALT TIPLERİ İLE  
SERUM LİPOPROTEİN (a) DÜZEYİ  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Seda KİBAROĞLU**

**Ankara, 2007**



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

**İSKEMİK İNME VE ALT TIPLERİ İLE  
SERUM LİPOPROTEİN (a)  
DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Seda KİBAROĞLU**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ü. Sibel BENLİ**

**Ankara,2007**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve hayata dair bilgi ve deneyimlerini biz asistanlarına aktaran, sorunları çözmemizde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanı olmaktan dolayı onur duyduğum değerli hocam Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof Dr. Turgut ZİLELİ'ye

Eğitimim süresince engin bilgi birikimini bizlerle paylaşan, sevgi ve hoşgörüsü bize yol gösteren ve tezimin işleyişindeki her adımda beni yönlendiren ve destekleyen tez danışmanım, değerli hocam Prof.Dr. Ü.Sibel BENLİ'ye,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini hep hissettiğim sevgili hocam Doç.Dr.Ufuk CAN'a

Rotasyonlarım sırasında değerli mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Leyla ZİLELİ ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi ABD hocalarından sayın Prof.Dr. Ayşe SERDAROĞLU'na

Asistanlık döneminde, büyük destek ve yardımlarını gördüğüm başta Yrd.Doç. Dr. Münire Kılınç ve Uzm. Dr. Yıldız Kaya olmak üzere diğer uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Biricik dostlarım,mesai arkadaşlarım Dr. Ruhsen Öcal ve Dr. Eda Derle ve Uzm.Dr.Gülay Çeliker'e

Ve minnettarlığımı kelimelerle ifade edemeyeceğim anneme ve babama,  
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Seda KİBAROĞLU**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İnmenin Tanımı.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. İnme Risk Faktörleri .....	5
2.4. Klinik Yaklaşım ve Sınıflama .....	16
2.4.1. Büyük arter ateroskleroza .....	17
2.4.2. Kardiyoembolik inmeler.....	21
2.4.3. Küçük damar hastalığı .....	25
2.4.4. Nedeni belirlenemeyen iskemik inmeler .....	27
2.4.5. Diğer tanımlanmış nedenlere bağlı iskemik inmeler .....	28
2.5. İskemik İnmede Ateroskleroz ve Lipoprotein (a) .....	29
2.5.1. Ateroskleroz.....	29
2.5.2. Aterom Oluşumu .....	30
2.5.3. Lipoproteinler (LP): .....	32
2.5.4. Lipoprotein (a).....	34

<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1. Lipoprotein (a) düzey belirlenmesi .....</b>	<b>44</b>
<b>3.2. İstatistik.....</b>	<b>45</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>46</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>62</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>64</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo No:</u></b>	<b><u>Sayfa No:</u></b>
2.1. Serum lipoproteinlerinin özellikleri .....	33
2.2. Lipoproteinlerin bileşimi.....	34
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı .....	46
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunda Vasküler Risk Faktörlerinin Dağılımı .....	47
4.3. Hasta ve kontrol grubunda serum Lp(a) ve diğer lipid parametreleri.....	48
4.4. Hasta ve kontrol gruplarında Lp(a) düzeyleri .....	49
4.5. Lp(a) yüksekliğinin hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre dağılımı.....	49
4.6. İnme alt gruplarında Lp(a) ve diğer lipid parametrelerinin ortalama değerleri.....	50
4.7. İnme alt tiplerinde Lp(a) değerleri .....	51
4.8. Laküner,non-laküner ve kardiyembolik inme grupları arasında Lp(a) düzeylerinin dağılımı.....	51
4.9. Yaşa göre büyük arter ateroskleroza ve küçük damar hastalığı gruplarında Lp(a) dağılımı .....	52
4.10 Lp(a) ve diğer lipid parametrelerin,karotis doppler USG bulgularına göre sınıflanan hastalarda ortalama değerleri.....	53
4.11. Lp(a) değerlerinin karotis doppler USG grupları arasındaki dağılımı .....	53

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sekil No:**

**Sayfa No:**

1.1 Lp(a)'nın yapısı.....	36
4.1. İskemik İnme Alt Tipleri.....	47

## KISALTMALAR VE SİMGELER

AF	:	Atriyal fibrilasyon
AKŞ	:	Açlık kan şekeri
Apo(a)	:	Apolipoprotein (a)
Apo-B100	:	Apolipoprotein B100
BBT	:	Bilgisayarlı beyin tomografisi
CRP	:	C-reaktif protein
DM	:	Diabetes Mellitus
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
ET-1	:	Endotelin-1
GA	:	Geçici iskemik atak
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HL	:	Hiperlipidemi
HT	:	Hipertansiyon
HRT	:	Hormon replasman tedavisi
ICAM-1	:	İnterselüler adezyon molekülü
IF $\gamma$	:	İnterferon $\gamma$
IL-1	:	İnterlökin-1
IL-8	:	İnterlökin-8
K4	:	Kringle 4
KAH	:	Koroner arter hastalığı
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp(a)	:	Lipoprotein (a)
MoCP-1	:	Monosit kemotaktik protein-1
MCP-1	:	Makrofaj kemoreseptör protein-1
MI	:	Miyokard enfarktüsü
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MMP	:	Matriks metalloproteinaz
NVAF	:	Non valvüler atriyal fibrilasyon



OK	:	Oral kontraseptif
PAF	:	Platelet aktive eden faktör
PAI-1	:	Plazminojen aktivator inhibitör-1
PDGF	:	Platelet kökenli büyüme faktörü
PFO	:	Patent foramen ovale
TF	:	Doku faktörü
TG	:	Trigliserid
TGF- $\beta$	:	Dönüştürücü(transforming) büyüme faktörü- $\beta$
TKOL	:	Total kolesterol
TOAST	:	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
tPA	:	Doku plazminojen aktivatörü
USG	:	Ultrasonografi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
VLDL	:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VCAM-1	:	Vasküler hücre adezyon molekülü

## ÖZET

### İSKEMİK İNME VE ALT TIPLERİ İLE SERUM LİPOPROTEİN (a) DÜZEYİ İLİŞKİSİ

İskemik inme, erişkin dönemin nörolojik hastalıkları arasında, sıklık ve önem açısından birinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından inme; “24 saatten uzun süren ya da ölümlle sonuçlanan, vasküler nedenler dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, serebral fonksiyonların hızlı bir şekilde fokal bazen de global kaybı” olarak tanımlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik inmeye yol açan bir çok risk faktörü gösterilmiştir. Risk faktörlerinin belirlenmesi, inmeden korunma stratejileri ve tedavi protokollerinin geliştirilmesinde önem taşımaktadır. Vasküler hastalıklar açısından diğer lipoproteinlerden bağımsız bir etkisi olduğu düşünülen Lipoprotein (a) (Lp(a)) yeni risk faktörleri arasında dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, akut iskemik inme ve alt tipleri arasında lipoprotein (a) ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmada, 2004-2007 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji servisinde iskemik inme tanısıyla takip edilmiş, 201 erkek (%55,2), 163 kadın (%44,8) toplam 364 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Değişik nedenlerle polikliniklere başvurmuş, inme ya da başka bir nörolojik hastalık öyküsü olmayan 51'i erkek (%48,1), 55'i kadın (%51,9) toplam 106 hasta ise kontrol grubu olarak alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $70,07 \pm 10,04$ , kontrol grubu yaş ortalaması  $68,39 \pm 6,97$  idi.

Hastaların Lp(a) düzeyleri, akut iskemik inme sonrası ilk 72 saat içinde 12 saatlik açlık sonrası, tercihen sabah, venöz yolla alınan 10 cc kan örneklerinde diğer lipid parametreleri (total kolesterol, LDL, HDL, TG) ile birlikte çalışıldı. Kontrol grubunda ise 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde aynı parametreler

çalışıldı. Lp(a) >30 mg/dl serum değerleri yüksek kabul edildi. İskemik inme hastaları TOAST klasifikasyonu kullanılarak inme alt tiplerine gruplandırıldı.

Karşılaştırmalar sonucunda, yüksek Lp(a) serum düzeylerine sahip hastaların, istatistiksel olarak anlamlı şekilde iskemik inme hasta grubunda fazla olduğu görüldü. Ayrıca iskemik inme grubundaki kadın hastalarda kontrol grubundaki kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek Lp(a) düzeyleri saptandı. İskemik inme alt tipleri ile Lp(a) ilişkisine bakıldığında ise tüm hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı ancak, 60 yaşın altındaki iskemik inme hastalarında, Lp(a) yüksekliğinin, büyük damar ateroskleroza grubunda, küçük damar hastalığı grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü.

Hastaların karotis doppler ultrasonografi bulgularına göre belirlenen lezyon derecesi ile Lp(a) arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Bu bulgular, Lp(a)'nın iskemik inme patofizyolojisinde yeri olabileceğini, özellikle kadınlarda ve 60 yaş altındaki hasta grubunda, büyük damar ateroskleroza ve buna bağlı inmelerde etkisinin daha belirgin görülebileceğini düşündürmüştür. Prospektif ve yöntem kontrollü yeni çalışmalar, iskemik inme için olası risk faktörlerinden biri olduğu düşünülen Lp(a) yüksekliğinin gerçek rolünün tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** iskemik inme, iskemik inme alt tipleri, lipoprotein(a)

## **ABSTRACT**

### **RELATION BETWEEN SERUM LIPOPROTEIN (a) LEVEL AND ISCHEMIC STROKE AND SUBTYPES**

Ischemic stroke is of first order among neurologic disorders of adults in terms of frequency and significance. Stroke is defined as follows by World Health Organization; “Focal or sometimes global and rapid loss of cerebral functions without any reasons other than vascular problems which may continue more than 24 hours or which may be resulted in death”. Many risk factors had been determined by epidemiological studies, which cause ischemic stroke. Determination of risk factors is of importance for developing prevention strategies and treatment protocols against stroke. Lipoprotein (a) attracts attention among new risk factors, which is considered to have an effect independent from other lipoproteins in terms of vascular disorders. In this study, relation between lipoprotein (a) levels and acute ischemic stroke and subtypes was investigated.

Totally, 364 patients, consisting of 201 male (% 55,2) and 163 female (% 44.8) individuals who were followed due to diagnosis of ischemic stroke between 2004-2007 in Neurology Department, Ankara Training and Research Hospital, Başkent University and as a control group 106 patients, consisting of 51 male (% 48.1) and 55 female (% 51.) individuals who were referred to outpatient clinics due to various complaints other than ischemic stroke or any other neurological disorders, were retrospectively analyzed in the study. Mean age of patient group was  $70,07 \pm 10,04$  year and mean age of control group was  $68,39 \pm 6,97$  year.

Lp(a) levels of patients were analyzed together with other lipid parameters (total cholesterol, LDL,HDL,triglyceride) by collecting 10 cc venous blood samples, preferably taken during morning, following 12-hours fasting within first 72 hours of acute stroke. In control group, same parameters were studied in blood samples

collected following 12-hours of fasting. Serum Lp(a) exceeding 30 mg/dl considered as high level. Patients with ischemic stroke were divided into stroke subgroups using TOAST classification.

As a consequence of statistical comparisons, it was found that number of patients with high Lp(a) levels was significantly high in ischemic stroke group. Also, Lp(a) levels was significantly high in women in ischemic stroke group when compared to women in control group. When relation with ischemic subgroups was considered, no significant difference could be detected between patient groups, however number of patient younger than 60 years with high level of Lp(a) was found to be significantly high in large artery atherosclerosis in comparison with that of small artery atherosclerosis group. According to carotid doppler ultrasonography findings of patients, no significant relation could be found between the degree of lesion and Lp(a) levels.

These findings suggest that Lp(a) may have role in pathophysiology of ischemic stroke, especially in women and patients younger than 60 years old, and that its' effect may be significantly observed in large artery atherosclerosis and resultant strokes. Further prospective and standardized studies are required to confirm the value of Lp(a) as a new risk factor for ischemic stroke.

**Key Words:** ischemic stroke, ischemic stroke subtypes, lipoprotein(a)

## 1.GİRİŞ

İnme; dünyada morbiditenin en sık, mortalitenin ise ikinci en sık görülen nedenidir. Ayrıca inmenin erişkinlerde önemli bir disabilite nedeni olduğu ve büyük ölçüde hem insan gücü hem de finans kaybına yol açtığı bilinmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam süresi giderek uzadığı için risk faktörlerinin belirlenip daha etkili korunma stratejilerinin geliştirilmesi, inme insidansının artmasını engelleyecektir. Bu nedenle, son dönemde yapılan çalışmalar, özellikle inmede geleneksel risk faktörleri dışında, etyolojiye yönelik yeni risk faktörlerini saptamak üzerine yoğunlaşmıştır (1).

İskemik inme etyolojisinde ateroskleroz ve hipertansiyon(HT) ilk sıralarda yer almaktadır. Aterosklerozun gelişiminde ve buna bağlı olarak da iskemik inme oluşumunda HT, diyabet, sigara ve genetik faktörlerin yanı sıra hiperlipidemi ve lipoprotein metabolizma bozukluklarının da önemli katkısı olduğu bilinmektedir (2). Son zamanlarda lipid ve lipoprotein metabolizması ile ilişkili pek çok yeni risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan biri de aterojenik bir lipoprotein olan lipoprotein (a)'dır (3).

Lp(a), plazminojen homologu olan apolipoprotein (a)'ya disülfid bağıyla kovalent bağlanmış apolipoprotein B100 grubu taşıyan lipoprotein parçacığı olarak tanımlanmaktadır. Lp(a)'nın biyolojik işlevi kesin olarak bilinmemekle birlikte vasküler risk ile ilişkisi çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Yüksek lipoprotein (a) düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) riskini arttırdığı bilinmekle birlikte, inme ile arasındaki ilişki henüz net olarak gösterilememiştir. Düzeyleri başlıca genetik olarak belirlenen, hormonlar ve kimi hastalıklar tarafından etkilenebilen Lp(a)'nın, vasküler hastalık patogenezindeki rolünün düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) benzerliği açısından proaterojenik veya plazminojene benzerliği açısından da protrombotik olduğu yönünde iki hipotez öne sürülmektedir (4). Bu mekanizmaların iskemik inme patogenezinde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle

Lp(a)'nın inme ve alt tipleri ile ilişkisini araştıran çalışmalar son dönemlerde yoğunluk kazanmıştır.

İskemik inmeli hastalar ile benzer vasküler risk faktörü taşıyan fakat iskemik inme öyküsü olmayan kontrol grubunu karşılaştırdığımız bu çalışmada, Lp(a) yksekliliğinin iskemik inme risk faktörleri arasındaki yeri ve inme alt tipleri ile olası ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.İnmenin Tanımı:**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından inme; “24 saatten uzun süren ya da ölümle sonuçlanan, vasküler nedenler dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, serebral fonksiyonların hızlı bir şekilde fokal bazen de global kaybı” olarak tanımlanmıştır (5, 6). Eğer semptomlar 24 saatten daha uzun sürüyorsa, sendrom, klinik olarak inme, 24 saatten daha kısa bir sürede tamamen düzeliyorsa, klinik olarak geçici iskemik atak(GİA) olarak tanımlanır (7). WHO'nun bu tanımına göre, serebral enfarkt, primer intraserebral kanama, intraventriküler kanama ve subaraknoid kanamaların çoğu inme kapsamına girmektedir. Subdural/epidural kanama ya da enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı enfarkt ve/veya kanamalar ve geçici iskemik atak, inme kapsamına dahil edilmemiştir (8).

### **2.2.Epidemiyoloji:**

İnme, gelişmiş ülkelerde koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir. Ülkemizde inme insidans ve prevalansına ait sağlıklı veriler yoktur. Bu nedenle, bugün için epidemiyolojik bilgilerimiz batı kaynaklarına dayanmaktadır. Ortalama olarak yılda, her 1000 kişide 2 yeni inme meydana gelmekte ve yaşlı popülasyonda (45-84 yaş) bu oran binde dörde çıkmaktadır (1). Bu hastaların üçte biri bir yıl içinde ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri ise kısmen iyileşmektedir. Bu oran, inmeyi, en fazla sakatlığa ve bağımlılığa yol açan hastalık haline getirmiştir (1, 9). WHO 1990 verilerine göre inme, toplam 4,4 milyon ölüme neden olarak, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci, gelişmiş ülkelerde ise üçüncü sırada yer almıştır (5). Yaşa göre yıllık inme insidansı, 55-64 yaş arası 1,7-3,6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13,5-17,9/1000 kişidir (6, 8). Amerikan Kalp Birliği'nin 2007 yılında yayınladığı güncellemede, Amerika'da her yıl yaklaşık 500.000 yeni ve 200.000 tekrarlayıcı olmak üzere toplam 700.000 inme vakası görüldüğü belirtilmiştir. Erkeklerde inme insidansı,



kadınlara oranla, genç yaşlarda daha yüksekken, yaş ilerledikçe bu fark kaybolmaktadır. Erkek/kadın oranı 55-64 yaş arasında 1,25, 65-74 yaş arasında 1,50, 75-84 yaş arasında 1,07 ve 85 yaş üstünde 0,76 bulunmuştur (10, 11). Tüm olguların %3-5'ini oluşturması nedeniyle, 45 yaş altı popülasyon için inme insidansını tahmin etmek zordur. Nencini ve arkadaşları, 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100.000 olarak bildirmiştir (12).

Bir çok yaş grubu için, erkeklerde inme riski kadınlara göre yüksek olmakla birlikte, toplam inme sayısı kadınlarda daha yüksektir (Amerika'da tüm inmelerin %55'i ve inme ilişkili ölümlerin %60'ı) (13). Bu durum, kadınlarda yaşam süresinin daha uzun olmasıyla açıklanmaktadır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yaş, ırk ve cins açısından dünyanın değişik ülkelerinde değişik inme oran ve tipleri görülmektedir. WHO MONICA (World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) çalışmasının sonuçlarına göre, batı ülkelerinde, 28 günlük inmeye bağlı ölüm oranları, doğu ülkelerinden üç kez daha azdır (14). İngiltere'de yapılan Oxford çalışmasına göre, son 20 yıl içerisinde hemorajik inmeler dışındaki tüm inme tiplerinde her iki cins için de mortalite oranlarında %25 gibi anlamlı bir düşüş görülmektedir. Yine aynı çalışmada inme insidansında, özellikle kadınlarda daha belirgin olmak üzere %29 düşüş olduğu belirtilmiştir (8). Bu sonuçların gelişmekte olan ülkeler için geçerli olmadığını belirtmek gerekir. "Epidemiology of Stroke in Martinique, French West Indies"(ERMANCIA) ve "Proyecto Investigación de Stroke en Chile: Iquique Stroke Study"(PISCIS) projeleri, gelişmekte olan ülkelere inme insidansının önceki dekadlara göre artmakta olduğunu ortaya koymuş, tedavi edilmemiş hipertansiyon ve diyabet prevalansının gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olmasının, bu sonuca yol açtığı belirtilmiştir (15-17).

İnme insidansı, coğrafi dağılıma göre de değişiklik göstermektedir. İnme insidansı Japonya'da 4,1/1000 kişi/yıl gibi oldukça yüksek iken, İngilterede'de 1,3/1000 kişi/yıl'a düşmektedir (18). Benzer şekilde inme mortalite oranları da coğrafi değişiklikler göstermektedir. Son yıllarda Avrupa'da genel olarak mortalite

oranlarında düşüş eğilimi saptandığı halde, Rusya ve Doğu Avrupa'da sabit kaldığı, Polonya'da ise mortalite oranının yükseldiği gözlenmiştir (19).

İnme insidansı, ırksal farklılıklar da gösterir. Siyah ırkta insidans beyaz ırka göre belirgin derecede yüksektir. Greater Cincinnati/Northern Kentucky İnme Çalışması siyah ırkta ilk-inme oranının (288/100 000), beyazlara göre (179/ 100 000) belirgin yüksek olduğunu göstermiştir (20).

Popülasyon tabanlı çalışma sonuçlarına göre, iskemik inmeler, tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır. Bogousslavsky ve arkadaşlarının 1988'de Lozan bölgesinde 1000 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, tüm inmelerin %82.2'sinin iskemik inme olduğunu, bunların da %43.2'sini, aterosklerotik nedenli inmelerin oluşturduğu belirtilmiştir (21). Ülkemizde, Ege Üniversitesi'nde yapılan çalışmada, tüm inmelerin %77'si iskemik orjinli bulunmuştur, bunun da %37'si ise ateroskleroza bağlı inmelerdir. Aynı çalışmada iskemik inmelerde ortalama yaş,  $63\pm 12$ , hemorajik inmelerde ortalama yaş  $59\pm 12$ 'dir (22).

### **2.3.Risk Faktörleri:**

İnme için risk faktörlerinin belirlenmesi, her bir faktörün rölatif öneminin farkına varılması ve bu faktörlerin birbirleriyle olan etkileşimlerinin bilinmesi, inmeyi önleyici stratejilerin geliştirilebilmesi için gereklidir. İnme risk faktörleri; inmenin alt tipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflandırılabilir.

