

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA
EPİKARDİAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI
VE
AORTİK PROPAGASYON VELOSİTESİNİN
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Koray Celal DEMİREL
(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakkı ŞİMŞEK

VAN-2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Önsöz	V
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	VI
Tablolar Dizini.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
A İnme Genel Bilgiler	3
2.1 Tanım.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 İnsidans.....	3
2.4 Prevelans.....	4
2.5 Fizyopatoloji.....	5
2.6. Risk faktörleri.....	9
2.6.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri.....	10
2.6.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri.....	11
2.7. TOAST Sınıflaması.....	20
2.7.1.Büyük arter ateroskleroza.....	20
2.7.2.Kardioembolizm.....	21
2.7.2.a. Hasta sinüs sendromu	21
2.7.2.b. Protez kalp kapağı.....	22
2.7.2.c.Romatizmal mitral kalp hastalığı	22

2.7.2.d.Mitral valv prolapsusu (MVP)	22
2.7.2.e.Mitral annular kalsifikasyon (MAK)	23
2.7.2.f.Aortada aterosklerotik plak	23
2.7.2.g.Patent foramen ovale(PFO) ve atriyal septal anevrizma	23
2.7.2.h.Akut miyokard infarktüsü ve sol ventrikül trombus	24
2.7.2.ı.Kardiyomiyopati	24
2.7.3.Küçük damar ya da penetran arter oklüzyonu (lakün).....	25
2.7.4.Diğer belirlenebilir nedenler.....	25
2.7.5. Nedeni belirlenemeyen grup.....	26
B Karotis Arterial Sistem Genel Bilgiler	26
2.8.Karotis arterial sistem anatomisi.....	26
2.9. Dopler Ultrasonografi.....	27
2.9.1. Uygulama Tekniği.....	27
2.9.2. Damar Duvar Kalınlığı Ölçme.....	28
2.9.3.KİMK'nın Klinik Önemi.....	29
C Epikardial Yağ Tabakası Genel Bilgiler	30
2.10. Epikardial Yağ Dokusu.....	30
2.10.1 Tanım.....	30
2.10.2 Patofizyoloji.....	31
D Aortik Propagasyon Velositesi Genel Bilgiler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Protokol.....	38
3.2. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR	40

5. TARTIŞMA	44
6.ÖZET	48
7.İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	49
8.KAYNAKLAR	50



ÖNSÖZ

Zor olan asistanlık eğitim süresi boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen hocalarımızdan tez danışmanım Doç. Dr. Hakkı Şimşek'e, Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa Tuncer'e, Doç. Dr. Hasan Ali Gümrükçüoğlu'na, Doç. Dr. Musa Şahin'e, Yrd. Doç. Dr. Serkan Akdağ'a, Yrd. Doç. Dr. Müntecep Aşker'e ve Yrd. Doç. Dr. Aytaç Akyol'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servisi, yoğun bakım, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili anneme, babama ve kardeşime, asistanlık hayatım boyunca geçirdiğim tüm zor zamanlarımda yanımda olan sevgili eşime ve canım oğullarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Koray Celal DEMİREL

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEI : Anjiotensin converting enzim inhibitörü

AF : Atriyalfibrilasyon

AKA : Anakarotid arter

AKŞ : Açlık kan şekeri

ARB : Anjiotensin reseptör blokörü

ASA : Asetil salisilik asit

AVP: Aortik Propagasyon Velositesi

BAH : Büyük arter hastalığı

BTA : Bilgisayarlı tomografik anjiyografi

CRP : C-reaktif protein

Dİ : Diğer inmeler

DSA : Dijital subtraction anjiyografi

DUSG : Doppler ultrasonografi

EKA : Eksternal karotid arter

EKG : Elektrokardiyografi

EYD: Epikardial yağ dokusu

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

KİMK: Karotis intima media kalınlığı

LDL : Low density lipoprotein

Lİ : Laküner inme

MRA : Manyetik rezonans anjiografi

NBİ : Nedeni bilinmeyen inmeler

NO : Nitrik oksit

OHA : Orak hücreli anemi

OKS : Oralkontraseptif

SVH : Serebrovasküler hastalık

TOAST : Trial of ORG 10172 in AcuteStrokeTreatmentSystemvii

VKİ : Vücut kitle indeksi



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablolar Listesi</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. TOAST sınıflamasına göre kardiyembolik risk faktörleri	21
Tablo 2. İnme risk faktörlerinin sıklığı.....	39
Tablo 3. Kardiyovasküler risk faktörlerinin KİMK, EYD ve AVP'nin gruplar arasındaki dağılımı.....	40
Tablo 4. Hasta grubundaki EYD, KİMK ve AVP'nin birbirleriyle, yaş/VKİ ile ilişkileri.....	40
Tablo 5. Hasta grubundaki EYD, KİMK ve AVP' nin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi.....	41

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelindeki ölüm sebepleri arasında, koroner arter hastalığı ve iskemik serebrovasküler hastalıklar en önde gelen yerlerini korumaktadırlar.(1) Bu iki hastalığın ortak etyopatolojisinde yer alan ateroskleroza subklinik safhada tespit etmek bugün için tıp camiasının en önde gelen amaçlarından biri haline gelmiştir.

Ateroskleroz, damar duvarının intima ve mediya tabakalarını tutan ilerleyici olan lezyonun lümeni daraltması neticesinde kalp, beyin ve ekstremiteler gibi organ ve uzuvların kanlanmalarının bozulması ile karakterize, arteriyel sistemin her kesimini etkileyebilen multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2).

Çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle ateroskleroz süreci hızlanabilmekte ve daha geniş alanları etkileyerek yaygınlaşabilmektedir. Uzun yıllar boyunca klinik bulgu vermeden varlığını sürdüren aterosklerotik plağın yırtılmasıyla oluşan trombüsün arteriyel lümeni tıkanması sonucu; etkilenen bölgeye göre akut koroner sendrom, akut serebrovasküler olay ve periferik arter tıkanıklıkları gibi hayatı veya organları tehdit eden acil durumlar meydana gelmektedir (3, 4).

Dünya sağlık örgütünün açıkladığı sağlık raporuna göre dünya üzerindeki erişkin insan ölümlerinin en sık sebebi vasküler kökenli hastalıklardır (5). Aterosklerotik hastalığı olanlarda ölümcül ve/veya sakatlayıcı durumlara ait kişisel riskin öngörülmesi, tedavi yönetimi ve yoğunluğunun belirlenmesi ve sonuç olarak sağ kalımın artırılması hedeflenmektedir. Bu nedenle subklinik dönemde arteriyel sistem girişimsel olmayan tetkikler ile taranmaktadır. Subklinik aterosklerozun derecesiyle ileride oluşabilecek ölümcül vasküler olayları öngörmek için asemptomatik hastalarda çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda özellikle karotis arter ultrasonu ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçülerek inme ve kardiyovasküler olay risk yüzdesi tespit edilebilmesinde kullanılabileceği görülmüştür.(8-11). Son yıllarda ise yüksek ateroskleroz riskine sahip

hastalarda subklinik aterosklerozun non invaziv değerlendirilmesinde aortik propagasyon velositesi (AVP) ve epikardial yağ dokusu (EYD) kalınlığının kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Bizde alışmamızda iskemik serebrovasküler hastalığı olanlarda AVP ve EYD lm değerlerini tespit etmek ve bunların KİMK ile korelasyonları incelemeyi amaçladık



2.GENEL BİLGİLER

A-İNME GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, beyin kan akımının bozulması sonucunda meydana gelen fokal serebral fonksiyon kaybına bağlı belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ve bu bulguların 24 saatten daha uzun sürmesi ile karakterize klinik bir sendromdur(12).

