

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. HADİYE ŞİRİN

**İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA KAROTİS
İNTİMA-MEDİA KALINLIĞININ VASKÜLER
RİSK FAKTÖRLERİ İLE KORELASYONU
VE
İNME TİPLERİ ARASINDAKİ DAĞILIMI**

UZMANLIK TEZİ
DR. BEDRİYE KARAMAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. EMRE KUMRAL

İZMİR, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin en zorlu süreçlerinden biri olan tez yapımında ve yazımında deneyimlerini paylaşarak benden yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, sevgili hocam Prof. Dr. Emre Kumral'a,

İyi bir doktor ve nörolog olma yolunda tüm bilgi ve donanımları yanı sıra, ilgi ve desteklerini hep hissettiğim, başta Anabilim Dalı Başkanımız, sevgili hocam Prof. Dr. Hadiye Şirin olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, her biri hayatımda ayrı bir renk olan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin özveri ile çalışan, kıymetli tüm hemşire ve personeline,

Yanımda olmadığı zamanlarda bile varlığını ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Ozan Karaman'a,

Bu günlere gelmemde büyük payı olan, ihtiyacım olduğu her an arkamda olduklarını bildiğim aileme ve artık ailemden biri olan dostum Seval Taşpınar'a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Bedriye Karaman

ÖZET

Serebrovasküler hastalıklar dünyada 3. sıklıkta ölüm nedenidir ve tüm nörolojik hastalıklar içinde ilk sıradadır. İskemik inme için bilinen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara, asemptomatik karotis stenozu sayılabilir. Risk faktörlerinin inme oluşturma mekanizması hızlanmış aterosklerozla ilişkilidir. Ekstrakraniyal arterlerin en sık rastlanan patolojisi olan aterosklerozun ilk bulgusu ultrasonografi ile gösterilebilen karotis intima-media kalınlık artışıdır. İnmenin klasik risk faktörleri ile İMK artışının inme etyopatogenezindeki korelasyonu göstermeyi amaçladığımız bu çalışmada diyabet varlığının İMK artışı ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuç, diyabet ve İMK artışı üzerine yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmanın bir diğer amacı olan İMK ile inme tipleri arasındaki ilişkiye bakıldığında da yapılan çalışmaların çoğu ile korele olarak BAH gelişiminde İMK artışının önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada; DUSG ile saptanabilecek İMK ölçümünün bilinen klasik vasküler risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serebrovasküler Hastalıklar	2
2.2. İnme Risk Faktörleri	3
2.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri	3
2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	4
2.3. İskemik İnme Patofizyolojisi	12
2.4. İskemik İnfarkt Oluşum Mekanizmaları	17
2.4.1. Aterosklerotik İnme	17
2.4.2. Kardiyoembolik İnme	21
2.4.3. Laküner İnme	22
2.5. İskemik İnme Sınıflaması	23
2.5.1. TOAST Sınıflaması.....	23
2.6. Dopler Ultrasonografi	24
2.6.1. Uygulanış Tekniği.....	24
2.6.2. Damar Duvar Kalınlığı Ölçme.....	25

2.6.3 İMK'nın Klinik Önemi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Protokol	28
3.2. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	44
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEI	: Anjiotensin converting enzim inhibitörü
AF	: Atriyal fibrilasyon
AKA	: Ana karotid arter
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
ASA	: Asetil salisilik asit
BAH	: Büyük arter hastalığı
BKİ	: Beden kitle indeksi
BTA	: Bilgisayarlı tomografik anjiografi
CRP	: C-reaktif protein
Dİ	: Diğer inmeler
DSA	: Dijital subtraction anjiografi
DUSG	: Doppler ultrasonografi
EKA	: Eksternal karotid arter
EKG	: Elektrokardiyografi
HDL	: High density lipoprotein
INR	: International normalised ratio
İKA	: İnternal karotid arter
İMK	: İntima media kalınlığı
KB	: Kan basıncı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEİ	: Kardiyoembolik inme
LDL	: Low density lipoprotein
Lİ	: Laküner inme
MRA	: Manyetik rezonans anjiografi
NBİ	: Nedeni bilinmeyen inmeler
NO	: Nitrik oksit
OHA	: Orak hücreli anemi
OKS	: Oral kontraseptif
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TOAST	: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment System

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İnme risk faktörlerinin sıklığı.....	32
Tablo 2. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve İMK'nın inme tipleri arasındaki dağılımı.	34
Tablo 3. Multiple logistik regresyon analizinde BAH gelişimi ile ilişkili risk faktörleri	35
Tablo 4. İMK artışının risk faktörleri ve inme tipleri ile ilişkisi	36

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Yaş dağılımı	31
Grafik 2. Hastaların TOAST Sınıflamasına göre dağılımı	33
Grafik 3. İMK'nın TOAST Sınıflamasına göre dağılımı	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), dünyada ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer alır ve tüm nörolojik hastalıklar içinde ise ilk sıradadır (1). İskemik inme için bilinen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara, asemptomatik karotis stenozu sayılabilir (2).

Risk faktörlerinin inme oluşturma mekanizması hızlanmış aterosklerozla ilişkilidir (3). Ekstrakraniyal arterlerin en sık rastlanan patolojisi olan aterosklerozun monosit ve makrofajların hakim olduğu kronik iltihabi bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. İntima ve media tabakasını içine alacak şekilde genişlemeye neden olan yağlı çizgilenmeler aterosklerozun en sık bulgusudur (4). Sitokinler aracılığıyla aktive olan makrofaj gibi inflamatuvar hücreler, arterlerde birikerek önceden hazır olan endotelde trombüs oluşumuna ve takip eden embolizme neden olabilir (5). Bazı çalışmalara göre 0,8 mm'den (6, 7) bazılarına göre 1,2 mm'den kalın olması (8) olarak kabul edilen intima-media kalınlığının (İMK) artması aterosklerotik hastalığın en erken göstergesidir. İMK artışının asemptomatik hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler semptom gelişme riskini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Bu çalışma; önceki çalışmalarda gösterilen İMK artışı ile diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisini güçlendirmek ve bu ilişkinin inme tipleri arasındaki dağılımını araştırmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar terimi beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemik veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar. Dünya sağlık organizasyonuna göre (WHO) inme, hızla gelişen serebral işlevlerin bozukluğuna bağlı oluşan 24 saatten uzun süren ya da ölümlü sonuçlanan klinik bulgular olarak tanımlanmaktadır. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, subdural hematoma, serebral iskemiyeye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır (10). Tüm inmeler içinde iskemik inme %80 (%70-85), intraserebral kanama %15 (%7-15) ve subaraknoid kanama ise %5 (%2-8) oranında görülür (11).

İnme insidansı; belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnsidans çalışmalarında ideal sonuçlar elde etmek için; inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak dışlanmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, ilk atak olmalı, yaşlara göre insidans incelenmeli ve inceleme kayıtları iyi tutulmalıdır. Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş ve üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Kırkbeş yaş öncesi gelişen inmeler tüm inmelerin %3-5'ini oluşturdukları için inme insidansını tahmin etmek güçtür. Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır (12).

İnme prevalansı; bir toplumda yaşayan ve inme geçirmiş olan insanların oranı olarak tanımlanır ve 6/1000 civarındadır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000,

Japonyada 20/1000'dir. Dünyada her yıl 15 milyon inme olup bunların ortalama 5 milyonu ölmekte, 5 milyonunda ise kalıcı sakatlık oluşmaktadır. Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur. İnme mortalitesinde batı ülkelerinin çoğunda son yıllarda azalması ortalama yaşam süresinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlanmaktadır. Bunun nedeni olasılıkla, sağaltım yöntemlerinin ve bakım koşullarının gelişmesidir.

2.2 İnme Risk Faktörleri

İNme gelişiminde rol oynayan kardiyovasküler risk faktörlerinin bilinmesi ve kontrol altında tutulması iskemik inmeden primer korumada önemlidir. İskemik inme risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır.

2.2.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:

a. Yaş: İnme ile ilişkisi bilinen en önemli risk faktörüdür. Yaşla birlikte inme riskinin arttığı bilinmektedir. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaş üzerindedir. İnsidans 55 yaşından sonra her dekat için 2 kat artar.

b. Cins: İnme insidansı erkeklerde kadınlara oranla 1.25 kat fazladır. Kadınların yaşam sürelerinin erkeklerden uzun olması nedeniyle inme nedenli mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir.

c. Irk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.

d. Aile öyküsü: Anne ve baba tarafında inme öyküsü olanlarda inme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunda benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve herediter özelliklerin rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri:

a. Hipertansiyon: JNC 7'e (Joint National Committee on Prevention) göre kan basıncı (KB) değerleri < 120/80 mmHg ise 'normal', 120-139 /80-89 mmHg ise 'prehipertansiyon', ve \geq 140/90 mmHg yada antihipertansif tedavi kullanıyor olmak 'hipertansiyon' olarak tanımlanır (13). İskemik inme için güçlü risk faktörlerinden biridir. KB' nin düşürülmesi inme riskini anlamlı şekilde azaltır (14). Hem iskemik hem hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. 2009 WHO verilerine göre hipertansiyon inme riskini 3-4 kat artırır ve inme risklerinin %35-50'sini oluşturur. İnme ölümlerinin %51'i de hipertansiyon nedeniyledir. 23 randomize çalışmanın meta analizinde kan basıncının düşürülmesi ile inme riskinin %32 azalabildiği görülmüştür (15). Diğer bir çalışmada ise KB'nın düşürülmesi ile yeni inme insidansı azalışı %35-44 olarak saptanmıştır (16).

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

1. Yaşam Tarzı Değişikleri, KB < 140/90 mm Hg olmalı (Sınıf I; Kanıt düzeyi A)
2. Diyabet, kronik böbrek hastalığı varsa KB < 130/80 mm Hg olmalı (Sınıf I; Kanıt düzeyi A)

b. Diabetes mellitus: İki kez ölçülen açlık kan şekerinin (AKŞ) 126 mg/dl'nin üzerinde, HbA1c'nin 6.5'in üzerinde yada rastgele ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlanır (17). Normal kan şekerine sahip olanlara göre; bozulmuş glukoz toleransı (AKŞ: 110-126 mg/dl) olanlarda iskemik inme riskinin iki kat, diyabeti olanlarda ise üç kat arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (18). Diyabetes mellitus ateroskleroz yatkınlığını ve hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi gibi diğer aterojenik risk faktörlerinin sıklığını artırır.

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

1. Diyabette diyet, egzersiz yapılmalı, HbA1c < 6,5 olmalı, KB < 130/80 mmHg olmalı tedavide anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEI) ya da Anjiyotensin 2 reseptör blokörleri (ARB) kullanılabilir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A).
2. Low-density lipoprotein (LDL) < 100 mg/dL olmalı (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A).
3. Kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı varsa LDL < 70 mg/dL olmalı (Sınıf IIb, Kanıt Düzeyi B).
4. Statine fibrat eklenmesinin inme riskine yararı yok. (Sınıf II b, Kanıt Düzeyi B).

c. Dislipidemi: Önceleri inme risk faktörleri arasında ön planda tutulmadıysa da sonra yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalar LDL, high-density lipoprotein (HDL) ve trigliserid düzey patolojilerinin özellikle aterotrombotik inme riski oluşturduğunu göstermiştir. $LDL \geq 100$ mg/dl olması hiperlipidemi olarak kabul edilir (2). Aterojenik dislipidemi yani HDL düşüklüğü (< 40 mg/dL) ile beraber trigliserid yüksekliği (> 150 mg/dL), kardiyovasküler risk ve inme için bağımsız prediktördür (19). Kolesterolün düşürülmesi ile birlikte kardiyovasküler ve serebrovasküler olay insidansının anlamlı şekilde düştüğü yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (20-22). Ekstrakraniyal Doppler ultrasonografi (DUSG) kullanılarak yapılan çalışmalarda kolesterol seviyesi ile karotis İMK'nın paralellik gösterdiği saptanmıştır.

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

1. Koroner arter hastalığı (KAH) veya diyabet gibi risk faktörleri varsa LDL hedef düzeyi statin tedavisi ile (< 100 mg, yüksek riskte < 70 mg) olmalı (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A).

2. Fibrat hipertrigliseridemi olanlarda verilebilir ama iskemik inme primer korumasındaki etkisi desteklenmiş değildir (Sınıf IIb, Kanıt düzeyi C).