Aşağıda iskemik inme ile ilişkili kesin ve kesin olmayan risk faktörleri sıralanmıştır (7).

#### **A-Değiştirilemeyen, Kesin Risk Faktörleri:**

- 1- Yaş
- 2- Cinsiyet
- 3- Irk/Etnik köken
- 4- Kalıtsal/Ailesel özellikler

## **B- Değiştirilebilir, Kesin Risk Faktörleri**

- 1 - Hipertansiyon
- 2 - Kalp Hastalıkları
  - Atrial Fibrilasyon(AF)
  - İnfektif endokardit
  - Kapak hastalıkları
  - Miyokard infarktüsü (MI)
- 3 - Diabetes mellitus (DM)
- 4 - Asemptomatik karotis darlığı
- 5 - Geçici iskemik atak (GİA)
- 6 - Orak hücreli anemi
- 7 - Sigara

## **C-Potansiyel Risk Faktörleri:**

- 1 - Hiperlipidemi
- 2 - Oral kontraseptif kullanımı
- 3 - Madde kullanımı
- 4 - Obesite
- 5 - Hematolojik nedenler ve koagülasyon defektleri
- 6 - İnflamasyon
- 7 - Hiperhomosisteinemi

## **D- Olası Yeni Risk Faktörleri**

1. Lipoprotein (a) yüksekliği
2. Kronik Chlamydia pneumonia enfeksiyonu
- 3.Yükselmiş fibrinojen düzeyi
- 4.Yükselmiş C- reaktif protein (CRP) düzeyi
- 5.Düşük antioksidan düzeyleri
  - E Vitamini
  - C Vitamini
  - Beta karoten

## 6. Genetik bozukluklar

- Trombositlerde glikoprotein III a PIAI/A2 polimorfizmi
- ACE geninde delesyon
- Faktör V Leiden mutasyonu
- Protrombin 20210 mutasyonu

## 7. Trombojenik faktörler

## 8. Antitrombin III eksikliği

## 9. Protein C ve Protein S eksikliği

## 10. Aktive protein C rezistansı

## 11. Faktör VIII düzeyinde artış

## 12. Antifosfolipid antikor sendromu

## 13. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 yüksekliği

İskemik inme için değiştirilemeyen risk faktörlerini gözden geçirecek olursak, yaşın en önemli risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. 55 yaşından sonraki her dekatta, inme riski iki kat artmaktadır. İnme erkeklerde, kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Bununla birlikte inme ile ilişkili ölüm vakaları kadınlarda daha siktir. Ayrıca yine siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyaz ırka göre daha yüksektir. Hem anne, hem de babada inme öyküsü, artmış inme riski ile ilişkilidir. Framingham'da ailesel inme predispozisyonu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, hem maternal hem de paternal inme, diğer risk faktörlerinin hesaba katılmasından sonra bile, yaklaşık olarak 1.5 kat artmış bir risk ile ilişkili bulunmuştur (23). Bu artmış risk çeşitli mekanizmalarla olabilir; inme risk faktörlerinin genetik geçişi, aynı çevresel ve kültürel etkilere maruziyet, yaşam tarzı, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim rol oynuyor olabilir. İkizlerle yapılan çalışmalar, inmenin ailesel geçişini desteklemektedir. İnme prevalansı dizigotik ikizlerle karşılaştırıldığında, monozigot ikizlerde yaklaşık 5 kat artmıştır (1, 18, 24).

Değiştirilebilir kesin risk faktörlerinden hipertansiyon; tüm yaş gruplarında ve tüm inme tipleri için en önemli risk faktörlerinden biridir. Sistolik kan basıncının 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 95 mmHg'nın üstünde olması

hipertansiyon olarak tanımlandığında, inme için rölatif risk 4 kat artmaktadır (2). Geniş çaplı, gözleme dayalı çalışmalar gözden geçirildiğinde, kan basıncı düzeyleri (hem sistolik hem diyastolik) ile inme riski arasında, devamlı ve pozitif log-linear bir ilişki gözlenmektedir (25). Collins ve arkadaşları, 1994’de yayınladıkları meta-analizde, 9 prospektif gözlemsel çalışmayı ve toplamda, inme, miyokard enfarktüsü ve diyabet öyküsü olmayan 418.343 kişiyi sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri ile kardiyovasküler risk ilişkisi açısından değerlendirmişler ve diastolik kan basıncında her 5-6 mmHg azalmanın, inme riskinde %35-40 düşüş sağladığını göstermişlerdir (26).

Benzer bir ilişki sistolik kan basıncı ile tekrarlayan inme için de geçerlidir. UK TIA (United Kingdom Transient Ischemic Attack) çalışmasında, ortalama sistolik kan basıncında %10’luk bir düşüşün, reküren inme riskini %28 azalttığı saptanmıştır (27).

“Systolic Hypertension in the Elderly Program” (SHEP) (28) verileri kullanılarak yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 60 yaşın üstündeki 4736 izole sistolik hipertansiyonu olan (sistolik kan basıncı >160 mmHg, diyastolik kan basıncı <90 mmHg) hasta değerlendirilmiş ve aktif hipertansif tedavi alan grupta inme riskinde %36 azalma saptanmıştır (29).

Diabetes Mellitus(DM); koroner, femoral ve serebral arter ateroskleroza gelişmesi açısından risk faktörüdür. Tip II diyabetli hastalarda, %80’e varan oranlarda mikrovasküler hastalık gelişmektedir.

Diyabetli hastalarda, insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır. İnsülin düzeyinin artması ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda görülen hipertrigliseridemi ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüklüğünün, ateroskleroz gelişmesinde rolü olduğu sanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda diyabetin iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir. Honolulu Heart Program’ında DM’ta, iskemik inme riskinin 2.45 kat arttığı hesaplanmıştır (30). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ve “The Diabetes

Control and Complication Trial Research Group” çalışmalarında uzun süre ciddi kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların, mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken inme riskinde bir düşme görülmemiştir. Fakat, diyabetli hastaların yaklaşık %40-60’ında, birlikte bulunan hipertansiyon tedavisi inme riskini %44 azaltmaktadır (31).

Kan lipid seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki net olarak ortaya konmakla birlikte, inme, özellikle de embolik olmayan iskemik inme ile benzer kesinlikte bir bağ kurulamamıştır. Koroner arter hastalığı (KAH) insidansı açısından bakıldığında, HDL seviyelerinde azalma ile ters ve artmış total kolesterol ve LDL seviyeleri ile doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. 75-79 yaş arası kişilerde yüksek total kolesterol/HDL oranı için KAH riski, kadınlarda 1.8 erkeklerde 1.6 kat artmaktadır (32). 45 prospektif epidemiyolojik çalışmanın meta-analizi sonucunda, total kolesterol ile inme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (33). Honolulu Heart Program çalışmasında ise kolestrol seviyesindeki artışın, hem KAH hem de tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (32).

HDL ile inme arasındaki olası ilişkiyi inceleyen 18 çalışmanın meta-analizine göre, 8 çalışmada HDL ile inme riski arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış, bu çalışmaların beşinde, HDL’de her 10 mg/dl artışta inme riskinin %11-15 azaldığı belirtilmiştir (34).

Dislipidemi ile inme ilişkisi net olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte, serum total kolesterol ve LDL seviyelerinin ekstrakraniyal karotid arter aterosklerozu derecesi ile direkt ilişkisi gösterilmiştir, HDL kolesterolün burada koruyucu etkisi söz konusudur. Statinlerin, karotid arter plak progresyonunu azalttığı ya da regresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (32). Ayrıca, statin tedavi serilerinden gelen sonuçlarda, statin kullanan KAH hastalarında, inme riskinin, %20-30 oranında azaldığı görülmüştür (35).

Serum total kolesterol seviyelerinde düşüklük, intrakraniyal kanama riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. İlk olarak Japon halkında daha sonra da Amerika’da yapılan çalışmalarla, serum total kolesterol düzeyinin 160 mg/dl’nin altında olması ile,

intrakraniyal kanama için rölatif risk 1,0 olarak bulunmuştur, bu değer,160 mg/dl üzerindeki kolesterol düzeyleri için 0.32'dir. (32).

Kalp hastalıkları; iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Amerika'da, 1-2 milyon kişide, kronik non-valvuler atriyal fibrilasyon (NVAf) olduğu tahmin edilmektedir. Yaş ve cinsiyet uyumlu, atriyal fibrilasyonu (Af) olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, bu bireylerin inme açısından 6 kat, mortalite açısından da iki kat daha riskli oldukları hesaplanmıştır. Af prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Ayrıca, yakın zamanda gelişen konjestif kalp yetmezliği ve arteriyel hipertansiyon, NVAf hastalarında emboli gelişme riskini arttırmaktadır (36, 37).

Sol atriyal dilatasyon, erkeklerde inme riskini artırır. Benzer şekilde, elektrokardiyografide (EKG) saptanan sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı olan erkeklerde, inme için risk faktörüdür (38).

Akut MI sonrası 2 haftalık periyod içinde inme görülme oranının %0,7-4,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir. MI sonrası bozulmuş ventriküler fonksiyonun ve ilerlemiş yaşın inme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca MI, kardiyojenik embolinin sık görülen nedenlerinden biri olan Af gelişimi ile de ilgilidir (38, 39).

Konjestif kalp yetmezliği özellikle yaşlı popülasyonda artmış inme riski ile ilişkilidir. Framingham çalışmasında, 5070 kişinin 34 yıllık takipleri sonucunda kalp yetmezliği olan kişilerde, 4 kat fazla inme gözlenmiştir (40).

İnme riskini artıran diğer kardiyak durumlar arasında, dilate kardiyomyopati, protez kapak, mitral kapak prolapsusu ve endokardit gibi kapak hastalıkları, patent foramen ovale, atriyal septal defekt ve atriyal septal anevrizma gibi konjenital intrakardiyak defektler sayılabilir. Daha genç popülasyonda yapılan çalışmalarda kriptojenik enfarktların %40'ı potansiyel kardiyak kökenli emboli ile ilişkilendirilmiştir (38).

İnme insidansı kardiyak ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılıdır. Ejeksiyon fraksiyonu %29'un altında olan MI hastaları, ejeksiyon fraksiyonu %35'in üzerinde olan MI hastalarıyla inme riski açısından karşılaştırılmış ve riskte 1,86 kat artış saptanmıştır (38).

Koroner arter bypass operasyonu ve açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda, perioperatif inme, %1-7 arasında görülmektedir. Geçirilmiş nörolojik olay varlığı, ileri yaş, diyabet, AF, kardiyopulmoner bypass süresi ve aort aterosklerozu varlığı gibi faktörler, perioperatif inme riskiyle ilişkili diğer faktörlerdir (38, 41).

Asemptomatik karotis stenozu, inmenin sık görülen nedenlerindedir. 65 yaş sonrasında, kadın ve erkeklerin %5-10'unda karotid arterlerde %50'den fazla derecede darlık olduğu tahmin edilmektedir (38). Asemptomatik %50-99 karotis darlığı olan kişiler arasında, yıllık inme riski %1 ile %3.4 arasında bulunmuştur. Özellikle stabil darlıklara göre hızlı progresyon gösteren vakalarda, bu risk daha yüksektir. %75'in altındaki stenozlarda, yıllık inme riski, %1,3 iken, %75'in üstündeki darlıklarda bu oran %3,3'e çıkmaktadır (42).

Geçici iskemik atak öyküsü; inme riskini yaklaşık 3 kat artırır. İnme geçiren hastaların yaklaşık %10-15'inde GİA öyküsü bulunmaktadır. Hemisferik GİA öyküsü olan hastalar retinal GİA geçiren hastalara oranla daha yüksek inme riski taşımaktadır (43).

Sigara, inme risk faktörlerini ve birbirleriyle ilişkilerini inceleyen bütün büyük çalışmalarda, ("Framingham", "Cardiovascular Health Study", "Honolulu Hearth Study" gibi) inme için güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Diğer risk faktörlerinin de eklenmesiyle sigara kullanımı, iskemik inme riskini iki kat, hemorajik inme riskini 2-4 kat arttırmaktadır (38). 32 çalışmanın meta-analizinde, sigara içenlerde iskemik inme rölatif riski, 1.9'dur (44). Ayrıca sigaranın diğer inme risk faktörlerinin etkilerini arttırdığı bilinmektedir. Yapılan prospektif çalışmalar, sigarayı bırakmayı takiben inme insidansında azalma olduğunu da göstermiştir (38).

Orak hücreli anemi, otozomal dominant geçişli nadir bir hastalıktır. Bu hastalarda inme prevalansı %11'dir (45). Stroke Prevention Trial (STOP) çalışmasında, sık kan transfüzyonları uygulanan grupta, inme riskinin %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir (46).



Alkol kullanımı, tüketilen miktarla ilişkili olarak, inme riskini arttırmaktadır. Alkol kullanımı ile inme arasındaki risk profilinin "J" şeklinde olduğu düşünülmektedir. Fazla alkol tüketiminin, inmeyi ve inme kaynaklı ölüm riskini arttırdığı, düşük alkol kullanımının ise koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Az ya da orta derecede alkol kullanımının, HDL seviyesini yükselttiği, platelet agregasyonunu ve serum fibrinojen konsantrasyonunu azalttığı, fazla alkol tüketiminin ise, hipertansiyon, AF, hiperkoagülabilitate ve azalmış serebral kan akımına neden olduğu gösterilmiştir. "Copenhagen City Heart Study" sonuçları, günlük 3-5 kadeh şarap tüketiminin, inmeye bağlı mortalite riskini azalttığını göstermiştir (38).

Fiziksel aktivite, aterosklerotik hastalıkların risk faktörleri üzerinde olumlu bir etki sağlar. Ancak, artmış fiziksel aktivitenin, azalmış inme insidansı ile ilişkili olduğu, sadece yakın bir zaman önce tespit edilebilmiştir. Framingham çalışmasında, ortalama 65 yaşında olan kişilerde fiziksel aktivite, azalmış bir inme insidansı ile birlikte bulunmuştur (47).

Orta derecedeki fiziksel aktivite ciddi bir fayda sağlamak ve inme de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskini azaltacak, akılcı bir yaşam tarzı değişikliği olarak önerilmektedir (32).

Diyet, ile iskemik inme arasında,da bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir Diyetle tahıl, meyve, sebze ve balık tüketilmesin inme insidansını azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. "Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-Up Study" çalışmasının analizine göre, günlük meyve sebze alımında her bir porsiyon artışta, inme riski %6 azalmaktadır. C ve E vitamini düzeyleri ile inme insidansı arasında da bir ilişki kurulmaktadır ancak bu konudaki bulgular tutarsızdır (32).

Madde kullanımı ile ilişkili, her tip inme görülebilmektedir. Amfetamin ve psikostimülan ilaçlar sıklıkla vaskülite yol açarak inmeye neden olurlar. Parenteral uyuşturucu kullanımı da, emboli, karaciğer yetmezliği, endokardit ve bunların sonucunda inme riskini arttırmaktadır. Kokain kullanımı daha çok kanamalarla ilişkili görünse de iskemik inmelere de neden olabilmektedir (48).

Obezite, tanım olarak, vücut kitle indeksinin (BMI: kg/ metrekare)  $\geq 30$  olmasıdır. Hem kardiyovasküler hem de inme riskinin artmasıyla yakından ilişkili olan tipi, abdominal obezitedir. Erkeklerde bel çevresinin  $\geq 102$  cm, kadınlarda ise  $\geq 88$  cm olması, abdominal obezite anlamına gelir. Kuzey Manhattan İnme Çalışması'nda, bel/kalça oranının yüksek olduğu kadın ve erkek hastalarda, özellikle iskemik enfarkt riskinin arttığı gösterilmiştir (49).

Oral kontraseptifler (OK), özellikle 50 µgr'dan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçların kullanıldığı dönemlerde yapılan çalışmalarda, inme riskini 5 kat arttırdığı hesaplanmıştır. Bu yüksek risk, 35 yaşın üzerindeki ve özellikle de diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunduğu, hipertansiyonu olan ve sigara içen kadınlarda, daha belirgindir. Ancak, OK kullanan kadınlarda, inmenin mekanizması tam belli değildir. Serebral enfarktüsün, aterosklerozdan çok trombotik hastalığa bağlı olması daha büyük bir olasılıktır. 1960 ile 1999 yılları arasında yayınlanan 16 çalışmanın yer aldığı bir meta-analiz, OK kullanımı ile inme arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Tüm preparatlarda ve bütün çalışma dizaynlarında toplam iskemik inme rölatif riski 2.75 olarak saptanmıştır (32).

Hormon replasman tedavisi (HRT), laboratuvar ve gözlemsel çalışmalar sonrasında, kardiyovasküler hastalıklar açısından koruyucu ve inme şiddetini azaltıcı etkisi olduğu ileri sürülmüş olsa da randomize çalışmalar aksini iddia etmektedir. WEST (Women Estrogen for Stroke Trial) grubu, HRT tedavi kolunda ilk 6 ayda inme riskinde artış gözlemlemişler, inme öyküsü olan kişilerde düzelmeyi geciktirdiğini belirtmişlerdir. Yine WHI (Women's Health Initiative) çalışmasında, HRT alan grupta inme insidansı arttığı için aktif tedavi kolu sonlandırılmak zorunda kalmıştır (38).

Homosistein yüksekliği, hem genetik hem de çevresel faktörlerin kontrolü altındadır. Hiperhomosisteinemi olan bazı bireylerde, sistatyonin  $\beta$  sentetaz enziminde defekt tespit edilmiştir. Bu enzim defekti için homozigot olan kişilerin yarısında, genç yaşta venöz tromboz ya da prematür ateroskleroza bağlı ölümler görülmektedir. Heterozigot bireyler için de prematür ateroskleroz riski söz

konusudur. Ek olarak vitamin B12, folik asit ve vitamin B6'nın çevresel eksikliği homosistein metabolizmasını etkileyerek dolaşımdaki serum homosistein seviyesini yükseltir. Bu vitaminlerin replasmanı ile homosistein düzeylerini düşürmek mümkündür (3). Northern Manhattan popülasyonunda yapılan çalışmada, bireylerin %44-53'ünde, yüksek homosistein seviyeleri tespit edilmiştir. Risk orta derecede olsa da, çok sık görülmesi ve kolaylıkla tedavi edilebilmesi nedeniyle, hiperhomosisteinemi, önemli bir risk faktörüdür (3).

İnflamasyon ve infeksiyonun; iskemik inmenin en önemli nedenlerinden biri olan aterosklerozun, patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamasyon süreci ile iskemik olaylar arasında ilişki vardır. Aterosklerozun belirgin olduğu bölgelerde ve aterom plağının gelişimi süresince, çeşitli uyarılar karşısında, endotel hücrelerinden; P-selektin, E-selektin, interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) eksprese olur. Bunlar lökosit adezyonunu başlatırlar. Monositler ve T hücreleri, bu adezyon moleküllerine bağlanarak, damar hasarını arttıracak sitokinleri ve proteolitik enzimleri salgırlar. Bu şekilde, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünde degradasyon meydana gelir ve plak rüptürü gerçekleşir. İnflamasyonun belirleyicileri olan; lökosit adezyon reseptörleri, sitokinler, aktive T hücreleri ve makrofajlar, semptomatik hastaların karotis endarterektomi materyallerinde saptanmış ve bu durum; akut inflamatuvar yanıtların plak destabilizasyonuna yol açtığı kanıtı olarak kabul edilmiştir. Yine karotis plaklarında Chlamydia Pneumonia ve Helicobacter Pylori (sitotoksin ilişkili gen A seropozitif) saptanmış ve plak progresyonunda bir rolü olabileceği düşünülmüştür. Akut infeksiyonla inme arasındaki ilişki; akut faz reaktanı olan CRP yüksekliğinin inme ile ilişkisini gösteren çalışmalarla desteklenmiştir (50). Ayrıca periodontal hastalıkların serum CRP seviyesini yükselttiği ve inme riskini artırdığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (3).

Migrenin, genç yaş grubunda, iskemik inmeye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Özellikle auralı komplike migren ve nörolojik bulguların eşlik ettiği migrenin ardından, inme gelişme olasılığı en yüksek düzeydedir. Bunun

nedeni olarak, auralı migren oluşumudaki mekanizmalar arasında, özellikle posterior dolaşımı etkileyen kan akımında azalma ve oligemi gösterilmektedir. Ayrıca genç hastalarda migren ve inme birlikteliğinin ileri sürülen mekanizmalarından biri de patent foramen ovale yoluyla oluşan paradoksal embolilerdir (32, 38).

