



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT HEMORAJİK VE İSKEMİK İNMEDE SERUM LEPTİN İLİŞKİSİ

Dr. SEBİHA CANSEVER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT HEMORAJİK VE İSKEMİK İNMEDE SERUM LEPTİN İLİŞKİSİ

Dr. SEBİHA CANSEVER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. MEHMET UFUK ALUÇLU

DİYARBAKIR-2011

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz.....	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar.....	v
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Serebrovasküler Hastalıklar.....	4
2.2. İnme.....	4
2.3. İnme Epidemiyoloji.....	5
2.4. İnme Risk faktörleri.....	6
2.4.1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri.....	8
2.4.2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri.....	11
2.5. İnme Sınıflaması.....	14
2.5.1. İntraserebral Kanama.....	14
2.5.2. Subaraknoid Kanama	16
2.5.3. İskemik İnmede Sınıflama.....	16
2.6. İnme ve Ateroskleroz İlişkisi.....	20
2.7. Leptin.....	22
2.7.1. Tanım ve Tarihçe	22
2.7.2. Leptin.....	23
2.7.3. Leptin Sentez ve Salgılanması.....	23
2.7.4. Leptin Reseptörleri.....	24
2.7.5. Leptin Etkilerini Gösterirken Kullandığı Sinyal Yolları.....	24
2.7.6. Etki Mekanizması.....	25
2.7.7. Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler	28
2.8. Leptin ve Hastalıklarla Olan İlişkisi.....	30
2.8.1. Leptin ve Ateroskleroz İlişkisi.....	30
2.8.2. Leptin ve HT ilişkisi.....	30
2.8.3. Leptin ve İnme İlişkisi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışma Grubu.....	32
3.1.1. Antropometrik ölçümler.....	33
3.1.2. İnme tipinin belirlenmesi.....	33
3.2. Serum leptin düzeyi ölçümü.....	34
3.3 İstatiksel değerlendirme.....	34
4.BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	45

7. KAYNAKLAR.....	46
-------------------	----

ÖNSÖZ

Tez konusunun seçiminde ve çalışmaların yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen, tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi konusunda büyük katkı ve desteğini görmüş olduğum, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, örnek kişiliğiyle bizlere her zaman yol gösteren, gerek mesleki gerekse sosyal anlamda her türlü desteğini esirgemeyen tez danışman hocam **Sayın Doç. Dr. M.UFUK ALUÇLU' ya;**

Nöroloji uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız **Sayın Prof. Dr. Nebahat TAŞDEMİR** olmak üzere Doç. Dr. Yusuf TAMAM, Yrd. Doç. Dr. Abdullah ACAR, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul UZAR, Yrd. Doç. Dr. M. Uğur ÇEVİK, Yrd. Doç. Dr. Yavuz YÜCEL hocalarıma ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Halil KAYA'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Akut hemorajik ve iskemik inmede serum leptin ilişkisi

Leptin, enerji alımı ve tüketimini düzenleyen, protein yapısında, vücutta birçok sistemi etkileyen, adipoz dokudan salgılanan bir hormondur. Sitokinlere olan benzerliği nedeniyle klas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptinin sitokinlere benzerliği, inflamasyon, ateroskleroz ve hipertansiyon ile ilişkisi sebebi ile inme patogeneziyle ilişkili olabilir. Bu çalışmada, iskemik ve hemorajik inme geçiren hastalarda akut dönemde serum leptin düzeyleri ile inme ilişkisi araştırıldı.

Akut iskemik inme tanısı alan 53 hasta ile akut hemorajik inme tanısı alan 40 hasta, kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu 50 sağlıklı birey prospektif olarak değerlendirmeye alındı. Hastalardan inmeyi takiben ilk 24 saat kan örnekleri alınarak serum leptin düzeylerine bakıldı. Hasta grubunun serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Hasta grubu diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemiye göre leptin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Kontrol grubunda kadınların serum leptin düzeyleri erkeklere göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sonuç olarak; çalışmamız akut inmeli hastalarda serum leptin düzeyinin arttığını göstermektedir. Yüksek serum leptin düzeyinin aterogenezde ve inflamatuvar yanıt üzerine olan etkisi inme oluşumunda önemli rol oynayabilir. Bu konuda yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akut iskemik inme, akut hemorajik inme, leptin, inflamasyon, ateroskleroz.

SUMMARY

The relationship between serum leptin level in acute hemorrhage and ischemia stroke

Leptin, in protein structure, regulatory energy intake and consumption, affecting many systems in the body is a hormone secreted by adipose tissue. Because of its similarity to cytokines, it is considered as of the class 1 cytokine receptor family. Because of its relationship with inflammation, atherosclerosis and hypertension the similarity of leptin to cytokine may be associated with the pathogenesis of stroke.

In this study; the relationship between serum leptin levels and stroke is investigated in patients with ischemic and hemorrhagic stroke in acute stroke. 53 patients with a diagnosis of ischemic, 40 patients with a diagnosis of acute hemorrhagic stroke and as a control group of age and gender matched 50 healthy subjects are evaluated prospectively. Following the first hour of stroke patients, serum leptin levels are measured by taking blood samples. The serum leptin levels of the patient group with a statistically significant difference ($p < 0.05$). Leptin levels in patients with diabetes mellitus with hypertension, hyperlipidemia did not differ significantly. Women in the control group serum leptin levels were higher than in men, and this difference was significant statistically.

As a result; our study showed increased serum leptin levels in patients with acute stroke. Elevated serum leptin levels and its impact on atherogenesis and inflammatory response may play an important role in the formation of stroke. New and comprehensive studies are needed on this issue.

KEYWORDS: Acute ischemic stroke, acute hemorrhagic stroke, leptin, inflammation, atherosclerosis.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Adrenokortikotropin

ADA: American Diyabetes Association

AF: Atriyal fibrilasyon

AGRP: Aguti related peptit

ATP: Adult treatman panel

AVM: Arterio venöz malformasyom

BBT: Beyin bilgisayarlı tomografi

BOS: Beyin omurilik sıvısına

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CRH: Kortikotropin serbestleştirici hormon

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

EDPG: European Diyabetes Policy Group

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

JAK: Janus kinaz

JNC 7: Joint National Committee 7

İKA: İnternal karotis arter

IL-2: İnterlökin-2

İSK: İntraserebral kanama

Kg: Kilogram

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

LH: Lateral hipotalamus

MCP-1: Kemotaktik protein-1

MCSF: Makrofaj koloni-stimüle edici faktör

MI: Miyokard enfarktüsü

MR: Magnetik rezonans

mRNA: Messenger ribonükleik asit

MSH: Melanosit uyarıcı hormon

NCEP: National Cholesterol Education Program

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NO: Nitrik oksit

NPY: Nöropeptit Y

NTS: Nükleus traktus solitarius

POMC: Proopiomelanokortin

PVN: Paraventriküler nükleuslar

ROS: Reaktif oksijen türleri

STAT: Signal transducer and activator of transcription

STOP: Stroke Prevention Trial

SVH: Serebrovasküler hastalık

TG: Trigliserid

Th1: T helper 1

TK : Total kolesterol

TNF α : Tümör nekroz faktörü-alfa-

tpa: Tissue plazminojen aktivator

TSH: Tiroid stimulan hormon

TOAST: Trial of Org.10172 in Acute Stroke Treatment

VKI: Vücut kitle indeksi

VMH: Ventromedial hipotalamus

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

USG: Ultrasonografi

WHO: Dünya Sağlık  rg t 

TABLolar

Tablo 1.	İnmede değıştirilemeyen risk faktörleri
Tablo 2.	Değıştirilebilir risk faktörleri
Tablo 3	Primer intraserebral kanamada lokalizasyon
Tablo 4	İSH olusumuna yol açan anatomik faktörler
Tablo 5	İSH olusumuna yol açan hemostatik faktörler
Tablo 6	İSH olusumuna yol açan diğeri faktörler
Tablo 7	Serebral infarkt alt gruplarının sınıflandırılması
Tablo 8	İskemik SVH sınıflandırması
Tablo 9	TOAST sınıflamasına göre kardioemboli kaynakları.
Tablo 10	Yağ dokusundan leptin üretimini artıran ve azaltan faktörler
Tablo 11	Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırması
Tablo 12	Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet karşılaştırılması
Tablo 13	Hasta ve kontrol gruplarının VKİ ortalamalarının karşılaştırması
Tablo14	Hasta ve kontrol grubunun CRP ortalamalarının karşılaştırılması
Tablo 15	Hasta ve kontrol gruplarının serum leptin düzeyi ortalamalarının cinsiyete göre karşılaştırması
Tablo 16	Hasta ve kontrol gruplarının serum leptin düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması
Tablo 17	Hasta gruplarının eşlik eden risk faktörleri ile karşılaştırması
Tablo 18	İskemik inme grubunda DM ve HT'un serum leptin düzeyleri ortalamalarına etkisi

Tablo 19	Hemorajik inme grubunda DM, HT ‘un Serum Leptin Düzeyleri Ortalamalarına Etkisi.
-----------------	--

1-GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, travmatik olmayan nedenlerle ortaya çıkan, beyin damar hastalığına bağlı, ani başlangıçlı, sıklıkla fokal nörolojik defisitlere yol açan ve 24 saatten uzun süren ya da 24 saatten kısa süre içinde ölümcül sonlanabilen bir klinik tablodur. İnme (strok) sadece gelişmiş ülkelerde değil, tüm dünyada da koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir.

Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar sonucu inme için risk faktörleri incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, ırk gibi değiştirilemeyen risk faktörleri kontrol altına alınamamakla birlikte, arteriyel hipertansiyon (HT), diyabet, kalp hastalığı, dislipidemiler, obezite, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, artmış fibrinojen, karotis arter ateroskleroza gibi risk faktörleri tedavi veya kontrol edilebilmektedir. İnmede önlenabilir risk faktörleri arasında ateroskleroz ve HT ön sırada yer almaktadır. Aterosklerozun erken yaşta başlaması, uzun bir seyir göstermesi ve damar duvarında ciddi değişikliklere yol açması sonucunda çeşitli patolojik olaylara zemin hazırlamaktadır.

Leptin, hipotalamik hipofizer eksenleri düzenleyen, 16 kilodalton ağırlığında ve 167 aminoasite sahip hidrofilik peptid yapıda bir hormon olup, salınımı sirkadiyen ritim ve pulsatil sekresyon göstermektedir. Leptin potansiyel olarak pekçok aterojenik etkilere sahiptir. Hücre kültürlerinde vasküler düz kas proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eder, aynı zamanda kısmen platelet agregasyonu üzerinden protrombotik etkilerde bulunuyor olabilir. Hiperleptinemi fibrinolitik anormallikle de ilişkilidir. Bu sebeplerle leptin aterotrombotik süreçte önemli rol oynayabilir. Plazma leptin düzeyi karotid arter intima ve medya kalınlaşması ve koroner arter kalınlaşması gibi subklinik aterosklerozun işaretleriyle korelasyon göstermektedir. Klinik çalışmalar, yüksek leptin düzeyinin kardiovasküler olay, koroner anjioplasti sonrası restenoz ve serebral inmenin geleneksel risk faktörlerine öncülük ettiğini ifade etmiştir.

Serebrovasküler hastalıklarda aterosklerozun bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve leptinin proaterojenik etkisinin olması nedeniyle, serebrovasküler hastalarda leptin düzeyinin ölçülerek bu hastalığa olan etkisini araştırmak, varsa iskemik ve/veya hemorajik inme ile olan ilişkisini saptamak amacıyla bu çalışmayı

planladık. Böyle bir durumun saptanması halinde yatkınlığı olan bireylerin en azından değıştirilebilir risk faktörleri açısından korunarak, toplumda ciddi morbidite ve mortaliteye sahip bu hastalık riskinde azalmaya katkıda bulunulabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalık (SVH), beynin bir veya birden çok damarını etkileyen, travma dışı bir nedenle lezyonu sonucu ortaya çıkan tüm hastalıkları içerir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) İnme; 24 saatten uzun süren, ölüme ya da nörolojik defisite yol açan, vasküler nedenler dışında bir sebep bulunamayan, beyin fonksiyonlarının fokal veya global kaybı ile karakterize bulgular olarak tanımlamaktadır (2).

1990 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) tarafından önerilen klinik sınıflandırma şöyledir (3).

1-Asemptomatik Serebrovasküler Hastalıklar

Vasküler hastalığa ait serebral ve retinal semptomlar olmaksızın, beyin enfarktı veya ekstrakranial arterlerde asemptomatik darlık saptanan olguları kapsamaktadır.

2-Fokal beyin disfonksiyonu ile giden serebrovasküler hastalıklar:

2.1-Geçici İskemik Atak: İskemik kökenli olduğu düşünülen ve en fazla 24 saat süren, nörolojik defisiti açıklayacak başka bir neden bulunmayan, fokal beyin disfonksiyonu epizodları olarak tanımlanmaktadır.

2.2-İnme: Hızlı gelişen ve 24 saatten uzun süren veya ölümlle sonlanabilen, serebrovasküler hastalık dışında nedeni olmayan fokal, nörolojik defisitle giden bir tablodur.

a)İskemik inme (serebral infarkt)

b)Kanayıcı inme (beyin kanaması, subaraknoid kanama)

3 -Vasküler Demans

Alzheimer tipi demanslardan sonra %25 gibi oranla en sık görülen demans tipi olup, beyinde multipl iskemik lezyonların varlığı ile karakterizedir.