3. Niasin düşük HDL veya yüksek Lip.(a) olanlarda verilebilir ama iskemik inme primer korumasındaki etkisi desteklenmiş değildir (Sınıf IIb, Kanıt düzeyi C).

d. Kardiyak Hastalıklar: İskemik inmelerin yaklaşık %20'si kardiyoembolizme bağlıdır. Kriptojenik inmelerin yaklaşık %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Atrial fibrilasyonun (AF) her yaş grubunda inme riskini beş kat arttırdığı tespit edilmiştir (20, 24). AF toplumun %1-2'de görülür ve yaşla prevalansı artar. 65 yaş üzerinde %1,5, 80 yaş üzerinde ise %5-15 görülür (25). Özellikle gençlerde diğer emboli kaynakları; mitral stenoz, dilate kardiyomyopatiler, kapak replasmanı öyküsü, infektif endokardit, kardiyak tümörler, mitral regurjitasyon yada AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu olarak sayılabilir. Orta yaş grubunda en sık kardiyak emboli nedeni myokard infarktüsü iken ileri yaşta non valvüler AF'dir. İnme AF'li hastalarda 50'li yaşlarda %1,5; 80 yaş üzeri ise % 24 görülür. AF'li hastalarda inme riski belirlemek için CHADS2 VASc skoru geliştirilmiştir. Bu skora göre 2 ve üzerinde puan alan hastalar kesin antikoagüle edilmelidir (26). Oral antikoagülan kullanımı ile AF'ye bağlı inmelerin %70'i önlenir.

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

1. 65 yaş üzeri hastalarda AF için aktif tarama (nabız, elektrokardiyografi (EKG), Holter EKG) gerekir. (Sınıf IIa, Kanıt düzeyi B)
2. 65 yaş altındaki düşük riskli AF'li hastalara antiagregan tedavi yeterlidir.

3. 65 yaş üzeri ve risk faktörü (diyabet, hipertansiyon, sol ventrikül disfonksiyonu gibi) varsa veya 75 yaş üzeri ise antikoagülasyon yapılmalıdır (hedef international normalised ratio (INR) 2-3) (Sınıf I, Kanıt düzeyi A).

4. Antikoagülasyon yapılamıyorsa düşük ve orta riskte asetil salisilik asit (ASA), (Sınıf I, Kanıt düzeyi A); yüksek riskte dual antiplatelet tedavi (ASA+ Klopidoğrel) (Sınıf IIb, Kanıt düzeyi B) önerilir.

5. AF ile birlikte kapak hastalığı varsa antikoagülasyon (hedef INR 2,5-3,5) gerekir.

e. Obezite ve Fiziksel İnaktivite: Beden Kitle İndeksi (BKİ), ($=\text{Ağırlık/Boy}^2$) < 25 ise normal; 25-29 ise aşırı kilolu ve ≥ 30 ise obezitedir. Abdominal obezite ise bel çevresi erkeklerde 102 cm'in, kadınlarda 88 cm'in üzerinde olduğu durumdur. Obezite Amerika'da ve tüm dünyada dramatik şekilde artan bir sağlık sorunudur (27). Obezitenin inme için risk oluşturması diğer risk faktörlerini tetiklemesi ile olmaktadır. Obezitenin inme riskini arttırdığı, bu riskin kilo vererek ve günlük fiziksel aktivite ile düzelebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (28, 29). Santral obezite genel obeziteye göre aterosklerotik hastalıklar açısından daha önemli bulunmuştur. Orta derecede fiziksel aktivite (haftanın en az 3 günü 45 dk. kadar hızlı yürüyüş eşdeğeri) kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde azalma, insülin duyarlılığında artış, glikoz toleransında düzelme, trombosit aggregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir (30).

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

1. Aşırı kilolular ve obezler BKİ 'yi <25 ve belçevresini de standardın altında tutup kan basıncını düşürmelidirler (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A).
2. Kilo kaybı inme riskini azaltır (Sınıf IIa; Kanıt düzeyi B).
3. Fiziksel aktivitenin artırılması (haf tada en az 150 dakika) inme riskini azaltır (Sınıf I; Kanıt düzeyi B).

f. Sigara: Tüm inmeler için özellikle de iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Sigara içenleri içmeyenlere göre inme riski %50 daha fazladır (31, 32). İskemik inme riskini 1,9 kat, subaraknoid kanama riskini 2-4 kat arttırdığı saptanmıştır (32). Sigaranın fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agregasyonunu ve hemotokriti arttırdığı ve bunlar sonucunda kan viskozitesini de arttırdığı bilinmektedir. Sigara içimi diğer inme risk faktörlerinin (KAH, HT, oral kontraseptif) etkilerini de potansiyalize eder. Sigara içmeyi bırakmanın yıllar içinde bu riski ortadan kaldırdığı bilinmektedir.

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

1. Sigaraya başlanmamalı ve sigara içimi kesin durdurulmalı (Sınıf I; Kanıt düzeyi B)
2. Çevresel sigara kullanımından uzak durulmalıdır (Sınıf II a; Kanıt düzeyi C)

g. Asemptomatik Karotis Stenozu: Muayene sırasında boyunda üfürüm duyulması veya ultrasonografik tarama sonrasında asemptomatik karotis stenozundan söz edilir. 65 yaş üzeri kadınlarda %5-7, erkeklerde %7-10 civarında %50'nin üzerinde asemptomatik karotis stenozu olduğu saptanmıştır. Framingham çalışmasının (24)

verilerine göre karotis stenozu, iskemik inmelerin %15-20'sinin nedenidir. 45 yaş üzerinde %3-7, 65 yaş üzerinde ise %5-9 oranında görülür. Erkeklerde daha sıktır. Hemodinamik olarak anlamlı ekstrakranial karotis stenozu ile ipsilateral inme oranı yılda %1-2 civarındadır. Giderek artan veya daha ileri stenozlarda risk daha yüksek olabilir. Tanı DUSG, Kontrastlı manyetik rezonans anjiyografi (MRA), bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) ve dijital subtraction anjiyografi (DSA) ile konabilir. Bunlardan DUSG ile birlikte kontrastlı MRA en sensitif (%100) ve spesifik (%85-90) olanıdır (33). Karotisin aterosklerotik hastalığının tedavi seçenekleri ilaç tedavisi, endarterektomi ve anjioplastik stenttir. Semptomatik karotis hastalığında endarterektominin ve anjioplastik stentin olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Ancak asemptomatik hastalarda ilaç tedavisi dışındaki seçeneklerin uygulanması daha kısıtlıdır.

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

- 1.** Eşlik eden diğer aterosklerotik risk faktörlerin araştırılması ve tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri (Sınıf I; Kanıt düzeyi C).
- 2.** Revaskularizasyon için öncelikle uygun hasta seçimi. (komorbid hastalık, yaşam süresi vs) gereklidir. (Sınıf I; Kanıt düzeyi C).
- 3.** Proflaktik karotis endarterektomi: 75 yaşın altındaki hastalarda DUSG' de > %70, DSA' da > %60 stenozda merkezin başarısı morbidite ve mortalite açısından < %3 ise (Sınıf II a; Kanıt düzeyi A).
- 4.** Endarterektomi yapılacak herkese, antiagregan tedavi önerisi ile yapılabilir (Sınıf I; Kanıt düzeyi C).
- 5.** Proflaktik karotis anjioplastik stent: DUSG'de \geq %70, DSA' da \geq %60 stenozda veya DUSG' de %50-69, MRA veya BTA'da \geq %80 ise yapılabilir ancak revaskularizasyonun medikal tedaviye üstünlüğü net değil (Sınıf II b; Kanıt düzeyi B).

6. Karotis endarterektomi için yüksek riskli hastalarda stent önerisi net değil (Sınıf IIb; Kanıt düzeyi C).

h. Orak Hücreli Anemi: Otozomal dominant kalıtılan prevalansı düşük bir hastalıktır. Orak hücreli anemiye (OHA) sahip hastaların %5-10'unda inme gözlenmektedir. Tedavi edilmediğinde > %50 rekürrens olduğu bildirilmiştir. İnmeden sekonder korunmada OHA'li çocuklar aylık eritrosit transfüzyon tedavisini efektif şekilde almalıdır (34).

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

1. OHA'de 2 yaşından itibaren Transkraniyal DUSG takipleri yapılmalı (Sınıf I, Kanıt düzeyi B)

2. Yüksek inme riski olanlarda (> 200 cm/sn) transfüzyon tedavisi yapılmalı; hedef düzey HbS'i > 90'dan < %30'a düşürmek (Sınıf I; Kanıt düzeyi B).

i. Alkol: Aşırı alkol tüketimi kadınlar için ≥ 20 g/gün'un, erkekler için ≥ 30 g/gün'un üzerinde alkol alımı olarak tanımlanır (35). İnme risk profilinin 'j' şeklinde olduğu kabul edilir. Yani az miktarda (günde 1-2 kadeh şarap kadar) alkol alımının trombosit agregasyonunda ve fibrinojende azalma, HDL kolesterol artışı yapması nedeniyle inme için koruyucu olduğu öne sürülmektedir. Daha yüksek miktarlarda alınan alkolün ise trigliserid artışı, hiperkoagulabilite, hipertansiyon ve kardiyak aritmilere neden olarak inme riskini arttırdığı belirtilmektedir.

j. Oral Kontraseptif ve Hormon Replasman Tedavisi: Oral kontraseptiflerle (OKS) inme riskinin estadiol miktarı ile ilişkili olup 50 mikrogramdan fazla estradiol

içeren ilaçlarda inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollu kombine preparatlarda daha düşük inme riski gözlemlenmiştir. Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi alan kadınlarda aterotromboz riski 2.6 olarak bulunmuş fakat diğer çalışmalarla desteklenememiştir. Günümüzde transdermal yoldan uygulanan hormon replasman tedavisinin güvenli olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (36).

2011 AHA/ASA Klavuzu Önerileri:

1. OKS'ler ek risk faktörleri (migren, sigara, tromboembolik olay öyküsü) olanlar da zararlı olabilir (Sınıf IIa, Kanıt düzeyi C).

k. Hiperhomosisteinemi: Kan homosistein düzeyini B6, B12 ve folik asit alımı ile genetik faktörler belirler. Hiperhomosisteineminin reaktif oksijen ürünleri oluşturarak veya direk olarak endotelial düz kas hücre işlevini etkileyerek aterojenik süreci başlattığı düşünülmektedir. Diyete B6, B12 ve folik asit eklenerek homosistein düzeyi düşürülebilir. Fakat bu tedavinin inme riskini azaltıp azaltmadığı henüz kanıtlanmamıştır.

l. Madde kullanımı: Amfetamin, eroin, kokain gibi bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı, hem hemorajik hem iskemik inmeye yol açabileceği bilinmekteyse de bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

m. Hiperkoagülabilité Sendromları: Antikardiyolipin antikoru, protein C eksikliği, protein S eksikliği, lupus antikoagülanı, faktör V Leiden mutasyonu,

antitrombin 3 eksikliği gibi hiperkoagulabiliteye neden olabilecek trombofililer öncelikle venöz trombozlara neden olmakla birlikte iskemik inme de yol açabilirler.

n. Migren: Migren, serebral otozomal dominant arteriyopati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) ve antifosfolipid sendromu gibi nadir sendromlarda inme ile birlikte görülebilir. Bunun dışında migrenin iskemik inme için bir risk faktörü olup olmadığına ilişkin çalışmalar, özellikle auralı migren ve familyal hemiplejik migrenin iskemik inme için bağımsız risk faktörü olduğunu ileri sürmektedir (37, 38).

o. İnflamatuvar Süreçler: Aterosklerozlu bölgede endotel tarafından intersellüler adezyon moleküllerinin eksprese edilmesi, endarterektomi preparatlarında aktive olmuş T lenfositlerin ve makrofajların bulunması; akut inflamatuvar cevabın, plak stabilizasyonunu bozduğunu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Buradan yola çıkarak iskemik inme geçirenlerde CRP ve serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

2.3. İskemik İnme Fizyopatolojisi

Bir beyin kan damarının tıkanması yada kan akımının yavaşlaması sonucu meydana gelen serebral iskemi mekanizmasını ortaya koyabilmek için öncelikle beyin metabolizma ve dolaşımının fizyolojisinden bahsetmek gerekir. Metabolik ihtiyacı yüksek bir organ olan beyin, enerjiyi diğer organlardan farklı olarak sadece glukozdan sağlar. 100 gram beyin dokusu için dakikalık kullanılan glukoz miktarı 4.5-7 mg arasındadır. Glukoz hem aerobik hem de anaerobik yol ile metabolize edilir. Anaerobik yolla elde edilen enerji miktarı nöronal bütünlüğün korunması, kalsiyum (Ca) ile

sodyumun (Na) hücre dışında potasyumun (K) ise hücre içinde tutulması için gerekli ATP ihtiyacını karşılamak için yetersizdir. Sonuç olarak kendi oksijen ve glukoz rezervi düşük olan beyin dokusunun işlevsel ve yapısal bütünlüğünü koruması için sürekli kan akımına ihtiyacı vardır. Dinlenme halindeki beynin normal serebral kan akımı yaklaşık 50-55 ml/dk/100g'dır. Bu ihtiyacı kardiyak debinin %15 'ni oluşturan dakikada 800 ml olan kan akımı sağlar. Serebral perfüzyon basıncı normal olan istirahat halindeki beyinde beyin kan akımı, dokunun metabolik ihtiyacını karşılayacak düzeydedir. İstemli hareket ile motor korteks uyarıldığında bu bölgenin metabolik ihtiyacı artar. Bu ihtiyacı beyin kan akımı bölgesel olarak artarak karşılar. Fizyolojik şartlarda, beyin kan akımının sabit tutan mekanizmalar mevcuttur. Ortalama sistemik kan basıncı 60-160 mmHg değerleri arasında olduğu sürece beyin akımı sabit kalır. Ortalama arteriyal basınç azaldığında veya kafa içi basıncı arttığında serebral perfüzyon basıncı azalır. Bununla birlikte prekapiller damarların çeperlerinin genişlemesi ile serebrovasküler direnç düşer ve beyin kan akımı sabit kalır. Serebral perfüzyon basıncı arttığında damar çapında daralma gerçekleşir, direnç artar ve beyin kan akımı sabit kalır. Beyin kan akımı sabit tutan bu mekanizmaya otopregulasyon denir. Ortalama arteriyal kan basıncının 160 mmHg 'nin üzerine çıktığı hipertansif ensefalopati gibi durumlarda ise damar çapı daha fazla daralamaz ve otopregulasyonun bozulmasıyla hiperemi, vazojenik ödem meydana gelir.