Hematolojik hastalıklar, iskemik inmeye yatkınlık oluşturmaktadır. İnme ile ilişkisi olduğu düşünülen koagülasyon bozuklukları ve diğer hematolojik hastalıklar arasında, Protein C, Protein S ve Antitrombin III eksiklikleri, esansiyel trombositoz, polisitemia vera, antikardiyolipin antikor pozitifliği sayılabilir. Hiperkoagülabiliteye yol açan trombofililerden olan protein C ve protein S ile antitrombin III eksiklikleri, Faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı ve protrombin 20210 mutasyonunun, venöz trombozlarla ilişkisi gösterilmişse de serebral arteriyel enfarktlerle ilişkisi net olarak kanıtlanamamıştır (51).

Bir diğer hiperkoagülabilitate nedeni olan antifosfolipid antikor sendromu, özellikle genç yaşta olan GİA ve inmede, artmış tromboz riski için bir işaretidir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda, farklı izoantikor tipleri (IgG, IgM veya IgA) göz önüne alındığında, bu sendromun prevalansı ve inme ile ilişkisi tartışmalıdır. Yine yüksek doku plasminojen aktivatörü, fibrin D-dimer, von Willebrand faktör ve faktör VIIIc'nin inme risk faktörü olduğuna ilişkin bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (38)

Yüksek hematokrit ve hemoglobin düzeyleri ve artmış kan viskozitesi, artmış iskemik inme riskiyle ilişkili olabilir. Serum fibrinojen düzeyinin yüksekliği, serebral enfarkt gelişmesinde bağımsız risk faktörüdür. Serum fibrinojen düzeyindeki yükseklik aterogenezin ilerlediğinin göstergesi olabilir (52).

Lipoprotei(a) kardiyovasküler hastalıklarda, aterosklerotik süreçteki rolü gösterilmiş, olası yeni risk faktörlerinden biridir. Artmış KAH riski ile ilişkisi gösterilen Lp(a)'nın inme için de risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. "Kuzey Manhattan İnme Çalışması'nda, Lp(a) düzeyi 30 mg/dl üstünde olan kişilerde, HT, DM, KAH, sigara, yaş, cinsiyet ve ırk faktörleri de eklendiğinde, inme riskinde 1,6

kat artış saptanmıştır. Fakat Lp(a)'nın, inme için risk faktörü değerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (3). Lp(a) ile ilgili bilgilere, metnin ilerleyen sayfalarında ayrıntılı olarak değinilecektir.

#### **2.4.Klinik Yaklaşım ve Sınıflama:**

İnmeli bir olguda ilk sorulacak soru, inmenin iskemik mi yoksa hemorajik mi olduğudur. Bu ayırım yapıldıktan sonra inme alt tipleri belirlenmelidir (12). Serebral enfarktlerde etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunun yanı sıra, ikincil koruma açısından da çok önemlidir. Buna karşılık, klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı iskemik inme alt gruplarında benzerlikler göstermesi nedeniyle, etyolojik sınıflandırma oldukça güçtür (13). Bamford ve arkadaşları, 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlarsa da bu sınıflandırmada potansiyel etyolojiye yer verilmemiştir (14). Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmişlerdir; laküner enfarktler (LACI), total anterior sirkülasyon enfarktleri (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon enfarktleri (PACI) ve posterior sirkülasyon enfarktleri (POCI). Bu sınıflama sistemi, belirli bir oranda erken evrede prognozla ilgili öngörü yapılmasına olanak sağlamaktadır.

1993 yılında yayınlanan TOAST "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında tanımlanan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (53). TOAST sınıflama sistemi 5 kategori içermektedir.

#### **İskemik İnme Alt tipleri (TOAST, 1993) (53)**

1. Büyük damar hastalığı (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar hastalığı (laküner enfarktler)
4. Belirlenebilen diğer etyolojiler
5. Etiyolojisi belirlenemeyen inme
  - İki veya daha fazla neden
  - Negatif değerlendirme
  - Tamamlanamayan değerlendirme

Hasta, başlangıçta elde edilen muayene bulguları, elektrokardiogram ve ekokardiyografi gibi kardiyolojik testler, kan sayımı, ekstrakranial arterlere yönelik doppler ultrasonografik(USG) görüntüleme bulguları ve beyin görüntülemesindeki bulgularla, bu gruplardan birine dahil edilir.

#### **2.4.1.Büyük Arter Ateroskleroza:**

Tüm iskemik inmelemin %20-40'ı büyük arter aterosklerozuna bağlıdır (54). Bu enfarkt tipi ekstrakranial ve majör intrakraniyal arterlerin belirli bölgelerinin aterosklerotik lezyonları sonucu oluşur. Aterosklerotik plak genellikle progresif stenoza yol açmakta, daralmış lümenin trombozuna bağlı olarak da büyük arter oklüzyonuna neden olmaktadır.

Ateroskleroz, vasküler yapının, yaşlanma, HT, lipid metabolizması bozukluğu, sigara içme ve diğer bazı faktörlerle hasar görmesi nedeni ile, özellikle damarın media tabakasında proliferasyon ve intimal tabakada hasarla seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Aterosklerotik lezyonlar bifurkasyonlarda ve büyük arter kıvrımlarında bulunur ve ne kadar proksimalde ise lezyon o kadar şiddetli olur. Distal lokalizasyonlu primer arter tıkanıklığı nadirdir. En sık, boyunda karotid arter bifurkasyonu, vertebral arterlerin çıkış yerleri, baziler arterin üst ve alt kısımları, orta serebral arterin proksimal üçte biri ve posterior serebral arterin ilk kısmında rastlanır (55). Aterosklerotik plaklar genellikle progresif darlığa neden olur ve daralan lümenin trombozunu takiben ilgili büyük arterin tıkanmasıyla sonuçlanır. Bazan plak içi kanamalar damar içi tıkanıklığı hızlandırır. Büyük arter trombozlarında oluşan iskemik inmelemin iki farklı mekanizması vardır: a)Düşük akım, b)Arterden artere emboli (32)

**Düşük akım** enfarktı, ya da "hemodinamiğin etkilediği enfarkt" terimi beyin arterlerindeki kritik olarak azalmış perfüzyon basıncı nedeniyle, serebral kan akımı ve oksijenlenmenin azalması sonucu beyin dokusunun hasar görmesini anlatır. Daha önceden kullanılan "border-zone=kıyı bölge" ya da "watershed" enfarkt terimi ise majör serebral arterlerin sulama sahaları arasında kalan bölgelerdeki hasarı anlatır. Düşük akım enfarktılar "border-zone" enfarktılarının bir alt grubudur ve "border-zone"

enfarktlar az da olsa embolik nedenlerle de oluşabildiğinden bu terimler birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Büyük arter tıkanmalarında düşük akıma bağlı olarak distal alanlarda "border-zone" enfarktlar görülür

Aslında bütün enfarktlar kritik olarak azalmış kan akımı sonucu ortaya çıkmakla beraber, tromboembolik olaylarla, düşük akım enfarktları arasındaki fark, tromboembolik olaylarda etkilenen sahadaki damarda darlık ya da tıkanıklık gibi sorunlar varken düşük akım enfarktında, etkilenen bölgedeki damarlarda sorun olmamasıdır. Etkilenen damar sahası çoğu kez karotid arter, nadiren de vertebral ve baziler arterlerdir. Karotis hastalıklarında düşük akım enfarktı, Willis poligonunda sorun olduğunda ya da karşı taraf karotid arterde ağır lezyon varlığında mümkündür (32). Düşük akım enfarktları bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görülmekle beraber görüntü çok patognomik bir patern izlemediğinden, ayırt etmek için daha ayrıntılı tetkiklere ihtiyaç vardır ve düşük akım enfarktlarına ek katkısı olduğu için Willis poligonunun da değerlendirilmesi gerekmektedir (56).

Düşük akım enfarktlarının patogeneğinde yer alan mekanizmalar şu şekildedir:

- Karotisten kaynaklanan:
  - Çok ağır karotis lezyonu (%90 ya da daha fazla karotis darlığı ya da tıkanıklığı)
  - Aterotrombotik
  - Diseksiyon (spontan, fibromusküler displazi)
  - Moyamoya hastalığı (pseudomoyamoya dahil, örn: tüberküloz arterit)
  - Cerrahi sırasında karotis klemplenmesi
  - Travmatik karotis lezyonları (örn: radyasyon)
- Ağır sistemik arteriyel hipotansiyon
- Kardiyak arrest, şok
- Kardiyopulmoner bypass cerrahisi
- HT tedavisi (sadece kardiyak arrest ve şokla birlikte olduğunda)

Düşük akım enfarktı ya da "hemodinamiğin etkilediği enfarkt" hastalarının öyküsünde çok az karakteristik belirti vardır. Bu hastaların genelde tekrarlayıcı ve

motor ya da sensorimotor hemiparezi ile kendini gösteren GİA'ları vardır. Yine düşük akım enfarktlarında transkortikal motor afazi ya da afazinin diğer nadir alt tipleri şaşırtıcı bir şekilde sıktır. İskemik oftalmopati de, internal karotid arter tıkanıklığında azalmış perfüzyon basıncı ile birlikte görülebilen spesifik, nadir bir durumdur (57). "Border-zone" ya da "watershed" enfarkt terimi ise ana serebral damarların sulama sahaları arasında kalan bölgelerde olan enfarktları anlatır. Orta serebral arterin "watershed" enfarktları çok yaygın değildir. İki taraflı olduğu zaman genellikle ağır hipotansiyonla ilgilidir. Tek taraflı "watershed" enfarktlar genellikle karotis tıkanıklığı ile bildirilmiştir. Tüm beyin enfarktlarının yaklaşık %10'u "watershed" lezyonlardır. Bununla birlikte daha öncede bahsedildiği gibi "watershed" enfarktların bazen mikroemboliler sonucu da olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca ne hipotansiyon epizodunun, ne de mikroembolinin gösterilebildiği "watershed" enfarktlar da vardır (58).

**Arterden artere embolide**, ana serebral arterlerin proksimalindeki ateromatöz lezyondan kopan embolinin, daha distaldeki dallardan birini tıkayarak enfarkta neden olmaktadır. Emboli, darlık ya da ülserle etkilenmiş ekstrakraniyal arterlerden kopabilir. Darlık ana serebral arterler ya da vertebral veya baziler arterde olabilir. Günümüzde, karotid arterden kaynaklanan embolinin, arteriyel darlık ya da tıkanıklıktan daha yaygın bir neden olduğu düşünülmektedir. Enfarktın bu tipini, klinik olarak kardiyembolik enfarkttan ayırt etmek oldukça zordur. İnme veri bankasının yaptığı çalışmalarda, GİA'ın, aterosklerotik enfarktlarda, kardiyembolik enfarktlara göre daha fazla gözleendiği bulunmuştur. Erkek cinste, ayrıca HT ve DM'u olan hastalarda aterosklerotik enfarkt tipinin daha çok olduğu gözlenmiştir. Daha küçük ve daha distaldeki enfarktlar da, kardiyemboliden çok, arterden artere emboliyi düşündürmektedir. Büyük arter trombozuna bağlı enfarktlarda, hemodinamik etkilenme veya arterden artere emboli tiplendirmesini yapmak oldukça güçtür. Ani başlangıç emboliyi düşündürebilir ama kesin kanıt değildir. Bu yüzden klinik bilgilerin eşliğinde, laboratuvar verileri tanıda bize yardımcı olur. Büyük arter trombozlarında anjiyografi ve doppler USG görüntüleme tanıda oldukça yardımcıdır. Doppler incelemesinin, plak yapısı ve ülserasyonları incelemede anjiyografiye üstün olduğu gösterilmiştir. Kullanılan bir diğer teknik olan MR anjiyografi ise



konvansiyonel anjiyografiye göre daha az invazif bir teknik olmakla birlikte türbülans yapan yerlerde darlığı olduğundan fazla gösterme dezavantajına sahiptir Bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografi de damar lezyonlarının incelenmesinde noninvazif bir başka yöntem olmakla birlikte, özellikle lezyonun kalsifiye olması halinde darlığı yine olduğundan fazla gösterebilmektedir (32).

Asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda yapılan pek çok çalışmada, darlığın derecesi ile, özellikle de yüksek derecelerdeki darlıklarla inme riski arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Darlığın histolojik tipi de semptomların gelişmesiyle ilgili görünmektedir. Yapılan bir çalışmada asemptomatik yüksek derecede darlığı olan plakların, semptomatik olanlara göre daha fibröz ve kollajen yapıda olduğu gözlenmiştir. Karotid plak ülserasyonunun, uzun yıllardır, arterden artere emboli gelişimi için önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Arterlerin media tabakasındaki hasarın, mural trombus ve ateromatöz embolik materyal gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (59).

Darlığa neden olan aterosklerotik plaklarda plak içine kanama yaygın bir bulgudur. Fakat bunun iskemik semptomların gelişimiyle ilişkisi tartışmalıdır. Arterin çapının %70'den fazla daralmasının plak içine kanama olasılığını arttırdığı ileri sürülmüştür. Plak içi kanamadan sonra eğer arter çapı normale göre %80 kadar daralırsa GİA veya inme geçirme oranının %68'leri bulunduğu bildirilmektedir Bir plak morfolojisi çalışmasında hemisferik semptomlarla, plak ülserasyonları ve mural trombus arasında ilişki kurulmuştur (60).

Serebral embolilerin büyük çoğunluğu, karotid arterlerdeki ülseratif plaklardan kaynaklanır. Emboli bazen de aortadaki ateromatik plak veya aortik anevrizmadan kaynaklanabilir ve bu durumda çoğu kez hem serebral hemisferlere, hem de sistemik dolaşıma embolizasyon olur (32).

TOAST sınıflamasına göre hastalarda klinik ya da görüntüleme yöntemleriyle ana serebral arterlerde ya da kortikal dallarında %50'den fazla darlığın bulunduğu vakalar büyük arter ateroskerozu olarak sınıflandırılmıştır. Klinik bulgular beynin

kortikal fonksiyonlarında ya da beyinsapı ve serebellumda bozukluğa işaret etmelidir. Hastanın özgeçmişinde; aynı sahada GİA öyküsü, karotis üfürümü, azalmış pulszasyon olması klinik teşhisi destekler. BBT ve MRG'de kortikal ya da serebellar lezyon, beyinsapı ya da subkortikal lezyonun 1,5 cm'den daha büyük olması, yine büyük arter trombozu lehinedir. Doppler ya da arteriyografi ile uygun damarda ekstrakraniyal veya intrakraniyal olarak %50'den daha fazla darlığın gösterilmesi tanıyı destekler. Diğer tanısall çalışmalarda kardiyak kaynaklı embolizm ekarte edilmelidir. Doppler ya da arteriyografik çalışmalar normale ya da minimal değişiklik varsa büyük arter aterosklerozuna bağlı inme teşhisi konmamalıdır (53).

#### **2.4.2.Kardiyoembolik Enfarkt**

Kardiyak orjinli embolilere bağlı iskemik inmeler toplam iskemik inmelerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Kardiyoembolik inmeler genellikle daha ağır bir klinik seyir gösterirler ve uzun dönem rekürens ve mortalite oranları diğer iskemik inme subtipleriyle karşılaştırıldığında daha yüksektir (61). Klinik özgeçmişe göre kardiyoemboli kolaylıkla tahmin edilebilse de dökümantasyonu oldukça zordur ancak beyin MRG, transkraniyal doppler, ekokardiyografi, holter monitörizasyonu ve elektrofizyolojik çalışmalar gibi gelişmiş yöntemlerle kardiyoemboli kaynağını belirleme şansımız artmıştır.

Kardiyak emboli, boyutları da büyük olduğu için, genellikle intrakraniyal damarlara kadar ilerleyerek, çoğu vakada orta serebral arter sahasında, masif, yüzeysel, tek büyük striatokapsüler, ya da multipl enfarktlara sebep olur. Wernicke afazisi ya da hemiparezisiz global afazi, kardiyoembolinin sık karşılaşılan sekonder semptomlarından (62). Kardiyoemboli, posterior dolaşımda, Wallenberg sendromu, serebellar enfarktlar, baziler tepe sendromu ya da posterior serebral arter enfarktlarına neden olabilir (36)

Başlangıçta bilincin giderek bozulması, semptomların hızlı regresyonu (spectacular shrinking syndrome), maksimum defisit aniden ortaya çıkması (<5dk), farklı damar sahalarının eş zamanlı ya da sıralı bir şekilde etkilenmesi (özellikle bihemisferik ya da anterior ve posterior sistemin birlikte etkilenmesi), hemorajik transformasyon

gözlenmesi ve etkilenen oklüde damarın erken rekanalizasyonu gibi özellikler kardiyak orjinli enfarktı işaret eder (63).

Kardiyak kaynaklı inme nedenleri arasında valvüler ya da nonvalvüler(NV)AF, akut MI, atriyal ya da ventriküler trombus, kardiyomyopati, kalp kapak hastalığı ve protez kapaklar, enfektif endokardit en başta gelen nedenler arasında sayılabilir. Diğer nedenler arasında bakteriyel olmayan trombotik endokardit, mitral kapak prolapsusu, mitral anulus kalsifikasyonu, kalsifik aort darlığı, atriyal septal anevrizmalar, patent foramen ovale, atriyal miksomalar sayılabilir (64).

Kardiyak kaynaklı inmelerin en sık nedeni AF'dir. AF olan hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, inme riski en az 6 kat daha yüksektir. Prevelansı yaşla birlikte artar ve 65 yaş üstü hastalarda maksimum değeri olan %5'e ulaşır. AF; tiroid hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, hipertansiyon ve aşırı alkol kullanımı gibi durumlarla ilgili de görülebilmektedir. AF'nin ortaya çıkması, hipertrofik ve dilate kardiyomyopati, iskemik kalp hastalıkları gibi kronik sebeplerle de ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıklar atriyumda inflamasyon, genişleme gibi yapısal değişikliklere yol açarlar. Örneğin mitral kapak hastalığında sol atriyum genişlemesinin AF sıklığını arttırdığı iyi bilinen bir durumdur. Hasta sinüs sendromlu hastalarda da AF gelişimine sıklıkla rastlanır.

AF'a bağlı inme riski, 50 yaş için %1,5 iken, 80 yaş için %24'e yükselmektedir. AF nedeniyle atriyal kontraksiyon kaybı gelişir, bu da staza neden olur. Staz en çok sol atrial appendikste belirgindir. Staza bağlı, fibrinojen, D-dimer, von Willebrand faktör gibi protrombotik ajanların bölgesel konsantrasyonları yükselerek tromboz oluşumuna katkıda bulunur (36). Kardiyoembolik inmelerin %45'i NVAf'ye bağlıdır ve AF'li hastaların %92'si akut inmeden önce tanınmamaktadır (60). Klinik, radyolojik ve elektrokardiyografik olarak bir kalp hastalığının eşlik etmediği genç ve özellikle erkeklerde görülen yalnız AF halinde ise 60 yaş altında paroksizmal veya sürekli olsun yılda %0.5'den az emboli riski bildirilmektedir (60).

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastaların %27-40'ında post-operatif AF görülmektedir. Bu durum inme ve GİA riskini yaklaşık 3 kat arttırmaktadır. Pre-operatif amiodaron ve beta-bloker profilaksisinin inme riskini %7'den %1.7'ye düşürdüğü gösterilmiştir (65). Ayrıca sürekli oral antikoagülan tedavinin atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme riskini % 68, ölüm riskini %33 azalttığı gösterilmiştir (37).

Protez kalp kapakçıkları da emboli riski taşımaktadır. Protez kapaklı hastalarda birlikte var olan AF, emboli riskini artırır. Mekanik ya da biyoprotez kapaklarda embolinin relatif riskleri arasındaki fark hala tartışmalıdır, TOAST sınıflaması mekanik protez kapakları daha yüksek riskli kabul eder. Buna paralel mekanik protezlerin en yenisinde bile uzun dönem antikoagülasyona gereksinim olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Mekanik kapaklı antikoagüle hastalardaki emboli oranı, mitral kapakta her yıl için yaklaşık %3, aort kapağı için %1,5'dur. Antikoagüle olmayan biyoprotez kapaklı hastalarda bu oran her yıl için %2-4'dür (64).

Enfektif endokarditli hastalarda %10-20'sinde inme gözlenir. Çoğu hastada inme hastalığın erken evrelerinde, tedavi öncesi ya da tanıdan sonraki ilk 48 saatte ya da daha az oranda tedavinin ilk iki haftasında gözlenir. Enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra inme tekrarlama riski oldukça düşüktür fakat vejetasyonlar steril hale geldikten sonra bile embolizasyon olabileceği bildirilmiştir. Kontrolsüz enfeksiyonlarda mikotik anevrizmalara bağlı intrakraniyal kanama riski de yüksektir ve fatal seyreder (36, 64).

Mitral anulus kalsifikasyonu artmış inme riski ile ilişkilidir, ancak bu artmış riskin primer bir embolik kaynak olmasından çok genel ateroskleroz, AF ve enfektif endokarditle birlikteliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Otopsi ve transözefajiyal ekokardiyografi çalışmaları 4-5 mm'den büyük aortik ateromların inme hastalarında 3-9 kat daha sık olduğunu göstermiştir (66).