2.2 Epidemiyoloji

İnme sosyoekonomik yönden önemi giderek artan bir hastalıktır. İnme dünyada tüm ölümler içerisinde görülen en sık üçüncü ölüm sebebiyken, sakatlığa yol açan hastalıklar arasında birinci sırada yer almaktadır. Bu nedenle hastalar, aileleri ve sağlık kurumları için çok büyük emosyonel ve sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır. İnme her yaşta olabilmekle beraber yaşla birlikte görülme sıklığı artar, dörtte üçü 65 yaş üzeri görülür ve 55 yaş sonrası her on yılda bir inme riski 2 kat artış gösterir. Tüm dünyada ölümlerin %10'u inme nedeniyle oluşmaktadır ve bu ölümlerin %88'i 65 yaş üzeri olmaktadır (13). İnmelerin üçte biri bir yıl içerisinde ölmekte, üçte biri fiziksel engelliliğe sahip olmakta, üçte biri ise kısmi iyileşme göstermektedir. İnme hastalarının dörtte üçü ilk kez inme atağı yaşamaktadır. İnme atağı sonrasında ilk bir yıl içerisinde mortalite riski %42 olmakla birlikte, tekrarlayan inmelerde bu risk artmaktadır (14,15).

2.3 İnsidans

İnme insidansı, belirli bir zaman peryodunda bir popülasyon da ortaya çıkan yeni inme olgularıdır ve inme epidemiyolojisini incelemede en geçerli verilerden biridir. İskemik inme insidansı ile ilgili sayısız çalışma bulunmakla birlikte ülkemizde bu konuda yeterli çalışma olmadığı için verilerimiz başka toplumların verilerine dayanmaktadır. İnsidans belirlenirken

inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak (GİA) dışlanmalı, ilk atak olanlar alınmalı ve yaş aralığına göre sınıflama yapılmalıdır (16).

Çeşitli klinik çalışmalarda yıllık inme insidansı 55-64 yaş arası 1,7-3,6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaş üzeri 13,5-17,9/1000 kişi olarak belirtilmiştir. 55-64 yaş arası kadınlarda inme insidansı erkeklere oranla 2-3 kat daha fazladır, yaş ilerledikçe bu fark azalır (17). Tüm inme hastalarının yaklaşık %4'ünü ise 40 yaş altı popülasyon oluşturmaktadır (18).

Başka bir çalışmada inme insidansı ise 10/100000 olarak saptanmıştır (19). Amerika Birleşik Devletleri'nde 45 saniyede bir inme olgusu gelişmekte, bunlardan 500000'i ilk atağını geçirmektedir. Bu olguların 350000'i sağ kalmakta, sağ kalanların yaklaşık %31'i günlük yaşam aktiviteleri sırasında yardıma, %2'si ayakta durmak için yardıma, %16'sı ise bir kurumda yatağa bağımlı olarak yardıma ihtiyaç duymaktadır.

Her yaş aralığında siyahlarda inme insidans oranlarının beyazlardan daha yüksek olduğu, ancak ırklar arasındaki farkın 35-44 yaş arası gençlerde daha belirgin olduğu belirtilmiştir (20,21).

Hastanede yatış oranlarının artması ile birlikte mortalitenin azalması, birincil korunmanın iyi olmasına değil, tedavinin daha iyi yapıyor olmasına bağlıdır. Bundan dolayı mortalite oranı azalması ile birlikte insidansın artması, özürllülük ile yaşayan inme sayısında artışa sebep olmuş, bu da inme geçiren kişinin ailesi, toplum ve sağlık sistemi üzerinde gittikçe artan bir yük oluşturmuştur.

2.4 Prevelans

İnme prevelansı, belirli bir zaman periyodunda bir popülasyonda ki olguların toplam sayısıdır. Prevalans, insidansa ve inme sonrası yaşayan hasta sayısına bağlıdır. Yapılan toplum tabanlı çalışmalarda inme prevalansının yaşla birlikte arttığı görülmektedir. Batı toplumlarında inme prevelansı 8/1000 iken, Japonya'da 20/1000 olarak saptanmıştır (22,23). İnme prevelansı

erkeklerde kadınlara oranla, yaşlılarda ise gençlere oranla daha yüksektir. Genel popülasyonda iskemik inmeler tüm inmelerin %80–90'ını oluşturmaktadır (24).

2.5 Fizyopatolojisi

Bir beyin kan damarının tıkanması ya da kan akımının yavaşlaması sonucu meydana gelen serebral iskeminin mekanizmasını anlayabilmek için öncelikle beyin metabolizmasının 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 Adenozin trifosfat (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'ini 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 artışla 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 akımını sabit tutan bu mekanizmaya otonöregülasyon

denir. Ortalama arteriyel kan basıncının 160 mmHg'nin üzerine çıktığı hipertansif ensefalopati gibi durumlarda ise damar çapı daha fazla daralamaz ve otoregülasyonun bozulmasıyla beraber hiperemi ve 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 (25). Beyin kan akımı tekrar sağlandığında potansiyel olarak kurtarılabileceği öne sürülmektedir (26). 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 (27-29).

Beyin kan akımı tamamen kesildiğinde yaklaşık 3 dakika içerisinde hücre ölümü ortaya çıkar. Hücre ölümünün bu kadar ani olması nedeniyle inmede girişimin mümkün olamayacağı düşünülebilir. Ancak pratikte iskemik inmelerin çoğu tam iskemik küçük bir alanı çevreleyen geniş bir inkomplet iskemik alan, penumbra şeklindedir. (30). Penumbra içindeki nöronlar perfüzyon azalmasına rağmen canlılıklarını koruyabilmektedir. Penumbra dinamiktir ve bu alanda iskeminin geri dönüşümü 36 saate dek uzayabilir (30, 31). İskemik nedenli infarktlar tüm hemisferi, major vasküler kollateral damarların border zonlarını ya da daha küçük uç damarları tutabilir. Border ya da 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 (31).

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 (32). 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 (32, 33).