Beyin kan akımı değerinin kritik eşik noktası 15-18ml /100gr beyin dokusu / dakika'dır. Bu değer birkaç saat devamı inme ile sonlanmaktadır. İnsanda beyin kan akımı 10-20 ml/dak/100 gr olduğunda iskemik penumbra oluşur. İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığında infarktın geliştiği ağır iskemik çekirdeği çevreleyen kolleteral dolaşımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görülmediği bir bölgedir (39). Beyin kan akımı tekrar sağlandığında

potansiyel olarak kurtarılabileceği öne sürülmektedir (40). Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar. Eğer 10ml/100gr beyin dokusu/dk'nın altına inerse, inme dakikalar içerisinde gelişir (41-43).

Beyin kan akımı tamamen kesildiğinde yaklaşık 3 dakika içerisinde hücre ölümü ortaya çıkar. Hücre ölümünün bu kadar ani olması nedeniyle inmede girişimin mümkün olmayabileceği düşünülebilir. Ancak pratikte iskemik inmelerin çoğu tam iskemik küçük bir alanı çevreleyen geniş bir inkomplet iskemik alan, penumbra şeklindedir. (44). Penumbra içindeki nöronlar perfüzyon azalmasına rağmen canlılıklarını koruyabilmektedir. Penumbra dinamiktir ve bu alanda iskeminin geri dönüşümü 36 saate dek uzayabilir (44, 45). İskemik nedenli infarktlar tüm hemisferi, major vasküler kollateral damarların border zonlarını ya da daha küçük uç damarları tutabilir. Border yada watershed zonlar major arteriyel dalların terminal kapiller yatakları arasındaki alanlardır. Anterior border zon; anterior ve orta serebral arterlerin terminal arteriyel dalları tarafından, posterior border zon ise orta ve posterior serebral arterin terminal dalları tarafından beslenir. Border zonlar serebellumu besleyen major dallar arasında da vardır (45).

Vasküler oklüzyonu takiben Willis poligonu aracılığıyla direkt kollateral akım distal iskemik dokuyu besleyebilir. Komşu major vasküler dallardan çıkan leptomeningeal kollateraller de bölgesel kan akımını sağlayabilir (46). İskemiye daha dirençli alanlar; border zonlar, subkortikal bölgeler ve insuladır. Bazal ganglion, talamus, sentrum semiovale gibi perforan uç dallarla beslenen alanlar ise kollateral destek olmadığından iskemiden daha az korunurlar (46, 47).

İskemi bölgesinde otheregülasyon kaybı yanısıra ATP pompaları ve iyon transportunun disfonksiyonu vardır. Beyin kan akımının tamamen durması, saniyeler

içinde nöronal elektriksel aktivitenin kesilmesine ve birkaç dakika içinde enerji halinin ve kan homeostazının bozulmasına yol açar. Böylece yüksek enerji fosfatları tükenir ve membran iyon pompası iflas eder, K hücre dışına çıkar, Na, Ca, Cl ve su hücre içine girerek membran depolarizasyonu oluşur. Enerji tüketimi Na, K transport sisteminin disfonksiyonu, elektriksel sessizlik, reversibl olduklarından irreversibl yıkım oluşmayabilir. ATP'nin kaybolmasını tam iskemide dahi beyin hücreleri bir saat kadar tolere edebilir. İskemik hücrede ATP anaerobik olarak zayıf olan glukoz ve glikojen depolarından yeterli miktarda üretilemez. Karbonhidrat depolarının oranına göre, laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar. Hidrojen iyonları, demire bağlı olan serbest radikallerin oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi artırır. Bu arada iyon pompasının bozulması intrasellüler ve ekstrasellüler iyonlar arasındaki dengenin bozulmasına yol açmaktadır (anoksik depolarizasyon). Anoksik depolarizasyon sonucunda K hücre dışına, Na, Cl ve Ca iyonları hücre içine girer ve bunlara eksitatör aminoasitlerin (glutamat, aspartat) toksik oranlarda salınması eşlik eder. İskemik nöronda Ca'nın hücre içine girmesi zedelenmeyi artırır. Özellikle ATP'nin kalmaması, bol miktarda Ca'nın hücre içine girmesine ve intrasellüler bölümlerden salınmasına neden olur. Ca fosfolipazı aktive ederek membrana bağlı gliserofosfolipidlerin serbest yağ asitlerine hidrolizine ve sonuçta da diğer membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca kalsiyum, proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentatazın aktivasyonu ile serbest radikallerin çıkmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda da irreversibl hücre hasarı meydana gelir (10). Arterin tıkanmasına bağlı önce sitotoksik ödem ve sonra vazojenik ödem oluşur (iskemik beyin ödemi). Sitotoksik ödem akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra gelişir ve reversibl olabilir. İskemik ödem inmeden 24-72 saat sonra

giderek artar ve beş gün dolayında maksimuma varır, böylece de inmelerde ödem ve intrakranial herniasyonlar açısından, antiödem sağaltım akut olarak gereklidir (48).

Global veya fokal iskemi sonrası parenkimal dokunun hasarı iskemi sırasındaki kan miktarına ve iskeminin süresine bağlıdır. İskemiye uğrayan doku belirli bir süre sonra reperfüze olduğunda, dokular normal fonksiyonlarına dönebilir. Ancak, hasarlanmış dokuyla kan karşı karşıya geldiğinde yeni hasarlar veya infarkt gelişebilir, kan akımı normalleşmesi sırasında oluşan hasarlanmaya 'reperfüzyon hasarı' denir (49).

Kapiller duvardaki yapısal değişiklikler patolojik olarak iskemiye takiben 4 – 12 saat içinde tespit edilir (47). Kapiller endoteliyal proliferasyon 5. Gün civarında başlar ve infarktın periferindeki iskemik dokuya kan akımı sağlar.

Beyin iskemisinin prognozu; etkilenen hücre tiplerinin iskemiye duyarlılığına bağlı değişir. Kollateral kan akımının yeterliliği, iskeminin derecesi, genişliği ve süresi prognozu etkileyen önemli faktörlerdir (50). Değişik hücre tiplerinin iskemiye verdikleri yanıt farklıdır. En duyarlı hücreler nöronlar olup bunları astrositler, oligodendrogliolar, mikroglialar ve endoteliyal hücreler takip eder. Nöronlar arasında bölgesel farklılıklar da vardır. Hipokampal piramidal hücreler, neokorteksin III., V., VI. tabakalarındaki nöronlar, serebellar purkinje hücreleri ve neostriatumdaki küçük ve orta boyutlu nöronlar en duyarlıdır (50).

Serebral arteriyel oklüzyonun prognozu; serebral kan akımındaki değişikliklere, zamana, lokalizasyona ve potansiyel kollateral sirkülasyona bağlı farklılıklar gösterir (50). Nöropatologlar iskemik hasarın değişik morfolojideki tiplerini tanımlamışlardır. Belirgin serebral infarkt; infarkt bölgesindeki tüm hücre tiplerinde irreversibl hasarla karakterizedir. Histolojik bulgular santral iskemik odaktaki koagülasyon nekrozundan lezyonun periferine yakın bölgede astrositik şişme arasında sınırlanır. Çevreleyen iskemik penumbral bölgedeki nöronlarda hasar görebilir. Bu tip beyin hasarı jeneralize

ve parsiyel nöronal nekroz olarak isimlendirilir. Selektif nöronal nekroz olarak isimlendirilen durumda ise sadece çok duyarlı nöron popülasyonu etkilenir. Bu tip iskemik hasar tipik olarak kardiyak arreste girip başarılı şekilde resüsite edilen hastalarda ortaya çıkar.

2.4. İskemik İnfarkt Oluşum Mekanizmaları

2.4.1. Aterosklerotik İnfarkt

Önceleri bir lipid depo hastalığı gibi bakılan aterosklerozun monosit ve makrofajların hakim olduğu kronik bir iltihabi hastalık olduğu anlaşılmıştır (51). Yeni görüşler, aterosklerozun oluşumunda immün mekanizmaların ağırlıklı bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu modelde olay, oksitlenmiş LDL endotel yüzeyinde enflamasyonu başlatması ile gelişmektedir. Kan plazmasında kolesterol, LDL partiküllerinde sirküle eder. LDL partiküllerinin görevi, kolesterolü ihtiyacı olan dokulara taşımaktır. Bu partiküller, polar olmayan bir çekirdek ile polar nitelik taşıyan bir yüzeye sahiptirler. Arteriyel intimanın ekstrasellüler matriksi negatif yüklü proteoglikan ağından oluşmuş olup, LDL'nin pozitif yüklü sekanslarını bağlayarak LDL partiküllerinin ekstrasellüler birikimini sağlar. Fakat yaşam boyu süreklilik gösteren bu süreç sırasında, arter intimasında tutulan LDL kısmen modifiye (oksidlenmiş LDL) forma dönüşerek endotel hücrelerine zarar veren bir nitelik kazanır. Patolojinin ilk belirtisi modifiye LDL ve monositlerin subendoteliyal mesafeye toplanmasıdır (49). Oksitlenmiş LDL enflamasyon tetikleyici olabilen birtakım oksidan etkenlerin; proteazlar, sfingomyelinaz, fosfolipaz A2, kolesterol esteraz gibi enzimlerin; serbest kolesterolün ve oksitlenmiş lipidlerin sentez ve salınmasına neden olur. İntimada giderek artan

proteoglikan miktarı, damar yüzeyinde daha fazla LDL tutulmasına yol açar ve böylece zararlı bir pozitif geribildirim doğar. Oksitlenmiş LDL bu suretle, endotel hücrelerinde ve damar duvarında, önemsiz sayılabilir bir düzeyden başlayarak yaş ilerledikçe artan ve sonuçta tipik aterosklerozun ortaya çıkmasına kadar giden bir inflamasyonu başlatmakta ve sürdürmektedir. Başlangıçta zayıfça oksitlenmiş LDL'lerin lokal olarak, damar hücrelerinden MCP-1 ve GM-CSF sentezlenmesini indüklediği ve monositlerden makrofajların gelişmesine ve bu hücrelerin endotel yüzeyinde birikmesine neden olduğu bir olay tetiklenmektedir. Damar yüzeyinde birikim yapan monosit ve makrofajlar, giderek LDL peroksidasyonunu daha güçlü biçimde stimüle ederler. Bu oksitlenmiş LDL molekülleri, toplayıcı makrofajlarla ortamdan alınır ve böylece "köpük hücreleri" oluşur. Oksitlenmiş LDL, monositler için kemotaktik aktiviteye sahiptir ve monositlerin endotele bağlanmasını provoke eder. Bu monositler, endotelyumu geçerler fakat, oksitlenmiş LDL'nin, bunların arter duvarından geçmelerini engellemesi nedeniyle subendotelyal mesafede kalırlar ve burada toplanırlar. Oksitlenmiş LDL, vasküler hücreler üzerinde sitotoksik etkiler gösterir; lipidlerin ve lizozomal enzimlerin intimada salınmasını hızlandırır; vasküler endotelial fonksiyonu giderek bozar. Normal vasküler endotelyum, gereksiz lökosit, trombosit adezyonuna ve vazospazma izin vermediği halde oksitlenmiş LDL, normal arter endotelinden Nitrik oksit (NO) salınmasını, hem G protein bağımlı NO stimülasyonunun kesilmesi, hem de lipid peroksidasyon ürünleri ile NO'nun doğrudan inaktivasyonu ile bozar. Bu olaylar trombositlerin damar duvarına adezyonuna ve vazospazma yol açarlar. Damar duvarındaki süregen enflamasyon, makrofaj ve lenfositlerin kandan göç ederek aterosklerotik lezyonlarda sürekli artmalarının nedenidir. Bu hücrelerin aktivasyonu, hidrolitik enzimlerin, sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Lezyon bölgesindeki CD4 T hücreleri oksitlenmiş LDL'yi tanırlar ve