Atriyal septal anevrizmalar da hastalarda emboli nedeni olarak bildirilmiştir. Bu anevrizmaların primer bir kaynak olmasının yanısıra, daha çok mitral kapak prolapsusu ve AF yoluyla emboliye sebep olduğu düşünülmektedir. Atriyal miksomalar en sık görülen primer kardiyak tümörlerdir ve inme ile bulgu verebilirler. Miksomalar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirler, fakat özellikle 30-60 yaş arası görülürler. Genç inmeli hastaların yaklaşık %1'inde sol atriyal miksoma bulunmuştur (64).

55 yaş altındaki inme hastalarında bazı çalışmalarda %40'a varan oranlarda patent foramen ovale (PFO) tespit edilmiştir. PFO, paradoksal emboli yoluyla iskemik inmeye neden olur. Sistemik emboli öyküsü olan ve nedeni açıklanamayan inmeli hastalarda özellikle olayın başlangıcında valsalva aktivasyonu varsa PFO akla gelmelidir (36).

TOAST sınıflamasında kardiyak emboli nedenleri yüksek riskli ve orta riskli diye iki gruba ayrılmıştır (53):

- Yüksek riskli grup
  - Mekanik protez kalp kapağı
  - Valvüler atriyal fibrilasyon
  - Nonvalvüler atriyal fibrilasyon
  - Sol atriyum/atriyal apendikte trombüs
  - Hasta sinüs sendromu
  - Geçirilmiş MI (<4hafta)
  - Sol ventrikülde trombüs
  - Dilate kardiyomiyopati
  - Akinetik sol ventrikül segmenti
  - Atriyal miksoma
  - Enfektif endokardit

- Orta riskli grup
  - Mitral kapak prolapsusu
  - Mitral darlık
  - Sol atriyal türbülans
  - Atriyal septal anevrizma
  - Patent foramen ovale
  - Atriyal flutter
  - "Lone" Yalnız AF
  - Biyoprotez kalp kapağı
  - Bakteriyel olmayan trombotik endokardit
  - Konjestif kalp yetmezliği
  - Sol ventriküler segment hipokinezisi
  - MI (>4 hafta, <6 ay)

Yukardaki sınıflandırmaya göre bu kategorideki hastalarda en az bir kardiyak muhtemel neden saptanmalıdır. Bir vasküler sahadan daha fazla yerde geçirilmiş inme veya GİA ya da sistemik embolizm kardiyojenik emboliyi destekler. Potansiyel büyük arter ateroskleroza ya da embolisi ekarte edilmelidir. Orta riskli hasta grubunda inme için başka bir neden saptanamazsa muhtemel kardiyembolik inme olarak sınıflandırılmalıdır (53).

#### **2.4.3.Küçük Arter Oklüzyonu (Laküner enfarktlar):**

Laküner enfarktlar beynin derin bölgelerine veya beyin sapına lokalize olabilen ve penetran arterlerin tıkanıklığına bağlı olarak gelişen küçük iskemik lezyonlardır. "Lakün" terimi enfarktli dokunun makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasından sonra geriye kalan küçük boşluğu tanımlamaktadır. Laküner enfarktlar yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda tüm iskemik inmelerin yaklaşık olarak %20'sini oluşturmaktadırlar. Ama eski tarihli epidemiyolojik çalışmaların çoğunda ayrı bir alt grup olarak ele alınmamış ve diğer iskemik inmelerle aynı kategoride incelenmiştir. Ayrıca tanı yöntemi olarak çoğu zaman laküner inmelerin ancak %60'ının gösterilebildiği BBT'nin kullanılmış olduğu göz önüne alınırsa gerçek insidansının daha yüksek olduğu söylenebilir. Laküner enfarktlar için kesinleşmiş risk faktörleri

yaş ve cinsiyet, HT, DM, KAH, GİA ve sigara kullanımınıdır. İspatlanmamış risk faktörleri ise embolik kalp hastalığı, karotis darlığıdır. Bunun yanısıra hiperkolesterolemi, alkol kullanımı, hiperfibrinojenemi, artmış hematokrit, obezite, doğum kontrol haplarının kullanımı, fiziksel inaktivite, homosistinüri, uyuşturucu madde kullanımı, orak hücreli anemi ve migrenin rolü ise henüz kesin değildir ve yeterli derecede araştırılmamıştır (54).

Laküner enfarktlar, genellikle anjiyografik olarak bulgu vermez. İskemik alan, genellikle küçük tek bir damarın kanlandığı bölge ile sınırlanmıştır. Laküner enfarktların kapsülayı, bazal ganglionu, talamusu ve beyin sapının paramedian bölgelerini beslemek için beyne penetre olan damarların lezyonunu yansıttığı bilinmektedir (32). Lakünlerin çoğunluğunda büyüklük 0.2 mm<sup>3</sup> ile 15 mm<sup>3</sup> arasında değişir. Fisher'ın tanımına göre 3-4 mm'den 1,5-2 cm'e kadar değişen genişliktedir. 1.5-2 cm arasındaki lakünler dev lakün olarak bilinir. Fisher yaptığı klinik-anatomik incelemelerinde ve otopsi incelemeleri sonunda iki farklı tipte vasküler patoloji tanımlamıştır: İntrakraniyal ateroskleroz (mikroaterom) ve lipohyalinozis. Mikroaterom, köpük hücrelerinden oluşmuş bir plak olarak, görece büyük perforan arterlerin proksimal segmentlerinin tıkanmasına yol açar. Patolojik çalışmalarda en sık ortaya konan lakün nedenidir. Lipohyalinozis, uzun süreli ve tedavi edilmemiş hipertansiyon sonucu gelişen bir serebral vaskülopatidir ve patolojik olarak damar duvarlarında kalınlaşma, fibrinoid nekroz, hyalinozis ve anjiyonekroz ile karakterizedir. Daha çok küçük çaplı perforan arterlerin damar duvar yapılarını bozarak tıkanmasına yol açar. Bunun dışında, büyük bir arterdeki aterosklerotik plak, penetran arter çıkış yerini tıkayarak laküner enfarkt meydana getirebilir. Son dönemlerde kardiyoemboli sonucunda da laküner enfarkt gelişebileceği gösterilmiştir (50).

Laküner inmenin teşhisi uzun yıllar sadece klinik özelliklere dayanmıştır. Fisher tarafından klinik olarak 20'den fazla laküner sendrom tanımlanmıştır. En çok bilinen klasik laküner sendromlara örnek olarak; saf motor, saf duyuşal ve sensorimotor sendromlar, ataksik hemipareziler, dizatri-beceriksiz el sendromu ve hemikore/hemiballizm sayılabilir (67).

Laküner enfarkt, zencilerde ve İspanyollarda, beyaz hastalara oranla iki kat daha fazla görülmüştür. Laküner sendrom sonrası, beyin görüntülemesinde küçük, derin enfarkt bulunmasının tahmini değeri %87, saf duyuşal sendrom için %100, ataksik hemiparezi için %95, sensorimotor sendrom için %87, saf motor hemiparezi için ise %79'olarak saptanmıştır. Radyolojik değerlendirme ile küçük derin enfarktların bulunduğu doğrulanan laküner sendromlu 195 hastanın 147'sinde son tanı küçük damar hastalığına bağlı laküner enfarkt iken (pozitif öngörü değeri %75), 16 vakada (%8) etyoloji, ekstrakraniyal veya intrakraniyal ateroskleroz, 10 vakada (%5) kardiyembolizm, 19 vakada (%10) kriptojenik nedenler ve 3 vakada (%2) da diğer nedenler olarak belirlenmiştir (68).

Laküner enfarktların teşhisinde tercih edilecek yöntem beyin MR'dır. MR, vakaların %81'inde lezyonları göstermektedir ve BBT'den üstündür. Özellikle diffüzyon MR akut dönemde lakünleri göstermede daha iyidir ve sensitivitesi ve spesifitesi %100'e yakındır (54).

TOAST sınıflamasına göre bu kategorideki hastalarda klinik olarak klasik laküner sendromlardan biri olmalı ve serebral kortikal disfonksiyon görülmemelidir. Anamnezde HT veya DM olmalıdır. BBT ya da MR ile gösterilen 1,5 cm'den küçük lakünü olmalı ve potansiyel kardiyak emboli kaynağı veya büyük arterlerde % 50'den fazla stenoz olmamalıdır (53).

#### **2.4.4.Nedeni Belirlenemeyen İskemik İnmeler (Kriptojenik Enfarktlar):**

Yapılan tüm tanışal çalışmalara rağmen bazen enfarktın kaynağı belirlenemeyebilir. Bunun temel nedenlerinden biri uygun laboratuvar çalışmasının gerçekleştirilmemiş olmasıdır.

Teşhise ulaşmada yaşanan başarısızlığın ikinci yaygın nedeni, uygun laboratuvar çalışmalarının uygun zamanda gerçekleştirilmemesidir. Embolizm için inmeden 48 saat sonra yapılan anjiyografi, tıkanıklıkların ancak %15'ini göstermesi nedeniyle oldukça düşük bir verime sahiptir (32). İskemik inme başlangıcından birkaç saat



içinde sadece bir kez alınan beyin görüntüleri de benzer şekilde düşük verime neden olur. Küçük laküner enfarktli bazı vakalarda, eğer lezyon, görüntüleme tekniğinin çözünürlük limitlerinin altında ise, ne kadar sık beyin görüntüleme yapılsa bile, görüntüleme bulguları negatif olacaktır.

Belirlenemeyen nedenli iskemik inme vakalarının %40 kadarı, üçüncü kategoridedir. Bu kategori uygun zaman içinde uygun laboratuvar çalışmalarına rağmen normal veya şüpheli bulgular elde edilen gruptur.

Nedeni belirlenemeyen iskemik inme olarak kategorize edilen vakalarda, inmeden etkilenmiş hemisfer alanına uyan bölgede geçici iskemik atak görülmemekte ve bariz bir embolizm kaynağı bulunmamaktadır. Kısacası, bu hastalar kardiyak emboli veya geniş arter trombusüne yol açacak risk faktörü veya hastalık öyküsü taşımamaktadır. Yeni teknolojiler sayesinde, bazı kriptojenik enfarkt vakalarının, protein C, serbest protein S, lupus antikoagulanı veya antikardiyolipin antikor anormallikleri ve faktör II - V mutasyonu kaynaklı hiperkoagülabilité durumlarına neden olan hematolojik bozukluklar ile açıklanabileceği öne sürülmektedir (32). Uygun diagnostik değerlendirme eksikliğine bağlanan kriptojenik enfarkt vakalarının sayısı, yeni ve daha hassas tanı teknikleri kullanıldıkça azalacaktır.

Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etiyolojik neden bulunan vakalar da bu gruba alınmalıdır. Örneğin AF'si ve büyük damarlarında %50'den fazla darlığı olan hastalar ya da hem AF'si, hem de laküner enfarktli olan hastalar bu gruba sokulmalıdır (50).

#### **2.4.5.Diğer Tanımlanmış Nedenlere Bağlı İskemik İnmeler:**

Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, "cerebral autosomal dominant arteriopathy with stroke like infarcts and leucoencephalopathy"(CADASIL) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon yer alır. Yine bu kategori hiperkoagülabilité durumlarını ve hematolojik bozuklukları da kapsar. Tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutarlar. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve

mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Hastaları bu gruba alabilmek için potansiyel kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozu ekarte edilmelidir (50, 53).

## **2.5.İskemik İnmede Ateroskleroz ve Lipoprotein (A)**

### **2.5.1.Ateroskleroz:**

Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlayan ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın, sistemik bir hastalıktır. Aterosklerozun beyin damarlarını tutması sonucu ortaya çıkan morfolojik değişiklikler, diğer damarlarda görülenlerden farklı değildir. Beyin damarlarında en sık etkilenen arterler; karotis bifurkasyonu, orta serebral arterin çıkışı ve baziler arterin orta ve alt kısmıdır (69).

Aterosklerotik lezyonların gelişiminde en erken bulgu mononükleer lökositlerin intimada toplanmasıdır. Vasküler endotelial hücrelerin yüzeyindeki spesifik adezyon molekülleri lökosit adezyonunu sağlayan moleküllerdir. Bu moleküllerden biri olan P-selektin normal damarlarda bulunmaz ama aterom plağı içeren damarların endotellerinde gösterilmiş ve aterom oluşumundaki rolü ortaya konmuştur. Aterosklerozun erken devrelerinde rol alan endotelial lökosit adezyon moleküllerinden bir diğeri vasküler hücre adezyon molekül 1 (VCAM-1)'dir. Lezyonun oluştuğı bölgede ortaya çıktığı ve intimaya monosit ve lenfositlerin girişinde önemli bir adezyon molekülü olduğu gösterilmiştir. Yapışan lökositlerin intimaya göçünde ise makrofaj kemoreseptör protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin rolü olduğu ortaya konmuştur. Aterogenezin erken devresinde adezyon molekülleri ve sitokinlerin fokal artışını sağlayan sinyallerden de oksidatif modifiye lipoproteinler sorumlu tutulur. Endojen medyatör nitrik oksit gibi moleküllerin de değişik yollarla adezyon molekülleri üzerinde negatif bir kontrolü olduğu ileri sürülmektedir. İntimada toplanan mononükleer lökositler lipidleri fagosite ederek köpük hücreleri halini alırlar. Makrofaj yüzeyindeki CD36, CD68, makrosialin gibi bazı reseptörlerin lipoproteinlerin modifiye formlarını bağladığı düşünülmektedir. Köpük hücrelerinin oluşumunu, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin artışı izler. Ateroskleroz patogenezinde arteriyel endoteldeki zedelenmelerin süreci başlattığı, trombositlerin yüzeye yapışarak, bunlardan salınan

fibrojenik maddeler ile düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikiminin oluştuğu ileri sürülmüştür. Ancak endotel zedelenmesi olmadan da mononükleer fagositlerin sağlam endotelden geçtiği gösterilmiştir. Düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimine yol açan platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofaj kökenli oldukları gösterilmiştir. Daha sonraki devrelerde trombosit kökenli PDGF de olaya karışmaktadır. Ayrıca, interlekin-1(IL-1) gibi sitokinlerin de, vasküler hücreler ve lökositlerden, büyüme faktörü salınımını etkilediği ileri sürülmektedir. Düz kas hücrelerinin büyümesini uyaran bu faktörlerin yanısıra dönüştürücü (transforming) büyüme faktörü beta(TGF- $\beta$ ), T lenfosit kökenli interferon gamma gibi moleküller de bu proliferasyon üzerine negatif etkiye sahiptir.

Sonuçta düz kas hücre proliferasyonu, büyümeyi stimüle eden faktörler ile inhibe eden faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Aterom gelişim sürecinde, plak içinde sıklıkla kalsifikasyon gelişir. Bu gelişimde, damar düz kas hücre kökenli osteopontin gibi proteinler sorumlu tutulmakta, makrofajların, osteoklast gibi davranarak, bu süreci dengelediği ileri sürülmektedir. Aterom plaklarının klinik olarak önemli komplikasyonu, trombüs oluşumu ile ortaya çıkar. Trombüs oluşumu, genellikle plakta oluşan bir zedelenme sonucudur. Plağın, fibröz kapağında oluşan rüptür, kanla, trombojenik maddeler içeren lipid merkezin ilişkisine neden olur (69).

### **2.5.2.Aterom Oluşumu**

Endotel hücreleri kan akımını ve damar tonusunu düzenleme görevi görür. Hipertansiyon ve artmış mekanik “shear” stres, okside LDL, artmış homosistein, sigara içimi ile ortaya çıkan serbest radikaller, enfeksiyon (klamidy, sitomegalovirus, herpes simpleks virus vb.), hiperglisemi gibi birçok faktör aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine neden olacak endotel zedelenmesine yol açar. Ortaya çıkan zedelenme ile endotelin geçirgenliği, lökosit ve trombositlere karşı adezivitesi artar. Artan geçirgenlik ile, LDL girişi çoğalır ve intima altında birikmeye başlar. Biriken LDL molekülleri, modifiye (okside) olarak, inflamatuvar reaksiyonu başlatır. Dolaşımdan intima altına geçen monositler makrofaj haline

dönüşür ve okside hale gelen LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerini oluşturur. İnflamatuvar hücrelerden ve trombositlerden salınan vazoaktif maddeler, sitokin ve büyüme faktörleri ile, endotel, pıhtılaşmaya eğilimli hale gelir ve düz kas hücrelerinde artış ile, arter duvarı kalınlaşır. Tüm bu değişimler, sonuçta, ateromatöz lezyon oluşumuna neden olur. Dolayısıyla aterosklerotik plak oluşumunda hem lümen hem de arter duvarı içinde birçok patolojik olay rol oynar. Bu olayların merkezinde ise endotel hücrelerinin normal homeostatik kontrolü sağlamadaki başarısızlığı yer alır (70).

Endoteli pıhtılaşmaya ve inflamasyona eğilimli duruma geçiren olaylar şunlardır:

- 1- Protein-S sentezinde azalma,
- 2- Doku plazminojen aktivatör(tPA) oluşumunda azalma,
- 3- Plazminojen aktivatör inhibitör-1'de (PAI-1) artış,
- 4- Platelet aktive eden faktörde (PAF) artış,
- 5- ICAM-1, VCAM-1, P-selektin, E-selektin gibi lökosit adezyon moleküllerinde artış,
- 6- İnterlökin-8 (IL-8) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemotaktik faktörlerde artış,
- 7- Potent vazospastik bir ajan olan endotelin-1'de (ET-1) artış,
- 8- Potent trombojenik bir ajan olan doku faktöründe (TF) artış

Normal koşullarda fibröz örtü kalındır; aterosklerotik lezyonun üzerini kaplar ve yapısında herhangi bir bozukluk olmadan, arterin luminal yüzeyindeki hem kan basıncı hem de "shear" stres ile karşı karşıya kalır. Böylece lipid çekirdek dolaşımdan uzak kalmış olur. Bu tip lezyonlar yıllarca sessiz kalabilir. Ancak, plağın yol açtığı düzensiz yüzeyde, kan akımının oluşturduğu girdap ve endotelin protrombotik özellik kazanması, trombüs oluşumunu tetikleyebilir. Ayrıca, bazı plakların üzerindeki fibröz örtü gevşektir ve yağ çekirdeğin kitlesi fazladır. Bunlar dengesiz plaklardır ve yırtılma eğilimleri fazladır. Lipid çekirdekteki aktive T-lenfositler, interferon gama (IF $\gamma$ ) üretmektedir ve IF $\gamma$ , damar düz kas hücrelerinin artışını baskılayarak, elastin ve kollajen salgısını azaltır. Yine lipid çekirdekte yer alan makrofajlar, fibröz örtünün yıkılmasına neden olan matriksi yıkan enzimleri

içerir. Bunlar matriks metalloproteinazlar (MMP), serin proteazlardan plazmin ve sistein proteazlardır. Ekstrasellüler matriksin ana yapılarını yıkabilen bu enzimler nedeniyle fibröz örtü giderek incelik ve sonunda yırtılır. Aterosklerozda plağın yırtılması ve lipid yapının arter lümeni ve kan elemanları ile teması sonucunda trombotik yanıt ortaya çıkar. Hızlı bir şekilde lümen içinde trombus oluşur ve kararlı halini kaybeden aterosklerotik plak da damarı tıkayarak klinik semptom vermeye eğilimli hale gelir.

### **2.5.3.Lipoproteinler (LP):**

Lipoproteinler, kolesterol, trigliserid (TG) ve yağda çözünen vitaminlerin transportu için gerekli olan, lipid-protein kompleksleridir. Diyetle alınan kolesterolün, uzun zincirli yağ asitlerinin, yağda çözünen vitaminlerin emiliminde, TG, kolesterol ve yağda çözünen vitaminlerin, karaciğerden periferik dokulara ve kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında hayati rol oynar.

LPLerin dış kısmında spesifik apolipoproteinler ve fosfolipid ve kolesterol gibi polar lipidler, çekirdekte, hidrofobik lipidler (TG ve kolesterol esterleri) bulunur. LPLer, lipid/protein içeriklerinin belirlediği yoğunluklarına göre; şilomikronlar (CM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), LDL ve HDL olmak üzere beş grupta sınıflandırılırlar . Lipid içerik, proteine oranla fazla ise yoğunluk azalır. CM'nin sadece %1-2'si protein iken, HDL'nin dansitesinin %50'sini protein oluşturur (71).

LPLer ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar.Yüksek LDL ve düşük HDL düzeyleri, ateroskleroz için önemli risk faktörüdür. Özellikle düşük HDL düzeyi oldukça önemlidir. Son zamanlarda, total kolesterolün HDL'ye oranı da önemli bir risk faktörü belirleyicisi olarak kabul edilmiştir. Erkeklerde bu oranın 6.4'den büyük olması riski, total ve LDL kolesterole göre %2-14 oranında arttırırken, kadınlarda, bu oranın 5,6'dan büyük olması riski %25-45 oranında arttırmaktadır.