İskemi bölgesinde otoregülasyon kaybının yanısıra ATP pompaları ve iyon transportunun disfonksiyonu bulunmaktadır. 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, klor (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 kalsiyum (Ca) iyonları hücre içine girer ve bunlara eksitator 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. 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 (34).

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 (35).

Kapiller duvardaki yapısal değişiklikler patolojik olarak iskemiye takiben 4 – 12 saat içinde tespit edilir (33). Kapiller endotelial proliferasyon 5. Gün civarında başlar ve infarktın periferinde ki 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 (36). Değişik hücre tiplerinin iskemiye verdikleri yanıt farklıdır. En duyarlı hücreler nöronlar olup bunları astrositler, oligodendroglialar, mikroglialar ve endotelial 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 (36).

Serebral arteriyel oklüzyonun prognozu; serebral kan akımındaki değişikliklere, zamana, lokalizasyona ve potansiyel kollateral sirkülasyona bağlı farklılıklar gösterir . Nöropatologlar iskemik hasarın değişik morfolojideki tiplerini tanımlamışlardır. Belirgin serebral infarkt; infarkt bölgesindeki tüm hücre tiplerinde irreversibl hasarla karakterizedir. Histolojik bulgular santral iskemik odadaki koagulasyon 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. (36)

2.6. Risk Faktörleri

Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki grupta toplanır.

2.6.1.Değiştirilemez risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Irk
- Genetik

2.6.2.Değiştirilebilir risk faktörleri

Kesinleşmiş faktörler

- Hipertansiyon (HT)
- Diyabetes Mellitus (DM)
- Kalp hastalıkları
- Hiperlipidemi
- Sigara
- Asemptomatik karotis stenozu

- Orak hücreli anemi

Kesinleşmemiş faktörler

- Alkol
- Obezite
- Fiziksel İnaktivite
- Beslenme alışkanlıkları
- Hiperhomosisteinemi
- İlaç kullanımı ve bağımlılığı
- Oral kontraseptif kullanımı

2.6.1 Değiştirilemez risk faktörleri

Yaş

İnme ile ilgili tanımlanan en önemli risk faktörüdür. Yaşla birlikte inme insidansında ve prevelansında artış görülür. Tüm inme hastalarının yaklaşık %4'ünü 40 yaş altı popülasyon oluşturmaktadır (37). İnme vakalarının %95'i 45 yaş üstünde görülür ve %70 kadarı da 65 yaş üstü hastalardır. İleri yaşta görülen inmelerde etiyolojide ateroskleroz ve küçük damar hastalığı yer alırken, genç hasta grubunda kardiyembolik inmeler ön plandadır. Ellibeş yaşından sonra her on yılda bir iskemik inme görülme riski 2 kat artmaktadır. Tüm dünyada ölümlerin %10'u inme nedeniyle oluşmaktadır ve bu ölümlerin %88'i 65 yaş üzeri olmaktadır (38).

Cinsiyet

İnme insidansı erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür. Ateroskleroz gelişiminde erkek cinsiyet önemli bir risk faktörüdür ve kadın cinsiyete oranla 10-15 yıl önce ortaya çıkar. 55-64 yaş arasında kadınlarda inme daha sık görülürken, 85 yaş üstü popülasyonda kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür. Kadınların yaşam süresi erkeklerden daha uzun olduğu için ileri yaşta kadın cinsiyet baskınlığı olduğu düşünülür, aynı nedenle erkeklerde inme daha

sık olmasına rağmen, inmeye bağlı ölümler kadınlarda daha sık görülür. 40 yaş altı inmeler %3-4 sıklıkta görüldüğünden bu yaş altında cinsiyet farkı net olarak değerlendirilememektedir. (38)

İrk

Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara oranla daha yüksektir. İnme insidansındaki artış bazı risk faktörlerinin o toplumlarda daha fazla olması ile açıklanamayacak ölçüde yüksek bulunmuştur. Siyah ırktaki insidans artışından hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi iskemik inme de rol oynayan hastalıkların daha sık görülmesi sorumlu olduğu düşünülmektedir. Siyah ırkta beyaz ırka oranla %38 daha sık iskemik inme gözlenmiştir (37).

Genetik

Aile öyküsünün risk faktörü olmasında benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları, herediter özellikler gibi çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Toplum temelli bir çalışmada, kardiyembolik inme dışındaki inme alt tiplerinde, 1. derece yakınlarında inme öyküsünün olması anlamlı derecede yüksek olduğu, bu bulgunun genç inmeli vakalarda ve hipertansiyon öyküsünün varlığında anlam kazandığı gösterilmiştir. Faktör V Leiden mutasyonu, metiltetrahidrofolatredüktaz, anjiyotensin konverting enzim delesyon/insersiyon ve protrombin gen mutasyonu olanlarda iskemik inme insidansında artış olduğu saptanmıştır. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (39).

2.6.2.Değiştirilebilir risk faktörleri

Kesinleşmiş faktörler

Hipertansiyon (HT)

Toplumda prevalansı en yüksek olan, hem iskemik inme hemde hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. Yaş, atriyal fibrilasyon gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi ve kan basıncının düzeyi ile riskin artması nedeniyle gerçek risk oranının belirlenmesi güçtür.

Bununla birlikte antihipertansif tedavi ile diyastolik kan basıncındaki 5-6 mmHg azalmanın inme riskini %42 azalttığı gösterilmiştir (40).

Hipertansiyon, endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Büyük arter embolizmini kolaylaştırmakla beraber, obstrüktif ateroskleroza yol açarak laküner enfarkta neden olabilir (41). Diyastolik kan basıncındaki 10 mmHg artış ilk inme atağı geçirme riskini %50'den daha fazla artırmaktadır. Kan basıncındaki 5-6 mmHg düşüş ise inme riskini %4'den fazla azaltırken, koroner arter hastalığı riskini ise %20'den fazla azaltmaktadır (42).

İnme riskinin azalmasında hangi değerlerin optimal değer olduğu tartışmalı olmakla birlikte 140/85 mmHg ve altındaki değerlerin yararı ortaya konmuştur (43). 70-84 yaş arası yaşlılarda yapılan ve antihipertansif tedavi ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada da inme riskinde antihipertansif alan grupta %45 azalma bulunmuştur (44). Daha sonra yapılan çalışmalar hangi antihipertansif ilaç grubunun riski azaltmakta daha yararlı olacağı sorusuna yanıt vermek amacı ile yapılmış olup, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve beta blokerler arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Sekonder korunmada HT tedavisi ile ilgili yapılan metaanalizlerde, sekonder inme önleminde tekrarlayan inmeleri azaltmada antihipertansif ajanların inmeyi anlamlı olarak azalttıkları saptanmıştır.