4-Hipertansif Ensefalopati

Sistemik kan basıncının aniden yükselmesi ve sürekliliği sonucu gelişebilir. Primer olarak iyi kontrol altında olmayan kronik hipertansiyonlu hastalarda ortaya

çıkar. HT ile birlikte başağrısı, bilinç bozukluğu, epileptik nöbetler ve bazen geçici nörolojik defisitler görülür. En önemli patolojik özelliği fokal veya yaygın beyin ödemidir.

2.2. İnme

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar lezyonun patolojisine göre yapılarak, “iskemik” ve “hemorajik” olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (4). İnmede ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflamalar yapılmıştır. İskemik inme en sık inme nedeni olup, hemorajik inme ise primer intraserebral kanama ve subaraknoid kanama olarak ikiye ayrılabilir (5).

Batı toplumlarında inmenin yaklaşık %85’i iskemi, %15’i hemoraji nedeniyle meydana gelmektedir. Ülkemizde inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada; iskemik inme %72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur (6). Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından daha yüksek olmasının en önemli nedeni, majör risk faktörü hipertansiyonun iyi tanınmaması ve tedaviye katılımdaki kesintiler olabilir (7).

2.3. İnme Epidemiyolojisi

İnme, dünya toplumlarında en sık ölüm nedenlerinden biri, sakatlık ve özürlülük yapmada birinci nedendir (8). Endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan bir hastalık grubudur. İnmenin epidemiyolojisinde coğrafya, toplumların kendine ait özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk gibi) önem kazanmaktadır.

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası erkeklerde serebrovasküler olaylardan dolayı ölüm oranı 40-250/100 000 ve kadınlarda 20-160/100 000 ‘dir. Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya’da bu oranlar 100/100 000’den yüksektir. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve İsviçre’de oranlar 100/100 000’den düşüktür (8).

Irklar açısından da bazı farklılıklar vardır. Amerika'da zencilerde beyazlara göre ölüm oranı her iki cinsiyette de 2,5 kat fazladır. İnme açısından İngiltere'de ve Galler'deki Hintli toplumlarda, ülkenin geneline göre %53 daha fazla ölüm oranı tespit edilmiştir (8). Tüm ülkelerde en sık görülen gerçek, yaş ve erkek cinsiyetiyle ölüm riskinin artmasıdır.

Yapılan çalışmalar neticesinde 55-64 yaşlar arasındaki yıllık inme insidansı 1.7- 3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası yıllık inme insidansı 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1000 kişidir (8).

Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır, 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır (8).

İnmenin coğrafi dağılımının incelenmesinde, Japonya'da yüksek, Libya'da düşük insidans bulunmuştur. ABD'de siyahlarda beyazlara göre inme riski erkeklerde 1.4, kadınlarda 2.7 kat daha fazla bulunmuştur. Kaliforniya ve Hawai'ye yerleşmiş Japonlar'da beyazlara göre eşite yakın, fakat Japon'lara göre üç defa daha az oranda inme insidansı saptanmıştır. Fransa'da Dijon'da yapılmış çalışmada, erkeklerde inme insidansı 170/100000 kişi, kadınlarda 126/100000 kişi olarak saptanmıştır (8).

Ülkemizde Ege inme veri tabanında iskemik inme, tüm inmelerin %77'sini oluşturmaktadır. Bunun da %37 'sini ateroskleroza bağlı inmeler oluşturmaktadır. Ege inme taban verisine göre iskemik inmelerde 40 yaş altı ve 75 yaş üstü hariç tüm yaş gruplarında erkeklerde daha belirgin inme sıklığı görülmektedir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik inmeler tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır.

İskemik inmelerde aterosklerozun rolü %27-43 arasındadır. Laküner enfarktlerin oranı %13-20 arasında değişmektedir. Kardiyak kökenli inmelerin oranı ise %22-33 arasındadır. Belirtilen frekanslar ülkelere ve etnik gruplara göre değişmektedir. ABD'nde siyahlarda laküner enfarktler, beyazlara göre iki kat fazla, fakat kardiyojenik emboliye bağlı inmeler 3 kat daha azdır (8).

İnmelerin toplumsal yükü çok ağırdır. İnmeli hastaların %20'si erken dönemde olmak üzere %30'u bir yıl içinde ölmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Böylece

inme, toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olmasının yanısıra, erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir. Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır. Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde de inmenin çok önemli ve önlenebilir bir sağlık sorunu olduğu açıktır (9). Son on yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere inmelerden dolayı ölüm oranının düştüğünü ve inme sonrası yaşam oranının da yükseldiğini göstermektedir (8). Nedeni olasılıkla, sağaltım yöntemlerinin ve bakım koşullarının gelişmesi, sekonder komplikasyonların önlenmesi ve iyi bakımın sağlanmasıdır (10).

2.4. İnmede Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. Bireysel ya da çevresel bazı özellik ve koşullar, iskemik inme riskini artırır. Birden fazla risk faktörü olan kişilerde inme riski daha yüksektir. İleri yaş ya da genetik yatkınlık gibi önlenemez durumlar bir yana bırakılırsa, bu risklerin tanınması, inme için öneminin belirlenmesi ve giderilmesi, akut inme sonucu gelişen beyin hasarını minime indirme girişimlerinden doğal olarak daha kolay ve etkilidir (9). İnme risk faktörleri; İnmenin subtipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflandırılabilir.

Tablo1 ve tablo 2’de iskemik inme ile ilişkili kesin ve kesin olmayan risk faktörleri sıralanmış, izleyen metinde ise bunların önemlileri tartışılmıştır (11-13).

Tablo 1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

1.Yaş
2.Cins
3.Herediter/ailesel özellikler
4.Irk/etnisite

Tablo 2. Deęiřtirilebilen Risk Faktörleri

Kesinleşmiş Faktörler	Kesinleşmemiş Faktörler
1. Hipertansiyon	1. Alkol kullanımı
2. Diabetes mellitus	2. Obesite
3. Kalp hastalıkları	3. Beslenme alışkanlıkları
4. Hiperlipidemi	4. Fiziksel inaktivite
5. Sigara	5. Hiperhomosisteinemi
6. Asemptomatik karotis stenoz	6. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
7. Orak hücreli anemi	7. Hormon tedavisi
	8. Hiperkoagulabilite
	9. Fibrinojen
	10. İnflamasyon

2.4.1. Deęiřtirilemez Risk Faktörleri

a) Yaş

İnme ile ilgili en önemli risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir. İnme riski 55 yaşından sonra her dekatta, hem erkek hem de kadınlarda iki kattan daha fazla artar (14). İnmenin etiyolojisi de yaşla değişir. 45 yaşın altında kardiyembolik inme sıklığında artış görülürken, 65 yaşından sonra aterosklerotik ve küçük arter oklüzyonuna bağlı inme daha sıktır. İnmede yaş, prognozu da etkiler (12).

b) Cinsiyet

İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (8).

c)İrk

Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı daha yüksektir. İnme insidansındaki bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur (8).

d)Aile öyküsü

Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigotik ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda inmenin genetik temeli olmakla birlikte, tek bir “inme geni”nin sorumlu olmadığını ve çevresel faktörlerle ilişkinin önemli olduğunu göstermektedir (8,13).

2.4.2. Değişilebilir risk faktörleri

2.4.2.1. Kesinleşmiş risk faktörleri

a)Hipertansiyon

HT; yapılan çalışmalarda inme için yaştan sonra en önemli risk faktörüdür (15). Hem sistolik hem de diastolik kan basıncı yüksekliği ile koroner olay ve inme gelişme sıklığı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. HT, endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini arttırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır (8).

HT, büyük arter tıkanma ve embolizmi kolaylaştırır; doğrudan obstruktif ateroskleroza neden olarak laküner infarkta yol açar, idiyopatik atriyal fibrilasyon (AF) için de bir risk faktörüdür. HT ile inme riski artışı doğru orantılıdır. HT ve inme arasındaki ilişki kadın ve erkeklerde, bütün yaş gruplarında ispatlanmıştır (16-18). İzole diastolik hipertansiyon ve sistolik/diastolik kombine hipertansiyon kontrolünün inme insidansını azalttığına dair veriler mevcuttur. 14 randomize çalışmanın meta-analizine göre diastolik kan basıncında 5.8 mmHg’lık bir düşme, inme riskini %42 oranında azaltmaktadır (19). Yaşlı populasyonda, izole sistolik hipertansiyonun düşürülmesinin inme korunmasında büyük yarar sağladığı gösterilmiştir (20).

b) Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), beyin damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. DM, inme insidansı 2.5-3.5 kat artmaktadır (15). Glukoz intoleransının ve serum insülin konsantrasyonunun inme riskini artırdığına ilişkin bazı çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bu artış muhtemelen oldukça düşüktür. DM hastalarda, ayrıca HT, hiperlipidemi ve obezitenin de sık görülmesi nedeniyle inme riski artmaktadır. DM, inme vakalarının mortalite ve morbiditesini de artırmaktadır.

DM ile HT'un sıklıkla birlikte olması, DM'in bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmesini zorlaştırmaktadır (21). Hemorajik inmelerde diyabetin risk faktörü olarak etkisi henüz kanıtlanamamıştır (22).

c) Kalp Hastalıkları

İskemik inmelerin %15–20'si kardiyak embolizme bağlanmaktadır (23). Gençlerde emboliye neden olan kalp hastalıklarından sık görülenleri; AF ile birlikte veya izole mitral stenoz, kapak replasmanı, infektif endokardit, izole veya atriyal septal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale mitral regürjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu, dilate kardiomyopati, Libman-Sacks endokarditi ve kardiyak tümörlerdir (24). Orta yaş ve üzerinde en sık kardiyoembolik inme nedeni miyokard enfarktüsü (MI) iken; ileri yaşta en sık neden nonvalvüler AF'dir.

d) Dislipidemi

Serum kolesterolü düzeyi ile aterosklerotik damar hastalığı sıklığı arasında sürekli ve kuvvetli bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (25). Diyet, fibrat, statin ve diğer yöntemlerle kolesterol seviyesi düşürüldüğünde koroner olay ve inme sıklığının azaldığı bilinmektedir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün 35mg/dl altında olması, ateroskleroz gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek HDL seviyelerinin yaşlılarda (75 yaş üzeri) iskemik inme riskini azalttığı ve koruyucu etki için HDL'nin 35mg/dl'nin üzerinde olması gerektiği gösterilmiştir (26). Yapılan çalışmalarda yüksek kolesterol düzeyi ile inmeye bağlı

mortalite arasında direkt ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Risk, kolesterol düzeyi 240–279 mg/dl arasında ise 1.8, 280mg/dl’nin üzerinde ise 2.6 kat artmaktadır (27).

e) Sigara

Günde 20 veya daha çok sigara içenlerde koroner kalp hastalığının içmeyenlere göre 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara, C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon markerlarını, LDL oksidasyonunu artırmaktadır. Sigara içenlerde endotel disfonksiyonu meydana gelir. Endotel disfonksiyonunun oluşmasında sigara içiminden dolayı kanda karbonmonoksit artışının rolü olduğu ileri sürülmektedir. Diğer yandan kanda fibrinojen seviyesini ve trombosit aktivasyonunu, sonuç olarak da koagülasyon eğilimini arttırır.

Sigara, prevalansı oldukça yüksek olması (ortalama % 25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup, iskemik strok için relatif risk 1.8-6 olarak bulunmuştur. Bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir (28). Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1.2 olarak bulunmuştur (29).

f)Orak Hücreli Anemi

Otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık olan orak hücreli anemi vakalarında inme prevelansı %11’dir (30). Stroke Prevention Trial (STOP) çalışmasında, sık kan transfüzyonları uygulanan grupta inme riskinin %10’dan %1’e düştüğü gösterilmiştir (30).

g)Asemptomatik karotis stenozu

65 yaş üzerindeki erkeklerde %50’den fazla asemptomatik karotis stenozu %7-10, kadınlarda ise %5-7’dir. Karotis üfürümü olanlarda yıllık inme insidansı yaklaşık %1,2’dir (31). Genel popülasyonda Doppler Ultrasonografi (USG) ile yapılan çalışmalarda 65 yaştan yukarısında %50’den fazla asemptomatik karotis stenozu % 4-5 oranında bulunmuştur (32). İnme riski, stenozun derecesinin artmasıyla yükselmektedir (33). Eğer eşlik eden HT, DM veya koroner kalp hastalığı varsa riskin daha fazla olduğu görülmektedir.