spesifik immün cevap oluştururlar. Yapılan çalışmalarda oksitlenmiş LDL'ye karşı antikorların sentezlendiği gösterilmiştir. Oksidatif epitoplara karşı oluşan antikorların titresini ile aterosklerozun gelişmesi arasında bir paralellik bulunduğu ileri sürülmüşse de bu kanıtlanmış değildir. Aterosklerozun gelişim hızı ile antikor titreleri arasındaki ilişkiler biraz karışık görünmektedir. Bir görüşe göre, oksitlenmiş LDL'ye karşı oluşan immün cevapların güçlendirilmesi, hayvan modellerinde aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatarak aterojenik süreci modüle eder. Antikardiyolipin antikorları ile immün aktivasyon, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonuna, makrofajlarda LDL alımının artmasına, yağlanma çizgilerinin artmasına neden olduğu halde, LDL epitopları ile immünizasyon, aterosklerotik lezyonların azalmasına ve gerilemesine yol açar. Üzerinde fikir birliği oluşmuş olmamakla birlikte, oksitlenmiş LDL'ye karşı humoral immün cevabın, ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği anlaşılmaktadır (50). Diğer taraftan ilginç olarak, plazma kolesterol düzeyleri arttıkça, Th1 profili Th2 profiline kayar. Ayrıca endotel hücrelerinin hsp-60 ekspresyon etmeleri nedeniyle, hsp-60'a karşı oluşan reaktif T hücreleri ortaya çıkar (otoimmünite). Bu hücrelerin endotele saldırıda bulunarak lezyonu büyütebilecekleri düşünülür (52). Ateroskleroza geliştiren olaylarda CD40 ve CD40L'nin de rol aldığı ortaya konmuştur. CD40 ve CD40L'nin makrofajlarda, T hücrelerinde, endotelde ve aterosklerotik lezyonlarda düz kas hücrelerinde belirgin olarak ekspresyon edildiği ve CD40- CD40L ilişkisinin, humoral ve hücre immün cevapların oluşmasındaki önemli fonksiyonu bilinmektedir. Aterosklerotik plaklarında CD40L ekspresyon eden T hücrelerinin erkenden akümüle oldukları görülür. Oksitlenmiş LDL makrofajlarda, plak oluşumu ile ilgili bazı proenflamatuar genlerin (NOS; toplayıcı reseptörler, metalloproteinazlar, IL-1B, IL-6 genleri) ekspresyonunu regüle eder. CD40-CD40L etkileşimi, pro-enflamatuar sitokinlerin, matriks metalloproteinazların, adezyon moleküllerinin ve doku faktörlerinin yapımını indükler.

T hücreleri ve makrofajlar karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederler (makrofaj aktivasyonu ve IL-12 salınımı ile T hücrelerinde IFN-gama yapımının artması). Eğer zararlı etken kaldırılmaz veya enflamatuvar cevaplarla etkisiz duruma getirilemezse ve enflamasyon gelişmeye devam ederse, bu cevap hasarlayıcı nitelik kazanır ve lezyon fibroproliferatif bir cevap niteliği kazanır. Bu fibröz örtü erozyona uğrarsa rüptür oluşabilir. Lezyon yerinde birikmiş aktive T hücreleri, makrofajlardan kollejenazlar, elastazlar gibi metalloproteinazların sentezlenip salınmasını stimüle ederler. Böylece bunlarla birlikte, prokoagülan doku faktörü ve diğer hemostatik faktörlerin de etkisi ile trombüs gelişimi tetiklenebilir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozda erken ortaya çıkan bir fenomendir. Enflamasyonun markerleri olarak CRP ve fibrinojen düzeylerindeki anlamlı artışlar zaman içinde gelecek öldürücü bir koroner sendromu riskini işaret edebilir (52-55). Anlaşıldığı gibi LDL oksidasyonunun zaman içinde ortaya çıkan sonucu aterosklerozun gelişmesidir. Bu nedenle LDL'nin oksidasyona karşı etkin biçimde korunması, aterosklerozun gelişmesi üzerinde tam bir etkinlik sağlamasa bile, trombosit adezyonu, vazospazm ve koroner damarlarda plak rüptürü riskini belirgin biçimde azaltabilir. Aterosklerozda bu temel mekanizmaların işlemlerini kolaylaştıran bir takım hazırlayıcı nedenlerin bulunduğu öteden beri bilinmektedir. Hipertansiyon, biyomekanik alterasyonlara, lökosit adezyonunun artmasına, solubl E-selektin ve ICAM-1 düzeylerinin artmasına neden olur. Artmış homosistein endotel için toksik olup, protrombotik aktiviteye sahiptir; kollajen yapımını artırır; NO sentezini azaltır. Diyabetik hastaların plazmalarının, nötrofillerin endotele adezyonunu artırdığı gösterilmiştir. Diyabetiklerde artmış glikozilasyon ürünleri, endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanırlar; VCAM-1 ve ICAM-1'in ekspresyonunu ve dolayısıyla hücre adheransını ve lipid peroksidlerin yapımını arttırırlar. Hiperkolestereolemi doğrudan artmış LDL seviyesi ile aterosklerozu hızlandırır. Sigara, lökositlerin endotele

aderanslarını arttırır. Bazı enfeksiyonlar, özellikle herpes viruslar ve Clamidia pneumoniae'nın veya her ikisinin birlikte, endotel hücre disfonksiyonuna neden olarak aterosklerotik kalp hastalığının muhtemel tetikleyicileri olabilecekleri üzerinde durulmuştur. İskemik kalp hastalarında aterosklerotik plaklarda C. pnömoniae gösterilmiş olmakla beraber, etkenin pro-aterojenik etkilerinin ne ölçüde önemli olduğu açık değildir.

Bu olaylar aterosklerozun, endotel yüzeyinde başlayan ve monositlerin, makrofajların, T hücrelerinin IFN-gama , IL-1, IL-2, TNF-alfa, gibi çeşitli sitokinlerin, çeşitli adezyon moleküllerinin akut faz proteinlerinin ve sinyalizasyon moleküllerinin katıldığı kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (56). Bu nedenle aterosklerozun patogenezindeki klasik konseptin, doğal ve kazanılmış immün cevapların yönettiği ve yönlendirdiği immünopatogenez ile yer değiştirmesi herhalde uygun olacaktır.

Aterosklerozun infarkt oluşturmada iki mekanizması vardır. Birincisi plak ciddi bir şekilde genişleyerek kan damarının duvarını bozar; ancak böyle bir gelişim sık olarak bir süperemboze trombus ile oluşur. Bir damar tıkanığında orjinal tıkanmanın üzerinde bir durgunluk pıhtısı oluşabilir ve distal olarak yayılır. İkinci mekanizma, aterosklerotik plak, trombus embolizmi veya plak parçaları ile infarkt oluşturur.

2.4.2. **Kardiyoembolik İnfarkt**

Kalp kökenli serebral embolinin birincil nedeni, kalpte oluşan trombus olup tüm iskemik inmelerin %13-23'nü oluşturur. Kardiyojenik beyin embolisinin tanısı bulgu ve belirtilerin birlikteliğine dayanır. Primer bulgular; maksimal defisitini ani başlangıcı, potansiyel bir emboli kaynağının varlığı, kortekste multipl beyin infarktları veya

serebellumda multipl damar alanlarında infarktlar olmasıdır. Sekonder bulgular; BT’de hemorajik infarkt, angiografide aterosklerotik damar hastalığının yokluğu, angiografide rekanalizasyon, diğer organlarda embolizmin varlığı, ekokardiyografi, kateterizasyon, kardiyak magnetik rezonans ile trombusün gösterilmesidir. Bir emboliye bağlı bir beyin arterinin tıkanmasında nörolojik işlev yitimi ani ve hızlıdır. Çoğu kez tek ve ani bir atakla maksimal nörolojik defisit gelişir. Emboli çoğunlukla arter bifurkasyonunda ve/veya lümenin daraldığı yerlerde duraklar, bazen de damar lümeninde duraklayan emboli ufak parçalara ayrılarak distaldeki ufak damarları tıkar. Arteria karotis internalardan (İKA) geçen kanın %80’ni arteria serebri medialara yönelir (10). Bu nedenle kardiyojenik embolilerin çoğu arteria serebri media ve dallarında oluşur (57). Kardiyojenik serebral embolik inmenin en sık nedeni nonvalvüler atrial fibrilasyondur. Diğer nedenler; iskemik kalp hastalığı (akut miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma), romatizmal kalp hastalığı, prostetik kalp kapakları, mitral valv prolapsusu, mitral anulusu kalsifikasyonu, nonbakteriyel trombotik endokardit, kalsifik aortik stenoz, kardiyak miksuma, konjenital kalp hastalığı, paradoksal emboli, iskemik olmayan dilate kardiyomyopati, enfektif endokardittir.

2.4.3. Laküner İnfarkt

Büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan 3-15 mm çapında küçük infarktlardır. Lakünlerin gelişiminde en önemli neden hipertansiyondur. Hipertansiyon lipohyalinozis ve miliyer anevrizmalar yaratabilir (58). Lipohyalinozis diğer adıyla da ufak arterlerin arteriosklerozu duvar destrüksiyonu trombotik tıkanma ile infarkta neden olur. Lakünlerin gelişiminde, diabetes mellitus, kardiyopatiler, polisitemi, arterden artere embolilerde olası nedenler arasındadır (59).

2.5. İskemik İnme Sınıflaması

İskemik inme sınıflandırmasında fenotipik, nedensel ve anatomik olmak üzere çeşitli yaklaşımlar söz konusudur. Etiyolojiye yönelik sınıflamaların başında TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment System) gelmektedir (60)

2.5.1. Toast Sınıflaması

TOAST sınıflaması 1990'ların başında akut iskemik inmede potansiyel inme nedenini ortaya koymak amacıyla geliştirilmiş bir şemadır (61). Sistem temelde klinik özelliklere dayanır fakat bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, transtorasik ekokardiyografi, ekstrakraniyal karotid ultrason ve eğer varsa serebral anjiyografi bulguları da kullanılır.

TOAST sistemi beş ana alt tipten oluşur:

- 1) Büyük Arter Hastalığı (BAH)
- 2) Kardiyoembolik inme (KEİ)
- 3) Küçük Arter Hastalığı- Laküner inme (Lİ)
- 4) Diğer nedenlere bağlı inmeler (Dİ)
- 5) Nedeni bilinmeyen inme (NBİ)

İlk dört kategori için iki olası durum söz konusudur (olası/yüksek risk veya mümkün/düşük risk), en son kategori ise 'nedeni bilinmeyen grup', 'iki veya daha fazla potansiyel sebebi olan grup' ve 'tanıya yönelik araştırmaların yetersiz olduğu grup' şeklinde üçe ayrılmıştır. Daha önceki sınıflandırma sistemleri ile karşılaştırıldığında, TOAST sistemi alt tip belirlenmesi için daha objektif ölçütler kullanır (61). BAH teşhisi koyabilmek için %50'den fazla stenoza neden olan aterosklerotik lezyonun vasküler görüntüleme delili olması gerekir. Laküner infarkt tanısı beyin görüntülemesindeki

iskemik lezyonun büyüklüğü (1.5 cm çapından küçük) ve yeri (beyin sapı, subkortikal beyaz cevher) ile teyit edilir.

Ayrıca, bu sınıflandırma sistemi tanısal araştırmaların kapsamlılık derecesini alt tiplendirmeye dahil eder; ‘olası’ alt tip, ancak tanısal değerlendirmeler diğer etiyolojileri dışlarsa konur. Eğer bir alt tipe ait delil varsa fakat diğer alt tipler için tanısal testler yapılmamışsa ‘mümkün’ tanısı konur. TOAST sınıflamasının bazı kısıtlılıkları olduğundan birden fazla etiyolojisi olan hastaları ayrı bir sınıfa ayırır (iki veya daha fazla sebep ya da sınıflandırılmayanlar). Bu yaklaşım diğer etiyolojik sınıflardaki doğruluğu artırmak amacıyla yapılmış olsa da, günümüz inme testleri ile sıklıkla birden fazla olası etiyoloji saptanması nedeniyle inme hastalarının yaklaşık yarısı “sınıflandırılmayan” grubuna dahil edilir (60, 62).

2.6. Doppler Ultrasonografi

Ekstrakraniyal karotis DUSG ateroskleroza göstermenin non-invaziv yöntemlerinden biridir. Hızlı, yatak başı uygulanabilir ve görece ucuz olması diğer görüntüleme tekniklerine olan üstünlükleridir.