Diyabetes Mellitus (DM)

Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 milyon DM hastası mevcut olup en az 5 milyon da tanı almamış insan mevcuttur. DM sağlıklı insanlara göre inme riskini 4 kat arttırmakla birlikte inme sonrası mortalite ve morbiditeyi de artırır. Vaka kontrol çalışmalarında DM'nin iskemik inme için çok güçlü bir risk faktörü olduğu ve riski 1,8-6 kata kadar artırabileceği gösterilmiştir (45,46). İngiltere'de yapılan bir çalışmada tekrarlayan inmeli hastalarda en önemli bağımsız risk faktörü olarak DM ve yaş gösterilmiştir. Araştırmacılar tekrarlayan inmelerdeki %9,1'lik riske direk olarak DM'yi neden olarak göstermişlerdir (47).

Diyabetes mellitusu olan hastalarda insülin direncinden dolayı plazma insülin seviyesi artar. Yüksek insülin seviyesi ateroskleroz riskini arttırır ve serebral küçük damar hastalığında patogenetik faktör olarak rol alabilir. DM hastalarında en sık ölüm nedeni makrovasküler hastalıktır. DM'ye sekonder inme serebrovasküler ateroskleroz veya kardiyak embolizm nedeni ile olmaktadır. Artmış inme riski arteriyel hipertansiyonun eklenmesi ile belirgin artar. DM ve HT'nin birlikte bulunduğu hastalar kardiyovasküler risk açısından, bu iki duruma sahip olmayan gruba göre 4 kat artmış risk taşır. Retinopati ve otonomik nöropatinin eşlik ettiği diyabet hastaları iskemik inme açısından daha yüksek riske sahiptir. Açlık kan şekeri 126 ve tokluk kan şekeri 200'ün üzerinde olanlara DM tanısı koyulur, HbA1c'nin 7'nin üzerinde olması yetersiz hiperglisemi kontrolü olarak tanımlanır. İnme ünitelerinde yaygın kullanım 180 mg/dl üzerindeki kan şekerinin düzeyinin düşürülmesi yönündedir ancak henüz sıkı diyabetik kontrol veya normal HbA1c seviyelerinin inme riskini azalttığına dair bir kanıt yoktur (48,49).

Kalp Hastalıkları

Çeşitli kardiyak patolojilerden kaynaklanan inme tüm inme hastalarının %25'ini oluşturur. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ından sorumlu kabul edilir. Kardiyembolik inmeler daha ciddi seyreder ve erken rekürrens riski daha yüksektir. Takip eden uzun dönem seyirde rekürrens riski yüksek olduğu gibi mortalite de daha sıktır (50). Gençlerde kardiyak kaynaklı emboliye en sık neden olan kalp hastalıkları AF, mitral darlık, mitral valv prolapsusu, endokardit, diate kardiyomiyopatidir. Bunlar içerisinde en yüksek riske neden olan romatizmal mitral darlıktır. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen neden myokard enfarktüsüdür. MI sonrası inme gelişme riski ilk 2 hafta içerisinde en fazladır, bu oran ön duvar infarktüslerinde daha yüksektir. Framingham Heart çalışmasında akut MI sonrası 6 yıl içerisinde inme gelişme riski erkeklerde %8, kadınlarda %11 olarak bulunmuştur. İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter by-pass greft (CABG) uygulanan hastalarda perioperatif

inme riski ise %1-7 olup, hastanın daha önce inme geçirmiş olması, yaş, diyabet ve atriyal fibrillasyon bu riski artırmaktadır (47). Bu faktörlerin kalp hastalığının inme riskini artırdığı bilinmekle beraber, bunlar arasında en önemli ve tedavi edilebilir etken AF'dir. Kardiyoembolik inmelerin yaklaşık yarısı AF'li hastalarda ortaya çıkmaktadır. AF inme riskini bağımsız olarak 3-5 kat artırmaktadır ve başta HT olmak üzere pek çok risk faktörü yaşla azalırken AF'nin etkisi artarak sürer. Tüm inmelerin beşte biri bu aritmeye atfedilmekle birlikte, 80 yaş üzeri her dört inmeden biri AF'ye bağlanabilir. AF'ye ikincil inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağ kalan hastalar daha özürlü kalmaktadır (51).

Hiperlipidemi

Güncel meta-analizler, artmış serum kolesterol seviyelerinin iskemik inme riskini artırdığını ve 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörlerinin (statin) LDL kolesterol seviyesini düşürerek iskemik inme riskini azalttığını göstermektedir (52). Statinler ile yapılan lipid modifiye edici tedaviler kesin olarak LDL seviyesini düşürerek kardiyovasküler riski azaltmaktadır. Lipid düşürücü ajanlar aterosklerotik plak gelişimini yavaşlatabilir ve muhtemelen plak formasyonunun gerilemesine neden olarak benzer yararları inme olgularında da sağlayabileceği düşünülmektedir. MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) çalışmasında atorvastatin kullanımı ile yüksek riskli koroner arter hastalığı olan olgularda inme riskinde %50 azalma tespit edilmiştir (53). ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) çalışmasında düşük riskli koroner arter hastalığı olan bireylerde fatal ve nonfatal inme riski açısından %27 azalma göstermiştir (54). Koroner arter hastalığı olmayan, öyküsünde GİA veya inme olan toplam 4731 hasta dahil edilen SPARCL (Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels) çalışmasında, hastalara 80 mg atorvastatin ya da plasebo verilmiş, atorvastatin kullanan hastalarda LDL düzeyinde 56 mg/dl azalma saptanmış. 5 yıl takip edilen hastalarda atorvastatin kullanan grupta inme riski daha düşük saptanmış. Bu

nedenle American Heart Association güncel kılavuzlarına göre inme için risk faktörü ya da serebral infarktüsü olan tüm hastalarda LDL seviyesini 70 mg/dl'nin altına çekecek tedavi uygulanmalıdır(55). Total serum kolesterol düzeyi 240-279 mg/dl değerlerinde risk 1,8, 280 mg/dl üzerinde ise 2,6 olarak bulunmuştur. Kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (41).

Aterosklerotik plaklar, kandaki lipoproteinlerden meydana gelen kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengindir. LDL, kolesterolden en zengin lipoproteindir. Bunlara karşın HDL ile risk ilişkisi ters orantılıdır. Yüksek HDL seviyelerinin yaşlılarda (75 yaş üzeri) iskemik inme riskini azalttığı ve koruyucu etki için HDL'nin 35mg/dl'nin üzerinde olması gerektiği tespit edilmiştir.