2.4.2.2. Kesinleşmemiş risk faktörleri

a) Alkol kullanımı

Geniş ölçekli çalışmalar inme ile alkol tüketimi arasındaki ilişkinin J-şeklinde olduğunu desteklemektedir. Günde 2 kadehe kadar olan alkol tüketimi HDL kolesterolünü artırarak, trombosit agregasyonunu ve fibrinojen miktarını azaltarak inmeden koruyucu rol oynamaktadır (34). Ancak yüksek miktarlarda alkol tüketimi hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilere neden olarak inme riskini artırmaktadır. Fazla miktarda alkol tüketen kişilerde anevrizmal ve nonanevrizmal intraserebral kanama riskinde de 3 kata varan artış olduğu saptanmıştır(35).

b) Obezite

Vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m²'nin üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin, diğer risk faktörleri ile birlikte oluşunun dışında, indeksteki artışa paralel olarak inme riskini 1.75-2.37 kat arttırdığı tesbit edilmiştir (16).

c) Beslenme alışkanlıkları

Koroner kalp hastalığıyla diyet arasında güçlü bir ilişki bulunmuş olmasına rağmen iskemik inmeyle diyet arasındaki ilişki hâlâ çelişkilidir (35). Vitamin destekli sebze meyve tüketimi ile koroner arter hastalığı arasında kuvvetli ters ilişki varken, iskemik inme ile vitamin destekli sebze meyve tüketimi arasındaki ters ilişkinin önemsiz olduğu bulunmuştur (36).

Yüksek oranda sebze meyve tüketiminin koroner arter hastalığından koruyucu etkisinin gücü kabul edilmektedir. Bununla birlikte eldeki veriler yüksek oranda sebze tüketiminin inme açısından koruyucu etkisini destekleyici nitelikte değildir (37). Bazı çalışmalar diyetteki sodyum miktarının azaltılması ve potasyumun artırılmasının inme riskini azalttığı yönünde ipuçları verse de bu ilişkinin hipertansiyondan bağımsız olup olmadığı net değildir (35).

d) Fiziksel inaktivite

Düzenli fiziksel aktivitenin inme riskini azalttığı yönünde veriler mevcuttur. Düzenli fiziksel aktivite kan basıncını düzenler, diğer kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol altına alır, diyabet ve artmış vücut kitle indeksi üzerine de olumlu etkileri vardır. Bunların dışında plazma fibrinojen düzeyinin azalması ve tissue plazminojen aktivator (tPA) ve HDL kolesterol seviyelerinde de artışa neden olur. Bütün bu mekanizmalar fiziksel aktivitenin inme riskini azaltmasını açıklar niteliktedir. “National Institute of Health” tarafından hergün en az 30 dakikalık fiziksel aktivitenin koruyucu olduğu belirtilmiştir (34).

e) Hiperhomosisteinemi

Plazma homosistein düzeyi standardize edilmemiş olmakla birlikte, genellikle 5-15 $\mu\text{mol/l}$ düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve 16 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (34). Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Yüksek homosistein düzeyi homosistein, inme oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (38). Bir meta-analize göre, homosistein düzeyindeki 5 $\mu\text{mol/L}$ düzeyindeki artış, inme riskinin yükselmesine neden olmuştur (39).

f) İnflamasyon

Ateroskleroz endotelial yüzeydeki hasara bağlı olarak ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir olaydır. Akut inflamatuvar cevabın plak destabilizasyonu yaparak semptomların açığa çıkmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (35). Birçok çalışmada inflamatuvar belirleyiciler inmede risk faktörü olarak araştırılmaktadır. Akut faz reaktanı olan CRP ile inme arasında ilişki olduğu bulunmuştur (33). “CARE” çalışmasında pravastatinin CRP’yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (40).

g) Enfeksiyon

Birçok olgu-kontrol çalışmasında inmeli olguların büyük bir kısmında son bir hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır (34). Aterosklerotik karotid

plakları içinde zorunlu hücre içi patojen olan Chlamydia pneumoniae bulunmuştur (41). “Northern Manhattan Stroke” çalışmasında yüksek Chlamydia pneumoniae immünglobülin A düzeyi ile iskemik inme riski arasında yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörlerden bağımsız olarak bir ilişki saptanmıştır (42). Çok sayıda çalışmada inmeli hastalarda Chlamydia pneumoniae antikorlarının yüksek titrede bulunmasına rağmen, inme riskini azaltmak amaçlı herhangi bir antibiyoterapi önerilmemektedir (33).

h) Hiperkoagülabilité

Hemostaz değişiklikleri özellikle iskemik olmak üzere inme sıklığında artmaya neden olur. Kriptojenik inmelerin büyük bir kısmının hiperkoagülabilité ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Tespit edilebildiği ölçüde hiperkoagülabilité tüm inmelerin %1’inden, genç inmelerin %2-7’sinden sorumlu bulunmuştur.

Hiperkoagülabilité birincil ve ikincil olabilir. Tromboza neden olabilecek kalıtsal hastalıklar özellikle venöz dolaşımı etkiler.

Birincil hiperkoagülabilité nedenleri antitrombin eksikliği, protein C ve S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu ile birlikte olan veya olmayan aktive protein C rezistansı, protrombin G20210 mutasyonu, afibrinojenemi, hipofibrinojenemi, disfibrinojenemi, hipoplazminojenemi, anormal plazminojen, plazminojen aktivatör eksikliği, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikor varlığı şeklinde sıralanabilir.

İkincil hiperkoagülabilité nedenleri malignite, gebelik, lohusalık, oral kontraseptif kullanımı, ovariyan hiperstimülasyon sendromu, nefrotik sendrom, polistemia vera, esansiyel trombositopeni, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, DM, heparin ilişkili trombositopeni, homosistinüri, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura ve kemoteropatik ilaç kullanımıdır (43).

ı)Oral kontraseptif kullanımı:

Oral kontraseptif kullanan 35 yaş üzeri kadınlarda inme riskini beş kat artırmaktadır (44-46). Eğer ek olarak sigara içiliyorsa bu risk daha da artmaktadır. Oral kontraseptifler, içerdikleri östrojen miktarı ile trombositler ve koagülasyon

faktörlerini etkileyerek tromboza eğilimi artırır. Bu nedenle özellikle 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilaçların son zamanlarda kullanılan, düşük estradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok artırdığı, ilacın bırakılması ile riskin azalacağı belirtilmektedir (44,45).

i)Hormon replasman tedavisi:

Hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2.6 olarak bulunmuş olmakla beraber daha sonra yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamıştır(44,46).

2.5. İnme Sınıflaması

İnmeler nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler göz önüne alınarak; serebral iskemi (%60-80), intraserebral kanama (%10-15), subaraknoid kanama (%3-10) olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (4,10). Serebral inmelerde etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından da çok önemlidir.

2.5.1 İntraserebral kanama

İntraserebral kanamada (İSH), kanamanın kaynağı beyin parankiminde olup; sıklıkla küçük penetran arterlerin kanamasıyla, bazal ganglion, gibi beyinin derin bölgelerinde hematomlar meydana gelir.

Tablo 3. Primer İntraserebral Kanamada Lokalizasyon

Lokalizasyon	%
Putamino-kapsüler	30
Ak madde (Lober)	30
Talamus	15
Serebellum	10
Tüm bazal ganglia bölgesi	5
N. Caudatus	5

Başlıca neden, HT bağlı bu arterlerde sonradan gelişen Charcot-Bouchard anevrizmasının rüptürü olup; diğer nadir nedenler arteriovenöz malformasyonlar, amiloid anjiopati, kanama diyatezleri, tümör kanamaları, travma, Moyamoya hastalığı, antikoagülan ve semptomimetik ilaç kullanımıdır.

İSH oluşumuna yol açan faktörler; anatomik, hemostatik ve diğer faktörler olarak üç ana kategoriye ayrılır.

Tablo 4. İSH oluşumuna Yol Açan Anatomik Faktörler

Amiloid anjiopati
Serebral Arterio Venöz Malformasyon (AVM) ve Anevrizmalar
İntrakranial venöz trombozlar
Mikroanjiomlar
Dural AVM
Diğer nedenler

Tablo 5. İSH oluşumuna Yol Açan Hemostatik Faktörler

Antikoagülan tedavi
Trombolitik tedavi
Hematolojik hastalıklar

Tablo 6. İSH oluşumuna Yol Açan Diğer faktörler

İntraserebral tümörler
Alkol kullanımı
Sigara kullanımı
Lipitler

Klinik tablo, ani gelişen baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç bozukluğudur. Fokal nörolojik defisitlerle seyreder. Ağır klinik bulgulara yol açmayan küçük hematomlar dışında mortalite oldukça yüksek olup, %70'lere kadar çıkmaktadır (8).

2.5.2. Subaraknoid kanama

Subaraknoid kanama, beyni çevreleyen zarlar ve beyin-omurilik sıvısına olan kanamadır. Subaraknoid kanamanın başlıca nedeni, konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişen anevrizmalardır. Anevrizmalar, genellikle beyin tabanındaki arterler üzerinde ve bifurkasyon bölgelerinde bulunurlar. Subaraknoid kanamanın diğer nedenleri; AVM, travma, antikoagülan kullanımı ve kanama diyatezleridir (8).

Klinik bulguları; ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç bozukluğudur. Fokal nörolojik defisit genellikle bulunmaz. Hastalığa bağlı ölüm oranı, % 30–70 olup; yaşayan hastalarda önemli sekeller gözlenir (8).

2.5.3. İskemik inmede sınıflama

İnme mekanizmasının belirlenmesi, klinikte çoğu kez imkansız, bazen de tedavi planlaması açısından imkansızdır. Trombüs büyük, orta ve küçük boy arterleri etkileyebilir. Emboli kaynağı kalp veya proksimal arterler olabilir. Hemodinamik infarktların tipik olarak major serebral arterlerin sulama alanları arasında kalan sınır bölgelerinde oluştuğu bilinmekle birlikte, beyin arterlerinin sulama alanlarındaki büyük değişkenlik nedeniyle sınır sulama alanı infarktları, kortikal dal tıkanmasına bağlı infarktan güvenilir bir şekilde ayrılamaz. Bu nedenlerle, iskemik inmelerin klinik bulgular ile pratikte uygulanabilen laboratuvar yöntemlerinin yardımıyla güvenilir bir şekilde tanınabilen ve yaklaşım-tedavi açılarından farklılıklar gösteren etyolojik subtiplere ayrılması gereklidir.

İskemik inmeler 1993 yılında yayınlanan Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışmasında kullanılan sınıflandırmaya göre etyolojik subgruplara ayrılmıştır. Buna göre iskemik inmeler aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (47).

Tablo 8. İskemik SVH Sınıflandırması (TOAST 1993)

1. Büyük arter ateroskleroza (emboli/trombüs)
2. Kardiyoembolizm (yüksek-risk/orta-risk)
3. Küçük arter oklüzyonu (lakünler)
4. Diğer belirlenmemiş nedenlere bağlı inme
5. Nedeni belirlenmemiş inme a. Belirlenmiş iki ya da daha fazla neden b. İnceleme yapılmamış olma durumu c. Yetersiz inceleme

2.5.3.1. Büyük damar hastalığı

İskemik inmelerin % 50'si geniş arter ateroskleroza bağlıdır. Bu gruptaki hastalarda klinik ve görüntüleme ile ana beyin arterleri veya büyük kortikal dallarının birinde, ateroskleroza bağlı % 50'nin üzerinde darlık veya tıkanma saptanır. Bu iskemi alt grubu özellikle ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde yıllar içerisinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde (watershed alanlar) infarktlara da yol açabilmektedir. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür.

Geniş arter ateroskleroza bağlı inmelerde özgeçmişte sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar, intermittant kladikasyon bulunur. Muayenede karotis üfürümü ve distal nabızların alınamaması ayırıcı tanıda önemlidir. Beyin bilgisayarlı tomografi (BBT), magnetik rezonans (MR), arter alanına veya dalına uyan 1.5 cm'den büyük infarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge infarktları göze çarpar

2.5.3.2. Kardiyoembolizm

İskemik inmelerin % 20'sini oluşturur. Bu gruptaki hastalarda kardiyak yapılardan kaynaklanan bir emboliye bağlı arteriyel oklüzyon söz konusudur. Kesin ya da olası kardiyoembolik inme tanısı koyabilmek için en az bir kardiyoemboli kaynağı bulunması gerekmektedir. Ani başlangıç tipiktir ve maksimum defisit beş dakika gibi kısa sürede gelişir. Olguların % 10'unda epileptik nöbetler kliniğe eşlik eder. BT veya MR'da bir arter sulama alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte değişik vasküler alanlarda birden fazla infarktın varlığı kardiyoembolizm tanısında yol göstericidir.

Kardiak emboli kaynakları yüksek ve düşük dereceli olmak üzere iki farklı risk grubuna ayrılmıştır.

Tablo 9. TOAST sınıflamasına göre kardioemboli kaynakları (25)

Yüksek riskli nedenler	Orta riskli nedenler
Mekanik protez kapak	Mitral valv prolapsusu
Atriyal fibrilasyonlu mitral stenoz	Mitral annulus kalsifikasyonu
Atriyal fibrilasyon	Atriyal fibrilasyonsuz mitral darlık
Sol Atriyum / Atriyal apendikte trombüs	Sol atriyal türbülans
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Yeni myokard infarktı (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikülde trombüs	Atriyal flutter
Dilate kardiyomyopati	MI (>4 hafta <6ay)
Akinetik sol ventriküler segment	Biyoprotez kalp kapağı
Atriyal miksoma	Nonbakteriel trombüs
Enfektif endokardit	Konjestif kalp yetmezliği
Hipokinetik sol ventrikül	

Kardiyoembolik inmenin klinik ve radyolojik olarak büyük damar hastalığına sekonder olan inmeden ayrımı güçtür. Geçirilmiş sistemik emboli öyküsü, geçici iskemik atak ya da birden fazla vasküler sulama alanında kronik infarkt varlığı bu tanıyı desteklemektedir.