**Tablo 2.1.** Serum lipoproteinlerinin özellikleri

ÖZELLİK	Şilomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL	Lp(a)
Dansite (gr/dl)	< 0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210	1,040-1,130
Elektroforetik Hareket	Orjin	Pre- $\beta$	$\beta$ -Pre- $\beta$ arası	$\beta$	$\alpha$	Pre- $\beta$
Boyut (nm)	75-1200	30-80	25-35	18-25	5-12	25
Majör apoproteinler	Apo-B48	Apo-B100	Apo-B100	Apo-B100	Apo-AI	Apo-B100 Apo-a

Tüm LP sınıfları için genel yapı birbirine benzemektedir. LP sınıfları arasındaki karakteristik farklılık, protein içeriklerinden kaynaklanmaktadır. Apolipoproteinler(apo) LPlerin hem yapısı ve bütünlüğü için gereklidir, hem de LPlerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasına ve LP metabolizmasında görevli enzimlerin aktivasyonuna aracılık ederler. Karaciğer ve barsakta sentezlenen Apo-AI, tüm HDL partiküllerinde bulunurken, Apo-AII HDL'lerin 2/3'ünde bulunur. Apo-B, şilomikron, VLDL, IDL ve LDL'in ana yapısal proteini olup, her bir LP partikülü Apo-B48 (şilomikron) veya Apo-B100 (VLDL, IDL, LDL)'den birini taşır. Apo-B48, barsakta sentezlenirken, Apo-B100 karaciğerde sentezlenir. Diğer apoproteinlerden Apo-E, çok sayıda kopya halinde, CM, VLDL ve IDL'de bulunur ve Apo-C'lerin her üç serisi gibi TG'den zengin parçacıkların metabolizma ve klirensinde görev alır.

**Tablo 2.2.** Lipoproteinlerin bileşimi

Bileşen %	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
<b>Total lipid</b>	98-99	90-92	VLDL ile LDL arasındaki değerler	75-80	40-48
<b>Trigliserid</b>	80-95	45-65		4-8	2-7
<b>Kolesterol esterler</b>	2-4	15-23		47-51	24-45
<b>Fosfolipidler</b>	7-9	15-21		28-30	42-51
<b>Proteinler</b>	1-2	6-10		18-22	45-55

#### **2.5.4.Lipoprotein (a):**

Lp(a), Kare Berg ve arkadaşları tarafından 1968’de, insan LDL’si ile immünize edilmiş tavşanlardan elde edilen heterojen antikolar ile reaksiyon vermesi sonucunda, LDL’nin genetik bir varyantı olarak tanımlanmıştır (70, 72). Son dört dekad boyunca yapılan epidemiyolojik ve prospektif klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar ışığında, genetik olarak belirlenmiş Lp(a) yüksekliğinin, koroner, serebral ve periferik arterlerde ateroskleroza hızlandıran risk faktörlerinden biri olduğu gösterildikten sonra, bu molekülün genetiği, fonksiyonu, metabolizması ve hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesine yönelik araştırmalar yoğunluk kazanmıştır (73, 74).

Lp(a), yapısında Apo-B100 bulunması ve LDL reseptörüne bağlanması nedeniyle LDL’ye çok benzeyen bir plazma lipoproteinidir. Farklı olarak Apo-B100 molekülüne disülfid bağı ile kovalent bağlanmış glikoprotein yapısında apolipoprotein (a) (Apo(a)) içerir. Lp(a)’nın lipid kısmı neredeyse LDL ile eşit ama Apo(a) nedeniyle dansitesi LDL’den daha yüksektir (1.040 g/mL-1.125 g/mL) (75). Lp(a)’nın moleküler yapısı, 1987’de, serin proteaz plazminojen ile hem protein hem cDNA düzeyinde ciddi derecede homoloji gösteren Apo(a)’nın yapısının çözümlenmesiyle netlik kazanmıştır(76).

Lp(a)'nın toplam kütlesinin %40'ını serbest veya esterleşmemiş kolesterol oluştururken, %17-24'ünü fosfolipidler, %17-29'unu proteinler, ancak % 9'dan daha az bir kısmını trigliseridler oluşturur. 300-800 kD kadar olan Apo(a) kütlesinin %23'ünü, Lp(a)'nın elektronegatif potansiyelinden sorumlu olan O- ve N-glikozidler kaplar. Lp(a), merkezde LDL, çevrede oldukça polimorfik karakterli, glikoprotein yapıda Apo(a) içermektedir. Aynen LDL'de olduğu gibi, her bir Lp(a) partikülü tek bir molekül Apo-B100 içermektedir. Hem Apo-B hem de lipid-merkez proaterojeniktir.

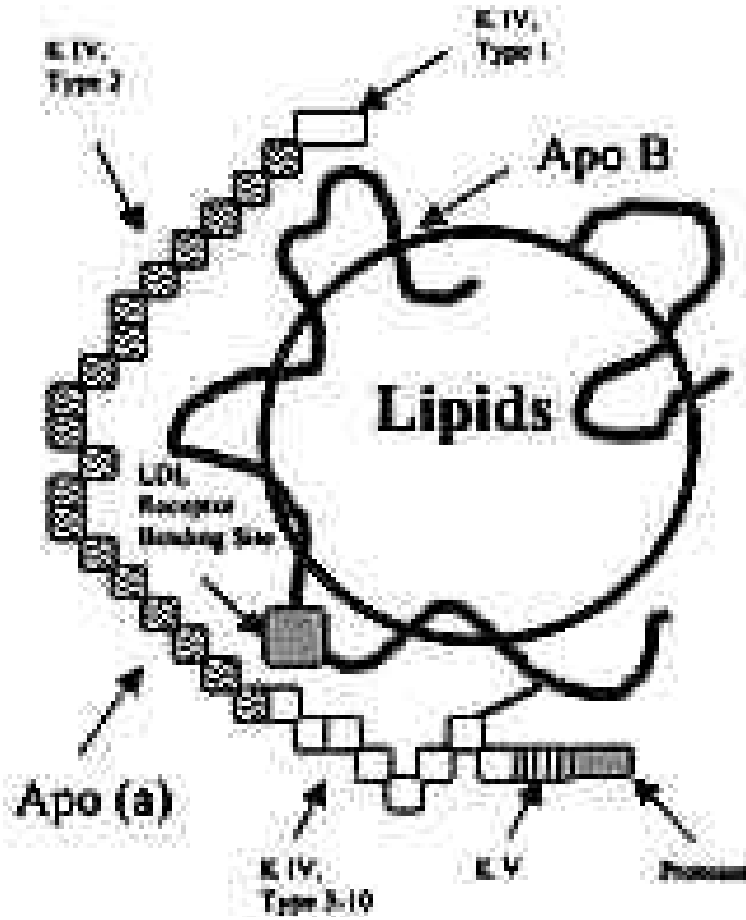
Lp(a)'nın heterojen yapısı hakkında Fless ve arkadaşları tarafından yapılan ve toplu serum örnekleri yerine, örneklerin teker teker incelendiği çalışmada, hem kişiler arasında hem de kişisel, Lp(a) dansite heterojenitesinin varlığı gösterilmiş, bu heterojenitenin protein ve lipid miktarlarının farklılığından kaynaklandığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada daha yoğun Lp(a) parçacıklarının daha büyük Apo(a) taşıdıkları, daha küçük Apo(a) içerenlerin ise yoğunluk olarak daha düşük oldukları gözlenmiştir (77). İlerleyen yıllarda teknolojik gelişmelerle birlikte Lp(a) nın yapısı ve özellikleri daha da netleşmiştir ve artık Lp(a)'nın farklı bir lipoprotein türü olmadığı, daha çok, değişken dansitelerde Apo(a)'lardan biri ile kimyasal olarak bağlanmış bir Apo-B100 molekülünden oluşan lipoprotein partikül ailesi olduğu görüşü yaygınlaşmıştır (78).

Lp(a) birleşiminin ilk olarak, apo-B ile Apo(a) arasındaki non-kovalent bağla kurulduğu ve sonra disülfid bağla güçlendirildiği bilinmektedir (77-81). Apo(a) kringler IV tip 9 Cys 67 ile Apo-B100 Cys 3734 arasındaki tek disülfid yapıdaki kovalent bağ ana bağlantıyı sağlarken, ek non-kovalent bağlar, apolipoproteinler arasındaki bağlantıyı kolaylaştırma, kurma ve güçlendirmede yardımcı olurlar (76).

Sorumlu DNA bölgesi ve protein yapısı hakkında yapılmış in situ hibridizasyon çalışmaları, Apo(a) glikoproteininin, 6. kromozomun uzun kolunda, plazminojen geninin yanında yer aldığını göstermiştir (82). Plazminojen, serin proteaz olup fibrinolitik sisteme ait bir elementtir. Tripsin benzeri proteaz domainine ilaveten, zincir içi disülfid bağlarla stabilize edilen, halka şeklinde "kringle" adı verilen 5 tane



domain içerir (83). Bu “kringle” yapıları, protrombin, doku-tip plazminojen aktivatörü, ürokinaz ve koagülasyon faktörü IX gibi kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemin çeşitli proteinlerinde de tanımlanmıştır (84). Apo(a) geni, plazminojen geninin proteaz domainine %94 oranında eş, tek bir serin proteaz domainini taşır. Ayrıca, iki tip plazminojen benzeri “kringle” domaini içerir. Bunlardan birisi, plazminojen geni beşinci kringle domaininin (kringle-5) homologudur ve tek kopya bulunur. Diğeri ise, dördüncü “kringle” domaininin (kringle-4) homologudur (%82-84). Apo(a) geni 10 farklı plazminojen benzeri K4 domainine sahiptir. K4 tip 1 ve 3-10, birer kopya halinde bulunurken, Apo(a) alt biriminin, plazminojenin kringle 4 tip 2 domainine homolog bir domainden, 40’dan fazla kopyaya kadar sahip olduğu bilinmektedir ve bu durum, hem moleküler ağırlığının hem de molekül büyüklüğünün ciddi değişkenlik göstermesinin nedeni olarak bildirilmiştir (83, 85-87).



Şekil 1.1 Lp(a)'nın yapısı(88)

Lp(a); endotelin, prokoagulan ve antikoaglan; proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar; ve vazorelaksif ve vazokonstrüktif faktörleri arasındaki dengeyi zarar verir yönde değiştirmektedir. Ek olarak, Lp(a), endotelin bariyer fonksiyonunu bozabilir. Sonuçta Lp(a), sadece ateroskleroz ve tromboz ile ilişkili kalmayıp ayrıca endotel disfonksiyonu ve bununla ilgili hastalıklarla da ilişkilendirilebilir (89). Lp(a)'nın yüksek serum seviyeleri ile hızlanan aterotromboz için öne sürülen mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır (90):

1. Hızla oksidasyona uğrayabilir ve LDL ile aterojenik partiküller oluşturur.
2. LDL'nin oksidasyonunu, hücre içine alımını ve birikimini artırır.
3. Plazminojen ile endotel ve mononükleer hücreler, plateletler, fibrinojen ve fibrin üzerindeki reseptörlere bağlanmak için yarışır.
4. Trombozu artırır.
5. Plazmin formasyonunu azaltır ve fibrinolizi bozar.
6. tPA'yı inhibe eder, PAI-1'in üretimini artırır.
7. Doku faktör inhibitörünü inaktive eder.
8. Vasküler hasar alanında tıkaçıcı trombüs oluşumunu hızlandırır.
9. Trombin formasyonunu artırır.
10. Düz kas proliferasyonunu ve migrasyonunu artırır.
11. TGF- $\beta$ 'yi inhibe eder.
12. İnterselüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır.
13. Kollateral damar oluşumunu bozar.

Lp(a), hasarlanmış kan damarlarına kolesterol taşınması sürecinde yer almaktadır (91). LDL-kolesterol'den daha hızlı ve kolay okside olup makrofajlar tarafından alınarak plak içeriğine katılır fakat hepatik LDL reseptörleri tarafından uzaklaştırılmaz (92). Lp(a) ayrıca, LDL partiküllerinin oksidasyonunu ve matriks proteinlerine bağlanmasını belirgin bir şekilde artırır. Subendoteliyal matrikste, monositlerin kemotaksisini, interselüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, makrofajlar tarafından lipid alımını ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu

hızlandırır (92-94). Tüm bu süreçler köpük hücre oluşumunu ve endotel disfonksiyonunu hızlandırır (95). Oksidasyona uğramış Lp(a) platelet-kökenli büyüme faktörü B ekspresyonu için güçlü bir uyarandır, bu durum, anjiyoplasti gibi damar hasarı oluşturabilen işlemler sonrası tekrar stenoz gelişmesine neden olabilir (96). Lp(a), TGF- $\beta$  inhibisyonu ile plak stabilizasyonunu bozar (97, 98). Lp(a)'yı aterotrombozla ilişkilendiren olası mekanizmalardan birisi de hiperkoagülabileiteyi artırmasıdır (91, 99). Apo(a)'nın proteaz domaini, plazminojen ile homoloji gösterse de aktif proteaza çevrilememektedir, bu durum plazminojenin, plazmin aktivatörü ile aktivasyonunun sağlandığı noktadaki aminoasit diziliminin Apo(a)'da farklı olmasına bağlıdır. Bu nedenle Lp(a)'nın fibrinolitik özelliği yoktur (83, 100) ancak fibrin üzerinde plazmin oluşumunu engellediği ve fibrin pıhtı yıkımını azalttığı hem in-vivo hem in-vitro olarak gösterilmiştir (101, 102). Apo(a), yapısal olarak benzediği plasminojeni, hem fibrin hem de endotel hücreleri üzerindeki reseptör bağlanma noktalarından, yarışarak uzaklaştırmaktadır (103). Lp(a), PAI-1 seviyesini artırırken t-PA aktivitesini azaltır (104), sonuç olarak hem plazminojen aktivasyonunun inhibisyonuyla fibrinolizi yavaşlatırken hem de ekstrinsek yolağın aktivasyonu ile koagülasyonu hızlandırır(105).

Lp (a)'nın aortakoronar bypass hastalarından alınan rutin biyopsi materyallerinde asendan aorta duvarında birikimi ve bu birikimin plazma seviyeleriyle ilişkisi gösterilmiştir (106). Bu süreç Apo(a) molekülünün proteoglikan, glikozaminoglikan ve özellikle fibronektin gibi bağ dokusu elemanlarına bağlanma eğilimi ile açıklanabilir (107). Bu bağlanma işlemi lipoprotein lipaz veya sfingomyelinaz ile hızlanmaktadır (108). Aynı zamanda Lp (a)'nın aortanın aterosklerotik lezyonlarında köpük hücresi oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (109, 110) .

Apo(a), kan damarlarına kolayca bağlanmasını sağlayan yapışkan bir yapıya sahiptir. Damar duvarındaki hasarlanma sonrası kollajenin kanla arasındaki bariyer ortadan kalkar ve kollajenin lizin veya prolin aminoasitleri, Lp(a) veya kolesterolün bağlanmasını sağlar. Lp(a)'nın lizine bağlanmasında dominant rolü, Apo(a) kringle IV-10'un lizin bağlayıcı alanlarından özellikle Trp72'nin oynadığı ortaya çıkmıştır. Apo(a)'nın kringle IV tip 5-8 domaininin kendine has bir hücre yüzeyine bağlanıcı

özelliği olup, yapısında doğal olarak bu domaini taşıyan Apo(a) fragmanlarının, insanlarda aterojenik olduğu düşünölmektedir (111).

Son zamanlarda, Apo(a) aterojenitesinden sorumlu olabileceği düşünölen yeni bir mekanizma ortaya atılmıştır. Witztum ve arkadaşlarının yaptıkları bir seri çalışmada, Lp(a) ile ilişkili aterojenitede anahtar rol alan okside fosfolipidler tanımlanmıştır (112, 113). Proinflamatuvar okside fosfolipidler, Apo(a)'nın makrofaj IL-8 üretimi ile ilişkili olduğu bilinen kringle-V parçasına kovalent olarak bağlanır (112). Yapılan çalışmaların sonuçları, Lp(a)'nın diğer dokulardan veya diğer lipoproteinlerden transfer edilen okside fosfolipidleri sıkıca bağlayan bir alıcı gibi davrandığını ortaya koymuştur. Buradan yola çıkılarak, Lp(a)'nın potansiyel olarak zararlı okside lipidleri bünyesine aldığı ve böylece bu fosfolipidleri içeren diğer lipoproteinlerin damar duvarına alınmasını engellediği düşünölebilir. Ancak, damar duvarına alınabilecek okside fosfolipid içeren Lp(a)'nın ateroskleroz gelişimini hızlandırabileceği de açıkça ortadadır. Bu ihtimal üzerine yapılan bir çalışmada, okside fosfolipid apo B-100 oranı ile Lp(a) seviyelerinin koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığı ile güçlü ve kademeli bir ilişkisi saptanmıştır. Sonuç olarak Lp(a)'nın aterojenitesinin, kısmen taşıdığı okside fosfolipidlerle ilişkili olabileceği ileri sürölmüştür (114)

Lp(a)'nın bir akut faz reaktanı olup olmadığına dair çok sayıda çalışma yapılmış olsa da kesin görüş birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalarda, özellikle majör kardiyak cerrahi sonrasında ve akut myokard enfarktüsünde, Lp(a)'nın akut faz reaktanı gibi davrandığı gösterilse de,(115-117) iskemik inme sonrasındaki davranışı konusunda birbiriyle uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir(118, 119).

Lp(a)'nın, Apo-(B) içeren diğer lipoproteinlerin bir ürünü olmadığını, ayrı olgun bir lipoprotein olarak karaciğerden salgılandığı gösterilmiştir. Dolaşımdaki Apo(a), prekürsör olarak karaciğerde sentezlenip, olgun forma dönüştüröldükten sonra kan akımına salınır. Babun hepatosit kültürlerinde yapılan çalışmalar, Apo(a)'nın anti-Apo(a) antiserumu ile inhibe edilebildiğini göstermiş, Lp(a)'daki Apo(a) ile LDL veya VLDL'deki Apo-B birleşiminin hücre dışı alanda gerçekteştiği görüşü ileri

sürülmüştür. Bu birleşim için Apo(a) kringle'larında lizin bağlayıcı cepçiklere ihtiyaç olduğu ve bunların lizin analogu olan 6-amino hegzanoik asit ile inhibe olduğu ortaya çıkmıştır (120). Yani dolaşımdaki LDL ile Apo(a), hücre dışı alanda birleşerek Lp(a) oluşturmaktadır.

Lp(a)'nın serum seviyeleri, birincil olarak, kringle 4 (K4) domainine göre büyüklük olarak değişkenlik gösterebilen Apo(a) geninin kontrolü altındadır. Beyaz ırkta Lp(a) seviyeleri Apo(a) büyüklüğü ile negatif korelasyon gösterir ve 22 kopyadan az K4, ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan siyah ırkta, Lp(a) seviyesinin Apo(a) ile daha az korele olmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir(121, 122)

Transgenik hayvanlarda ve hücre kültürlerinde yapılan deneysel çalışmalar, Lp(a)'nın katabolizmasında hepatik eliminasyon yollarının etkin olduğunu düşündürmektedir ve Lp(a)'yı bağlayıp endositozla hücre içine alan reseptörlerin varlığı ortaya konulmuştur (123). Katabolizmanın, LDL reseptörleri aracılığıyla olduğuna dair görüşler mevcuttur, fakat Lp(a)'nın reseptör afinitesi LDL'ye göre oldukça düşüktür. Bu nedenle başka mekanizmalar araştırılmaktadır.

Lp(a) seviyelerinin, Apo(a)'nın katabolik hızından ziyade, Apo(a) sentez hızına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu sonuç, farklı Lp(a) konsantrasyonlarına ve farklı Apo(a) izoformlarına sahip bireylerin Lp(a) için benzer katabolik hızlara sahip olduğunu gösteren in- vivo kinetik çalışmalardan elde edilmiştir (124, 125).

Yapılan çalışmalar Apo(a)'nın, Mendelian dominant olarak kalıtıldığını göstermiştir (126), yani Lp(a) seviyeleri yüksek olan ebeveynlerin çocukları %50 ihtimalle yüksek Lp(a) seviyelerine sahip olacaktır. Lp(a) plazma düzeyi, molekül ağırlığıyla ters orantılı olmasına rağmen, aynı Apo(a) izoformuna sahip kişilerde de konsantrasyon farklılıklarının görülmesi, üretim hızındaki farklılıklara bağlanmıştır. Bu değişkenliğin gen transkripsiyonu, protein translasyonu veya her ikisindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (127).