Sigara

Sigara içilmesinin prevalansının oldukça yüksek olması nedeniyle önemli bir risk faktörüdür. İskemik inme için relatif riski 1,8-6 olarak bulunmuştur. Bu risk sigarayı bıraktıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Sigara içimi Amerika Birleşik Devletleri'nde önlenebilir ölüm nedenlerinin başında gelir. Sigara içimi koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı için majör risk faktörüdür. İnme riski sigara içen bireylerde içmeyenlere göre 2-3 kat fazladır. Sigara tarafından meydana gelen aterogenezin mekanizması tam bilinmemektedir. Kan oksijen kapasitesini azaltarak, kardiyak aritmilere neden olarak, arteriyel spazm ve arteriyel trombozu tetikleyerek aterogeneze neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sigara içenlerde endotel difonksiyonu geliştiği ve buna bağlı olarak kanda karbon monoksit (CO) miktarının arttığı ileri sürülmektedir. Pipo veya puro içimi riski de sigaraya benzerdir. Framingham Heart Study çalışmasına göre sigara dumanına maruz kalanlarda inme riski 1,2 kat artmaktadır (51)

Aseptomatik karotis stenozu

Karotid arter bifurkasyonunun aterosklerotik lezyonları inmenin sık nedenidir. 65 yaş üstü erkeklerde %50'den fazla aseptomatik karotis stenozu %7-10, kadınlarda ise %5-7 oranında görülmektedir. %75-99 oranında karotis stenozu ise erkeklerde %1,2, kadınlarda ise %1,1 olarak bulunmuştur. Aseptomatik karotid üfürümü bulunan bireylerin 1 yıllık tahmini inme riski %1,5 iken 5 yıllık riski %7,5'tir. Yüzde 75'ten az karotis arter stenozu olan bireylerde yıllık inme riski %1,3 iken, %75'ten fazla stenozu olan grupta GİA veya inme riski %10,5 olup sıklıkla stenoza ipsilateral olarak meydana gelmektedir. Karotid arter plak morfolojisinin ultrasonografik değerlendirmesi önemlidir. Yumuşak bir çekirdek ile ülsere, ekolüsan ve heterojen plaklar kararsız plaklar olup yüksek riskte damardan damara emboliye neden olurlar (57).

Eğer eşlik eden hipertansiyon, diyabet veya koroner kalp hastalığı varsa risk daha fazladır. ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis) çalışmasında, medikal tedavi görenlere oranla endarterektomi yapılan vakalarda 5 yıllık mutlak risk azalması %5,9'dur. Bu durumda, %60-99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde operasyon önerilmektedir (58).

Orak hücre anemisi

Serebrovasküler hastalık orak hücre anemide morbidite ve mortalitenin major nedenidir. Orak hücre anemide inmeler çocukluk çağında iskemik tipte, erişkinlerde ise intraserebral ve subaraknoid hemoraji tipinde meydana gelir. İnme açısından daha yüksek riske sahip hastalar ciddi anemi, yüksek retikülosit seviyesi ve düşük hemoglobin F seviyeleri ile birlikte. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücre anemisinin prevelansı düşük olmakla birlikte relatif risk 200-400'dür. Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevelansı %11'dir ve tekrarlayan transfüzyonlarda risk önemli ölçüde azalır (59).

Kesinleşmemiş faktörler

Alkol

Alkol kullanımı ile iskemik inme arasında J şeklinde bir ilişki bulunmaktadır. Haftalara yayılan düşük miktarda kullanım (günde 2 kadehe kadar) riski azaltırken, yoğun içicilik artmış risk ile ilişkilidir. Alkol kullanımı hemorajik inme riskini de artırır ve bunu hipertansiyonu indükleyerek, spontan intrakraniyal hemorajiye neden olarak yapar. Aktif içiciler ayrıca yüksek obstruktif uyku apne hipopne indeksine ve daha ciddi hipoksemi riskine sahiptirler. Aşırı alkol alımı, kan basıncını, trigliserit düzeyini, kardiyomiyopati riskini arttırarak inme riskini de artırır. Orta düzeyde alkol kullanımı HDL düzeyini artırır ve inme riskini azaltabilir. Yoğun içicilere azaltmaları ya da bırakmaları önerilebilir. Hafif ya da orta düzey içiciler ile hamile olmayan kadınlara günde 2 kadehten daha az miktarda olacak şekilde içmeleri önerilir (60).

Obezite

Obezite prevalansı gelişmiş ülkelerde %18'e kadar çıkmaktadır. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması, özellikle trunkal ve abdominal obezite tüm yaşlardaki kadın ve erkeklerde kardiyovasküler açısından önemli risk faktörüdür. Abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperinsülineminin bir arada olduğu metabolik sendrom inme dahil tüm vasküler hastalık riskini artırır. Obezite erkeklerde 35-64 yaş arası, kadınlarda 65-94 yaş arası yaygındır. Abdominal obezite inme riskini özellikle erkeklerde 1.75-2.37 kat artırır (61).

Fiziksel inaktivite

Düzenli fiziksel aktivite ile kardiyovasküler olay belirgin olarak azalmakla birlikte, inme riskinin de azaldığına dair veriler mevcuttur. Bu azalma, fiziksel aktivite ile birlikte obezite, hipertansiyon gibi bilinen risk faktörlerinin azalmasının yanı sıra, plazma fibrinojen düzeyinin azalması, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve HDL kolesterol seviyesinin artışına bağlı

olabileceği düşünülmektedir. Koruyucu fiziksel aktivite sağlanması için NIH (National Institute of Health) tarafından hergün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir.(62)

Beslenme alışkanlıkları

Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunmakla birlikte, inme ile ilişkileri çelişkilidir. Bazı prospektif çalışmalarda diyetdeki sodyum miktarının azaltılması, potasyum miktarının artırılmasının inme riskini azalttığına dair veriler mevcutsa da, bu risk azalmasının hipertansiyondan bağımsız olup olmadığı tartışmalıdır (62)

Hiperhomosisteinemi

Plazma homosistein düzeyi 5-15 mikromol/L aralığında ise normal kabul edilir. Homosistein düzeyi yaşla birlikte artar ve erkeklerde daha yüksektir. 16 mikromol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir. Homosistein metabolizması vitamin B6 (piridoksin), B12 (kobalamin) ve folat gerektirir. Plazma homosistein konsantrasyonu yalnız folik asit kullanımı veya vitamin B6 ve B12 kombine kullanımı ile azaltılabilir. Bunun tersi olarak ta folat konsantrasyonunun düşük olması da artmış homosistein düzeyi ile ilişkilidir. Azalmış folat düzeyi zencilerde tek başına risk faktörüdür. Farklı çalışmalarda artmış homosistein düzeyi inme için bağımsız risk faktörü bulunmuştur (62).

İlaç kullanımı ve bağımlılığı

Amfetamin, kokain ve eroin benzeri madde kullanımı her tipte inmeye neden olabilmakle beraber, bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Bu maddelerin etkileri multifaktöriyel olup, ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açarak inmeye neden olmaktadır. İntravenöz ilaç kullanımı endokardite, kokain çoğunlukla hemoraji olmak üzere nadiren iskemik inmeye, amfetamin kullanımı ise vaskülitte yol açarlar (63).