2.5.3.3. Küçük damar hastalığı (Lakün)

Semptomları açıklayan tarafta vasküler yapılarda %50'den daha fazla stenoz bulunmamalı ve kardiyak etyoloji dışlanmalıdır. Klinik kortikal bulgu yoktur. İnme semptomları klasik laküner sendromlardan birisi olabilir. Radyolojik yöntemlerle ya hiç lezyon görülmez ya da klinikle uyumlu 1.5 cm'den daha küçük bir subkortikal ya da beyin sapı infarktı saptanır. DM ya da HT birlikteliği tanıyı destekler.

Bütün iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini meydana getirir. Lezyon subkortikal yerleşimlidir. Bir perforan arterin tıkanması sonucu oluşur. İnfarktın görüldüğü yerler; bazal gangliyon, talamus, korona radiata, internal kapsül ve beyin sapıdır. Laküner infarktlar birkaç farklı mekanizmayla oluşur. Arteriyel patoloji; intrakranial ateroskleroz (mikroaterom) ya da lipohyalinozistir. Mikroaterom, köpük hücrelerinden oluşan 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 HT sonucu gelişen bir serebral vaskülopatidir. Daha küçük çaplı perforan arterlerin damar duvarı yapılarını bozarak tıkanmasına yol açar. Bunun dışında büyük bir arterdeki aterosklerotik plak, penetran arter çıkış yerini tıkayarak laküner infarkt meydana getirebilir. Son olarak, embolizm nedeniyle de laküner infarkt gelişebileceği gösterilmiştir.

2.5.3.4. Belirlenebilen diğer etyolojiler

Bu kategoriye iskemi nedeni olarak ender görülen hastalıklar girmektedir. Vaskulitler, hematolojik bozukluklar, koagulopatiler, Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), moya moya hastalığı, fibromusküler displazi, diseksiyon ve daha çok sayıda hastalığın spesifik testlerle (anjiyografik, hematolojik, genetik) tanısının konmuş olması

gerekmektedir. Bu süreçlere bağlı infarktlar küçük damar hastalığından kaynaklanan laküner infarktlerden radyolojik olarak ayırlamıyabilirler.

Tüm ilk inme olgularının %2 si bu kategoriye girer. Bir infarktın bu kategoriye girmesi için büyük arter hastalığı ve kardiyembolizmin ekarte edilmesi gerekmektedir.

2.6. İnme ve Ateroskleroz İlişkisi

Ateroskleroz, uzun yıllar süresince risk faktörlerinin etkisi ile yapım ve yıkım döngüsü sonucunda intimal tabakada patolojik ve media, adventisyada katmanında reaktif değişikliklerin oluşmasıyla gelişen bir hastalıktır. Aterosklerotik lezyonun bulunduğu yere göre klinik sonuçlar değişkenlik gösterir. Koroner arterin aterosklerozu MI ve anjina pectorise yol açarken, merkezi sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozunda felç ya da geçici iskemik atak görülebilir. Aterosklerotik lezyonlar sıklıkla kan akımının bozulduğu yer olan arterlerin ayrım noktalarında oluşur (48).

Ateroskleroz vücuttaki bütün damarları tutabilir. Abdominal aorta arteri, koroner arterler, femoral arterler, popliteal arterler, karotis arterler, vertebrobasiller arterler aterosklerozdan en sık etkilenen damarlardır. Ateroskleroz en az sıklıkla internal meme ve radial arterleri tutar.

Aterosklerozun gelişimi ve klinik bulgu vermesi damar tutulum şekline ve damarın yapısına bağlıdır. Küçük çaplı damar tutulumu ve yüksek riskli aterosklerotik lezyonlar daha çabuk klinik bulgulara neden olmaktadır.

Ateroskleroz gelişiminde birçok faktörün rol aldığı görülmektedir. Sigara kullanımı, hiperlipidemi (HL), HT, DM gibi nedenler, damarın en iç kısmı olan ve kandaki maddelerin damar duvarına geçişini engelleyen endotelde fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişiminin ilk basamağını oluşturur. Endotel fonksiyonunun bozulması sonucu, endotelden trombomodülin salınımı azalırken ve plazminojen inhibitör aktivatörü yapımı artar ve sonuç olarak pıhtılaşmaya eğilim artar, endotelin enflamatuvar hücrelere ve trombositlere karşı geçirgenliğinde artış olur. Geçirgenlik artışıyla endotelden geçen LDL intima altında birikmeye başlar. Biriken LDL molekülleri modifiye (okside)

olarak inflamatuvar reaksiyonu başlatır. Dolaşımdan intima altına geçen monositler de makrofaj haline dönüşür ve okside hale gelen LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerini oluşturur. Bu köpük hücrelerinin sayısının artması ve birikmesi sonucunda damar duvarına doğru çıkıntı yaparak yağlı çizgilenmelere neden olurlar. Aterosklerozun belirlenebilen en erken lezyonu lipit yüklü köpük hücrelerinin oluşturduğu yağlı çizgilenmedir. Bu daha sonra, bağ dokusuyla çevrilmiş intimal düz kas hücreleri ile intrasellüler ve ekstrasellüler lipitten oluşan fibröz plağa dönüşür..

Ateroskleroz plağının içerisinde hücre dışı matriksini oluşturan bağ dokusu (kollajen, proteoglikan, fibronektin), yağlar (kolesterol kristalleri ve esterleri ile fosfolipidler), enflamasyon hücreleri (makrofaj, Tlenfositler), düz kas hücreleri, trombüs ve kalsiyum bulunur.

Ateroskleroz komplike olduğunda, obstrüksiyon, trombüs, anevrizma ve rüptüre yol açar, emboliye neden olabilir. Erken ateromatöz lezyonlar, damar yatağında kan akımındaki hızlanmaların, yavaşlamaların, kanın damar duvarına çarpma hızındaki değişikliklerin, özellikle karotis bulbusunda arterin posterior ve dış duvarı boyunca lokalize olmaktadır (49).

Aterosklerotik lezyonların klinik olaylara yol açma potansiyeli plak içeriğine bağlıdır. Eğer plağın inflamatuvar komponenti, lipidden fazla ve düz kas çatısı ince ise, rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi fazla demektir. Yoğun olarak risk faktörlerine sahip kişilerde genelde plak içeriği bu tehlikeli özellikleri taşır. Risk faktör modifikasyonu ile plağı bir miktar stabilize etmenin, yani lipid içeriğini azaltarak inflamatuvar özelliği de azaltmanın olası olduğu gösterilmiştir (50).

Intrakraniyal arterlerde ateroskleroz genellikle internal karotis arterin (İKA) terminal kısmını, baziller arteri ve daha az miktarda da orta serebral arteri, anterior serebral arteri, perikallosal arterleri ve posterior serebral arterleri etkiler (51).

Karotis sisteminde aterosklerotik plaklar sıklıkla aort kavsinden çıkış bölümünde karotis kommunis başlangıcında, İKA'nın çıkış bölümünde ve intrakraniyal olarak İKA'nın sifon bölgesinde yerleşir. Karotis ateromatöz plaklarının çoğu düzgün yüzeyli, stenoz yapmayan, iyi forme fibröz bir kılıfı olan, asemptomatik plaklardır. Plaklar belirgin stenoza (>%70 daralma) sebep olduklarında emboli kaynağı oluşturarak veya lümenin trombotik oklüzyonu ile

semptomatik olurlar. Komplike veya semptomatik plaklar fibröz plaklarla aynı lokalizasyonda oluşur. Bu plaklar fibröz plaklardan daha kompleks olup, intimal hücresel proliferasyonu, lipid depolanması, kalsifikasyon, hemoraji, ülserasyon ve tromboz oluştururlar. Semptomatik karotis plaklarının önde gelen özellikleri olan ülserasyon ve plak içi hemorajinin iskemik semptomların gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (51). Fibröz kapağın rüptürü, İKA'nın trombotik oklüzyonuna sebep olan faktörlerden biri olabilir (52).

Belirgin stenoza ikincil olarak oluşan hemodinamik değişimler aterom plağını örten fibröz kapağın ülserasyonuna ve parçalanmasına neden olabilir. Çünkü lümen daraldıkça makaslama gerilimi ve kan akımı hızı artmaktadır. Yüksek düzeylerde çapraz akım gerilimi, hem endotel hücre sırasının erozyonunu artırır, hem de normalde fibröz kapak ile örtülü olan döküntüyü dolaşıma serbest bırakır ve bu yapılar, serebral dolaşıma girip distal arterleri tıkmak yoluyla geçici iskemik atak ve serebral infarkta sebep olabilir (51). Karotis tıkanmalarında düşük perfüzyona bağlı, özellikle distal alanda kıyı bölge infarktları gelişebilir.

Aterom plakları yağlı, fibröz ve kalsifik materyal içerebilir. Üzerinde pıhtı, ülserasyonlar ve plak içi hemorajiler bulunabilir (53). Yumuşak ve düzensiz yağlı plakların emboli riski yüksek, fibröz ve kalsifik lezyonların ise azdır. Arterin çapı %70 oranında azalınca, plak içi kanama şansının arttığı ileri sürülmüştür.

2.7. Leptin

2.7.1. Tanım ve tarihçe

Hipotalamik hipofizer eksenleri düzenleyen bir hormon olarak kabul edilen ve yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilen ve ob gen ürünü olan leptin, ilk kez 1994 yılında adiposit kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır (54,63). Leptin 16 kilodalton ağırlığında ve 167 aminoaside sahip hidrofilik peptit yapıda bir hormondur (60,63). Yarı ömrü 25 dakikadır (55). Esas olarak beyaz ve az oranda da kahverengi yağ dokusunda sentezlenip salgılanır (60).

2.7.2. Leptin geni

Sıçanlarda 6 nolu kromozomda bulunan ob (leptin) geni, insanlarda 7'nci kromozomun 31.bölgesinde (7q31) yer alır (56). Leptin, interlökin-2 (IL-2), IL-4, granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF), monosit koloni stimüle edici faktör (MCSF) ve büyüme hormonunun da (BH) bulunduğu helikal sitokin ailesinin bir üyesidir. Sarmal proteini en çok IL-2'ye benzemektedir (57).

1959'da Hausberger genetik olarak obez (ob/ob) farenin, normal (obez olmayan) farenin kanında bulunan bir madde ile zayıfladığını gösterdi. Bu çalışmada ob/ob farenin, normal farenin kanında bulunan maddeyi üretemediği, bu yüzden hayvanın şişmanladığı belirtildi (58). 1994 yılında J Fridman ve Y Zhang uzun süren yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob-genini izole ettiler. Leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ilk defa aynı ekip tarafından bildirildi (59).

Leptin geni, 15000 baz çifti içerir ve 3 ekzon ile 2 introna sahiptir. Leptini kodlayan baz dizisi 2. ve 3.ekzonda bulunur. İnsan ile sıçan leptini %84 benzerlik gösterir. Leptinin, messenger ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonu dokuya özel olup, beyaz yağ dokusunda yüksek düzeyde bulunur.

2.7.3. Leptin Sentez ve Salgılanması

Leptin salgılanması, $\beta 3$ adrenerjik reseptör aracılığıyla, yağ hücresinden olur. Leptinin büyük kısmı beyaz yağ dokusunda, az bir kısmı da kahverengi yağ dokusunda sentezlenip kana verilir (60). İnsan plasenta, fetüs, beyin, kalp, akciğer, mide, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon, iskelet kası, böbrekler ve testis gibi birçok organda sentez edilmekte ve o bölgedeki yağ dokusunun miktarına ve metabolik özelliğine bağlı olarak dolaşımda bulunan leptin düzeyi değişkenlik göstermektedir (61).

Vücut yağ dokusu miktarı arttıkça leptin miktarı da artmaktadır. Obezlerde leptin düzeyi normale göre yaklaşık iki misli daha fazladır. Vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır (62,63).

Plazma leptin düzeyi diüurnal değişim gösterir; gece yarısı ve sabahın erken saatlerinde en yüksek, öğleden sonra ve akşamüstü ise en düşük olarak bulunmuştur

(64). Salınımı ise pulsatil olup, 12 saat boyunca 2 ile 7 dalgalanma göstermektedir. Fakat bu salınımın şeklinin fizyolojik önemi ise bilinmemektedir (64).

Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur. Leptin aktivitesinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.7.4. Leptin reseptörleri

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle klas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (65).

Leptin reseptörlerinin Ob-Ra, Ob-Rb, OB-Rc, Ob-Rd, OB-Re ve Ob-Rf olarak adlandırılan 6 izoformu bulunmaktadır. Hepsinde genel bir ekstrasellüler leptin bağlama bölgesi vardır, intrasellüler bölgeleri ise birbirinden farklıdır. Ob-Ra reseptörü leptinin kan beyin bariyerinin aşılmasından, Ob-Rc ve Ob-Rd reseptörleri dolaşımdaki leptinin temizlenmesinden, Ob-Re reseptörü leptinin periferik taşınmasında görev alan çözülebilir bir transport proteini olduğu kabul edilmektedir (66). Ob-Rf reseptörü ise dalak ve timus gibi dokularda immün regülasyonu sağlamaktadır. Bu altı leptin reseptörleri esas olarak iki ana şekilde görülmektedir. Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf reseptörleri kısa form olan Ob-R-S olarak, Ob-Rb formu ise çoğunlukla uzun form olan Ob-R-L olarak bilinmektedir.