Lp(a) konsantrasyonunun neredeyse % 90'ı genetik regülasyon altındadır (126). Lp(a) seviyelerindeki değişkenliğin büyük kısmından (%40) Apo(a) geninin internal sekansındaki kantitatif polimorfizmler sorumludur. Bu genetik düzenlemeye rağmen, bazı metabolik anormallikler plazma Lp(a) düzeylerini etkiler. Lp(a) seviyelerini düzenleyici mekanizmalar tam açıklığa kavuşmamışsa da, akut faz cevabı, hormonal homeostaz, kontrolsüz diyabet, karaciğer ve böbrek yetersizliği ve LDL reseptör genindeki defektlerin, lipoprotein metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Hipotiroidi, akromegali, tiroglitazon kullanımı ve inflamasyon Lp(a) düzeylerini arttırırken, hipertroidi, karaciğer hastalığı ve aşırı alkol alımı Lp(a) düzeylerini azaltmaktadır. Yine aynı şekilde, özellikle proteinürik olan diyabetik nefropati, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, böbrek nakli ve diyaliz hastalarının, özellikle de sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi gören hastaların Lp(a) seviyelerinin kontrolden daha yüksek olduğu bilinmektedir (128, 129). Renal hastalıklarda hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda Lp(a) düzeyleri proteinüri ile doğru orantılı olarak artmaktadır (90).

Lp(a)'nın serum konsantrasyonları ırklar arasında ve aynı ırk içerisinde farklılıklar göstermektedir. Siyah ırk bütün ırklar içerisinde en yüksek Lp(a) düzeylerine sahiptir (130, 131). Bir çalışmada beyaz öğrencilerin %70'inin plazma Lp(a) seviyeleri <20 mg/dl iken siyah öğrencilerin %65-70'inde Lp(a) düzeyi >20 mg/dl bulunmuştur (132). Asya Hindu'ları ise ikinci en yüksek Lp(a) seviyelerine sahip ırktır.

Lp(a) düzeyi, diğer lipoproteinlerden farklı olarak sigara kullanımı, diyet, kilo, yaş ve cinsiyetten daha az etkilenir. Menopoz sonrası değerler yüksek olmasına karşın, yaş ve cinsiyetle kesin bir ilişki gösterilememiştir. WHO-MONICA projesinde hem kadın hem de erkeklerde yaşla zayıf bir korelasyon bildirilmiştir (133). Lp(a) seviyeleri ile LDL, HDL ve total kolesterol seviyeleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Yapılan çalışmalarla aterojenik özellikleri gösterilen Lp(a)'nın serum seviyelerinin normalin altına düşürülmesi önerilmektedir. Değişik Lp(a) ölçüm metodları kullanıldığı için farklı eşik değerler söz konusu olsa da, bizim çalışmamızda

kullanılan ölçüm metoduna benzer tekniklerle yapılan çalışmalarda, Lp(a) 'nın 30 mg/dl'nin altındaki serum düzeyleri normal kabul edilmektedir. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan standart ajanlar, Lp(a) düzeylerini düşürememektedir. N-asetil sistin, neomisin, stanazolol serum seviyelerini bir miktar azaltabilmiştir. Şu an Lp(a) seviyelerini en etkin düşüren ajan nikotinik asittir. Nikotinik asitin Lp(a) düşürücü etkisi doz bağımlıdır; 2 gr/gün nikotinik asit Lp(a)'yı %25 oranında düşürürken, 4 g/gün dozla bu oran %38'e çıkmaktadır. Ancak yan etkileri nedeniyle hasta uyumu zor olmaktadır. En etkin plazma Lp(a) düşürme yolu LDL- aferezidir. Bu yöntemle Lp(a) düzeyleri %60'a varan oranlarda düşürülebilmektedir(90).

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 2004-Temmuz 2007 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji servisine iskemik inme ön tanısıyla, ilk 24 saatlik akut dönemde kabul edilmiş, klinik, laboratuvar ve radyolojik tanı yöntemleri sonrasında yapılan değerlendirme ile tanısı kesinleşen 616 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Lp(a) düzeylerini etkilediği bilinen, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu veya malignitesi olan ve nikotink asit, N-asetil sistein,  $\beta$ -bloker, östrojen ve alkol kullanım öyküsü bulunan 181, laboratuvar verisi eksik 60 ve genç iskemik inme sınıfına giren (<45 yaş) 11 hasta çalışma dışında bırakılarak, 364 iskemik inme hastası değerlendirildi.

Hastanemizde Kardiyoloji bölümü tarafından yapılmış Lp(a) düzeyi ile aort kalsifikasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmanın kontrol grubundaki hastalardan iskemik inme ve başka bir nörolojik hastalık öyküsü olmayan yaş, cinsiyet ve risk faktörleri açısından eşleştirilmiş 106 kişi kontrol grubu olarak alındı (134).

İskemik inme hastalarının tümünde, tanı ve etiyolojiye yönelik yapılmış olan nöroradyolojik incelemeler (BBT, beyin MRG, difüzyon MRG), rutin kan biyokimya tetkikleri (tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, Lp(a), elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), karotis doppler ultrasonografi, gerekli görülen durumlarda yapılmış olan, holter, beyin MR anjiyografi, boyun MR anjiyografi ya da konvansiyonel anjiyografi, hematolojik tetkikler değerlendirildi. Hastalar, TOAST sınıflaması kullanılarak büyük damar ateroskleroza, kardiyembolik enfarkt, laküner enfarkt, kriptojenik ve nedeni belirlenemeyen enfarktlar olmak üzere 5 alt gruba ayrıldı.



Olgularda risk faktörü olarak kabul edilen etkenler aşağıdaki kriterlere göre dosya bilgileri kullanılarak değerlendirildi;

1. DM: DM öyküsü olan ve oral antidiabetik/insülin tedavisi alan olgular
2. HT: HT öyküsü olan ve antihipertansif tedavi alan olgular
3. Hiperlipidemi(HL): HL öyküsü olan ve/veya antihiperlipidemik tedavi alan olgular
4. Sigara içimi: Halen sigara içenler ve başvurudan 6 ay öncesine kadar içmiş olanlar sigara kullanımını pozitif olarak kabul edildi.
5. Kardiyak hastalık: KAH, AF, konjestif kalp yetmezliği,myokard enfarktüsü, hastaların, anamnez, fizik muayene, EKG, EKO ve varsa koroner anjiyografi incelemesi sonuçlarına göre belirlendi.

İskemik inme hastaları için, başvuru sonrası ilk 72 saat içinde, 12 saatlik açlığı takiben alınan serumda bakılmış olan Lp(a), total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve AKŞ ölçüm sonuçları değerlendirmeye alındı.

Kontrol grubunda lipid profili 12 saatlik açlığı takiben alınan serumda bakılmıştı (134).

Hasta grubunda yapılan bilateral renkli karotid doppler ultrasonografi tetkikinde internal, eksternal ve kommon karotid arterlerdeki akım hızları tespit edilmiş; darlık dereceleri, en dar segmentteki lümen çapının, distal normal çapa oranı ile hesaplanmıştır. Hastalar ultrasonografi sonuçları değerlendirilerek 0: normal, 1: aterosklerotik lezyon ve/veya intima media kalınlığı, 2:%60'dan fazla darlığa yol açan aterosklerotik plak şeklinde sınıflandırılmıştır.

### **3.1.Lp(a) Tayini:**

Lp(a) tayini, kontrol ve hasta grubunda Roche/Hitachi Modular P analizatör cihazı ile immunoturbidometrik yöntemle yapılmıştı. Lp(a) düzeyi >30 mg/dl ise yüksek olarak değerlendirildi.

### **3.2.İstatistik:**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Kategorik değişimler frekanslar ve yüzdeler biçiminde ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında  $\chi^2$  (ki kare) testi kullanılmıştır. Devamlı değişkenler için ortalama değerler ve standart sapmalar hesaplanmıştır. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında ‘Mann Witney U’ testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri  $\leq 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma, 2004-2007 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji servisinde iskemik inme tanısıyla takip edilmiş, 201 erkek (%55,2), 163 kadın (%44,8) toplam 364 hasta ve değişik nedenlerle polikliniklere başvurmuş, inme ya da başka bir nörolojik hastalık öyküsü olmayan 51'i erkek (%48,1), 55'i kadın (%51,9) toplam 106 kontrol üzerinde yapıldı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ( $p=0,197$ )

Hasta grubunda olguların yaşları 45-90 arasında, kontrol grubunda ise 56-87 arasında değişiyordu. Hasta grubunun yaş ortalaması  $70,07 \pm 10,04$ , kontrol grubu yaş ortalaması  $68,39 \pm 6,97$  idi. İki grup, yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ )

Hasta ve kontrollerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

	<b>ERKEK</b>	<b>KADIN</b>	<b>YAŞ</b>
	n (%)	n (%)	(ort $\pm$ SS)
<b>HASTA</b>	201 (%55.2)	163 (%44.8)	70,07 $\pm$ 10,04
<b>KONTROL</b>	51 (%48.1)	55 (%51.9)	68,39 $\pm$ 6,97

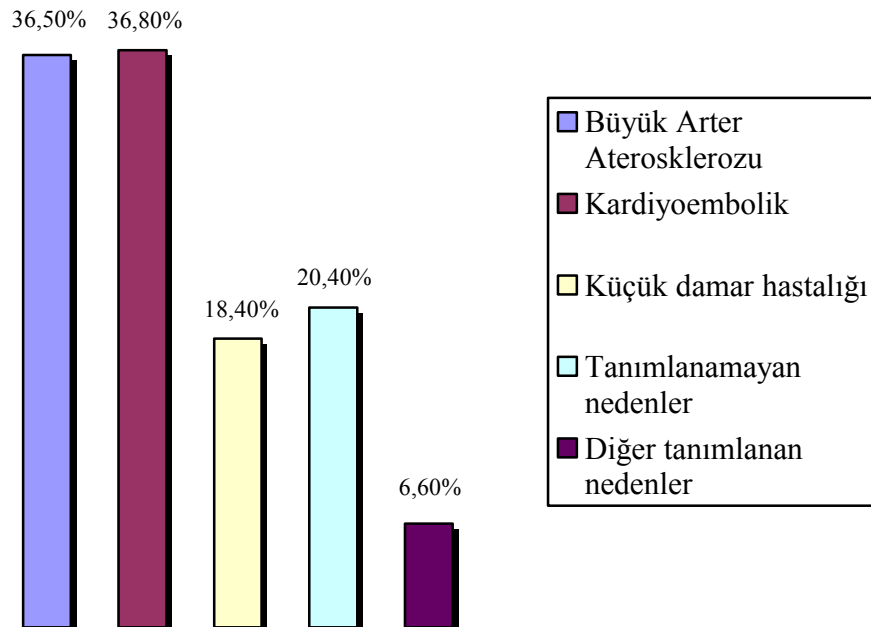
Hastalar ve kontrol grupları iyi bilinen vasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi. Hasta grubunda %76,9 oranında HT, %30,3 DM; %22 HL öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda ise, HT %75,5, DM %26,4 ve HL %17,9 oranlarındaydı. Hastaların %25'inde kontrollerin ise % 19,8'inde KAH öyküsü vardı. Her iki grup arasında major vasküler risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 4.2)

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grubunda vasküler risk faktörlerinin dağılımı

	<b>HT</b> % (n)	<b>DM</b> % (n)	<b>KAH</b> % (n)	<b>HL</b> % (n)	<b>Sigara</b> % (n)
<b>Hasta</b>	%76,9 (280)	%30,3 (110)	%25 (91)	%22 (80)	%20,8 (69)
<b>Kontrol</b>	%75,5 (80)	%26,4 (28)	%19,8 (21)	%17,9 (19)	%19,8 (21)
<b>p</b>	0,756	0,440	0,270	0,289	0,368

Hastaların inme alt tiplerini, TOAST kriterlerine göre belirledik. 133 hasta (%36,5) büyük damar aterosklerozu, 134 hasta (%36,8) kardiyembolik inme, 67 (%18,4) hasta ise küçük damar aterosklerozu grubunda idi. Nedeni belirlenemeyen inmeler %6,6 ve bilinen başka nedenlere bağlı inmeler %1,6 oranındaydı.

#### İskemik İnme Alt Tipleri



**Şekil 4.1.** İskemik İnme Alt Tipleri

Hasta grubu ile kontrollerin serum Lp(a) düzeyleri ve lipid parametreleri açısından karşılaştırılması tablo 4.3’de verilmiştir. Lp(a) ortalama değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, TKOL, LDL, TG ve HDL değerleri kontrol grubunda, hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

**Tablo 4.3.** Hasta ve kontrol grubunda serum Lp(a) ve diğer lipid parametreleri

	<b>Lp (a)</b> (mg/dl)	<b>TKOL</b> (mg/dl)	<b>HDL</b> (mg/dl)	<b>LDL</b> (mg/dl)	<b>TG</b> (mg/dl)
<b>İskemik inme grubu</b> (n=364)	31,6±32,3	180,9±42	46,6±13,4	107,85±33,4	132,16±83,15
<b>Kontrol grubu</b> (n=106)	22,42±17,8	200,7±39,6	49,9±13,2	120,6±	156,6±71,8
<b>P:</b>	0,09	0,001	0,009	0,001	0,001

Hasta ve kontrollerin Lp(a) serum seviyelerini, normal ( $\leq 30$  mg/dl) ve yüksek ( $>30$  mg/dl) olarak gruplayarak tekrar karşılaştırdık. Lp(a) kan düzeyi hastaların 144’ünde (%39,6), kontrol grubunun ise 29’unda (%27,4) 30 mg/dl’den yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,039$ ) hasta ve kontrol grubu cinsiyetlerine göre Lp(a) düzeylerinin dağılımı açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.5) hasta grubundaki kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek Lp(a) seviyeleri olduğu görüldü. Erkek cinsiyeti ile Lp(a) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.4.** Hasta ve kontrol gruplarında Lp(a) düzeyleri

	Lp(a) serum seviyesi	
	≤30 mg/dl	>30 mg/dl*
<b>Hasta grubu</b>	220 (%60,4)	144 (%39,6)
<b>Kontrol grubu</b>	77 (%72,6)	29 (%27,4)

\* 30 mg/dl üstündeki Lp(a) düzeylerine sahip kişiler hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksektir ( $p < 0,05$ )

**Tablo 4.5.** Lp(a) yüksekliğinin hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre dağılımı

		Lp(a)≤30 mg/dl n (%)	Lp(a)>30mg/dl n (%)
<b>Erkek*</b>	<b>Kontrol grubu</b>	37 (%72,5)	14 (%27,5)
	<b>Hasta grubu</b>	128 (%63,7)	73 (%37,3)
<b>Kadın**</b>	<b>Kontrol grubu</b>	40 (%72,7)	15 (%27,3)
	<b>Hasta grubu</b>	90 (%55,2)	73 (%44,8)

\*  $p=0,234$  Hasta ve kontrol grupları erkek cinsiyetine göre Lp(a) değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

\*\*  $p=0,022$  Hasta ve kontrol grupları kadın cinsiyetine göre Lp(a) değerleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubundaki kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek Lp(a) değerleri saptanmıştır.

İskemik inme hasta grubunda, inme alt tiplerine göre Lp(a) ve diğer lipid parametreleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Lp(a)'nın ortalama değerlerinin büyük damar aterosklerozu ve tanımlanamayan nedenler grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla 35,04 mg/dl ve 39,8 mg/dl) ancak gruplar arasında Lp(a) ve diğer lipid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.6.** İnme alt gruplarında Lp(a) ve diğer lipid parametrelerinin ortalama değerleri

<b>İNME Alt Tipleri</b>	<b>Lp (a)</b> (mg/dl)	<b>TKOL</b> (mg/dl)	<b>HDL</b> (mg/dl)	<b>LDL</b> (mg/dl)	<b>TG</b> (mg/dl)
<b>Büyük Damar Ateroskerozu</b> (N=133)	35,04±35,4	184,2±44,2	44,9±12,9	110,1±33,8	144,3±90,4
<b>Kardiyoembolik</b> (N=134)	28,9±29	175,2±40,3	47,7±14,5	105,4±32,8	118,6±81
<b>Küçük Damar Hastalığı</b> (N=67)	27,9±26	185,1±44,2	46,8±11,6	109,4±32,6	136,5±77,5
<b>Diğer Tanımlanan Nedenler</b> (N=6)	19±24,4	185,1±55,3	49,1±16,08	108±38,5	109±48,1
<b>Tanımlanamayan Nedenler</b> (N=24)	39,8±45,2	182,2±36,5	48,1±13,4	104,5±37,9	133,5±66,2
<b>P</b>	0,499	0,242	0,383	0,798	0,069

İNME alt grupları ile Lp(a) ilişkisini değerlendirmek için, yüksek ve düşük Lp(a) düzeylerine sahip olan hastaların inme alt gruplarına göre dağılımına baktık. Lp(a)'sı yüksek olan hastaların en fazla büyük damar ateroskerozu (%45,9) grubunda toplandığını gördük. Kardiyoembolik inme grubunda hastaların %33,8'inin serum Lp(a) düzeyi yüksekken bu oran küçük damar hastalığı grubunda %16,7 idi (Tablo 4.7). Alt gruplar arası istatistiksel karşılaştırma diğer tanımlanmış nedenlere bağlı inme grubunda hasta sayısı yetersiz olduğu için yapılamadı. Bu nedenle büyük damar ateroskerozu, kardiyoembolik ve laküner inmeler kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 4.8) Bu üç grup ile Lp(a) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.7.** İnme alt tiplerinde Lp(a) değerleri

	<b>Lp (a) (mg/dl)</b>	
	<b>≤ 30</b> <b>n (%)</b>	<b>&gt;30</b> <b>n (%)</b>
<b>Büyük Damar Ateroskerozu</b>	72(%54,1)	61 (%45,9)
<b>Kardiyoembolik</b>	86 (%64,2)	48 (%35,8)
<b>Küçük Damar Hastalığı</b>	43 (%64,2)	24(%35,8)
<b>Diğer Tanımlanmış Nedenler</b>	5 (%83,3)	1 (%16,7)
<b>Tanımlanamayan Nedenler</b>	14 (%58,3)	10 (%41,7)

**Tablo 4.8.** Laküner,non-laküner ve kardiyoembolik inme grupları arasında Lp(a) düzeylerinin dağılımı

	<b>*Lp (a) (mg/dl)</b>	
	<b>≤ 30</b> <b>(%,n)</b>	<b>&gt;30</b> <b>(%,n)</b>
<b>Non-laküner</b>	72(%54,1)	61 (%45,9)
<b>Kardiyoembolik</b>	86 (%64,2)	48 (%35,8)
<b>Laküner</b>	43 (%64,2)	24(%35,8)

\*  $p=0,171$  İskemik inme alt tipleri ile Lp(a) yüksekliği ( $>30\text{mg/dl}$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Lp(a) daha çok genç yaş grubunda risk faktörü olarak tanımlandığı için hastaları  $>60$  ve  $\leq 60$  yaşlarına göre gruplandırdık. Büyük damar ateroskerozu ve küçük damar hastalığı alt tipleri ile Lp(a) arasındaki olası ilişkide yaş faktörünün etkisini



değerlendirdik (Tablo 4.9). 60 yaş altı hastalarda büyük damar ateroskleroza grubunda Lp(a) yüksekliği %58,1 oranında görülürken küçük damar hastalığında Lp(a) yüksekliği oranı %30'du ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,029$ ). 60 yaş üstü hastalar arasında büyük damar ateroskleroza ile küçük damar hastalığı grupları, yüksek Lp(a) düzeyi olan hastaların oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ( $p=0,575$ ).