Oral kontraseptif kullanımı

Oral kontraseptiflerin inme riski içerisindeki östrojen miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogramdan fazla östrojen içeren birinci kuşak ilaçlarda bu risk yüksektir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda inme nadiren görülür. İnme ile ilişkili risk, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanan bayanlarda özellikle beraberinde hipertansiyon, sigara içimi ve yaşı ileri ise artar. Düşük doz östrojen ve progesteron içeren yeni ajanlar, oral kontraseptif ilişkili serebral enfarkt sıklığını azaltır. Yapılan son iki postmenapozal hormon replasman çalışmaları koroner arter hastalığı içeren kadınlarda inme riskini azaltmada bu preparatların fayda sağladığını gösterememiştir (64). "The Women's Estrogen for Stroke Treatment" çalışmasında inme sonrası dönemde postmenapozal kadınlarda estradiol replasman tedavisinin rekürren inme riskinde azalma saptanmamıştır (65).

Sınıflandırma

İnme %60-80 iskemik inme, %10-15 intraserebral kanama, %5-10 subaraknoid kanama olarak üç ana grupta sınıflandırılır. İnmeler zaman içindeki klinik gelişimlerine göre;

- 1) Geçici iskemik atak (GİA)
- 2) Reversible iskemik nörolojik defisit (RİND)
- 3) İlerleyici inme (Progresif stroke)
- 4) Yerleşmiş inme (Complete stroke) olarak sınıflandırılır.

1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Org.10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırmaya göre inmeler etiyolojik olarak 5 alt gruba ayrılmıştır (51). Bunlar arasında;

- 1) Büyük arter ateroskleroza
- 2) Kardiyoembolizm
- 3) Küçük damar ya da penetran arter oklüzyonu (lakün)
- 4) Diğer belirlenebilir nedenler

5) Nedeni belirlenemeyenler yer almaktadır.

2.7. TOAST SINIFLAMASI

2.7.1. Büyük Arter Ateroskleroza

İskemik inmelerin %50'si büyük arter ateroskleroza sonucu olan stenoz ya da oklüzyona bağlıdır. Aterotromboz multifaktöryel, sıklıkla diğer risk faktörleri ve komorbiditenin eşlik ettiği bir klinik durumdur. Büyük arter ateroskleroza aterom plaklarının rüptürünü takip eden tromboza bağlı olarak ya da lezyondan kopan parçaların arterden artere emboli atması mekanizması ile oluşur (58). Ateroskleroz genellikle segmental ve asimetriktir. Tromboz sıklıkla proksimal karotis, distal vertebral arter, alt ya da orta baziller arter de oluşmaktadır.

Büyük arter ateroskleroza olarak kabul edilmesi için bilgisayarlı beyin tomografisi veya kranyal manyetik rezonansda (MR) arter alanına uyan yerde 1,5 cm'den büyük infarkt alanı olması ve yol açan damarda %50 veya daha fazla stenoz ya da oklüzyon saptanması gereklidir.

2.7.2. Kardiyoembolizm

Bu kategori kardiyak patolojilere ikincil olan arteriyel oklüzyonu olan hastaları içerir. Tüm iskemik inme olgularının %20'sini oluşturur, ciddi seyreder ve erken dönemde tekrarlama olasılığı yüksektir. Ayrıca uzun süre takip sonrası tekrarlama riski ve mortalitesi yine yüksektir. Kardiyoembolik odak açıkça tahmin edilse bile dökümente etmek zordur. Bu nedenle hastalara trans doppler ultrasonografi, EKO, MRG, Holter EKG ve elektrofizyolojik çalışmalar yapılmalıdır (67). Emboliye yol açan kalp hastalıkları yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır (68).

Tablo 1. TOAST sınıflamasına göre kardiyembolik risk faktörleri

Yüksek riskli kardiyak odaklar	Orta riskli kardiyak odaklar
Mekanik prostetik kapakçık	Mitral kapakçık prolapsusu
Mitral stenoz ve atriyal fibrilasyon	Mitral anülüs kalsifikasyonu
Atriyal fibrilasyon(Lone atriyal fibrilasyon hariç)	AF olmaksızın mitral stenoz
Sol atrium / atrium apeksindetrombüs	Sol atriyal türbülans
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Taze miyokard infarktüsü(<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikül trombusu	Atriyal flutter
Dilate kardiyomiopati	“Lone” AF
Akinetik sol ventrikül segmenti	Biyoprostetik kalp kapakçığı
Mekanik prostetik kapakçık	Hipokinetik sol ventrikül segment
Atriyal miksuma	Miyokard infarktüsü(>4 hafta, <6 ay)
İnfektif endokardit	Konjestif kalp yetmezliği

TOAST, (Trial of Org.10172 in Acute Stroke Treatment); AF, (atriyal fibrilasyon)

Olası veya muhtemel kardiyembolik inme tanısı için en az bir kardiyak odak tanımlanmış olmalıdır. Klinik bulgular ve görüntüleme bulguları büyük arter aterosklerozuna benzerdir. Daha önce geçirilmiş GİA, birden fazla vasküler alanda inme ya da sistemik emboliye ait kanıt varsa kardiyembolik inme olasılığı düşünülmeli ama büyük arter aterosklerozu dışlanmalıdır. Orta riskli hastalarda diğer inme nedenleri dışlanmışsa olası kardiyembolik inme kabul edilir. (67)

2.7.2.a. Hasta sinüs sendromu

Bu sendrom serebral veya sistemik embolizme yol açabilir. Bradikardileri olan hastalar embolizasyon açısından en riskli grup olup sol atriyal spontan ekokardiyografik kontrast ve azalmış atriyal ejeksiyon gücü inme riskini artırır. Hasta sinüs sendromu olanlar pacemaker

yerleştirildikten sonra bile serebral iskemi veya sistemik embolizme maruz kalabilirler. Hasta sinüs sendromunda, sol atriyumun (LA) fonksiyon bozukluğu sonucunda, LA'da kanın göllenmesi, inme gelişmesinde önemli bir faktördür. Kronik atriyeel flutterli hastalarda inme riski yılda %1,6 bulunmuştur(69).

2.7.2.b. Protez kalp kapağı

Mekanik ve biyoprotez olmak üzere iki tipi vardır. Asıl risk mekanik kapaklarda görülür. Protez kapaklar ve hasarlanan kapak etrafı dokuda trombosit aktivasyonu ve adezyonuna yol açar. Antiagregan ya da antikoagülan kullanmayan protez kapağı olan hastalarda yıllık major emboli riski %4'tür. Antiagregan tedavi ile bu risk %2'ye düşerken, antikoagülan tedavi ile %1 olur (70).

2.7.2.c. Romatizmal mitral kalp hastalığı

Romatizmal kalp hastalığında çoğunlukla mitral darlık meydana gelir ve mitral darlığı olan vakaların birçoğu da romatizmal kalp hastalığı nedeniyle oluşur. Mitral darlığı (MD) olan hastaların %9-14'ünde sistemik emboli, %60-75'inde kardiyoembolik serebral iskemi meydana gelir, yıllık inme geçirme riski ise %1,5 ile %4,7 arasında değişir. Mitral darlığa AF eşlik ediyorsa sistemik emboli MD'nin ilk semptomu olabilir. Mitral valvuloplasti tromboembolizm riskini ortadan kaldırmamaktadır (71).