OB-R-L hipotalamusta yoğun olarak bulunmaktadır. Hipotalamusun vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülen arkuat, ventromedial, paraventriküler ve dorsomedial çekirdeklerinde bulunur.

Ob-R-S formu ise karaciğer, kalp, böbrek, pankreas, testis ve gastrointestinal alanlar olmak üzere birçok dokuda eksprese edilmesine rağmen, beynin koroid pleksus ve leptomeninks gibi alanlarında ekspresyonu daha fazladır (65).

2.7.5. Leptin etkilerini gösterirken kullandığı sinyal yolları

Leptin kanda ve kan-beyin bariyerini aştıktan sonra IL-2, interferon ve büyüme hormonu reseptörlerini de içeren sınıf-1 sitokin ailesinin reseptörleri ile karşılaşır. Reseptör, leptin sinyalini janus kinaz (JAK) proteinleri aracılığı ile Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT 3,5 ve 6) proteinlerine iletir (67). JAK proteinleri tarafından aktive edilen yollar insülin reseptör substrat proteinini ve fosfoinozid 3-

kinazın (PI 3-kinaz) p85 alt ünitesini içerir. STAT sınıfı transkripsiyon faktörleri de JAK proteinlerinin belirtilen sitokin reseptör aktivasyonu aracılığı ile aktive olabilir. Ayrıca, bu yol mitojen aktive eden protein kinaz (Ras-MAPK) yolunun SHP adaptör proteininin (bir tirozin fosfataz) fosforilasyonunun indüksiyonu aracılığı ile aktivasyonu ile ilişkilidir.

Son zamanlarda yeni bir sitokin ile indüklenebilen sinyal inhibitörleri ailesi tanımlanmıştır. Bu aile sitokin ile indüklenebilen sekans (CIS) ve sitokin sinyalinin baskılayıcıları (SOCS-1-3) içerir. SOCS'un SHP2 alanlarının reseptör sinyalini baskılamak için JAK proteinleri üzerindeki fosforile tirozin rezidülerine bağlandığı düşünülmektedir(68-70).

2.7.6. Etki mekanizması

Temel olarak adipoz dokudan salgılanan leptin, enerji dengesinin düzenlenmesinde anahtar bir moleküldür (71,72). Beyin dokusunda başlıca koroid pleksusa bağlanarak, vücut yağ doku kitlesi hakkında bilgi veren önemli bir aferent uyarandır (73). Beyin leptininin çoğunun koroid pleksus ve arcuat nükleus üzerinden özel bir taşıyıcı sistem ile beyin omurilik sıvısına (BOS) geçtiği belirlenmiştir (74).

Leptinin başlıca etkisi, hipotalamustaki dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarda (PVN) bulunan arcuat nükleus üzerinde Nöropeptit Y (NPY) ve aguti related peptit (AGRP) ekspresyonunu azaltmak ve glukagona benzeyen peptit 1 (GLP1), melanosit uyarıcı hormon (MSH), kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), ürokortin ekspresyonunu artırarak enerji harcanmasını artırmak, iştahı azaltmak ve kilo almayı önlemektir (72, 75-79).

1940'lı yıllarda ventromedial hipotalamusun (VMH), PVN hasarlarının hiperfaji ve obeziteye, lateral hipotalamus (LH) hasarlarının ise hipofajiye yol açtığı gösterilmiştir (80). Bu sebeple VMH tokluk, LH ise açlık merkezi olarak olarak bilinmektedir. VMH glukoz ve enerji dengesini kontrol eden pek çok nörotransmitterlerin reseptörlerini içerir. LH ise uyanıklık ve iştahtan sorumlu oreksin (hipokretin) ve melanin konsantre eden hormon (MCH) eksprese eder (81).

Hipotalamusun tabanında bulunan periferden gelen nutrisyonel ve hormonal uyarıları alan arkuat nükleusda, iki nöron topluluğu bulunmaktadır. Bu nöronlar

proopiomelanokortin (POMC), AGRP ve NPY eksprese ederler. POMC post-translasyonel olarak parçalanarak adrenokortikotropin (ACTH) ve α -MSH gibi peptit yapıları oluşturur. α -MSH santral melanokortin reseptörlerinden MC3/4-R üzerinde agonistik etki ile iştahı azaltıp enerji harcanmasını artırır. AGRP ise MC3/4-R'nin antagonisti olup oreksijenik etki yapar. Leptin santral α -MSH seviyesini artırarak ve AGRP seviyesini azaltarak iştahın azalması yönünde etki gösterir (82).

Leptin; NPY salınımını inhibe ederek iştah azalmasına ve enerji harcanmasında artışa neden olur (83). Leptin/NPY etkileşiminin kötü regülasyonu beslenme ve vücut ağırlığının fizyolojik kontrolünü etkileyebilir ve obeziteye neden olabilir (83).

Leptin, paraventriküler nükleustan CRH salınımını uyarak yeni gıda alımına engel olur. Böylece, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe eder. Enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive eder ve fazla kilo alımına engel olur. Sonuç olarak vücut ağırlığı ve yağ dokusu kitlesini azaltır. Leptinin kilo kaybettici etkisinden besin alımının azalması kadar enerji kullanımının artması da sorumludur (84,85).

Gastrointestinal sistemde öğün miktarını ve sıklığını düzenlemek için beyine leptinden başka sinyaller de gelir. Bunların bir kısmı direkt olarak gastrointestinal traktusun gerilmesi sonucu mekanik impulslarla gelirken, büyük çoğunluğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşır. Vagusla ulaşan hormonal doygunluk sinyalinden ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinin'dir. Leptin aynı zamanda kolesistokinin ile uyum içinde çalışmaktadır. Leptin kolesistokinine olan duyarlılığı da artırır ve böylece öğün hacmi azaltılmış olur (86).

Nükleus Traktus Solitaryus (NTS), gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent lifler ile ventral hipotalamus arasındaki başlıca iletişim bölgesidir. Buradaki nöronlar aynı zamanda MC4R ve leptin reseptörlerini de eksprese ederler. NTS ayrıca POMC nöronları da içerirler (87).

Dolayısı ile NTS leptinin fonksiyonunda önemli bir merkezdir. Leptin, besin alımı enerji tüketimi dengesi üzerinde olduğu kadar, bazı fizyolojik mekanizmalara da etkilidir.

2.7.6.1. Leptin, inflamasyon ve immün sistem

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon /inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının, konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Bakteri/virüs ürünleri, proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, tümör nekroz faktörü-alfa-TNF α , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (88).

Leptin, sitokin olarak, timik homeostazı ve IL-1 ve TNF- α gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper 1 (Th1)'nin hücre diferansiasyonunda yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar (89).

Leptin, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Lökosit sentezi üzerine stimüle edici etki gösterir.

Leptin eksikliği veya leptin reseptör eksikliği immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirmektedir. Malnütrisyonun immün yetmezliğe ve enfeksiyonun ölümcül olmasına yol açtığı bilinmektedir. Açlık özellikle T-lenfosit yanıtlarını baskılar ve enfeksiyona rezistansı azaltır. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık etmektedir (90).

Akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel modellerde pro-inflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise anti-inflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır (91).

2.7.6.2 Leptin ve anjiyogenez

İnsan endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği saptanmıştır (92). Leptinin anjiyogenezde bir lokal regülatör olarak davrandığı ileri sürülmüştür. Bunun nedeni; obezitenin gelişme ve düzelme (zayıflama) fazlarında leptindeki azalma ve artmalara paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğunun saptanmasıdır (93). Ayrıca, over foliküllerindeki fizyolojik siklik anjiyogenezlerin ve regresyonların da leptine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü over de bir miktar leptin sentezleyip salgılamaktadır ve salınımın ovülasyon zamanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (94).

2.7.6.3. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

Leptin sempatik sistem aktivitesini artırarak enerji kullanımını indüklemektedir. Bunu muhtemelen mitokondri membranında bulunan uncoupling proteinler aracılığı ile yapmaktadır. Sempatik sistem stimülasyonu norepinefrin turnoverini artırır. Bu da $\beta 3$ adrenerjik reseptör ve c-AMP'ye bağlı mekanizmayı aktive ederek termojenik kapasiteyi artırır (95,96).

2.7.7. Leptin düzeyini etkileyen faktörler

Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran leptin hormonunun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Obezlerde normal kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir. Bunun, obez kişilerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen bir duyarsızlığa bağlı olduğuna inanılmaktadır. Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Ancak normal kilolularda bu ilişki gösterilememiştir (97-99).

24 saatlik açlık leptin düzeyini % 30 azaltırken, aşırı beslenme 12 saat içinde bazal leptin düzeyini % 50 artırır (100).

Kan leptin düzeyini etkileyen faktörlerden bir diğeri cinsiyettir. Normal kilolu kadınlarda serum leptin seviyesinin yine normal kilolu erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde obez kadınlarda da obez erkeklere göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (101). Kadınlarda leptin düzeyinin en

önemli belirleyicisi VKİ gibi görünürken, erkeklerde en önemli belirleyici bel çevresidir (99). Konuyla ilgili çalışmalarda VKİ'ne bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (102). Seks steroidleri ve androjenlerin de leptin seviyelerini etkileyebileceği öne sürülmüşse de buradaki asıl mekanizma açık değildir (103).

Açlık ve gıda alımı bir gün içerisinde leptin seviyesini hızla değiştirebilir, bunda insülinin etkili olabileceği öne sürülmüştür (Tablo 10). Diyetle başlayan kişilerde kilo kaybedilmesiyle azalan leptin hormonuna bağlı olarak artan iştah zaman içerisinde diyeti bırakmaya neden olabilir. Bu esnada ekzojen leptin uygulaması yararlı olabilir.

Tablo 10. Yağ dokusundan leptin üretimini artıran ve azaltan faktörler

ARTIRANLAR	AZALTANLAR
Besin alımı	Açlık
Insülin	Katekolaminler
Glukokortikoidler	Androjenler
IL-1	Soğuğa maruziyet
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Camp
Kısa dönem Somatotropin	Uzun dönem Somatotropin
Ateş	Noradrenalin

Sağlıklı kişilerdeki leptin düzeyini, primer olarak yağ dokusundaki yapımı belirlese de, dolaşımdan uzaklaştırılmasında böbrek klirensi ana belirleyicidir (104). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada, böbrek leptin klirensindeki bir bozukluğun leptin seviyesini yükselttiğini ve bu yüksekliğin böbrek bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki iştahsızlığın nedeni yüksek leptin seviyesi olabilir (104,105).

2.8. Leptin ve Hastalıklarla Olan İlişkisi

2.8.1. Leptin ve ateroskleroz ilişkisi

Leptin potansiyel olarak pekçok aterojenik etkilere sahiptir. Proaterosklerotik endotelin 1'in endotelial üretimini ve inflamasyon hücrelerini stimüle eder, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve kalsifikasyonunu indükler. Reaktif O² türlerinin oluşumunu artırır ve hipertansiyonla bozulmuş fibrinolize sebep olur (106). Leptin bağımlı protombotik özellikler ve trombosit agregasyonunu artırıcı özellikleri aterotromboziste etkin faktörler olarak ileri sürülmüştür (107).

Klinik çalışmalarda, yüksek leptin düzeyinin kardiovasküler olay, koroner anjioplasti sonrası restenoz ve serebral inmenin geleneksel risk faktörlerine öncülük ettiği ifade edilmiştir. Ayrıca plazma leptin düzeyi karotid arter intima ve medya kalınlaşması ve koroner arter kalınlaşması gibi subklinik aterosklerozun işaretleriyle de korelasyon göstermektedir (108).

2.8.2. Leptin ve HT ilişkisi

Plazma leptin seviyesi, yaş, cins, VKİ'nden bağımsız olarak, HT'da yüksek saptanmıştır (109,110). NPY sempatik aktiviteyi azaltmakta ve buna bağlı kan basıncını düşürücü etki göstermektedir. Leptin, NPY salınımını azaltmaktadır. Leptine bağlı baskılanmış NPY nedeniyle sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmaktadır. Hiperleptinemi, bazal ACTH artışına bağlı kortizon ve angiotensin I ve II artışına neden olmaktadır (111). Böylece hiperleptinemi ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin, kan basıncında artışa ve insülin rezistansına neden olabileceği düşünülmüştür (112,113).

2.8.3. Leptin ve inme ilişkisi

Yüksek plazma leptin seviyelerinin SVH'da diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak hemorajik inme için artmış risk ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (114). Hemorajik inmeli erkeklerde, leptin düzeyi ve kan basıncında yükselme gösterilmiştir. Leptin ve kan basıncında yükselmenin inme ile ilişkili olduğu; bu ilişkinin leptinin erkeklerde SVH gelişmesinde önemli rolü olabileceği ileri

sürülmüştür (115). Yüksek leptin seviyeli erkekler düşük leptin seviyelilere göre daha hızlı strok geçirdiği gösterilmiştir (116).