2.6.1. Uygulanış Tekniği

Karotid arter incelemesi sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonunda ve kafa incelenen tarafın tersine çevrili durumda olmalıdır. Bazı operatörler incelemeyi hastanın yanında oturarak, bazıları kafa tarafında oturarak yaparlar. İnceleme sırasında 10 MHz’lik prob kullanılırken, hastanın vücut yapısına göre ve ultrasonografi cihazının teknik özelliklerine bağlı olarak 3 MHz veya 7 MHz’lik problar kullanılabilir

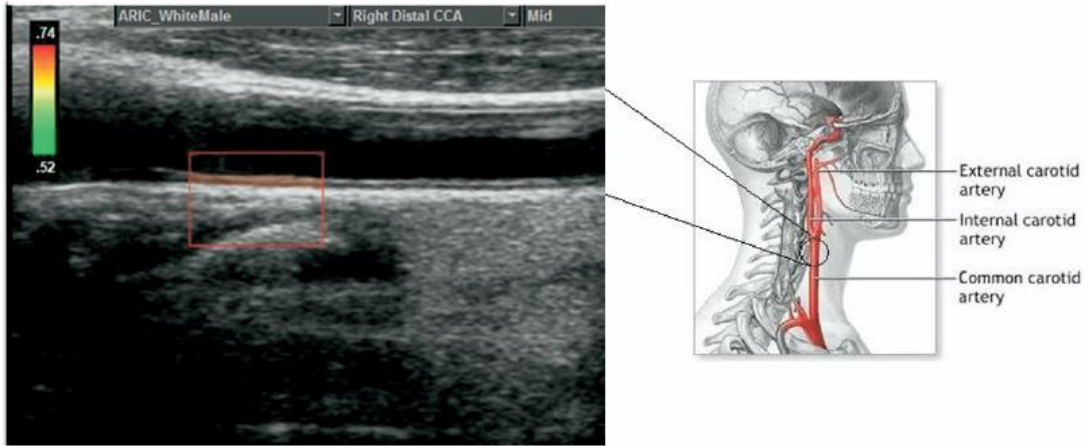
(64-66). Gri skala inceleme transvers projeksiyonda başlar. İnceleme supraklavikular notch'dan mandibular açığa kadar tüm servikal karotid arteri kapsar. Eğer transvers ultrasonda oklüzyon saptanırsa, oklüzyonun yüzdesi gri skala incelemede hesaplanabilir (64). Karotid arterlerin longitudinal incelemesi, transvers incelemeyle gösterilen damarların seyirine göre yapılır. Olguların çoğunda longitudinal inceleme, oblik düzlemde yapılır. Birkaç anatomik farklılık internal karotis arteri, eksternal karotis arterden (EKA) ayrılmasına yardımcı olur. Hastaların %95'inde İKA, EKA'nın posteriorunda ve lateralinde bulunur. İKA'nın orijininin hemen sonra ampuller bölgesi vardır ve genellikle EKA'dan daha geniştir. EKA'nın İKA'dan farklı olarak dalları vardır. Süperior tiroid arter EKA'nın ilk dalıdır. EKA'yı ayırmada diğer bir metod, süperfisyal temporal artere bastırmaktır. Spektral Doppler sonografik incelemelerde ise, İKA içinde düşük dirençli, EKA içinde ise yüksek dirençli akımların görülmesi bu iki damarın birbirinden ayırt edilebilmesinde yararlı olmaktadır. Pulsasyonlar EKA'da spektral incelemede testere dişlisi görünümünde izlenirler. Ekstrakranial karotis sisteminin DUSG ile incelenmesinde ana karotis arter (AKA), İKA, EKA arterler bilateral olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Bu arterlere ilaveten her iki vertebral arterde incelemeye dahil edilmektedir. Ancak, Doppler sonografik inceleme öncesinde karotis vasküler sisteminin konvansiyonel gri-skala ultrasonografi ile görüntülenmesi ve özellikle varsa ateroskleotik plak formasyonlarının morfolojisinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Gri-skala ultrasonografi ile damar duvar kalınlığı hesaplanabilir.

2.6.2. Damar Duvar Kalınlığı Ölçme

Normal karotid duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekoik alan bulunur. Damar lümenine komşu birinci ekojenik çizgi

intima-media interfazını, hipo veya anekoik alan medya adventisya interfazını gösterir (Şekil 1). Bu çizgiler arasındaki uzaklık İMK'yı gösterir (66).

Karotis arterlerin ultrasonografisinde öncelikle gri skalada (B-mode) damarların incelenmesi tamamlanmalıdır. Bu incelemede intima-media kalınlığı, karotis arter sistemindeki plaklar ve darlıklar değerlendirilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Sağ AKA orta segmentinin DUSG B-mode ile görüntüsü (67).

Karotis İMK ölçüm tekniğini standardize etmek amacıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bir protokol yayımlanmıştır. Karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesinde, damarın transdüserine yakın olan anterior duvarı, lümen ve transdüserine uzak olan posterior duvarı ayırt edilebilir. Uygulama için kullanılması önerilen transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz olmalıdır. Karotis İMK değerlendirmesi için önerilen bölge, AKA'nın 1 cm'lik distal bölümü ve arka AKA duvarıdır. Ancak, özellikle karotis plaklarının net olarak değerlendirilmesi ve gözden kaçmaması için, AKA ve İKA'nın ön ve arka duvarları taranmalıdır. Karotis arter plakları öncelikle, bulbus ve İKA segmentlerinde oluşmaktadır. B-mod inceleme sırasında artefaktların oldukça yanıltıcı olabileceği akla getirilmeli ve arter lümeninin doluşunu net görebilmek için renkli Doppler görüntülemeden faydalanılmalıdır. En uygun ölçüm için,

öncelikle AKA'nın ön ve arka duvarlarının lümen-intima ve media-adventisya sınırları, her iki duvarda çift çizgi olacak şekilde görüntülenmelidir. Her iki AKA'dan yapılacak, arka duvara ait karotis İMK değerlerinin ortalaması alınmalıdır (68).

2.6.3 İMK'nın Klinik Önemi

Karotis İMK ölçümü, yatak başı uygulanabilir, invaziv olmayan, vücuda herhangi bir kontrast madde vermeyi gerektirmeyen, bu konuda deneyimli kişiler tarafından yapıldığında değerli bilgiler sağlayan bir yöntemdir (69).

İMK artışı, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık etyopatogenezinde önemli bir süreç olan aterosklerozun göstergesi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (70). İMK'nın 0,8 mm'den fazla olması bazı çalışmalarda artmış İMK olarak değerlendirilmişken (6, 7), bazı çalışmalarda bu değer 1,2 mm olarak kabul edilmiştir (8). İMK'nın artması aterosklerotik hastalıkların en erken göstergesidir. İMK kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. İMK'nın artışı veya fokal plak oluşumu asemptomatik hastalarda kardiyovasküler semptom gelişme riskini artırır (71). Yapılan çalışmalarda, myokart enfarktüsü ve iskemik inme geçirme riskinin İMK artışı ile korele olduğu gösterilmiştir (72-77).

Sonuç olarak; rutin DUSG sırasında ölçülebilen İMK ölçümü, vasküler risk faktörleri bilinen hastalarda inme geçirme riskini değerlendirmede yada bilinen risk faktörü olmayan bireylerde kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riski açısından tarama amaçlı kullanılabilen kolay ulaşılabilir bir tetkiktir (78).

Bu nedenle karotis İMK ölçümü klasik vasküler risk faktörlerini ortaya koyma amacıyla yapılan tetkiklerle birlikte değerlendirilmesi ve tanı algoritmalarına girmesi gereken yararlı bir yöntemdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2007-2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Nöroloji kliniğinde yatarak tedavi görmüş yada SVH polikliniğine başvurmuş, iskemik inme geçiren 40-90 yaş aralığındaki hastalar alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, beden kitle indeksleri, sigara gibi bilinen risk faktörleri ile tetkik edildikleri dönemde bakılan kanda AKŞ, lipid paneli Nöroloji Anabilim Dalı arşivi kullanılarak retrospektif olarak analiz edildi. Geçirmiş olduğu inmenin TOAST'a göre sınıflaması yapıldı.

Hastaların katotik İMK ölçümü Nöroloji Anabilim Dalı bünyesindeki SVH laboratuvarında bulunan Siemens Ultramark 9 ultrasonografi cihazı (Advanced Technology Laboratories) ile 10-MHz'lik prob kullanılarak Prof. Dr. Emre Kumral tarafından yapıldı. Karotis İMK ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları 45° eğimli olacak şekilde yatırılarak; sağ ve sol karotis arterler görüntülendi. AKA bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi. İMK hesaplanması her iki AKA'dan yapılan, arka duvara ait karotis İMK değerlerinin ortalaması alınarak yapıldı.

3.1. Protokol

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 40-90 yaş aralığında olmak
- İskemik inme geçirmiş olmak
- 2007- 2011 tarihleri arasında EUTF Nöroloji AD.'na başvurmuş olmak

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- 40 yaş altı yada 90 yaş üstü olmak
- Hemorajik inme geçirmiş olmak
- Boyun bölgesine RT almış olanlar

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Verileri yetersiz bulunan hastalar.

Değerlendirilme Kriterleri:

- Hipertansiyon: Ayrı zamanlarda ölçülen iki KB'nın 140/90 mmHg'nin üzerinde kan basıncı olması yada antihipertansif tedavi alıyor olması

-Diyabet: 2 kez 12 saat açlık sonrası bakılan AKŞ'nin 126 mg/dl'nin üzerinde olması, rastgele bakılan KŞ'nin 200 mg/dl'nin üzerinde olması yada HbA1c'nin 6.5'un üzerinde olması

-Hiperlipidemi: LDL'nin 100 mg/dl nin üzerinde olması,

-Obezite: Beden kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması,

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirme SPSS 16 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum) kullanıldı. Sayısal değişkenler normal dağılım göstermediği için bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's rho korelasyon kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için grup karşılaştırmaları çapraz tablo istatistikleri ile analiz

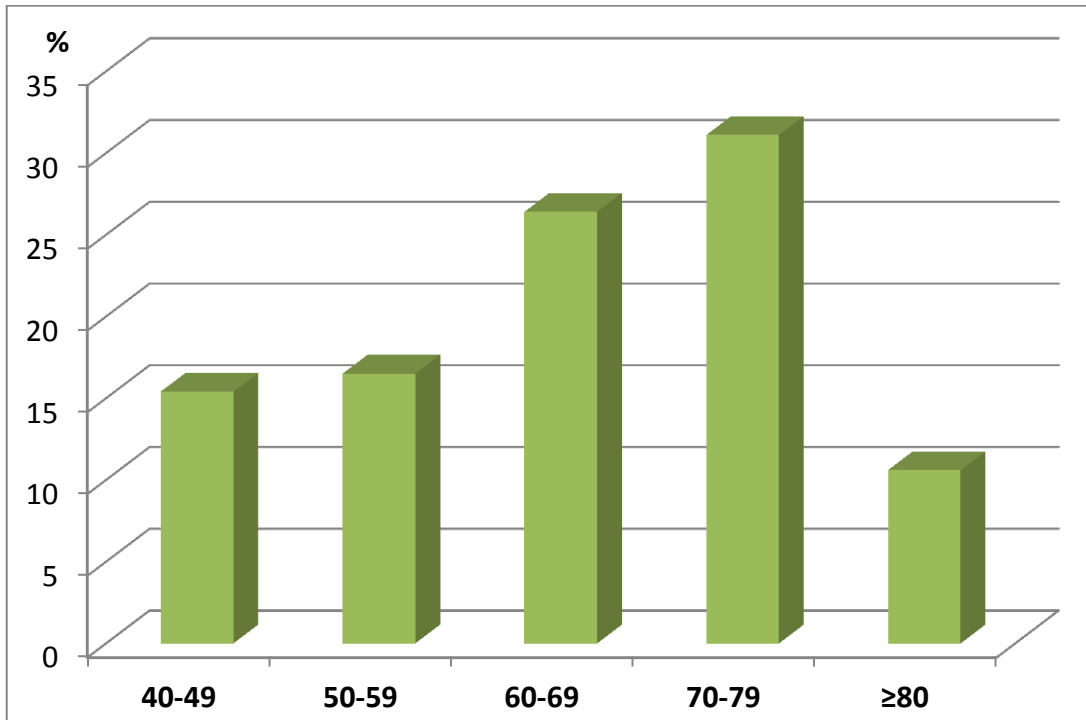
edildi. Çapraz tablo istatistikleri için Ki-kare testi kullanıldı. Multivariate analizde method forward stepwise logistik regresyon analizi kullanılmış olup güven aralığı (confidence interval) %95 olarak alındı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2007-2011 tarihleri arasında EÜTF Nöroloji AD.'da iskemik inme nedeniyle değerlendirilen çalışma kriterlerine uyan 273 hasta dahil edildi. Çalışma kriterlerine uymayan 63 sayıda hasta dışlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş ve kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, sigara, kardiyak aritmi vs.), inmenin TOAST'a göre sınıflaması ve DUSG ile ölçülen karotis İMK verileri klinik arşivinden elde edilmiş olup retrospektif olarak SPSS 16.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Çalışmaya alınan hastaların 161'i (%59,0) erkek, 112'si (%41,0) kadındı. Hastaların ortalama yaşı $64,6 \pm 12,6$ saptandı. Hastalar; yaş dağılımını göstermek amacıyla 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80 ve üzeri olarak gruplandırıldı (Grafik 1).