2.7.2.d. Mitral valv prolapsusu (MVP)

Mitral valv prolapsusu erişkinde görülen en sık kalp hastalığıdır ve erişkinlerin %3-4'ünü etkiler. MVP komplike olmadığında inme riskini arttırmıyor gibi gözükmemektedir. Nörolojik iskemik olaylar oskültasyonda sistolik üfürüm ve ekokardiyografide mitral yaprakçıklarda kalınlaşma saptanmış 50 yaşından büyük erkek hastalarda daha sık olarak meydana gelir. Mitral valv prolapsusu ile birlikte AF veya infektif endokardit varsa emboli kaynağı olarak düşünülebilir (72).

2.7.2.e.Mitral annular kalsifikasyon (MAK)

MAK ciddi mitral yetmezliğe neden olabilen, mitral darlığı da neden olabilen, kadınlarda sık görülen bir kapak hastalığıdır. Hastalar aritmi, iletim defekti, sistemik ya da serebral emboli ile prezente olabilirler. MAK inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve inme riskini 2 kat arttırdığı Framingham çalışmasında saptanmıştır. Kapakta saptanan her bir milimetrelık kalınlaşmanın inme için rölatif riski 1,24 olarak bulunmuştur (73,74).

2.7.2.f.Aortada aterosklerotik plak

Otopsi ve Transözefagial Ekokardiyografi (TEE) çalışmalarında aorta daki 4-5 mm'den büyük aterom plak bulunma insidansı inme hastalarında, sağlıklı bireylere oranla 3-9 kat daha fazla bulunmuştur.

İnme geçiren ve aorta da 4 mm'den ince plağı olan hastalarda rekürren inme riski düşük iken, 4 mm'den kalın olanlarda artmış risk mevcuttur. İnce ya da kompleks aort aterom plakları inme geçiren yaşlı hastalarda daha sık bulunmakla birlikte karotis arter stenozu, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, diyabet ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. Aorta da plak bulunan hastalarda yeterli çalışma bulunmamakla birlikte varfarin kullanımı bu hastalarda emboli riskini, kullanmayan ya da düşük doz varfarin ve antiagregan kullanan hastalara oranla önemli ölçüde azaltmaktadır (75,76).

Aortik kapak hastalığında ise AF ya da mitral kapak hastalığı eşlik etmiyorsa sistemik emboli görülme riski nadirdir.

2.7.2.g.Patent foramen ovale(PFO) ve atriyal septal anevrizma

Atriyal septal defekt veya PFO bulunan hastalarda venöz sistemde gelişen trombüslerin sağdan sola şantla arteriyel sistemde infarkt oluşturması olarak tanımlanabilir. Bunların içinde en sık görüleni patent foremen ovaledir. PFO genellikle 2-8 mm arasında değişmekle birlikte, 55 yaş altı inme popülasyonunda %40'a varan oranda görülebilmektedir. PFO paradoksal embolizme neden olarak inmeye sebep olur. Ekokardiyografi ya da otopside saptanır.

Paradoksal emboli herhangi bir kaynağın bulunamadığı arteriyel emboli olan hastalarda muhtemel tanı olabilir ve araştırılması gerekir. Arteriyel septal anevrizma TEE yapılan hastalarda %0,2-4,0 oranında saptanmıştır. Paradoksal emboli, supraventriküler aritmi, atriyal septal anevrizma ile birlikte bulunan tromboemboli patent foramen ovalede emboli kaynağıdır. Patent foramen ovale ya da atriyal septal anevrizmaya bağlı inme riski belirsizdir. Son yapılan 581 hastanın dahil edildiği PFO-ASA çalışmasında, iskemik inmeli, inme orjini bulunamayan hastaların tümüne TEE yapılmıştır. Hastalara 300 mg/gün aspirin verilip, sonrasında 4 yıl takip edilmiştir. Bu hastalardan PFO'su olanlar genel olarak yaş ortalaması, PFO'su olmayanlara göre genç olup, paradoksal embolizm düşünülen hastalarda PFO daha yaygın bulunmamıştır (77).

2.7.2.h.Akut miyokard infarktüsü ve sol ventrikül trombüs

KAH ve iskemik inmenin bazı türleri infalamsyon ve ateroskleroz mekanizmasına bağlı olan benzer patofizyoloji ile oluşmaktadır. MI revaskülarizasyona ya da emboliye bağlı tek başına risk faktörüdür. MI ile ilişkili AF, zayıf çalışan sol ventrikül aktivitesine bağlı olan kan stazından dolayı emboli gelişebilir. MI vakaları komplike ise ve sol ventrikülde trombüs var ise emboli riski %12'ye kadar çıkmakla beraber, bu oran anterior MI olanlarda artmaktadır. Emboli görülme riski MI sonrası ilk iki hafta da maksimum olmakla birlikte, ilk 1-3 ay fazladır. MI ve iskemik inme aynı hasta popülasyonuna sahiptir, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içme, diyabet gibi risk faktörleri açısından benzer özellik göstermesi nedeni ile MI sonrası gerçek inme riskinin belirlenmesi güçtür.

2.7.2.ı.Kardiyomiyopati

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile inme arasında ters orantı olup, azalmış kardiyak outputa sekonder azalmış serebral kan akımının ve kalp kaynaklı embolinin inmeye neden olduğu düşünülmektedir. Ventriküler kasılmanın azalması ejeksiyon fraksiyonunun düşmesine neden olur. Yıllık inme riski EF %29-%35 arasında olanlarda %0,8 iken, <%29 ise %1,7'dir (78).

SOLVD çalışmasına göre EF'de her %10'luk azalmanın tromboembolik olay riskinde %58 artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya AF hastaları dahil edilmemiştir (79). Olası veya muhtemel kardiyembolik inme tanısı için en az bir kardiyak odak tanımlanmış olmalıdır. Klinik bulgular ve görüntüleme bulguları büyük arter aterosklerozuna benzerdir. Daha önce geçirilmiş GİA, birden fazla vasküler alanda inme ya da sistemik emboliye ait kanıt varsa kardiyembolik inme olasılığı düşünülmeli ama büyük arter aterosklerozu dışlanmalıdır. Orta riskli hastalarda diğer inme nedenleri dışlanmışsa olası kardiyembolik inme kabul edilir.

2.7.3. Küçük damar ya da penetran arter oklüzyonu (lakün)

Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin penetran dallarının tıkanmasıyla ortaya çıkan boyutları 1,5 cm'den küçük (0,2-15 mm), kortikal olmayan iskemik lezyonlardır. Laküner enfarktlar küçük penetran arterlerin lipohyalinozisi sonucu veya MCA, Willis poligonu, distal baziller, vertebral arterlerden kaynaklanan penetran arterterlerin mikroateromu nedeni ile oluşur (80). Amerika Birleşik Devletleri'de ilk inme atağı ile başvuran hastaların %182'inde laküner infarkt saptanmıştır (81). Uzun süreli DM ve HT olası etyolojiler olmakla birlikte APO e4 alleleline sahip olanlarda risk artmıştır.