Yüksek leptin seviyeleri ve dislipideminin MI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). Yüksek leptin seviyelerinin kardiyovasküler risk faktörleri ve obesiteden bağımsız olarak MI ve inme ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamızda Mayıs 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi Nöroloji Kliniğine yatan, 93 akut inmeli hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 ve 86 yaşları arasında hasta grubu
2. İlk kez SVH öyküsü olan hasta grubu

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Geçirilmiş SVH öyküsü olanlar
2. Elektrokardiografide AF olanlar
3. 18 yaşından küçük, 86 yaşından büyük olan hasta grubu
4. Geçici iskemik atak kliniğiyle gelen hastalar
5. SVH'a neden olan hematolojik ya da koagülasyon bozukluğu olan hasta grubu (polistemia vera, orak hücreli anemi, faktör eksikliği, malignite, lösemi, protein S ve C eksikliği)
6. İskemik yada hemorajik inmeye neden olan, aterosklerotik olmayan vaskülopati öyküsü olan hasta grubu (arter disseksiyonu, poliarteritis nodosa, wegener send, sistemik lupus eritamatozus, scleroderma, sakküler anevrizma)
7. Kalp kapak hastalık öyküsü olan hasta grubu
8. Subaraknoid, subdural, epidural, travmatik intraserebral ve AVM'ye bağlı kanama olanlar
9. Böbrek ve karaciğer yetmezliği tanısı almış olan hastalar
10. MRG' de lezyon saptanmayan hastalar

Kontrol grubuna dahil edilme kriteri;

Daha önce bilinen bir hastalık tanısı almamış sağlıklı gönüllüler

Tüm hastalar, inme için risk faktörleri olan HT, DM, koroner arter hastalığı, HL ve kalp yetmezliği açısından sorgulandı.

Joint National Committee 7 (JNC 7) ölçütleri temel alınarak; beş dakikalık aralarla yapılan üç ölçümün ortalama değerleri 140/90 mmHg üzerinde saptanan ya da daha önce antihipertansif tedavi başlanmış hastalar HT olarak değerlendirildi (119).

American Diabetes Association (ADA) ve European Diabetes Policy Group (EDPG) tarafından önerilen tanı göstergeleri temel alınarak iki ölçümde en az 8 saatlik açlık kan şekeri düzeyleri 126 mg/dl üzerinde olan ya da antidiyabetik tedavi başlanmış olan hastalar DM olarak değerlendirildi (120).

Tüm hastaların serum trigliserid (TG), LDL-K, HDL-K ve total kolesterol (TK) düzeyleri incelendi. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP) kılavuzuna göre sabah en az 12 saatlik açlık sonrası ölçülen serum LDL düzeyi risk faktörü olmayan hastalar için 160 mg/dl ve üzeri, risk faktörü olan hastalar için 130 mg/dl üzerinde olan hastalar, TK düzeyi 240 mg/dl' nin üzerinde olan hastalar hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi. Serum TG düzeyi 200 mg/dl' nin üzerinde olanlar hipertrigliseridemi olarak değerlendirildi (121).

Tüm hastaların inmeyi takiben ilk 24 saat içinde, hasta yatar pozisyonunda antekubital venden kan örnekleri alındı. CRP için kanlar vakumlu jelli kan alma tüplerine alındı. Nefelometrik metodla nefelometri cihazında (Dade Behring BNII) bakılarak desilitrede mg cinsinden değer elde edildi.

Hasta ve kontrol grubunda serum leptin, rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler (açlık kan şekeri, TG, TK, HDL, LDL, VLDL), serum CRP düzeyi çalışıldı.

3.1.1. Antropometrik ölçümler

Çalışmaya kabul edilen hastaların arteriyel kan basıncı, vücut ağırlıkları ile boy ölçümleri yapıldı. Tüm hasta ve kontrol grubunun boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü ve VKİ'leri belirlendi. Vücut ağırlıkları kilogram (kg) cinsinden kaydedildi. VKİ tespiti için kg cinsinden ağırlıkları, metre cinsinden boylarının karesine oranlandı (kg/m^2).

3.1.2. İnme tipinin belirlenmesi

Tüm hastalara ilk 24 saatde BBT yapıldı. BBT'leri normal olan hastalara ilk 3 günde kranial MRG çekimleri yapılarak iskemik inme tanıları kesinleştirildi.

BBT çekimleri Toshiba X Vision, kranial MRG çekimleri ise 1 Tesla gücündeki Magnetom-Expert Siemens marka cihaz ile yapıldı.

3.2. Serum leptin düzeyinin ölçümleri

İskemik ve hemorajik inme tanısı konan hastalarda ve kontrol grubundaki bireylerde bir kez olmak üzere serum leptin düzeylerinin saptanması için 12 saatlik açlık sonrası, sabah kan örnekleri alındı ve çalışmaların yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Serum leptin düzeyi ölçümleri Gamma Counter Berthold LB2111 cihazında, Aktive Human Leptin RIA-CT KIPMR44 immunoradiometrik ticari ölçüm kitleri (Diagnostik Sistem Laboratuvarları, Biosource, Belçika) kullanılarak, RİA (Radioimmunoassay) yöntemi ile elde edildi.

3.3. İstatiksel değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.5 analiz programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Olgu sayısı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak belirlendi. Gruplar arasında eşit dağılıma sahip olan değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, değişken dağılım oranına sahip olanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. $p<0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi tarafından onaylanmıştır (Etik komite no:51-09.06.10).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterine uyan 53 iskemik inme, 40 hemorajik inme hastası alınarak iskemi ve kanama grupları oluşturuldu. 50 sağlıklı bireyin verileriyle kontrol grubu oluşturulup karşılaştırma yapıldı.

Hasta grubunun yaş dağılımı; iskemik inme grubunda 61 ± 10.9 yıl, hemorajik inme grubunda 64.0 ± 14.0 , kontrol grubunda ise 59.5 ± 10.1 olarak değişmekteydi. Olgu ve kontrol grupları arasında yaş yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$, tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması

Gruplar	n	Ort. $\pm$ s.s	p değeri
İskemi	53	61 ± 10.9 yıl	$p > 0.05$
Hemoraji	40	64 ± 14.0	
Kontrol	50	59.5 ± 10.1	

(n: olgu sayısı)

İskemik inmeli hastaların 22'si (%41.5) kadın, 31'i (%58.5) erkek, hemorajik inmeli hastaların 19'i (%47.5) kadın, 21'ni (%52.5) erkek oluşturmaktaydı. Kontrol grubunun 20'si (%40) kadın, 30'u (%60) erkek idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$, Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Karşılaştırılması

	İskemi	Hemoraji	Kontrol	
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	p değeri
Bayan	22 (41.5)	19 (47.5)	20 (40)	$p > 0.05$

Erkek	31 (58.5)	21 (52.5)	30 (60)	
-------	-----------	------------	---------	--

(n: olgu sayısı)

İnmeli olguların VKİ 26 ± 5.01 , kontrol grubu 26 ± 3.6 kg/m² değişmekteydi. Hasta ve kontrol grupları arasında VKİ yönünden anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$, tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve Kontrol gruplarının VKİ Ortalamalarının karşılaştırılması

Gruplar	n	Ort. $\pm$ s.s	p değeri
İskemi	53	26 ± 4.8	$p > 0.05$
Hemoraji	40	25 ± 5.3	
Kontrol	50	26 ± 3.6	

(n: olgu sayısı)

Hasta grubunda iskemik inmede serum CRP düzeyi 3.3 ± 3.8 , hemorajik inmede 5.7 ± 6.4 , kontrol grubunda 0.3 ± 0.1 olarak değişmekteydi. Serum CRP düzeyi hemorajik ve iskemik inmeli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak belirlendi ve istatistiksel olarak fark anlamlıydı ($p < 0.05$, tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunun CRP Ortalamalarının Karşılaştırılması

Gruplar	n	Ort $\pm$ s.s	P değeri
İskemi	53	3.3 ± 3.8	$p_1 = 0.03$ $p_2 < 0.001$ $p_3 < 0.001$
Hemoraji	40	5.7 ± 6.4	
Kontrol	50	0.3 ± 0.1	

p_1 =iskemi ve hemoraji grubunun karşılaştırılması

p_2 =iskemi ve kontrol grubunun karşılaştırılması

p_3 =hemoraji ve kontrol grubunun karşılaştırılması

ort: ortalama, s.s: standart sapma

Serum leptin düzeyi hemorajik ve iskemik inmeli erkek hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak belirlendi ($p < 0.05$, tablo 15). Ayrıca hemorajik inmeli erkek hasta grubunda serum leptin düzeyi, iskemik inmeye göre

yüksek bulundu ($p<0.05$, tablo 15). Serum leptin düzeyi hemorajik ve iskemik inmeli kadın hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak belirlendi ($p<0.05$, tablo 15). Hemorajik ve iskemik inmeli kadın hasta grupları arasında ise fark saptanmadı ($p>0.05$, tablo 15).

Kontrollerde erkeklerin serum leptin düzeyleri 9.5 ± 3.3 ng/ml iken, kadınların 33.1 ± 17.8 ng/ml idi ve fark anlamlı bulundu ($p<0.05$, tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Leptin Düzeyi Ortalamalarının Cinsiyete Göre Karşılaştırması

	İskemi ort.(ng/ml) $\pm$ ss	Hemoraji ort.(ng/ml) $\pm$ ss	Kontrol ort.(ng/ml) $\pm$ ss	P değeri
Erkek	43.2 $\pm$ 27.0	63.6 $\pm$ 29.1	9.5 $\pm$ 3.3	p1=0.01 p2 <0.001 p3<0.001
Kadın	59.4 $\pm$ 49.7	66.8 $\pm$ 67.2	33.1 $\pm$ 17.8	p1=0.6 p2=0.03 p3=0.03

p1: İskemi ve kanama grubunun karşılaştırılması
p2: İskemi ve kontrol grubunun karşılaştırılması,
p3: Kanama ve kontrol grubunun karşılaştırılması
ort: ortalama, s.s: standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarının serum leptin seviyeleri karşılaştırıldığında; hemorajik ve iskemik inmede serum leptin düzeyleri kontrollerine göre yüksek ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hemorajik inmeli hasta grubunda ise serum leptin seviyesi iskemik inmeye göre daha yüksek olup ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$, Tablo 16).

Tablo 16. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Leptin Düzeyi Ortalamalarının Karşılaştırılması

	İskemi ort.(ng/ml) $\pm$ ss	Hemoraji ort.(ng/ml) $\pm$ ss	Kontrol ort.(ng/ml) $\pm$ ss	P
Leptin	49.9 $\pm$ 39.5	65.1 $\pm$ 50.2	18.9 $\pm$ 16.2	p1=0.01 p2<0.001 p3<0.001

p1: İskemi ve kanama grubunun karşılaştırılması,
p2: İskemi ve kontrol grubunun karşılaştırılması,

p3: Kanama ve kontrol grubunun karşılaştırılması yapıldı.

ort: ortalama, s.s: standart sapma

Hasta grupları inmede eşlik eden risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; DM, hiperlipidemi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, tablo 17). HT, hemorajik inme grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$, Tablo 17).

Tablo 17. Hasta Gruplarının Eşlik Eden Risk Faktörleri ile Karşılaştırması

Risk faktörleri		İskemi n (%)	Hemoraji n (%)	Toplam n (%)	P
DM	Var	14 (26.4)	13 (32.5)	27 (29)	P=0.5
	Yok	39 (73.6)	27 (67.5)	66 (71)	
HT	Var	28 (52)	37 (92.5)	65 (69.9)	P=0.001
	Yok	25 (47.2)	3 (7.5)	28 (30.1)	
LDL	Var	28 (52.8)	15 (37.5)	43 (46.2)	P=0.1
	Yok	25 (47.2)	25 (62.5)	50 (53.8)	

(n: olgu sayısı)

İskemik inme grubunda ise DM ve HT olup olmamasına göre serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$, tablo 18).

Hemorajik inme grubunda DM ve HT risk faktörlerine göre serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında hipertansif hasta grubunda serum leptin düzeyi yüksek olmasına rağmen HT’u olmayan hasta sayısı yetersiz olduğundan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, tablo 18)

Tablo 18. İskemik İnme Grubunda DM, HT ‘un Serum Leptin Düzeyleri Ortalamalarına Etkisi.

Risk faktörü	n	Leptin	P değeri
DM	Var=14	65.3±60.1	P=0.08 ($p>0.05$)
	Yok=39	44.4±25.4	
	Var=28	53,4±48,8	

HT	Yok=25	46.0±22.4	P=0.4 (p>0.05)
----	--------	-----------	----------------

Tablo 19. Hemorajik İnme Grubunda DM ve HT’ un Serum Leptin Düzeyleri Ortalamalarına Etkisi

Risk faktörü	n	Leptin	P değeri
DM	Var=13	(55.7±30.0)	P=0.4 (p>0.05)
	Yok=27	(69.7± 57.4	
HT	Var=37	(67.1±51.7)	P=0.3 (p>0.05)
	Yok=3	(40.3±6.9)	

(n: olgu sayısı)

5. TARTIŞMA

İnme, sık gözlenen, kanser ve kalp hastalıklarından sonra ölümün en sık üçüncü nedeni olan bir hastalıktır. Yaşlılardaki sakatlığın en büyük sebebidir. Beyin dokusunun iskemiye toleransı diğer dokulardan daha az olduğundan erken tanı ve tedavi gerekmektedir. Biyokimyasal markerler bu yönde oldukça önemli olup, bu konudaki çalışmalar da günümüzde yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Bu çalışmada, akut iskemik ve hemorajik inmeli hastalarda serum leptin düzeyleri ile inme ilişkisini araştırıldı.