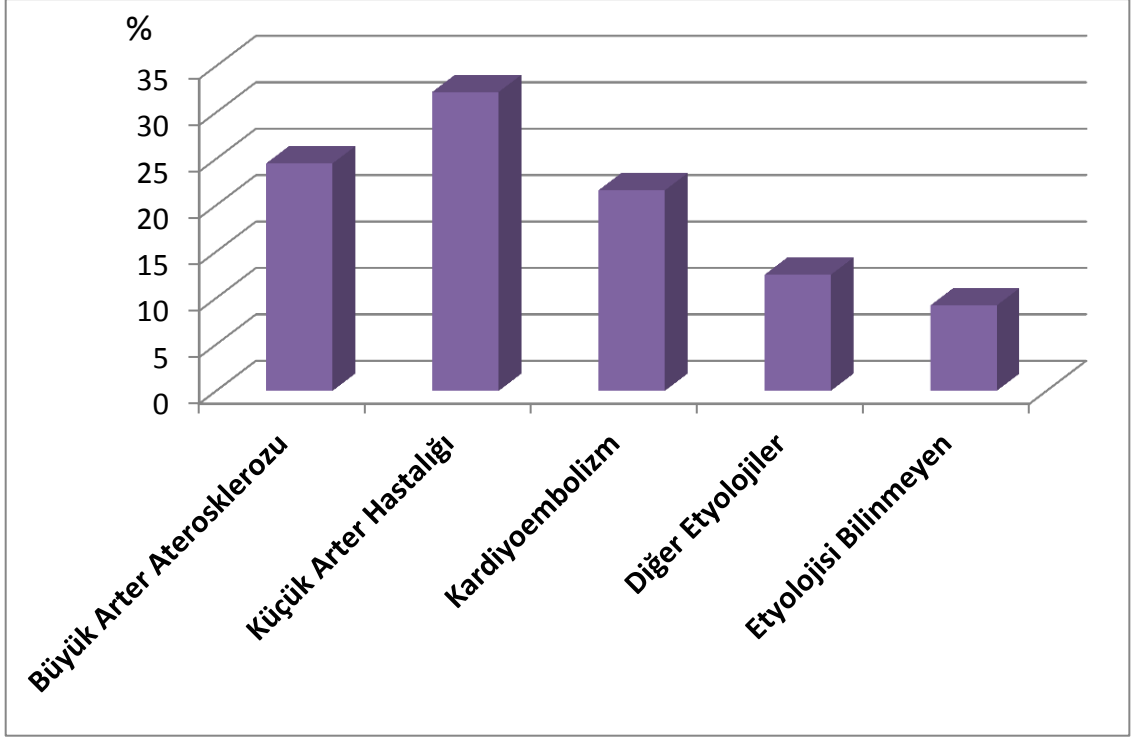
Grafik 1: Yaş dağılımı

Hastaların inme risk faktörlerine bakıldığında 225 hastada hipertansiyon mevcuttu. Bakılan kan glukozlarına ve alınan öyküye göre 104 hastanın diyabetes mellitus tanısı bulunmaktaydı. 114 hastada hiperlipidemi saptandı. 109 hastada sigara öyküsü bulunmakta idi, bunlardan 61'i halen aktif sigara içmekteydi. Hastaların hesaplanan BKİ'lerine göre 113 hastada obezite bulunmaktaydı. Kardiyak aritmi açısından bakıldığında ise 62 hastada AF, 3 hastada supraventriküler taşikardi, 3 hastada ventriküler aritmi, 1 hastada bradikardi saptanmış olup 2 hastada da pace-maker bulunmakta idi. Hastaların 26'sında inme öncesinde geçici iskemik atak (GİA) öyküsü, 45'inde ise iskemik inme rekürrensi mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1: İnme risk faktörlerinin sıklığı

İnme risk faktörleri	n	%
Hipertansiyon	225	82,4
Diyabet	104	38,1
Hiperlipidemi	114	41,8
Sigara	109	39,9
Obezite	113	41,4
Kardiyak aritmi	71	26,0
GİA öyküsü	26	9,5
İnme rekürrensi	45	16,5

Hastaların TOAST'a göre inme sınıflaması yapıldığında 88 hastada Lİ, 67 hastada BAH, 59 hastada KEİ, 34 hastada diğer etiyolojiler, 25 hastada ise etyoloji bulunamadığı saptandı (Grafik 2).



Grafik 2: Hastaların TOAST Sınıflamasına göre dağılımı

Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve İMK'nın inme tipleri arasındaki dağılımına bakıldığında, erkek cinsiyetin, diyabetin, GİA geçirmiş olmanın diğer inme tiplerine göre BAH gelişiminde anlamlı olarak etkisi olduğu gösterildi. Ayrıca İMK'nın BAH'da diğer inme tiplerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. AF, KEİ'de anlamlı olarak daha fazla saptanmış olup, KEİ'lerin çoğunda neden AF olduğundan bu, beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir ($p= 0.01$) (Tablo 2).

Tablo 2: Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve İMK'nın inme tipleri arasındaki dağılımı. BAH: Büyük arter hastalığı, Lİ: Laküner inme, KEİ: Kardiyembolik inme, NBİ: Nedeni bilinmeyen inmeler, Dİ: Diğer inmeler

	İnme Tipleri					P
	BAH	Lİ	KEİ	NBİ	Dİ	
N	67	88	59	25	34	
İMK (ort.±SD)	0,85±0,26	0,75±0,24	0,79±0,24	0,66±0,22	0,78±0,28	0.007
Yaş (ort.±SD)	65,7±11,6	64,9±11,5	69,7±10,7	58,0±14,9	57,8±13,7	0.40
Erkek cins (%)	72	60	27	52	47	0.01
Hipertansiyon(%)	86,5	81,8	86,4	84	67,6	0,35
Diyabet (%)	49,2	43,1	35,5	12	26,4	0.04
Hiperlipidemi(%)	43,2	47,7	33,8	28	47	0.77
Sigara (%)	41,7	37,5	37,2	44	44,1	0.77
Obezite (%)	44,7	39,7	35,5	48	44,1	0.56
AF (%)	5,9	5,6	96,6	0	0	0,01
GİA öyküsü (%)	16,4	9	10,1	4	0	0.03

Büyük arter hastalığı gelişiminde etkili faktörlerin ortaya konması amacıyla yapılan multivariate ileriye dönük aşamalı (forward stepwise) logistik regresyon analizinde BAH gelişiminde univariate analizlerde anlamlı farklılık saptanan erkek cinsiyet, diyabet, GİA öyküsü ve İMK artışı arasında modele ilk aşamada giren risk faktörünün İMK artışı olduğu, 2. aşamada diyabet varlığı, 3. aşamada erkek cinsiyetin, 4. aşamada ise GİA öyküsü olduğu saptandı (Tablo 3).

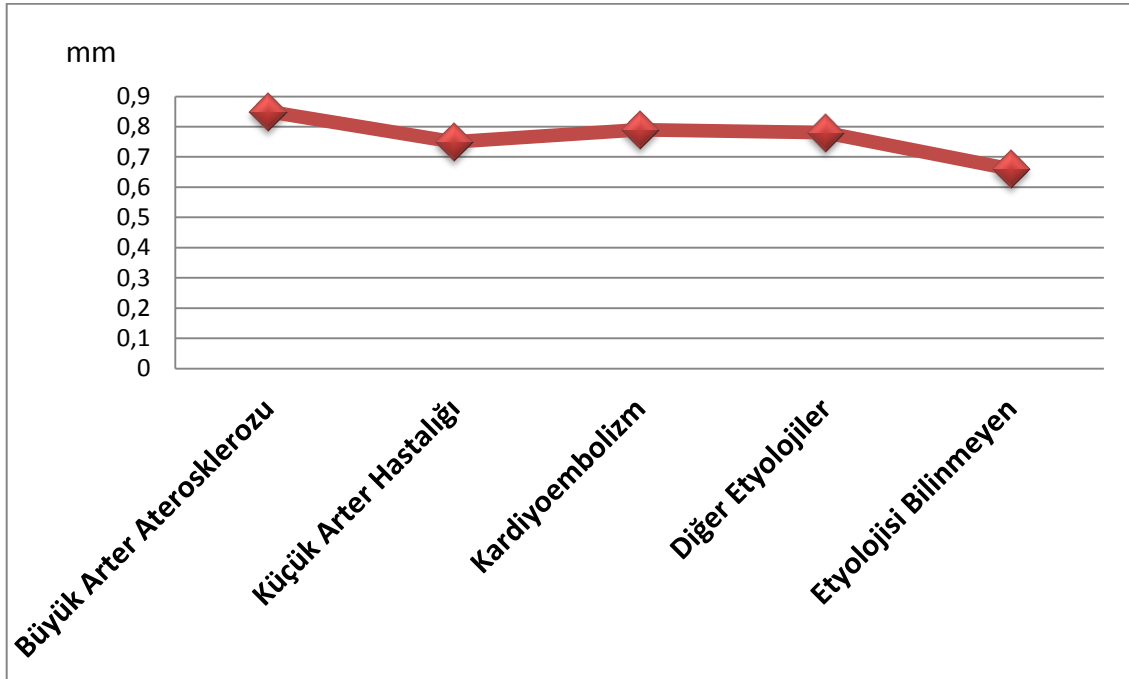
Tablo 3: Multiple logistic regresyon analizinde BAH gelişimi ile ilişkili risk faktörleri.

1-2-3-4: Forward stepwise analizde modele girme sırası. S.E: Standart error

Risk faktörleri	B	S.E.	p	O.R.	O.R. için %95 CI	
					Alt sınır	Üst sınır
İMK ¹	1,765	0,591	0.003	-	-	-
Diyabet ²	0,756	0,302	0.012	2,130	1,178	3,851
Erkek cins ³	0,768	0,316	0.015	2,156	1,161	4,003
GİA öyküsü ⁴	0,890	0,455	0.051	2,435	0,997	5,945

Hastaların bakılan İMK ortalaması 0,78 mm (min: 0,32 mm max: 1,35 mm) olarak hesaplandı. Yaş gruplarına göre İMK'larına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p= 0.46). Cinsiyete göre İMK'ları hesaplandığında erkek cinsiyetin anlamlı fark oluşturmadığı tespit edildi (p= 0.78).

İMK'larının TOAST sınıflamasına göre dağılımına bakıldığında BAH'a bağlı gelişen inmede; NBİ'lere (p= 0.02) ve Lİ'lere göre (p= 0.011) İMK'nın anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Grafik 3).



Grafik 3: İMK'nın TOAST Sınıflamasına göre dağılımı

İMK artışı ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla hastalar İMK'larına göre dört gruba ayrıldı. (grup 1: 0,37-0,56 mm, grup 2: 0,57-0,77 mm, grup 3: 0,78-0,97 mm, grup 4: 0,98-1,35 mm.) İnme risk faktörlerinin İMK artışına olan etkisine bakıldığında diyabetin İMK artışı ile anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı (p= 0.03). Fakat diğer risk fatörlerinin (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara ve aritmi) varlığı ile anlamlı ilişki olmadığı görüldü. İnme tiplerinin İMK artışlarına göre dağılıma bakıldığında BAH'nın grup 3 ve 4'te grup 1'e göre anlamlı olarak daha sık olduğu gösterildi (p= 0.04). Diğer inme tiplerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4: İMK artışının risk faktörleri ve inme tipleri ile ilişkisi

	Karotis İntima-Media Kalınlıkları (mm)				p
	1	2	3	4	
<i>N</i>	70	69	67	67	
İMK aralığı (mm)	0,37-0,56	0,57-0,77	0,78-0,97	0,98-1,35	
Yaş (ort.±SD)	63±14,2	63±11,2	66,2±11,7	64,6±12,6	
Erkek cins (%)	70,0	60,8	53,7	61,1	0.79
Hipertansiyon(%)	78,5	88,4	82,1	80,6	0.46
Diyabet (%)	38,5	42,0	47,8	53,9	0.03
Hiperlipidemi(%)	32,8	44,9	47,8	41,8	0.31
Sigara (%)	37,1	47,8	37,3	37,3	0.95
Obezite (%)	42,8	40,6	38,8	43,3	0.94
Aritmi (%)	31,4	20,3	26,9	25,4	0.45
<i>İnme Tipleri</i>					
BAH (%)	18,6	15,9	31,3	32,8	0.04
Lİ (%)	30,0	43,4	28,3	26,8	0.13
KEİ (%)	22,8	15,9	23,8	23,8	0.61
NBİ (%)	14,2	11,5	7,4	2,9	0.11
Dİ (%)	14,2	13,0	8,9	13,4	0.79

5. TARTIŞMA

Karotis intima-media kalınlık ölçümü kolay, pahalı olmayan ve vasküler risk faktörlerinin ateroskleroz üzerine kümülatif etkisini gösterebilen yararlı bir yöntemdir (69). Non-invaziv oluşu, bilinen herhangi bir yan etkisi olmaması, radyasyon almayı gerektirmemesi öne çıkan özellikleridir. Önceki çalışmalarda gösterilen İMK artışı ile diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisini güçlendirmek ve bu ilişkinin inme tipleri arasındaki dağılımını araştırmayı amaçlayarak SVH ile kliniğimize başvuran hastalarda retrospektif olarak yaş, cinsiyet, inme tipi, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite, sigara, kardiyak aritmi gibi vasküler risk faktörlerini içeren verilerini ve İMK değerlerini karşılaştırdık.