**Tablo 4.9.** Yaşa göre büyük arter ateroskleroza ve küçük damar hastalığı gruplarında Lp(a) dağılımı

	Yaş≤60		Yaş>60	
	Büyük damar ateroskleroza n (%)	Küçük damar hastalığı n (%)	Büyük damar ateroskleroza n (%)	Küçük damar hastalığı n (%)
<b>Lp(a)≤30mg/dl</b>	12 (%38,7)	14 (%70)	62 (%56,9)	29 (%61,7)
<b>Lp(a)&gt;30mg/dl</b>	19 (%61,3)	6(%30)	47 (%43,1)	18 (%38,3)
<b><i>p</i></b>	0,029		0,575	

Karotis doppler ultrasonografi bulgularına göre hastalar gruplandırıldığında %9'u(32) normal (Grup 0), %78,8'i (279) plak ve/veya intima media kalınlığı(Grup 1), %12,1'i (43), %60'dan fazla darlık yapan lezyon grubunda (Grup 3) yer aldı. Doppler USG sonuçlarına göre lipid profili ve Lp(a) değerlerinin ortalama değerleri tablo 4.10'da gösterilmiştir. 3 grup arasında lipid ve Lp(a) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Lp(a)'nın normal ve yüksek değerlerinin karotis doppler lezyon gruplarındaki dağılımı arasında da anlamlı fark saptanmadı (tablo 4.11)

**Tablo 4.10** Lp(a) ve diğer lipid parametrelerin, karotis doppler USG bulgularına göre sınıflanan hastalarda ortalama değerleri

<b>Karotis Doppler USG bulguları</b>	<b>Lp (a) (mg/dl)</b>	<b>TKOL (mg/dl)</b>	<b>HDL (mg/dl)</b>	<b>LDL (mg/dl)</b>	<b>TG (mg/dl)</b>
<b>Grup 0</b> (n=32)	25,7±23,5	182,1±42,3	46,2±10,6	108,3±35,5	139,5±75,4
<b>Grup 1</b> (n=279)	32,3±33,6	180,1±43,4	47,1±13,9	106,9±33,4	131,8±88,1
<b>Grup 2</b> (n=43)	34,2±30,7	190,2±37,2	42,9±9,6	117,4±31,8	134,1±55,8
<b>p</b>	<i>0,537</i>	<i>0,340</i>	<i>0,184</i>	<i>0,152</i>	<i>0,304</i>

**Tablo 4.11.** Lp(a) değerlerinin karotis doppler USG grupları arasındaki dağılımı

	<b>Karotis Doppler Ultrasonografi bulguları**</b>		
	<b>Grup 0</b>	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>
<b>Lp(a)≤30mg/dl</b>	18 (%8,6)	172 (%81,9)	20 (%9,5)
<b>Lp(a)&gt;30mg/dl</b>	14 (%9,7)	107(%74,3)	23 (%16)*

\*  $p=0,068$  Grup2 lezyon gelişimi ile Lp(a)>30 mg/dl olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

\*\*  $p=0,159$  Karotis doppler USG bulgularına göre yapılan gruplar arasında Lp(a)'nın 30 mg/dl altı ve üstündeki değerlerinin dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Akut iskemik inme, tedavi protokollerindeki gelişmelere rağmen, halen dünyada en önemli mortalite ve uzun dönem disabilite nedenleri arasındaki yerini korumaktadır. Bu nedenle, iskemik inme risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenebilir olanların modifikasyonu önem kazanmaktadır.

Serum lipid ve lipoproteinleri ile iskemik inme arasındaki ilişki, koroner arter hastalığı ve aterosklerotik periferik arter hastalığıyla olan ilişki kadar net değildir. Bazı klinik çalışmalar, serum lipid konsantrasyonları ile iskemik inme arasındaki korelasyonu gösterirken, bazıları ise herhangi bir direk ilişkinin varlığını göstermemektedir.

İskemik inmenin etyolojisinde ateroskleroz önemli bir yer tutmaktadır. Aterosklerozun patolojisi ve gelişim mekanizmaları ile ilgili yapılan çalışmalarda, dislipidemi, HT, DM gibi iyi tanımlanmış risk faktörlerine sahip olmayan bireylerde de aterosklerozun varlığının gösterilmesi, etyopatogeneze sorumlu başka faktörlerin araştırılmasına yol açmıştır. Son yıllarda en çok ilgi çeken yeni risk faktörlerinden biri Lp(a)'dır.

Lp(a), lipid içeriği, yapısında Apo-B 100 bulunması ve LDL reseptörüne bağlanması nedeniyle LDL'ye benzer. Lp(a)'nın kendine has özelliklerinden sorumlu olan diğer yapıtaşısı Apo(a) ise Apo-B 100'e disülfüd bağla kovalent bağlıdır ve plasminojene yapısal benzerliği nedeniyle, endotel hücrelerindeki reseptör bağlanma noktalarından plazmini uzaklaştırarak trombogenezini artırır. Böylelikle Lp(a) yapısal ve metabolik özellikleri nedeniyle, LDL benzerliği ile proaterojenik, plasminojen benzerliği ile protrombotik nitelik taşımaktadır (4, 135).

Lp(a)'nın ateroskleroz sürecindeki rolünü araştıran çalışmalar, Hajjar ve arkadaşlarının, aterosklerotik koroner arterlerde Lp(a) birikimini (136) göstermesi ile hız kazanmıştır.

Lp(a), LDL ile karşılaştırıldığında daha az miktarda antioksidan içermektedir ve ekstraselüler matriks ve fibrinojene daha yüksek affinite gösterdiği için, subintimada kalış süresi LDL'ye göre daha uzundur. Her iki özellik de Lp(a)'nın oksidatif modifikasyonunu hızlandırır ve hasar verme kapasitesini artırır (137).

Lp(a) ile karotid arter ateroskleroza arasındaki ilişkiyi inceleyen Kronenberg ve ark., Lp(a)'nın hem erken hem de ileri evre aterosklerozda rolü olduğunu göstermiştir (137).

Bir çok kesitsel vaka kontrol çalışmasında, iskemik inme/GİA hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum Lp(a) düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir, fakat prospektif çalışmalar ile kesin bir ilişki ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda, yaş ve cinsiyet uyumlu, HT, DM, HL ve sigara kullanımı gibi vasküler risk faktörleri açısından istatistiksel farklılık göstermeyen, iskemik inme grubu ve kontrol grubu arasında, serum Lp(a) ortalama değeri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Hachinski ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, aterotrombotik inmeli 90 hastanın Lp(a) düzeyleri ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (138). Yapılan çalışmalar sonucunda 30 mg/dl üstündeki serum Lp(a) seviyelerinin, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterildiği için, Lp(a) verilerini, 30 mg/dl sınır değerine göre normal ve yüksek olarak gruplandırarak tekrar karşılaştırıldığında iskemik inmeli hastalarda Lp(a) düzeylerinin, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Popülasyon bazlı çalışmalarda toplumda Lp(a) seviyelerinin homojen bir dağılım göstermediği görülmüştür. Ölçülemeyecek kadar düşük ve ileri risk taşıdığı düşünülen oldukça yüksek seviyeler, hem olgu hem sağlıklı kişilerde saptanabilmektedir. Hasta grubunda, yüksek Lp(a) düzeylerine sahip bireylerin yüzdesi anlamlı oranda fazla iken, kontrol grubuna göre ortalama değerler arasında fark olmamasının nedeni Lp(a)'değerlerinin heterojen dağılımı olabilir. Çalışmamızda, ortalama Lp(a) seviyelerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptamadığımızdan, Lp(a)'nın iskemik inme için olası risk değerinin belirlenmesi mümkün olmamıştır.

Lp(a) ile iskemik inme ilişkisinin gösterildiği olgu kontrol ve klinik gözlem çalışmalarından elde edilen sonuçlar bazı prospektif çalışmalarla da desteklenmiştir. “Atherosclerosis Risk in Communities” (ARIC) verilerinin kullanıldığı prospektif bir çalışmada, 45-64 yaş arasındaki 15.792 kişinin, ortalama 13,5 yıllık takibi sonrasında, artmış Lp(a) seviyelerinin siyah ırkta ve kadınlarda iskemik inme gelişimi ile pozitif ve bağımsız bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada beyaz ırktaki erkeklerde Lp(a) ile inme arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da iskemik inme grubundaki kadın hastalarda kontrol grubundaki kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek Lp(a) seviyeleri ( $Lp(a) > 30 \text{ mg/dl}$ ) görüldü (tablo 4.5,  $p=0,022$ ). Daha önce yapılmış olan prospektif çalışmalarda ise, Lp(a) yüksekliğinin erkeklerde inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (74, 139). Framingham çalışmasında ise yüksek serum Lp(a) seviyeleri, orta yaş grubu kadınlarda bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (140). Bir çok çalışmada da cinsiyet açısından Lp(a) değerleri fark göstermemektedir (141-143).

Fop van Kooten ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yayınlanan bir çalışmada, iskemik inme nedeniyle başvuran 151 hasta, inme şiddeti ve etyolojisine göre gruplandırıldıktan sonra ortalama 2,5 yıl takip edilmiştir. Başvuruda ölçülen Lp(a) düzeyleri, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Takip süresince vasküler olayların ortaya çıkışı ile Lp(a) düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamış ve iskemik inme şiddeti ve prognozu ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. İnme alt tipleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın ilginç olan yanı, özellikle aterotrombotik inmeli hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük Lp(a) seviyelerinin saptanmış olmasıdır, ama toplamda alt tipler arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda, olgu ve kontrol grubu arasında Lp(a) serum ortalama değerleri açısından fark olmamakla birlikte Lp(a)'nın yüksek kabul edilen 30 mg/dl üstündeki değerleri olgu grubunda anlamlı bir şekilde fazla idi (Tablo 4.4,  $p < 0,05$ ). İskemik inme alt tipleri ile Lp(a) arasında, bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi anlamlı ilişki yoktu (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7)

ARIC çalışmasında, risk faktörlerinin inme alt tipleriyle ilişkisi de incelenmiştir. Ancak iskemik inmeler, klasik TOAST klasifikasyonu yerine, laküner, nonlaküner ve kardiyembolik inme olarak gruplandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre Lp(a) yüksekliğinin nonlaküner inmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). ARIC çalışmasında, Lp(a) ile iskemik inme gelişimi arasında monotonik bir doz yanıt ilişkisi olmadığı, Lp(a) için daha çok eşik değer etkisinin söz konusu olduğu gösterilmiştir. Bir çok çalışmada bu değer 30 mg/dl olarak belirtilmiştir. Farklı ölçüm teknikleri için farklı değerler mevcuttur. Çalışmamızda, iskemik inme hastalarını laküner nonlaküner ve kardiyembolik olarak sınıflandırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte aterotrombotik grupta 30mg/dl2den yüksek Lp(a) seviyelerinin, laküner inme grubuna göre belirgin olarak fazla olduğunu gördük(Tablo 4.8  $p=0,171$ ).

Nagayama ve arkadaşları, Lp(a)'nın, iskemik inmenin aterotrombotik alt grubu için özellikle genç iskemik inmeli hastalarda önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür. Yaşlarına ve inme tiplerine göre alt gruplara ayırarak yaptıkları değerlendirme sonrasında, Lp(a) ortalamasının aterotrombotik inme alt tipinde laküner inme ve normal kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, bu yüksekliğin, 59 yaş altındaki hastalarda 60 yaş ve üstündeki hastalara oranla daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (145). Bu çalışma ile bizim sonuçlarımızın farklı olmasının, hasta grupları arasındaki yaş farkına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Bu çalışma, yaş ortalaması  $60\pm 12$  olan hastalar üzerinde yapılmış ve 45 yaş altı genç iskemik inmeler de çalışmaya dahil edilmişken bizim çalışmamızda yaş ortalaması  $70\pm 10$  idi ve 45 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmemişti . Hasta grubunu yaşlarına göre gruplandırdığımızda, bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak, 59 yaşından genç aterotrombotik inmeli hastalarda Lp(a) düzeyleri bu yaş grubundaki laküner enfarkt hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.9,  $p=0,029$ ).

Lp(a) ile inme arasında olası ilişkiyi desteklemeyen prospektif bir çalışma, Paul M. Ridker ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Daha önce inme, GİA ve KAH öyküsü olmayan tamamı erkek 14.916 kişinin Lp(a) düzeyleri ile gelecekte inme geçirme

riski araştırılmış, ve ortalama 7,5 yıl takibi sonrasında 155 tromboembolik 35 hemorajik enfarkt geliştiği görülmüştür. İnme geçiren hastalarla kontrol grubu arasında ve inme alt tiplerinin kendi aralarında Lp (a) düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış ve Lp(a) ile olası inme geçirme riski arasında ilişki bulunmamıştır (146). Bu çalışmanın sonuçları, çalışma dizaynı farklı olmakla birlikte, bizim bulgularımızla bazı açılardan benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da iskemik inme ve alt tipleri ile Lp(a) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu (tablo 4.6 ve Tablo4.7,  $p=0,459$ ).

P. Cerrato ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada iskemik inme alt tipleri arasındaki heterojenitenin Lp(a)'nın risk değerinin belirlenmesini etkilediğini belirtilerek, özellikle büyük preserebral damarların aterosklerozunun ve küçük perforan arterlerin arteriosklerozunun neden olduğu aterotrombotik ve laküner inme alt tiplerini karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, Lp(a) serum ortalama değerlerinin aterotrombotik inme grubunda 2 kat daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir. Bizim sonuçlarımızla farklı olması, bu çalışmadaki olgu grubunun görece genç olması (yaş ortalaması:59,6) ile ilişkili olabilir.

Rhoads ve arkadaşları, MI geçiren 60 yaş altındaki hasta grubunda kontrollere göre Lp(a) değerlerinin anlamlı yüksek olduğunu, 70 yaş üstü grup için istatistiksel anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir (147).

Literatürde Lp(a) yüksekliğinin özellikle genç popülasyonda prematür ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile kuvvetle ilişkili olduğu, bu ilişkinin yaşın ilerlemesiyle önemini yitirdiği belirtilmektedir (148, 149). İleri yaş hastalarda inme riski ile Lp(a) ilişkisini inceleyen bir çalışmada, 70 yaş üstü hastalarda Lp(a) yüksekliğinin özellikle küçük Apo(a) izoformunun varlığının, artmış iskemik nonembolik inme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak bu yaş grubu için diğer inme tipleriyle ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır (139).

Literatürdeki iskemik inme alt tipleri ile Lp(a) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar incelendiğinde, birbirinden oldukça farklı sonuçlarla karşılaşmaktadır. Petersen ve arkadaşları tarafından son dönemlerde yayınlanan bir çalışmada, 253 iskemik inme hastası TOAST klasifikasyonuna göre incelenmiş ve Lp(a) düzeyleri ile büyük arter aterosklerozu grubu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (150). Benzer tasarımlı başka bir çalışmada ise iskemik inme alt tipleri ile Lp(a) medyan değerleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememekle birlikte Lp(a) nın 30 mg/dl den yüksek değerlerinin büyük damar aterosklerozu alt tipinde anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmektedir (151). Bir başka çalışmada ise kardiyembolik inme tipi ile Lp(a) yüksekliğinin ilişkisi gösterilmiştir. Sadece multipl laküner enfarktlerin değerlendirildiği bir başka çalışmada da, laküner inmede Lp(a) yüksekliğinin risk faktörü olduğu savunulmuştur (152).

Sonuçların bu kadar heterojen olması, Lp(a) analizi için kullanılan metod farklılıkları, olgu kontrol çalışmalarda örnek seçimi, iskemik inme gruplandırmaları arasındaki varyasyonlar ve istatistiksel yöntem farklılıklarından kaynaklanabilir. Bu nedenle çalışmaları birbiriyle karşılaştırmak kolay olmamaktadır. Daha ileri incelemeler için Lp(a) analizi standardize edilmelidir. Ayrıca Lp(a) değerlerinin etnik gruplar arasında değişiklik gösterebilmesi, normal kişilerde de 100 mg/dl'ye varan değerlerin saptanabilmesi, farklı ülkelerden gelen sonuçlar arasındaki uyumsuzluğun nedenleri olabilir.

Hastaların karotis arter lezyonlarının derecesi ile Lp(a) değerleri arasında bir ilişki çalışmamızda saptanmadı. Literatürde karotis aterosklerozu ile Lp(a) ilişkisini inceleyen çalışmalarda bu açıdan da birbiriyle uyumsuz sonuçlar bulunmaktadır. Markus ve arkadaşları, bizim bulgularımızla uyumlu olarak, iskemik inme alt tipleri ve karotis aterosklerozu ile Lp(a) arasında bir ilişki saptamamıştır, fakat aksi yönde daha kuvvetli deliller mevcuttur. Bir çok çalışmada karotis aterosklerozu ile Lp(a) arasında pozitif bir ilişkinin olduğu ileri sürülmüştür (143, 153, 154). Otopsi örnekleri üzerinde, spesifik monoklonal antikolarla yapılan immunohistokimyasal bir çalışmada serebral damarlarda Lp(a) birikimi gösterilmiş ve biriken Apo(a) miktarı ile serebral ateroskleroz derecesi arasında pozitif ilişki saptanmıştır (155).



Bizim sonuçlarımızın farklılığı, sağlıklı kontrol grubu verilerimizin eksikliğine, retrospektif verilerin oluşmasında ultrasonografi verilerinin yorumlanmasının farklı kişilerce yapılması ve farklı kriterlerle sınıflandırılması gibi nedenlere bağlı olabilir. Çalışma tasarımına bağlı kısıtlamalar, bu konuda yorum yapmamızı da sınırlandırmaktadır.

Serum lipid ve lipoprotein seviyelerinin akut MI sonrası 24. saaten sonra, muhtemelen akut faz yanıtına sekonder düşme gösterdiği bilinmektedir. Lp(a)'nın inme sonrası akut dönemde de seviyelerinin etkilenebileceğini ileri süren araştırmalar da bulunmaktadır. Lp(a)'nın akut MI sonrası 5. günden itibaren hızla yükseldiği ve 1 aydan sonra normal seviyelerine döndüğü, bu nedenle akut faz reaktanı gibi geçici olarak artışının doku hasarının iyileşmesinde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (156). Kuzey Manhattan İnme Çalışmasının bir alt grup değerlendirmesinde ise, iskemik inme hastalarında, inme sonrası ilk 4 haftalık sürede ardışık ölçümler yapılmış ve Lp(a) düzeylerinin sabit kaldığı gösterilmiştir. Lp(a) düzeyi, iddia edildiği gibi 5. günden sonra akut faz yanıtına sekonder yükseliyor olsa dahi çalışmamızda inme sonrası ilk 72 saatte Lp(a) düzeyleri elde edildiğinden, bu değerlerin hastaların bazal değerlerini yansıttığını düşünüyoruz.

Biz çalışmamızda, yüksek Lp(a) düzeylerinin iskemik inme hastalarında kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğunu saptadık. Ancak inme alt tipleri ile kesin bir ilişki gösteremedik. Büyük damar aterosklerozu grubunda Lp(a) yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin yüksek olduğunu gördük. Ayrıca, 60 yaş altı hasta grubu için bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi . Lp(a) yüksekliği ile kadın cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Hasta grubunda karotis lezyon derecesi ile Lp(a) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızı sınırlandırabilecek etmenlerden biri retrospektif bir değerlendirme olması nedeniyle karotis lezyonlarının, lezyon olmayan, % 60 üzeri ve altı olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirilmiş olmasıdır. Yayınlanan diğer çalışmalarda daha ayrıntılı olan karotis plak skorlaması kullanılmış olduğundan bizim

kullandığımız sınıflama lezyonların derecesini belirlemede yetersiz kalmış olabilir. Ayrıca kontrol grubunun benzer vasküler risk faktörlerini taşıyan kişilerden oluşması, Lp(a) nın ateroskleroz üzerindeki etkisini kıyaslamamızı engelleyebilir. Ayrıca, çalışmamızda kullandığımız Lp(a) ölçüm metodu, total Lp(a) kitlesini ölçmektedir, Apo(a) boyut heterojenitesini saptayamamaktadır. Çalışmalar, küçük boyutlu Apo(a) oranının, özellikle erkeklerde, ateroskleroz açısından daha riskli olduğunu göstermektedir. Bu tür teknik kısıtlamalar da çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Aterosklerozda rolü iyi gösterilmiş, protrombotik etkileri in-vitro olarak saptanmış Lp(a)'nın, iskemik inme için yeni risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Klinik ve prospektif çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte genel eğilim Lp(a)'nın iskemik inmede risk faktörü olduğu ve inme alt tipleri arasında özellikle büyük arter aterosklerozu ile ilişkili olabileceği yönündedir. Lp(a)'nın iskemik inme ve alt tipleri için risk değerini kesinleştirmek, ölçüm ve damar etkileniminin değerlendirilmesi gibi kişisel ve teknik ilişkili değişkenlik gösterebilecek değerlendirmeler için standardizasyonu yapılmış prospektif, geniş tabanlı çalışmalarla mümkün olacaktır. Bu çalışmalar yeni tedavi yaklaşımlarına da ışık tutacaktır. Günümüzde inme için olası risk faktörleri arasında yer alan Lp(a) yüksekliğinin bu çalışmaların verileriyle değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilmesi tüm dünyada mortalitesi ve erken ve geç dönem morbiditesi yüksek, bu nedenlerle ekonomik ve sosyal kişisel, toplumsal ve ülke boyutunda sonuçları son derece önemli ortak sağlık sorununun çözümlenmesine yardımcı olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnme; dünyada morbiditenin en sık, mortalitenin ise ikinci en sık görülen nedenidir. Ayrıca inmenin erişkinlerde önemli bir disabilite nedeni olduğu ve büyük ölçüde hem insan gücü hem de finans kaybına yol açtığı bilinmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam süresi giderek uzadığı için risk faktörlerinin belirlenip daha etkili korunma stratejilerinin geliştirilmesi, inme insidansının artmasını engelleyecektir. Bu nedenle, son dönemde yapılan çalışmalar, özellikle inmede geleneksel risk faktörleri dışında, etyolojiye yönelik yeni risk faktörlerini saptamak üzerine yoğunlaşmıştır. Vasküler hastalıklar açısından diğer lipoproteinlerden bağımsız bir etkisi olduğu düşünülen Lipoprotein (a) yeni risk faktörleri arasında dikkat çekmektedir.