Yaş inme için önemli bir risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70' inin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (122). Yoneda ve arkadaşları çalışmalarında iskemik inme tanısı koydukları 913 hastada, yaş ortalamasını 70 ± 11 olarak bulmuşlardır (123). Reganon ve arkadaşları çalışmalarında ise ortalama yaşı iskemik inme için 65.3 ± 8.2 olarak bildirmişlerdir (124). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması; iskemik inme grubunda 61 ± 10.9 yıl, hemorajik inme grubunda 64.0 ± 14.0 , kontrol grubu 59.5 ± 10.2 değişmekteydi. Bu bulgular literatürle uyumluydu.

Çalışmamızda ilk 24 saatte bakılan serum CRP düzeyleri iskemik inme grubunda 3.3 ± 3.8 mg/dl, hemorajik inme grubunda 5.7 ± 6.4 mg/dl, kontrol grubunda ise 0.3 ± 0.1 mg/dl olarak ölçülüp, fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İnflamatuar süreç, serebral iskemi patofizyolojisi ve SVH etyolojisinde temel rol alır (125). Vasküler duvardaki inflammatuar reaksiyon, ateroskleroz gelişimde, plak destabilizasyonunda ve rüptüründe önemli rol oynar. İnflamasyonu yansıtan bir akut faz reaktanı olan CRP yüksekliği ile inme ve kardiovasküler hastalık riski ile güçlü ilişki saptanmıştır (126-128). CRP, endotelial NO üretiminin bozukluğu, vasküler düz kas hücrelerinin aktivasyonu, endotelial yüzeye monosit adezyonunun stimülasyonu vb yi içeren birçok proaterojenik etki ortaya koyar (129). Mario Di Napoli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; iskemik inmede bağımsız prognostik faktör olarak CRP'nin önemi araştırılmıştır. İskemik inmede CRP'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve iskemik inme patobiyolojisindeki inflamasyonu yansıtabileceği belirtilmektedir (130). "Cholesterol and Recurrent Events" (CARE) çalışmasında ise, aspirin ve

pravastatinin CRP'yi düşürerek, inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (40).

Çalışmamızda, kontrollerde erkeklerin serum leptin düzeyleri $9,5 \pm 3,3$ ng/ml iken, kadınların $33,1 \pm 17,8$ ng/ml saptandı. Hasta grubunda kadınların serum leptin düzeyi $62,8 \pm 57,8$ ng/ml, erkeklerin ise $51,5 \pm 29,4$ ng/ml olarak saptandı. Kadınlarda serum leptin düzeyi yüksekliği, yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (131). Kadınlarda görülen jinekoid yağ dokusu, erkeklerde görülen android yağ dokusuna göre daha fazla leptin üretilmesine sebep olmaktadır (132,133). Ayrıca kadınlar hem sempatik sinir sistemi hem de kan damarlarında periferik leptin hedefleri üzerinde daha düşük cevaplar gösteriyor olabilir (116). Buna bağlı olarak leptin seviyelerinde yükselme olabilir.

Çalışmamızda inme grubuyla kontrol grubu, serum leptin düzeyi açısından karşılaştırıldığında inmeli grupta leptin düzeyi daha yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Söderberg ve ark. leptin ile SVH ilişkisini araştırmak amacıyla toplum tabanlı yaptıkları bir çalışmada yüksek leptin seviyelerinin, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, hemorajik inme için artmış risk ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (114). Söderberg ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ise adinopektin ve leptinin inmede bağımsız risk faktörü olarak etkinliğini araştırmışlar (116). İnme gelişiminde yüksek kolesterol ve açlık kan şekeri, VKİ, HT, DM' in önemli olduğunu göstermişler. Hem iskemik hem de hemorajik inmeli erkek hastalarda serum leptin düzeyini yüksek bulurken, kadın inmeli hastalarda herhangi bir ilişki gösterilememiş. Buna göre leptin seviyesinin inmeli erkeklerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inmeyi belirlemede önemli olduğunu ancak adinopektin düzeyinin rolünün olmadığını ifade etmişler. Ayrıca yüksek leptin düzeyli erkeklerin düşük düzeye göre daha hızlı inme geçirdiklerini belirtmişler. Sonuç olarak SVH gelişimi ile leptin arasında önemli bir ilişkinin olabileceğini ileri sürmüşler. Jiankang Liu ve arkalarının yüksek leptin düzeyiyle KVH ve inme prevalansı arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkiye leptinin genetik katkılarını anlamak amacıyla yaptıkları çalışmanın sonucuna göre kadınlarda leptin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunurken, erkeklerde kardiovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak potansiyel klinik anlamlılık göstermektedir (134).

Kadınlarda leptin ile inme arasında olan ilişki geniş ölçüde genetik faktörlerle ilişkilendirilirken, erkeklerde istatistiksel olarak anlamlılığın olmamasının nedeni çalışmadaki erkek hastaların yetersizliğiyle ilişkilendirilmiştir. Söderberg ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise; inmeli erkeklerde leptin düzeyinin belirgin olarak yükseldiği, kadınlarda ise yüksek leptin seviyeleri sadece iskemik inme ile ilişkili bulunmuş (115). Kontrollere göre hem erkek hem kadın inmeli hastalarda kan basıncını yüksek belirlemişler. Leptin ve kan basıncında yükselmenin inme ile ilişkili olduğu; bu ilişkinin leptinin sempatik sinir sistemi ve kan basıncı üzerine direkt veya indirekt etkilerine bağlı olduğu ve leptinin SVH gelişmesinde önemli rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda, hasta grupları inmede risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında, HT hemorajik inmeli hastalarda daha fazla bulunmaktaydı. Hemorajik inmeli hasta grubunda HT birlikteliği olanların serum leptin seviyesi hipertansif olmayan hemorajik inmeli hastalara kıyasen belirgin yüksek görülmüştür. Artmış leptin seviyeleri ve inme gelişimi arasındaki ilişki, leptinin kan basıncı regülasyonu üzerindeki etkilerinden olabilir. Leptinin HT yaptığını destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Leptin eksikliğinin bulunduğu Ob/Ob fareler şiddetli obez olmalarına rağmen, kan basıncı artışı göstermezler. Bunlara fizyolojik dozlarda leptinin ekzojen verilmesi, ağırlık kaybı olmasına rağmen kan basıncını artırmıştır (135). Leptin gen mutasyonlu (leptin eksik) çocuklarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çocuklar, genç yaşta artmış insülin direnci, hiperinsulinemi ihtiva eden metabolik bozukluklara ve öldürücü obeziteye sahiptir, ama bunlarda ne artmış sempatik sinir sistem aktivasyonu ne de HT gelişmektedir. Leptinin insanlarda kan basıncı üzerine etkisi araştırmak amacıyla yapılan bir başka çalışma sonucunda birincil sistolik kan basıncı artışı hiperleptinemiyle sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır (136). Suter ve ark. da yaptıkları çalışma sonucunda sistolik kan basıncıyla plazma leptin seviyesiyle ilişki olduğunu öne sürmüşler (137). Tüm bu çalışma sonuçları hiperleptineminin sempatik sinir sistem aktivitesini artırarak HT oluşturduğunu desteklemektedir.

Artmış leptin seviyesinin cinsiyet farkı göstermeksizin hem erkek hem de kadın iskemik hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olması leptinin ateroskleroz

patogenezindeki etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Leptinin aterosklerozda rol aldığını destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Endotelial işlev bozukluğu, asetilkolin gibi endotelyuma bağımlı vazodilatörlere yanıt olarak oluşan bozuk vazorelaksasyon olarak tanımlansa da çoğu zaman, Nitrik oksit (NO) tarafından yönetilen sağlıklı endotelyumun özellikleri olan antiplatelet, profibrinolitik, antiinflamatuvar ve antiproliferatif kaybıyla da ilişkilidir (138). Disfonksiyonel endotelyum aterosklerotik plağın büyüme işlevini yürütür. Yapılan çalışmalar leptinin endotelial işlev bozukluğu ya da endotelial hasara yol açtığını ileri sürmektedir. Plazma leptinin, hem normal kilodaki hem de obez deneklerde, akut faz reaktanları CRP ve serum amiloid A (SAA) proteiniyle ilişkili olduğu ispatlanmıştır (139-140). Eksojen leptinin akut uygulaması normal kilodaki insanlarda plazma CRP düzeyini önemli derecede artırır. Kilo kaybı sırasındaki plazma leptinindeki düşüş CRP 'deki düşüşle bağlantılıdır. Xiao-Qiao Dong ve arkalarının yaptığı çalışmada, intraserebral kanama ile leptin ilişkisi incelenmiştir (141). Bu hastalarda plazma leptin düzeyi sağlıklı kontrollerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu farklılık yaş, cinsiyet, DM, VKİ, HT gibi değişkenlerle düzeltmeler sonrası da istatistiksel olarak anlamlı kalmaktaydı. Leptin düzeyi bazı biyolojik markırlarla (kan glukozu, kreatin kinaz, D-dimer, CRP, ve fibrinogen değerleri) anlamlı korelasyon gösterirken, değişkenlerle düzeltme sonrası sadece CRP düzeyiyle ilişki göstermekteydi. Bu çalışmada olduğu gibi biz de çalışmamızda serum leptin düzeyiyle CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon bulduk. Leptin düzeyinin CRP düzeyiyle ilişkili olması leptinin, SVH inflamatuvar sürecine katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Oksidatif stres, özellikle de plazma lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu, aterogeneizde önemli rol oynar (142). 1999'da Boulimie ve arkadaşları leptinin patofizyolojik konsantrasyonlarda insan lumbikal damar endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırdığını göstermişlerdir (143). Daha sonraki çalışmalar leptinin vasküler düz kas hücreleri, makrofaj hücreleri üzerindeki prooksidan etkisini açığa çıkarmışlardır (144). Kutlu ve arkadaşları, 5 gün boyunca günde 1.2 mg/gün dozunda verilen leptinin lipid peroksid seviyesini artırdığı ve fare beyinde azaltılmış glutasyon konsantrasyonunun

azalttığını göstermiştir (145). Bütün bu veriler, hiperleptineminin plazma ve denek hayvanların çeşitli dokularında oksidatif stresi indüklediğini göstermiştir.

Son zamanlarda leptinin trombosit agregasyonu ve arteriyal trombozisi artıran bir mediatör olduğu öne sürülmüştür. Bondary ve ark. leptinin vasküler hasarı takiben arteriel trombüse katkıda bulunduğunu in vivo fare modellerinde göstermişlerdir (146). Leptin bağımlı protrombotik özellikler ve trombosit üzerine proagregatör etki de aterotromboziste etkin faktörler olarak ileri sürülmüştür (147). Bu bulgular, beraber değerlendirildiğinde leptinin ateroskleroz patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir.

6.SONUÇLAR

1. Serum leptin düzeyleri hemorajik ve iskemik inmeli, hem kadın hem de erkek hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek belirlendi. Leptin SVH hastalık gelişiminde önemli rol oynayabilir.
2. Hemorajik inmeli hasta grubunda HT ve serum leptin seviyeleri yüksek bulundu. Bu durum hemorajik inme gelişmesinde HT ve yüksek serum leptin seviyesinin rolü olabileceğini göstermektedir. Vasküler risk faktörleri olan özellikle hipertansif bireylerde, serum leptin seviyelerinin tayininin SVH gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini düşünüyoruz.
3. Hastalarda DM ve hiperlipidemi birlikteliğinde serum leptin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermemekteydi.
4. Hasta grubumuzda serum CRP düzeyi kontrol grubuna oranla yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgular, inmede CRP'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve iskemik inme patobiyolojisindeki inflamasyonu yansıtabileceğini desteklemektedir.
5. Hasta ve kontrollerde, cinsiyete göre serum leptin seviyeleriyle karşılaştırmasında kadınların leptin değerleri anlamlı daha yüksekti. Bu sonuç, kadınlarda görülen jinekoid yağ dokusu, erkeklerde görülen android yağ dokusuna göre daha fazla leptin üretilmesine sebep olmasından kaynaklanabilir.
6. Hasta gruplarından hemorajik inmede HT anlamlı yüksek bulundu. Hemorajik inmede risk faktörlerinden HT açısından toplumun uyarılması ve kontrolü sekonder koruyuculuk açısından önem arz edebilir.
7. Akut inme ile leptin ilişkisinin açıklanabilmesi için daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, İzmir, 1993; 72: 1-446
2. Sacco PL. Vascular diseases. Merrit, Rowland LP (editors). Merrit's Neurology. 10. baskı, Hagerstown, Williams&Wilkins, 2000; 177-185
3. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. Lancet, 1987; 2: 1196-2000.
4. Utku U, Çelik Y: İnmede Etiyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri, Serebrovasküler Hastalıklar, Balkan S, 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2005; 49-58.
5. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. Third Edition. Vascular Diseases of The Nervous System, 2000; 1125-1126.
6. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk çok merkezli stroke çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 2000; 6(2):31-35.
7. Kutluk K. Baslarken. İskemik inme, Kutluk K (Ed). İzmir, Nobel tıp kitabevleri, 2004:1-4.
8. Kumral E: İnme Epidemiyolojisi, Serebrovasküler hastalıklar, Balkan S (Ed), 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2005: 39-45.
9. Çoban O: Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk faktörleri, İstanbul Tıp Fakültesi Temel Bilimler Ders Kitabı, Öge E.A (Ed), Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 194-196.
10. Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Kutluk K. (Ed) İskemik inme, İzmir, Nobel tıp kitabevleri, 2004: 37-48.
11. Warlow CP. Epidemiology of stroke. Lancet, 1998; 352: 1-4.
12. Sacco RL, Benjamin EJ, Brodrick JP ve et al. Risk factors, panel. Stroke 1998; 28: 1507-1517.
13. Sacco RL: Risk Factors and Outcomes for Ischemic Stroke. Neurology 1995; 45 (1):10-14.