İMK ile yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri üzerinedir. Karotis arterde saptanan aterosklerozun, koroner yada serebral damarlardaki aterosklerozun indikatörü olup olmadığı sorusunu yanıtlamak amacıyla bir çok çalışma yapılmış ve aterosklerozun sistemik bir hastalık olduğu ve karotis İMK'nın da bunun bir göstergesi olduğu kanısına varılmıştır (70, 71).

Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin bilinen etkisi dışında karotis arter İMK ölçümlerinde artış olmasının kardiyovasküler hastalık ve inmeyi önceden haber verebileceği bildirilmiştir (78). Bu durumda artmış İMK, subklinik hastalığın bir göstergesidir. İMK ölçümü kardiyovasküler risk ölçümlerinde asemptomatik kişileri tespit etmeye yardım edebilir (78). İMK ölçümü ve fokal plak varlığının saptanması, riskli bireylerin ortaya konmasına yardımcı olur (79). Lynne ve arkadaşlarının 438 olguluk çalışmalarında, bilgisayarlı tomografi ile kalsifiye arteriyel plakları, ultrasonografi ile İMK'yi tetkik etmiş, koroner ve karotis arterlerdeki kalsifiye plakların subklinik aterosklerozla ilişkili olup aterosklerozun bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (80). Bir çok çalışmada İMK ile kardiyovasküler risk arasındaki

korelasyon gösterilmişse de çelişkili yayınlar da mevcuttur. Hofman ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli, 55 yaş ve üzerinde 7983 vakalık çalışmada miyokart enfarktüsü riski ile İMK arasında korelasyon saptanmamıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak kardiyovasküler hastalık öyküsü olan vakaların çalışmaya alınmasının bu farklılığı meydana getirdiği düşünülmüştür (81). Lorenz ve ark.nın yapmış oldukları meta-analizde, İMK'daki her 0.1 mm'lik artış ile miyokart enfarktüsü geçirme riski %10'dan %15'e, iskemik inme geçirme riski ise %13'ten %18'e yükseldiği tespit edilmiştir (69). Benzer şekilde PARC (Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire) (72), CHS (Cardiovascular Health Study) (73), KIHD (Kuopio Ischemic Heart Disease Study) (74), Yao City (75), Rotterdam (76) ve ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (77) çalışmalarının hepsinde, karotis İMK ölçümü ile miyokart enfarktüsü ve inme geçirme riski ve kardiyovasküler nedenli ölüm arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. 6416 hastanın katıldığı PARC çalışmasında, Framingham risk skorlamasının komponentleri ile İMK arasında korelasyon olduğu ve bu çalışma ile İMK'nın Framingham risk skorlaması ile birlikte değerlendirilmesinin risk belirlenmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (72).

Artmış İMK, yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara ve obezite gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca angina pektoris, miyokart enfarktüsü, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı ile de anlamlı ilişkisi vardır (70).

Eskiden beri bilinen geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile İMK arasında ilişkiyi gösteren araştırmalar yanı sıra lipoprotein (a) (82), LDL (83), homosistein (84) ve CRP (85) gibi biyomarkerlar ile de yapılan çalışmalar mevcuttur.

Yaşın İMK üzerine etkisi ile ilgili yapılan populasyon çalışmalarında yaş ile İMK artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda alınan

hastaların iskemik inme geçirmiş olması ve yaş aralığının 40-90 yaş gibi geniş bir spektrumda olmasına karşın yaş dağılımında 60-79 yaş aralığında yığılmanın olması nedeniyle İMK artışı ile yaş arasındaki ilişki anlamlı olarak gösterilememiştir.

Erkek cinsiyet iskemik inmede değiştirilemez risk faktörler arasında olmasının yanısıra, İMK artışı ile ilişkisi de yapılan bazı çalışmalarda anlamlı olarak gösterilmişken (73, 86) bazı çalışmalarda ise etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (87). Bizim çalışmamızda ise iskemik inmeli hastalar içinde erkek cinsiyetin İMK artışı üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü ($p= 0.79$). Fakat BAH nedeniyle geçirilen inmelerde logistik regresyon analizinde erkek cinsiyetin anlamlı ilişkisi gösterilmiştir ($p= 0.015$).

Hipertansiyon; aterosklerozun patogenezinde önemli rolü olan, aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık oluşumu ile ilişkisi prospektif çalışmalarla kanıtlanmış risk faktörlerinin başında gelir (73). Hipertansiyonun varlığı ile İMK artışı arasındaki korelasyon yapılan kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (88, 89). Çalışmamıza alınan hastalarda hipertansiyon oranı %82,4 gibi yüksek bir oranda bulunmakta ve tüm gruplarda homojen olarak dağılmakta idi. Bu nedenle bu çalışmada İMK artışı ile hipertansiyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Diyabet ve İMK ilişkisi üzerine yapılan EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) ve DCCT (During the Diabetes Control and Complications Trial) çalışmalarında; diyabetik hastaların normal kontrollerle İMK artışları karşılaştırılmış olup, diyabetin inme patogenezinde aterosklerozun prelinik bulgusu olan İMK artışı ile korelasyonu gösterilmiştir (90, 91). Diyabetik hastalar üzerinde İMK artışına göre iskemik inme risk artışını araştıran çalışmalar da diyabetin İMK artışı ile iskemik inme üzerine bağımsız risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (92-94). 2013 yılında yayınlanan, inme geçiren ve geçirmeyen diyabetik hastalar üzerinde

yapılan yeni bir çalışmada da, inme geçiren hastaların İMK'larının anlamlı olarak inme geçirmeyenlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (95). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalarda ortaya konan sonuçlara benzer olarak İMK arttıkça diyabet sıklığının tüm inmelerde anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır (p= 0.03). BAH gelişiminde etkili faktörleri araştırmak amacıyla yapılan logistik regresyon analizinde BAH gelişimi üzerinde diyabetin anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (p= 0.013).

Hiperlipidemi, ateroskleroz gelişiminde etkisi kanıtlanmış bir diğer risk faktörü olmakla birlikte subklinik aterosklerozu gösteren İMK artışı ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (82, 85). 2013 yılında yayımlanan genç erişkinlerde koroner arter hastalığı risk gelişimi ile lipid seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran CARDIA çalışmasında kan kolesterol düzeyleri ile İMK artışı arasında korelasyon olduğu gösterilmiş olup yaşam şekli değişikliği ve hiperlipideminin erken tespitinin önemi vurgulanmaktadır (96). Bizim çalışmamızda ise iskemik inmeli hastalarda hiperlipidemi varlığının İMK artışına katkısı olmadığı görüldü (p= 0.31).

Sigara, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişimi için iyi bilinen risk faktörlerinden biridir. Karotis İMK artışının sigara içen, hiç içmemiş ve bırakmış sağlıklı kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda hiç içmemiş kişilerde İMK'nın en düşük bulunduğu gösterilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise iskemik inme geçirmiş hastalar populasyonu oluşturmakta idi ve sigara içimi ile İMK artışı arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p= 0.95).

Obezite; tek başına bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu gibi, hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı riskini de arttırdığından tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmektedir. 2013 yılında iskemik inmeli hastalarda BKİ'lerine göre İMK artışının araştırıldığı bir çalışmada BKİ arttıkça İMK'nın da korele bir şekilde arttığı gösterilmiştir (98). Bizim çalışmamızda ise iskemik inmeli hastalarda obezite ile

İMK artışı arasındaki korelasyon gösterilememiştir ($p= 0.94$). Bunun bir nedeni örneklem sayısının az olması olabileceği gibi istatistiksel analizde, BKİ artışına göre korelasyona bakılmamış olup sadece obezite dikkate alınarak $BKİ \geq 30 \text{ kg /m}^2$ 'nin üstündeki hastalar değerlendirmeye katılmış olması etkili olmuş olabilir.

Koroner arter hastalığı ve miyokart enfarktüsü ile İMK artışı arasındaki korelasyon birçok çalışma ile (72-74, 76) gösterilmişken, KEİ nedenleri arasında ilk sırayı alan atriyal fibrilasyonun İMK artışı üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. AF olan ve olmayan kardiyak nedenli hastaneye başvuran hastaların İMK'larını karşılaştıran yeni bir çalışmada; tek başına AF ile artmış İMK arasındaki ilişki gösterilmiştir (99). Bu ilişki AF'nin arteriyel yapı ve fonksiyonel remodeling patogenezinde rolü olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda, AF ile İMK artışı arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla inme geçirmiş hastalar ile normal kontroller karşılaştırılmış olup, bizim çalışmamıza benzer olarak iskemik inmeli hastalarda AF'si olan ve olmayanlarda İMK artışının değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada iskemik inmeli hastalarda kardiyak aritmi varlığı ile İMK artışı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur ($p= 0.45$). Bu konu ile ilgili kesin görüş için geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İMK ile inme rekürrensi arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda ilk kez iskemik inme geçiren hastalar izlenmiş, inme tekrarı olanlarda İMK'nın anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir (100, 101). Bizim çalışmamızda ise hastalar İMK'larına göre gruplandırıldığında gruplar arasında inme rekürrensi açısından anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p= 0.23$). Çalışmaya dahil edilen 273 hastadan yalnızca 45'inde inme tekrarı öyküsü bulunmakta idi ve olgu sayısının az olması nedeniyle İMK ve inme rekürrensi arasındaki ilişki ortaya konulamadığı düşünüldü. Benzer şekilde hastaların 26'sında GİA öyküsü bulunmakta

idi, tüm inmeler değerlendirildiğinde İMK artışı ile GİA öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p= 0.80$), inme tiplerine göre GİA öyküsü sıklığı değerlendirildiğinde BAH'da GİA'nın anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p= 0.03$). BAH gelişimindeki risk faktörlerinin ilişkisine bakıldığında forward stepwise logistik regresyon analizinde İMK, diyabet ve erkek cinsiyetten sonra dördüncü aşamada modele girerek anlamlı ilişkisini kaybettiği görüldü ($p= 0.051$)

İMK artışı ile inme subtipleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (102-104). Kesitsel, 470 olgu ve 463 kontrolün dahil edildiği Fransa'da yapılan bir çalışmada artmış İMK'nın tüm inme tipleri ile ilişkisini gösterilmiş, bu ilişkinin BAH'na bağlı inmede diğer inme tiplerinden daha güçlü olduğu gösterilmiştir (102). 311 olgu, 792 kontrolün alındığı Japonya'dan bir çalışmada; İMK artışının BAH ve laküner inme ile anlamlı ilişkisi olduğu fakat KEİ ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (103). İtalya'da yapılan 292 iskemik inmeli hasta ve 129 kontrolle yapılan kesitsel bir çalışmada laküner ve laküner olmayan inmeler karşılaştırılmış olup, non-laküner inmelerde İMK artışının anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir (104). ARIC çalışmasının 2011 yılındaki yayımlanan hemorajik inmelerinde dahil edilen makalesinde, İMK artışı ve inme tipleri arasındaki ilişkiye bakıldığında laküner olmayan inmeler ve KEİ'lerde İMK artışının anlamlı olarak daha fazla olduğu fakat hemorajik ve laküner iskemik inmelerde anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç, hemorajik ve laküner iskemik inmelerin farklı bir patofizyolojisi olmasıyla açıklanmıştır (105). Bizim çalışmamızda ise İMK'nın TOAST sınıflamasına göre dağılımına bakıldığında BAH'na bağlı gelişen inmede; etyolojisi bilinmeyen gruba ($p:0.02$) ve Lİ'lere göre ($p: 0.011$) İMK'nın anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalar İMK'larına göre 4 gruba ayrıldığında (grup 1: 0,37-0,56 mm, grup 2: 0,57-0,77 mm, grup 3: 0,78-0,97 mm, grup 4: 0,98-1,35 mm.) grup 3 ve

4'te BAH sıklığının grup 1'e göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p= 0.04$). BAH'nın risk faktörleri ile ilişkisini göstermek amacıyla yapılan multiple logistik regresyon analizinde İMK artışının en etkili risk faktörü olduğu, bunu diyabet ve erkek cinsiyetin izlediği görüldü. Bu sonuç; yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak İMK artışının aterotrombotik inmeye zemin hazırladığını ve gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

6. SONUÇ

İnme; ülkemizde ve dünyada önemli ölüm ve işgücü kaybına da neden olan sakatlık nedenlerinin başında gelmektedir. Bu nedenle, inmelerin büyük çoğunluğunu oluşturan iskemik inmenin oluşumuna zemin hazırlayan risk faktörlerinin belirlenmesi, inme gelişim riskinin belirlenmesi son yılların popüler konusu haline gelmiştir. Bu sayede inme gelişimine neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması ve inmeden korunma araştırmacıların başlıca hedefidir.