Bizim çalışmamızın amacı, Lp(a) yüksekliğinin iskemik inme risk faktörleri arasındaki yeri ve inme alt tipleri ile olası ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, Lp(a)'nın risk faktörü olarak kabul edildiği 30 mg/dl üstü değerleri, iskemik inme hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu istatistiksel anlamlılık cinsiyetler açısından da değerlendirildiğinde, kadınlar için geçerli iken erkekler arasında fark saptanmamıştır. TOAST klasifikasyonuna göre inme alt tipleri ile Lp(a) ilişkisine baktığımızda sadece 60 yaş altı inme hastalarında büyük damar ateroskleroza ile yüksek Lp(a) birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında, Kadın hastalarda ve özellikle 60 yaş altı inme hastalarında Lp(a) tayini önemli olabilir.

Lp(a)'nın iskemik inme ve alt tipleri için risk değerini kesinleştirmek, ölçüm ve damar etkileniminin değerlendirilmesi gibi kişisel ve teknik ilişkili değişkenlik gösterebilecek değerlendirmeler için standardizasyonu yapılmış prospektif, geniş tabanlı çalışmalarla mümkün olacaktır. Bu çalışmalar yeni tedavi yaklaşımlarına da ışık tutacaktır. Günümüzde inme için olası risk faktörleri arasında yer alan Lp(a)

yüksekliğinin bu çalışmaların verileriyle değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilmesi tüm dünyada mortalitesi ve erken ve geç dönem morbiditesi yüksek, bu nedenlerle ekonomik ve sosyal kişisel, toplumsal ve ülke boyutunda sonuçları son derece önemli ortak sağlık sorununun özömlenmesine yardımcı olacaktır

## **7. KAYNAKLAR**

1. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*; 339: 342-344, 1992.
2. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*; 28: 1507-1517, 1997.
3. Sacco RL. Newer risk factors for stroke. *Neurology*; 57: S31-34, 2001.
4. AD MB, Durrington PN. Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis*; 85: 1-14, 1990.
5. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*; 349: 1269-1276, 1997.
6. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke*; 21: 989-992, 1990.
7. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. *Stroke*; 20: 1407-1431, 1989.
8. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*; 363: 1925-1933, 2004.

9. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol*; 56: 748-754, 1999.
10. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*; 115: e69-171, 2007.
11. Bethesda, Md Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. National Heart, Lung, and Blood Institute, 2006.
12. Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L, Buccheri AM, Cecchi L, Passigli A, Rosselli A, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke*; 19: 977-981, 1988.
13. Williams GR, Jiang JG, Matchar DB, Samsa GP. Incidence and occurrence of total (first-ever and recurrent) stroke. *Stroke*; 30: 2523-2528, 1999.
14. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke*; 26: 361-367, 1995.
15. Smadja D, Cabre P, May F, Fanon JL, Rene-Corail P, Riocreux C, Charpentier JC, Fournier P, Saint-Vil M, Ketterle J. ERMANCIA: Epidemiology of Stroke in Martinique, French West Indies: Part I: methodology, incidence, and 30-day case fatality rate. *Stroke*; 32: 2741-2747, 2001.

16. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, Feuerhake W, Galvez M, Salinas R, Alvarez G. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet*; 365: 2206-2215, 2005.
17. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet*; 365: 2160-2161, 2005.
18. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*; 2: 43-53, 2003.
19. Chalmers J, Todd A, Chapman N, Beilin L, Davis S, Donnan G, Frommer M, Huxley R, Lefant C, MacMahon S, Mancia G, Mendis S, Whitworth J, Zanchetti A. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens*; 21: 651-663, 2003.
20. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minnecci L, Shukla R. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke*; 29: 415-421, 1998.
21. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*; 19: 1083-1092, 1988.
22. 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*; 8: 278-288, 1998.
23. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*; 24: 1366-1371, 1993.

24. Humphries SE, Morgan L. Genetic risk factors for stroke and carotid atherosclerosis: insights into pathophysiology from candidate gene approaches. *Lancet Neurol*; 3: 227-235, 2004.
25. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*; 335: 827-838, 1990.
26. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*; 50: 272-298, 1994.
27. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*; 313: 147, 1996.
28. Perry HM, Jr., Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, Kuller L, Pressel S, Stamler J, Probstfield JL. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*; 284: 465-471, 2000.
29. Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A, Brass LM, Frishman W, Price T, Stamler J. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Stroke*; 29: 1333-1340, 1998.
30. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*; 25: 951-957, 1994.



31. UK Prospective Diabetes Study Group, UKPDS 38 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*; 317: 703-713, 1998.
32. Mohr JP, Choi WD, Grotta TC, Weir B, Wolf PA. *Epidemiology of Stroke.. Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management. Fourth Edition (Wolf PA ed.) Churchill Livingstone, 17-18, 2004*
33. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet*; 346: 1647-1653, 1995.
34. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review. *Atherosclerosis*, 2007.
35. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*; 335: 1001-1009, 1996.
36. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*; 2: 177-188, 2003.
37. Deplanque D, Corea F, Arquizan C, Parnetti L, Mas JL, Gallai V, Leys D. Stroke and atrial fibrillation: is stroke prevention treatment appropriate beforehand? SAFE I Study Investigators. *Heart*; 82: 563-569, 1999.

38. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*; 113: e873-923, 2006.
39. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*; 103: 163-182, 2001.
40. Arboix A, Miguel M, Ciscar E, Garcia-Eroles L, Massons J, Balcells M. Cardiovascular risk factors in patients aged 85 or older with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*; 108: 638-643, 2006.
41. Stern A, Tunick PA, Culliford AT, Lachmann J, Baumann FG, Kanchuger MS, Marschall K, Shah A, Grossi E, Kronzon I. Protruding aortic arch atheromas: risk of stroke during heart surgery with and without aortic arch endarterectomy. *Am Heart J*; 138: 746-752, 1999.
42. Sacco RL. Pathogenesis, classification, and epidemiology of cerebrovascular disease. In *Merritt's Neurology*. Ed: Rowland LP. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
43. Walter G. Bradley RBD, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden *Neurology in Clinical Practice*, Third Edition ed: Butterworth-Heinemann, 2000.

44. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*; 298: 789-794, 1989.
45. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*; 91: 288-294, 1998.
46. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, Adams RJ. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*; 108: 847-852, 2006.
47. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*; 140: 608-620, 1994.
48. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol*; 7: 595-606, 2000.
49. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*; 34: 1586-1592, 2003.
50. Kutluk K. İskemik İnme, I.Baskı. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri, 1-8, 2004.
51. Utku U, Celik Y, Strokta etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri, Serebrovasküler Hastalıklar, (Balkan. S. ed.), Güneş Kitabevi, 2002
52. Sacco RL. Pathogenesis, classification, and epidemiology of cerebrovascular disease. In *Merritt's Neurology*. Ed: Rowland LP. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000

53. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*; 24: 35-41, 1993.
54. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar: Güneş Kitabevi Yayınları, 2005
55. Sacco RL. Pathogenesis, classification, and epidemiology of cerebrovascular disease. In *Merritt's Neurology*. Ed: Rowland LP. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
56. Mull M, Schwarz M, Thron A. Cerebral hemispheric low-flow infarcts in arterial occlusive disease. Lesion patterns and angiomorphological conditions. *Stroke*; 28: 118-123, 1997.
57. Ringelstein EB ZP. Low-Flow infarction. In: Ginsberg MD BJ, ed. *Cerebrovascular Disease Pathophysiology, Diagnosis, and Management*: Blackwell Science, 1998.
58. Torvik A. The pathogenesis of watershed infarcts in the brain. *Stroke*; 15: 221-223, 1984.
59. Davis S. Extracranial and intracranial atheroma as causes of stroke. In: MD Ginsberg JB, ed. *Cerebrovascular disease Pathophysiology, Diagnosis and Management*: Blackwell Science, 1998.
60. Kısabay A. Büyük Damar Hastalıkları. Akut İskemik İnme,(Kumral E,ed.): Argos İletişim Hizmetleri. 2002.
61. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*; 32: 2735-2740, 2001.

62. Hanlon RE, Lux WE, Dromerick AW. Global aphasia without hemiparesis: language profiles and lesion distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 66: 365-369, 1999.
63. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol*; 73: 33-42, 2000.
64. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*; 46: 727-743, 1989.
65. Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA, Dove JT, Moses HW, Mikell FL, Batchelder JE, Schneider JA, Wellons HA. Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*; 60: 905-907, 1987.
66. Amarenco P, Cohen A. Atherosclerosis of the aortic arch. A source of cerebral embolism?. *Presse Med*; 21: 1405-1407, 1992.
67. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*; 32: 871-876, 1982.
68. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience. *Neurology*; 48: 1204-1211, 1997.
69. Demirtas E, Beyin Damarlarında Ateroskleroz Sürecinin Patofizyolojisi. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. (Ince B., Kumral E. ed.), Argos İletişim Hizmetleri. 31-35, 2003
70. Dalkara T, Yemisci M. Beyin Damarlarının Aterosklerozunda Endotel, Mezenkimal Kök Hücreleri, Anjiyogenez. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar, (Ince B., Kumral E. ed.), Argos İletişim Hizmetleri. p. 43-52, 2003

71. Jonas A, Lipoprotein Structure, in *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, Forth Edition (Vance DE, Vance EJ ed.), Elsevier Science. p. 483-485, 2002
72. Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand*; 59: 369-382, 1963.
73. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*; 163: 377-384, 2002.
74. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation*; 96: 1390-1397, 1997.
75. Kraft HG, Sandholzer C, Menzel HJ, Utermann G. Apolipoprotein (a) alleles determine lipoprotein (a) particle density and concentration in plasma. *Arterioscler Thromb*; 12: 302-306, 1992.
76. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*; 330: 132-137, 1987.
77. Fless GM, Rolih CA, Scanu AM. Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). Isolation and characterization of the lipoprotein subspecies and their apoproteins. *J Biol Chem*; 259: 11470-11478, 1984.
78. Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM. Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem*; 261: 8712-8718, 1986.

79. Fortmann SP, Marcovina SM. Lipoprotein(a), a clinically elusive lipoprotein particle. *Circulation*; 95: 295-296, 1997.
80. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol*; 10: 225-236, 1999.
81. Marcovina SM, Morrisett JD. Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol*; 6: 136-145, 1995.
82. Frank SL, Klisak I, Sparkes RS, Mohandas T, Tomlinson JE, McLean JW, Lawn RM, Lysis AJ. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet*; 79: 352-356, 1988.
83. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science*; 246: 904-910, 1989.
84. Patthy L. Evolution of the proteases of blood coagulation and fibrinolysis by assembly from modules. *Cell*; 41: 657-663, 1985.
85. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet*; 2: 933-940, 1993.
86. van der Hoek YY, Wittekoek ME, Beisiegel U, Kastelein JJ, Koschinsky ML. The apolipoprotein(a) kringle IV repeats which differ from the major repeat kringle are present in variably-sized isoforms. *Hum Mol Genet*; 2: 361-366, 1993.
87. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein (a). Heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest*; 85: 1709-1715, 1990.
88. Koschinsky ML, Marcovina SM, May LF, Gabel BR. Analysis of the mechanism of lipoprotein(a) assembly. *Clin Genet*; 52: 338-346, 1997.

89. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and the link between atherosclerosis and thrombosis. *Can J Cardiol*; 20 Suppl B: 37B-43B, 2004.
90. Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A, Puthumana N, Mohan V. Elevated lipoprotein(a)--a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon*; 52: 5-50, 2006.
91. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med*; 47: 423-442, 1996.
92. Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis*; 143: 229-243, 1999.
93. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a). *Science*; 260: 1655-1658, 1993.
94. Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation*; 96: 2514-2519, 1997.
95. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest*; 93: 50-55, 1994.
96. Zhao SP, Xu DY. Oxidized lipoprotein(a) enhanced the expression of P-selectin in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Thromb Res*; 100: 501-510, 2000.



97. Grainger DJ. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 24: 399-404, 2004.
98. Lutgens E, Gijbels M, Smook M, Heeringa P, Gotwals P, Koteliansky VE, Daemen MJ. Transforming growth factor-beta mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 22: 975-982, 2002.
99. Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol*; 27: 258-264, 2004.
100. Morrisett JD. The role of lipoprotein[a] in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*; 2: 243-250, 2000.
101. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol*; 15: 167-174, 2004.
102. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem*; 278: 23260-23269, 2003.
103. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis*; 10: 240-245, 1990.
104. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem*; 266: 2459-2465, 1991.

105. Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol*; 14: 361-366, 2003.
106. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis*; 9: 579-592, 1989.
107. Kostner GM, Bihari-Varga M. Is the atherogenicity of Lp(a) caused by its reactivity with proteoglycans? *Eur Heart J*; 11 Suppl E: 184-189, 1990.
108. Tabas I, Li Y, Brocia RW, Xu SW, Swenson TL, Williams KJ. Lipoprotein lipase and sphingomyelinase synergistically enhance the association of atherogenic lipoproteins with smooth muscle cells and extracellular matrix. A possible mechanism for low density lipoprotein and lipoprotein(a) retention and macrophage foam cell formation. *J Biol Chem*; 268: 20419-20432, 1993.
109. Nielsen LB, Stender S, Jauhiainen M, Nordestgaard BG. Preferential influx and decreased fractional loss of lipoprotein(a) in atherosclerotic compared with nonlesioned rabbit aorta. *J Clin Invest*; 98: 563-571, 1996.
110. Bottalico LA, Keesler GA, Fless GM, Tabas I. Cholesterol loading of macrophages leads to marked enhancement of native lipoprotein(a) and apoprotein(a) internalization and degradation. *J Biol Chem*; 268: 8569-8573, 1993.
111. Devlin CM, Lee SJ, Kuriakose G, Spencer C, Becker L, Grosskopf I, Ko C, Huang LS, Koschinsky ML, Cooper AD, Tabas I. An apolipoprotein(a) peptide delays chylomicron remnant clearance and increases plasma remnant lipoproteins and atherosclerosis in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 25: 1704-1710, 2005.

112. Edelstein C, Pfaffinger D, Hinman J, Miller E, Lipkind G, Tsimikas S, Bergmark C, Getz GS, Witztum JL, Scanu AM. Lysine-phosphatidylcholine adducts in kringle V impart unique immunological and potential pro-inflammatory properties to human apolipoprotein(a). *J Biol Chem*; 278: 52841-52847, 2003.
113. Silaste ML, Rantala M, Alfthan G, Aro A, Witztum JL, Kesaniemi YA, Horkko S. Changes in dietary fat intake alter plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 24: 498-503, 2004.
114. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*; 353: 46-57, 2005.
115. Chimienti G, Aquilino F, Rotelli MT, Russo F, Lupo L, Pepe G. Lipoprotein(a), lipids and proinflammatory cytokines in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Surg*; 93: 347-353, 2006.
116. Noma A, Abe A, Maeda S, Seishima M, Makino K, Yano Y, Shimokawa K. Lp(a): an acute-phase reactant? *Chem Phys Lipids*; 67-68: 411-417, 1994.
117. Kaklikkaya I, Ozdemir R, Orem A, Unal M, Sonmez B, Ozcan F. Course of serum lipoprotein(a) and acute phase protein levels in patients undergoing open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*; 43: 811-815, 2002.
118. Kargman DE, Tuck C, Berglund L, Lin IF, Mukherjee RS, Thompson EV, Jones J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Atherosclerosis*; 139: 391-399, 1998.
119. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong HY, Teoh R, Nicholls MG. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke*; 21: 1407-1411, 1990.

120. White AL, Lanford RE. Cell surface assembly of lipoprotein(a) in primary cultures of baboon hepatocytes. *J Biol Chem*; 269: 28716-28723, 1994.
121. Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, Zhang Z, Chapman NH, Kennedy H. Differences in Lp[a] concentrations and apo[a] polymorphs between black and white Americans. *J Lipid Res*; 37: 2569-2585, 1996.
122. Paultre F, Pearson TA, Weil HF, Tuck CH, Myerson M, Rubin J, Francis CK, Marx HF, Philbin EF, Reed RG, Berglund L. High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and white men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 20: 2619-2624, 2000.
123. Koschinsky ML, Marcovina SM. Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res*; 27: 14-23, 1997.
124. Rader DJ, Cain W, Zech LA, Usher D, Brewer HB, Jr. Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein (a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production. *J Clin Invest*; 91: 443-447, 1993.
125. Krempler F, Kostner GM, Bolzano K, Sandhofer F. Turnover of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest*; 65: 1483-1490, 1980.
126. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest*; 90: 52-60, 1992.
127. White AL, Lanford RE. Biosynthesis and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol*; 6: 75-80, 1995.
128. Wanner C, Rader D, Bartens W, Kramer J, Brewer HB, Schollmeyer P, Wieland H. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med*; 119: 263-269, 1993.

129. Lippi G, Tessitore N, Luca Salvagno G, Bedogna V, Bassi A, Montagnana M, Lupo A, Cesare Guidi G. Influence of haemodialysis on high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein(a), apolipoproteins A and B. *Clin Biochem*; 40: 1336-1338, 2007.
130. Howard BV, Le NA, Belcher JD, Flack JM, Jacobs DR, Jr., Lewis CE, Marcovina SM, Perkins LL. Concentrations of Lp(a) in black and white young adults: relations to risk factors for cardiovascular disease. *Ann Epidemiol*; 4: 341-350, 1994.
131. Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, Sigurdsson G, Lackner C, Csaszar A, Boerwinkle E, Utermann G. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet*; 86: 607-614, 1991.
132. Heyden S, Von Eckardstein A, Schulte H, Schneider K, Assmann G. Raised lipoprotein(a) in hypercholesterolaemic black students compared to age-matched whites in North and South Carolina. *Int J Epidemiol*; 23: 301-306, 1994.
133. Slunga L, Asplund K, Johnson O, Dahlen GH. Lipoprotein (a) in a randomly selected 25-64 year old population: the Northern Sweden Monica Study. *J Clin Epidemiol*; 46: 617-624, 1993.
134. Bozbas H, Yildirim A, Atar I, Pirat B, Eroglu S, Aydinalp A, Ozin B, Muderrisoglu H. Effects of serum levels of novel atherosclerotic risk factors on aortic valve calcification. *J Heart Valve Dis*; 16: 387-393, 2007.
135. Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep*; 5: 106-113, 2003.

136. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*; 339: 303-305, 1989.
137. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*; 100: 1154-1160, 1999.
138. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, Spence JD, Doig G, Wolfe BM. Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol*; 53: 303-308, 1996.
139. Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med*; 349: 2108-2115, 2003.
140. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation*; 90: 1688-1695, 1994.
141. Rigal M, Ruidavets JB, Viguier A, Petit R, Perret B, Ferrieres J, Larrue V. Lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke in young adults. *J Neurol Sci*; 252: 39-44, 2007.
142. van Kooten F, van Krimpen J, Dippel DW, Hoogerbrugge N, Koudstaal PJ. Lipoprotein(a) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*; 27: 1231-1235, 1996.
143. Zenker G, Koltringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jurgens G. Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke*; 17: 942-945, 1986.

144. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Jr., Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke*; 37: 2493-2498, 2006.
145. Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke*; 25: 74-78, 1994.
146. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA*; 273: 1269-1273, 1995.
147. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA*; 256: 2540-2544, 1986.
148. Sunayama S, Daida H, Mokuno H, Miyano H, Yokoi H, Lee YJ, Sakurai H, Yamaguchi H. Lack of increased coronary atherosclerotic risk due to elevated lipoprotein(a) in women > or = 55 years of age. *Circulation*; 94: 1263-1268, 1996.
149. Salobir B, Sabovic M, Peternel P, Stegnar M. Fibrinolytic parameters and lipoprotein(a) in young women with myocardial infarction. *Angiology*; 53: 157-163, 2002.
150. Petersen NH, Schmied AB, Zeller JA, Plendl H, Deuschl G, Zunker P. Lp(a) lipoprotein and plasminogen activity in patients with different etiology of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*; 23: 188-193, 2007.
151. Iskra T, Turaj W, Slowik A, Szczudlik A, Dembinska-Kiec A. [Lipoprotein (a) in stroke patients with large and small vessel disease]. *Przegl Lek*; 59: 877-880, 2002.
152. Hiraga T, Shimada M, Okubo M, Nakanishi K, Kobayashi T, Murase T. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for multiple cerebral infarctions. *Atherosclerosis*; 122: 29-32, 1996.

153. Jurgens G, Taddei-Peters WC, Koltringer P, Petek W, Chen Q, Greilberger J, Macomber PF, Butman BT, Stead AG, Ransom JH. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*; 26: 1841-1848, 1995.
154. Jovicic A, Ivanisevic V, Ivanovic I. Lipoprotein(a) in patients with carotid atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. *Atherosclerosis*; 98: 59-65, 1993.
155. Jamiesson DG UD, Rader JD, Lavi E. Apolipoprotein (a) deposition in atherosclerotic plaques of cerebral vessels. A potential role for endothelial cells in lesion formation. *American Journal of Pathology*; 147: 1567-1573, 1995.
156. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis*; 78: 145-150, 1989.