14. Öge AE: İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Kitabı, Nobel Kitabevi, 2004; 88.
15. Toumilehto J, Bonita R, Steward A, et al. Hypertension, cigarette smoking, and the decline in stroke incidence in eastern Finland. *Stroke*, 1991; 22: 7-11.
16. Iso H, Jacobs DR, Wentworth MPH et al. Serum Cholesterol Levels and Six-Year Mortality From Stroke in 350.977 Men Screened For The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *The New England Journal of Medicine*, 1989; 320:904-910.
17. Kannel WB, Wolf PA, Mc Gee DL et al. Systolic Blood Pressure, Arterial Rigidity and Risk of Stroke- The Framingham Study. *JAMA* 1981;245:1225-1229.
18. Garraway WM, Whisnant JP. The Changing Pattern of Hypertension and the Declining Incidence of Stroke. *JAMA*, 1987; 258: 214-217.
19. Collins R, Peto R, Macmahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reduction in blood pressure: Overview of randomised drug trialsin their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335:827-838.
20. Balkan S, Topçuoğlu A: İnme ve Hipertansiyon, Türkiye Klinikleri, 2004; 2 (1): 41-47.
21. Kuusito J, Mykkannen L, Laasko M. Non-insulin dependent diabetes and it's metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*, 1994; 25: 1157-1164.
- 22- Gilroy J. Temel Nöroloji. Karabudak R. (Ed), 3. baskı, Ankara, Günes Kitabevi, 2002; 307-319.
23. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke: the Willis Lecture. *Stroke* 1997; 28: 1840–1844.
24. Wolf PA ve ark. Probability-of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312–318.
25. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, Classification andnatural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-1526
26. Benfante R, Yano K, Hwang LJ et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary haert disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: Implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25: 814-820

27. Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS. Cholesterol Lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomized trials. JAMA 1997; 278: 313–321.
28. Zaremba J, Losy J. Cytokines in clinical and experimental ischemic stroke. Neurol Neurochir 2004; 38: 57-62.
29. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL. Prevention of ischemic stroke, Risk Factors, Barnett et al, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Stroke, 1988; 967-988
30. Ohene Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al, Cerebrovascular accidents in sickle cell disease; Rates and risk factors. Blood, 1998; 91: 288-294
31. Zuber M, Mass JL: Epidemiologie des accidents vasculaires cerebraux. Rev Neurol.1992; 148: 245-255
32. World Health Organization, Recommendation on stroke prevention, diagnosis and therapy. Stroke 1989; 20: 1407-1431
33. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002; 5- 56
34. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2006; 37: 1583-1633
35. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Serebrovasküler Hastalıklar. Balkan S (Ed.). 3th ed. Ankara, Güneş Kitabevi 2009, 85-96
36. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. JAMA 1999; 282: 1233-1239
37. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 2001; 134:1106-1455.
38. Hademenos J, Alberts MJ, Awad I et al. Advances in the genetics of cerebrovascular diseases and stroke. Neurology 2001; 56: 997-1008
39. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 1995; 274:1049-1057.

40. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-23
41. LaBiche R, Koziol D, Quinn TC et al. Presence of Chlamydia pneumoniae in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 2001; 32: 855-860
42. Elkind MS, Lin IF, Grayston JT, Sacco RL. Chlamydia pneumoniae and the risk of first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 1521-1525
43. Biler J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG (Ed.). *Neurology in Clinical Practice*. 14th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004:1197-1251
44. Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 72-78
45. Petiti DB, Sidney S, Bernstein A et al, Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Eng J Med* 1996; 335: 8-15
46. Petiti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr et al. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormon replacement therapy. *Stroke*. 1998; 29: 23-28
47. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J et al, The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*.1993; 24: 35-41
48. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al eds. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2001: 1377-1381.
49. Zarins CK, Zatina MA, Giddens DP, Ku DN, Glagov S. Shear streess regulation of artery lumen diamater in experimental atherogenesis. *J Vasc Surg* 1987; 5: 413-420.
50. Tokgözoğlu L. Aterosklerozda patoloji ve patogenez. *T. Klin. J Cardiol* 2000;13: 29-32.

51. Fisher M, Martin A, Cosgrove M, Norris JW. The NASCET-ACAS plaque project. North American symptomatic carotid endarterectomy trial. Asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke* 1993; 24: 124-5.
52. Ogata J, Masuda J, Yutani C et al. Rupture of atheromatous plaque as a cause of thrombotic occlusion of stenotic internal carotid artery. *Stroke* 1990; 21: 1740-5.
53. Robert J, Lusby MD. Carotid plaque hemorrhage. *Arch Surg* 1982; 117:1479-88.
54. Tritos NA, Mantzoros CS, The role of leptin in obesity. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-1379
55. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary adrenal function. *Nature Med*, 1998; 3: 575-579
56. Steiner RA. Lords and ladies leapin 'on leptin (editorial). *Endocrinology*. 1996; 137: 4533-4535
57. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X. Identification and expression cloning of a leptin receptor, ob-r. *Cell*, 1995; 83:1263-1271
58. Ergün A. Leptin (Ob Protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19: 130-136
59. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505):425-432
60. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331.
61. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Dekker 2003;823-858
62. Maffei M, Stoffel M, Moon B et al. Absence of mutations in the human OB gene in Obese/ diabetic subjects. *Diabetes* 1996; 45: 675-678.
63. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr Suppl*, 1999; 88; 51-57.
64. Sinha MK, Orhannesian JP, Heiman ML. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and NIDDM subjects. *J Clin Invest* 1999; 97: 1344-1347.
65. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
66. Lahlou N, Issad T, Lebouc Y et al, Mutations in the human leptin and leptin receptor genes as models of serum leptin receptor regulation. *Diabetes* 2002; 51: 1980-1985.

67. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*. 1998; 351(9104): 737-742
68. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology*. 2003; 44(7): 845-854
69. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*.1996; 84(3): 491–495
70. Münzberg H, Björnholm M, Bates SH, Myers MG Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(6):642-652
71. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight –reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269; 543-546
72. Prions KB, O’Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin. Science*, 1997; 92: 311
73. Gülle K, Karaöz E. Leptinler, T Kli. *Bilimleri*, 2000: 20: 112-121
74. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Manees LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*,1996;17:305-311
75. Auwerx J, Staels B. Leptin. *The lancet*, 1998; 351: 737-742
76. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos –Filier E, Saper CP. Leptin activates neuron in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinol* 1997; 138(2): 839-842
77. Satoh N, Ogawa Y, Katsuna G: Pathophysiological significance of the obese gene product: leptin, in ventromedial hypothalamus –lesioned rats: evidence for loss of its satiety effect in VMH lesioned rats: *Endocrinol*,1997;138:947-954
78. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401
79. Filier JS. What’s in a name? In search of leptin’s physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 399-419
80. Hetherington A, Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec*. 1940; 78: 149–172.
81. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*. 1999; 22(2):221-232.

82. Rahmouni K, Haynes WG. Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioassays* 2001; 23: 1095-1099.
83. Herzog H. Neuropeptide Y and energy homeostasis: insights from Y receptor knockout models. *Eur J pharmacol* 2003; 480: 21-29
84. Özalp İ, Kutluk T. Obezite. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 475-481.
85. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 909-930
86. Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev* 2002; 60: 20-29
87. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488-489
88. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68: 437-446
89. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2004; 4: 371-379.
90. Faggioni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition *The FASEB Journal.* 2001; 15: 2565-2571.
91. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med.* 2004; 82: 4-11.
92. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 2-12.
93. Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 1997; 4: 211-232.
94. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjian R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 528-531.
95. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1097-1104.

96. Nagy TR, Gower BA, Shewchuk RM, Goran MI. Serum leptin and energy expenditure in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4149-4153.
97. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). *Diabetes* 1996; 45: 695-698.
98. Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, et al. Cerebrospinal fluid leptin anorexia nervosa correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1845-1851.
99. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1097-1104.
100. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEngl JMed* 1996; 334: 292-295.
101. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 244-252.
102. Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity* 1997; 21: 255-260.
103. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1293-1300.
104. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J obesity* 1996; 20: 1120-1126.
105. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 847-850.
106. Loktionov A. Common gene polymorphism and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *The Journal Of Nutritional Biochemistry* August 2003; 14: 8; 426-451
107. Ahima RS, Flier JS. Leptin, *Annu Rev Physiol*, 2000; 62: 413-437
108. Jerzy Beltowski Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. November 2006; 47-60
109. Ergun A. Leptin (ob protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19: 130-136.

110. Schorr H, Baschke K, Turan S, Distler A, Sharma AM. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. *J Hypertens* 1998; 16: 1475-1480.
111. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1305-1311.
112. Considine RU, Sinha MK. Serum immunoreactive leptin concentration in normal weight and obese humans. *N Eng J. Med* 1996; 224: 292-295.
113. Agata J, Atsashi M, Takoda M. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Hypertension Am J. Hypertens* 1997; 10: 1171-1174.
114. Söderberg S, Ahren B, Stegmayr B, et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999; 30: 328-337.
115. Söderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, et al. High Leptin Levels Are Associated with Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 63-69.
116. Söderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med* 2004; 256:128-136.
117. Söderberg S, Ahren B, Johnson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999; 246:409-418.
118. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol* 2007; 100:234-239.
119. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
120. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 15
121. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-2497

122. Oguzhan Ç: Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Öge AE (ed). Nobel Tıp Kitapevleri 2004:193-194.
123. Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, et al. Hospital cost of ischemic inme and intracerebral hemorrhage in Japanese inme centers. Health Policy 2005; 73: 202-211.
124. Vila V, Sales VM, Aznar J et al. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic inme. Thrombosis research 2003; 112: 217-221.
125. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. Stroke. 2003; 34: 2518-2532.
126. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997; 336: 973-979.
127. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med. 2001; 344: 1959-1965.
128. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000; 342: 836-843.
129. S.K. Venugopal, S. Devaraj and I. Jialal, Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role, Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14: 33–37.
- 130-Mario Di Napoli, Francesca Papa, Vittorio Boccola. C-reactive protein in Ischemic Stroke. Stroke. 2001; 32: 917.
131. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3909-3913.
132. Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J, Carlsson B, et al. Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in healthy children, and follow a genderspecific pattern. Eur J Endocrinol 2001; 145: 43-51

133. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130:671-680.
134. Liu J, Butler KR, Buxbaum SG. et al. Leptinemia and its association with stroke and coronary heart disease in the Jackson Heart Study, *Clinical Endocrinology (Oxf)* Jan, 2010; 72(1):32-37.
135. Hall J E, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease. *Adv Renal Replace Th*, 2004; 11(1): 41-54.
136. Agata J, Atsashi M, Takoda M. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Hypertension Am J. Hypertens* 1997; 10: 1171-1174.
137. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the obesity product leptin in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1305-1311.
138. R.H. Boger, S.M. Bode-Boger and J.C. Frolich, The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications, *Atherosclerosis* 1996; 127: 1–11.
139. A.S. Shamsuzzaman, M. Winnicki and R. Wolk et al Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans, *Circulation* 109 2004; 109: 2181–2185.
140. F.M. van Dielen, C. van't Veer and A.M. Schols et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals, *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 21: 1759–1766.
141. Dong XQ, Huang M, Hu YY, Yu WH, Zhang ZY. Time course of plasma leptin concentrations after acute spontaneous Basal Ganglia hemorrhage. *World Neurosurg.* Aug-Sep; 2010; 74(2-3): 286-293.
142. R. Stocker and J.F. Keaney, Role of oxidative modifications in atherosclerosis, *Physiol Rev* 2004; 84: 1381–1478.
143. A. Bouloumie, T. Marumo, M. Lafontan and R. Busse, Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells, *FASEB J* 1999; 1231–1238.
144. L. Li, J.C. Mamputu, N. Wiernsperger and G. Renier, Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin, *Diabetes* 2005; 54: 2227–2234.

145. S. Kutlu, S. Canpolat and M. Aydin et al. Exogenous leptin increases lipid peroxidation in the mouse brain, *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 233–236.
146. E. Porreca, C. Di Febbo and E. Vitacolonna et al. Transforming growth factor- β 1 levels in hypertensive patients: association with body mass index and leptin, *Am J Hypertens* 2002; 15: 759–765.
147. J. Ghosh, M.O. Murphy and N. Turner et al. The role of transforming growth factor beta1 in the vascular system, *Cardiovasc Pathol* 2005;14: 28–36.