Yıllardır bilinen hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite ve sigara gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin arasına karotis İMK artışı yapılan çalışmalar ışığında girmeye başlamıştır. İMK artışı ile klasik risk faktörlerinin korelasyonunu göstermeyi amaçladığımız bu çalışmada yapılan çalışmalarla uyumlu olarak diyabet varlığının iskemik inmeli hastalar içerisinde İMK artışı ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, diyabeti olan inmeli hastaların daha yakın takibinin ve diyabet kontrolünün önemini vurgulamaktadır.

Çalışmanın bir diğer amacı olan İMK ile inme tipleri arasındaki ilişkiye bakıldığında yapılan çalışmaların çoğu ile korele olarak BAH'na bağlı inme gelişiminde İMK artışının önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili farklı sonuçlar olmasına rağmen, İMK artışının aterosklerozun subklinik kanıtı olduğu düşünülürse BAH'na bağlı inme ile çalışmamızda ortaya konan ilişkinin akla yatkın olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif bir değerlendirme olması nedeniyle hasta takipleri yer almamış olup, verileri yeterli olmayan hastaların çalışmadan çıkarılması nedeniyle daha fazla hasta sayısına ulaşamamıştır.

Çalışmamızda normal kontrol grubu olmadığından İMK'larının normal popülasyonla karşılaştırması yapılamamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma ile; iskemik inme kliniği ile karşımıza gelen hastaların inme tipinin ve diyabet başta olmak üzere klasik vasküler risk faktörlerinin belirlenmesinin yanı sıra, ultrasonografi gibi kolay ulaşılabilen, herhangi bir yan etkisi olmayan bir tetkikle saptanabilecek İMK ölçümünün risk faktörleri skorlamalarına alınmasının hasta takibinde ve inme etyolojisini ortaya koymadaki önemi vurgulanmıştır. Bu sayede; İMK artışının yapılacak yeni çalışmalar ile tedavi yaklaşımına da katkısı olabileceği ön görülerek, diğer risk faktörleri ile birlikte inme klavuzlarına girmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR:

1. Towfighi A, Saver JL: Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011 Aug; 42(8):2351-5
2. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011; 42: 227-276
3. Soler EP, Ruiz VC: Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug;6(3):138-49.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 505:1135-1143.
5. Grau Aj, Banerjee T, Stieehen-Weihn C, et al: Preceding infection as a risk factor in cerebral ischemia. *Stroke* 1993; 24: 182.
6. Hoskote SS, Joshi SR. Carotid intima-medial thickness- A noninvasive index of vascular health. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:577-8.
7. Kota SK, Mahapatra GB, Kota SK, Naveed S, Tripathy PR, Jammula S, Modi KD. Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Jul;17(4):716-22.
8. Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:20-6.
9. Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B: Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):907-14.
10. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Inme Epidemiyolojisi ve Risk Faktorleri. *Ege Universitesi Tıp Fakultesi Yayinlari No: 72*, 1993;2:9-10.
11. Smith WS, English JD, Johnston SC. Cerebrovascular diseases. In: Facuci AS, Braunwald E, Kasper DL, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 17th ed. USA: McGraw Hill; 2008. pp. 2513-6

12. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics- 2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:85-151
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560–2571
14. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1575–1585.
15. Jones C, Simpson SH, Mitchell D, Haggarty S, Campbell N, Then K, et al. Enhancing hypertension awareness and management in the elderly: lessons learned from the Airdrie Community Hypertension Awareness and Management Program (A-CHAMP). *Can J Cardiol* 2008;24 (7):561-7.
16. Psaty BM., et al. Health outcomes associated with various antihypertensive treatments used as first line agents: a network meta-analysis *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11–S61.
18. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW; Dutch TIA Trial Study Group. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in non diabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1413–1417.
19. Sirimarco G, Deplanque D, Lavallée PC, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, et al. Atherogenic dyslipidemia in patients with transient ischemic attack. *Stroke* 2011;42(8):2131-7.

20. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-767.
21. Nassief A, Marsh JD. Statin therapy for stroke prevention. *Stroke* 2008; 39: 1042-1048.
22. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.
23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22:983–988.
24. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D’Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003; 290:1049 –1056.
25. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5):516-21.
26. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 31,2369-429.
27. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L *et al*. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: *A prospective population study over 28 years*. *Stroke* 2004; 35: 2764–2769.
28. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B *et al*. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: *The Northern Manhattan Stroke Study*. *Stroke* 2003; 34: 1586–1592.
29. Sacco RL, Adams R, Albers G *et al*. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: *A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. *Stroke* 2006;37:577–617
30. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 2008.

31. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259:1025–1029.
32. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298:789–794.
33. Nonent M, Ben Salem D, Serfaty JM, Buthion V, Pasco-Papon A, Rotaru C. Overestimation of moderate carotid stenosis assessed by both Doppler US and contrast enhanced 3D-MR angiography in the CARMEDAS study *J Neuroradiol* 2011;38 (3):148-55.
34. Ware et al. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec 1;57(6):1011-7
35. Calvet et al. Prevalence of Asymptomatic Coronary Artery Disease in Ischemic Stroke Patients : The PRECORIS Study . *Circulation*. 2010;121:1623-1629.)
36. Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric*. 2010 Oct;13(5):429-32.
37. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330:63.
38. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914.
39. Garcia j, Yoshida Y, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chopp M. Progression from Ischemic Injury to Infarct following middle cerebral artery occlusive in the rat *Am J Pathol* 1993;142:623-645
40. Heiss WD . Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992;23:1668-1672.
41. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of brain and spine, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2009; 1768-1783.
42. Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(7):701.62
43. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(1):

44. Abe O, Aoki S, Shirouzu I, et al. MR imaging of ischemic penumbra, *Eur J Radiol* 2003; 46: 67-78
45. Lee SH, Rao KCVG, Zimmermann RA: *Cranial MRI and CT, Fourth Edition, USA, McGraw-Hill 1999, 557-99*
46. Lownie S: *Cerebral Angiography In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yasu FM (ed), Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed, New York Churchill Livingstone 1992, 215-40*
47. Gamache FW: *Comparison of Global and Focal Cerebral Ischemia In; Wood JH (ed), Cerebral blood flow, McGraw-Hill, New York 1987, 518*
48. Kumral K: *İskemik serebrovasküler hastalıklarda sağaltım. Sağlık hastanesi dergisi 2:19-23, 1987*
49. Hallenbeck JM, Dutka AJ: *Background review and current concepts of reperfusion injury. Arch Neurol. 47: 1245-1254, 1990*
50. Osborn AG; *Diagnostic Neuroradiology, St Louis, Mosby-Yearbook, 117-151, 330-398, 1994*
51. Libby P, Ridker PM, Maseri A. *inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 505:1135-1143.*
52. Greaves DR, Gordon S *immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. Trends immunol 2001;22:180-181.*
53. Nicoletti A, Caliquiri G, Hansson GK. *Immunomodulation of atherosclerosis: myth and reality. J Intern Med 2000;247:397-405.*
54. Kılıçturgay K *İmmunoloji. Aterosklerozda immunopatogenez. 3.baskı. İstanbul, 2003; 240.*
55. Rader DS, *Inflammatory markers of coronary risk N Engl J Med 2000; 343: 1179-1182.*
56. Ross R. *Atherosclerosis -An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.*
57. Gasc G, Merel F, Bodosi M: *Balloon Catheter as a model of cerebral emboli in humans. Stroke 13: 39-42, 1982.*
58. Fisher CM: *Lacunae: small, deep cerebral infarcts. Neurology 15: 774-784, 1965.*
59. Kumral K, Kumral E: *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Lakuner inmeler ve infarktlar. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, Yücesahil 1993; 10:166-167.*

60. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
61. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: The NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.
62. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke system. *Stroke* 2007;38:2979-84.
63. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
64. Carroll BA. Carotid sonography. *Radiology*. 178:303-313.1991.
65. Meritt CRB, Bluth EI The future of carotid sonography. *AJR*. 158:37-39.1992.
66. Palak JF, O Leary DH, Kranmal RA et al Sonographic evolution of carotid arteryatherosclerosis in elderly:relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology*. 188: 363-370.
67. Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):907-14
68. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111;189-90.
- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention conference V: beyond secondary prevention; identifying the high-risk patient for primary prevention, noninvasive tests of atherosclerotic burden—writing group III. *Circulation* 2000;101:E16-22.
69. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567-73.
70. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007;115:459-67.

71. Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN et al. Measurement of the ultrasonic intimamedia complex thickness in normal subjects. *J Vasc. Surg* 1993; 17: 719-725.
72. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, et al; PARC study participating physicians. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):363-9.
73. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
74. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(3 Suppl):II56-65.
75. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788-94.
76. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-94.
77. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
78. Daniel HO, Joseph FP, Richard AK, Teri AM, Gregory LB, Sidney KW. Carotid-Artery Intima-media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older adults. *N Engl J Med*. 1999; 340: 12-22.
79. Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high Blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997; 337: 516-522.
80. Lynne EW, Carl DL, et al. Race-specific Relationships between Coronary and Carotid Artery Calcification and Carotid Intimal Medial Thickness. *Stroke*. 2004; 35: 97.

81. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam elderly Study. *Eur J Epidemiol.* 1991; 7: 403-422.
82. Baldassarre D, Tremoli E, Franceschini G, Michelagnoli S, Sirtori CR. Plasma lipoprotein(a) is an independent factor associated with carotid wall thickening in severely but not moderately hypercholesterolemic patients. *Stroke* 1996;27:1044-9.
83. Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *J Intern Med* 2004;256:413-20.
84. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis* 2004;176:1-19.
85. Wang D, Yang H, Quinones MJ, et al. A genome-wide scan for carotid artery intima-media thickness: the Mexican-American coronary artery disease family study. *Stroke* 2005;36:540-5.
86. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
87. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke.* 2011 Nov;42(11):3017-21
88. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture: hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension.* 1995; 25:155–161.
89. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 1995;26: 386–391.
90. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus.
91. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetes* 1999;48:383–390.

92. Matsumoto K, Sera Y, Nakamura H, et al. Correlation between common carotid arterial wall thickness and ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2002;51:244–247
93. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Diabetes Care* 1992;15:1290–94
94. Nakatou T, Nakata K, Nakamura A, et al. Carotid hemodynamic parameters as risk factors for cerebral infarction in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2004;21:223–29
95. Kota SK, Mahapatra GB, Kota SK, Naveed S, Tripathy PR, Jammula S, Modi KD. Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Jul;17(4):716-22.
96. Raynor LA, Schreiner PJ, Loria CM, Carr JJ, Pletcher MJ, Shikany JM. Associations of retrospective and concurrent lipid levels with subclinical atherosclerosis prediction after 20 years of follow-up: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Ann Epidemiol.* 2013 Aug;23(8):492-7
97. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12 - 14 years later. *Prev Med.* 1995 Jan;24(1):48-55.
98. Amit Shankar Singh, Virendra Atam, Munna Lal Patel, Shyam Chand Chaudhary, Kamal Kumar Sawlani, Liza Das. Carotid Intima Media Thickness as a Reflection of Generalized Atherosclerosis is Related to Body Mass Index in Ischemic Stroke Patients. *N Am J Med Sci.* 2013 March; 5(3): 228–234.
99. Chen LY, Foo DC, Wong RC, Seow SC, Gong L, Benditt DG, Ling LH. Increased intima media thickness and arterial stiffness are associated with lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013 Apr; S0167-5273(13)00618-9
100. Talelli P, Terzis G, Katsoulas G, Chrisanthopoulou A, Ellul J. Recurrent stroke: the role of common carotid artery intima-media thickness. *J Clin Neurosci.* 2007 Nov;14(11):1067-72
101. Tsvigoulis G, Vemmos K, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Stamatelopoulos K, Vassilopoulos D, Zakopoulos N. Common carotid artery intima-media thickness and the risk of stroke recurrence. *Stroke.* 2006 Jul;37(7):1913-6

102. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adraï V, Che'dru F, Amarenco P. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case control study. The GENIC Investigators. *Circulation*. 2000;102:313–318.
103. Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori M, Matsumoto M. Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28:1239–1243.
104. Cupini LM, Pasqualetti P, Diomedi M, Vernieri F, Silvestrini M, Rizzato B, Ferrante F, Bernardi G. Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2002;33:689–694.
105. Ohira T, Shahar E, Iso H, Chambless LE, Rosamond WD, Sharrett AR, Folsom AR. Carotid artery Wall thickness and risk of stroke subtypes: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2011 Feb; 42(2):397-403