2.7.4. Diğer belirlenebilir nedenler

Bu gruptaki hastalar görüntüleme yöntemi ve klinik bulgular ile iskemik inme tanısı alır fakat yukarda belirtilen durumlar ile ilişkilendirilmezler. Bu grupta vaskülitler, CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyopati ve subkortikal infarkt), hematolojik bozukluklar, koagülopatiler, travma ve serebral amiloid anjiyopati yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5'inden azını oluşturur ve ayrıntılı tetkikler ile tanı konur.(66)

2.7.5. Sebebi belirlenemeyen inme nedenleri

Tüm yapılan araştırmalara rağmen inme etyolojisinin saptanamadığı ya da birden fazla etiyolojinin bir arada olduğu durumlardır. Tetkiklerin yetersiz kaldığı vakalarda bu grupta yer alır.(66)

B- Karotis Arterial Sistem Genel Bilgiler

2.8. Karotis Arterial Sistem Anatomisi

Karotis sistemi üç majör arterden oluşur: Ana karotis arter (AKA), internal karotis arter (İKA),eksternal karotis arter (EKA), sağ ana karotis arter, innominat (brakiosefalik) arterden çıkarken,sol ana karotis arter doğrudan aort arkusundan çıkar. Her iki AKA boyunda C4 hizasındahemen mandibula altına kadar yükselir ve burada eksternal ve internal dallara ayrılır (82). EKA, assendan faringeal, süperior tiroid, lingual, oksipital, fasiyel,posterior aurikuler, internal maksiller, superfisial temporal dalları verir. Assendan faringealarter, orta meningeal veya oksipital arterle anastamoz yapabilir. Oksipital arter vertebralarterle ekstrakranial bölümde anastamoz yaparak önemli bir kolleteral dolaşım sağlanmışolur.Ekstrakraniyel internal karotis tıkanmalarında çeşitli kolleteral dalllar çalışabilir. Bunlardanbirisi, eksternal karotis arterin orbitaya doğru olan dalının, intrakranyal internal karotisarterin oftalmik dalıyla yaptığı anastamozdur. EKA'nın maksiller dalıyla,oftalmik arterin orbita tabanında birçok anastomotik dalı vardır. Orbita tavanının üzerindefasyal ve frontal dallar ile oftalmik arterin supratroklear ve supraorbital dalları arasında ufakanastamozlar vardır. Proksimal internal karotis tıkanığında, internal karotisin intrakranyalparçası sifon düzeyinden retrograd olarak oftalmik arterden dolar. Bir başka kolleteral dolaşım Willis poligonu aracılığıyla olup, internal karotis arter, karşı tarafı anterior kommunikan arter aracılığıyla besler. Posterior kommunikan arter aracılığıyla vertebrobaziler sistem orta ve anterior serebral arter alanlarını sulayabilir (83).Karotis arter sendromu gelişen olguların %1'inden azında AKA tıkanması sorumluyken, geri kalan

olgularda internal karotis arterin tutulumu mevcuttur. İnternal karotis arterininateroskleroz ve bunun üzerine eklenen trombotik oklüzyonunda inmeye yol açan ikimekanizma vardır. Birincisi karotis oklüzyonunun distale internal karotis arterinin dallarınayönelen bir emboliye neden olabilmesidir. İkincisi ve daha seyrek görüleni karotis arterinintıkanmasının distal sulama alanında (watershed) majör dallar arasındaki en düşük perfüzyona sahip bölgede iskemiye yol açabilmesidir (82).

2.9.Doppler Ultrasonografi (DUSG)

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

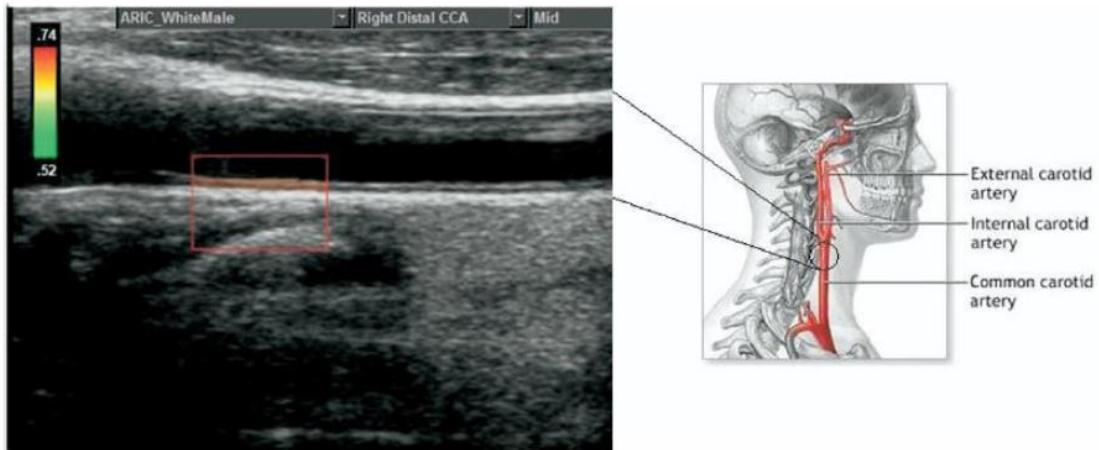
2.9.1.Uygulama Tekniği

Karotid arter incelemesi sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstanse durumda 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 problemler kullanılabilir (84-86). Gri skala inceleme transvers projeksiyonda başlar. İnceleme supraklavikular notch'dan mandibular açıya kadar tüm servikal karotid arteri kapsar. Eğer transvers ultrasonda oklüzyon saptanırsa, oklüzyonun yüzdesi gri skala incelemede hesaplanabilir (84). Karotid arterlerin longitudinal incelemesi, transvers incelemeyle gösterilen damarların seyirine göre yapılır. Olguların çoğunda longitudinal inceleme, oblik düzlemde yapılır. Birkaç anatomik farklılık İKA ve EKA ayırılmasına 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. Ekstrakraniyal karotis sisteminin DUSG ile incelenmesinde AKA, İKA ve EKA’lar bilateral olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Bu arterlere ilaveten her iki vertebral arterde incelemeye dahil edilmektedir. Ancak, DSUG 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.

2.9.2.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 KİMK’yı gösterir (86).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 (87)

KİMK ölçüm tekniğini standardize etmek amacıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bir protokol yayımlanmıştır. Karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesinde, damarın transdüsere yakın olan anterior duvarı, lümen ve transdüsere uzak olan posterior duvarı ayırt edilebilir. Uygulama için kullanılması önerilen transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz olmalıdır. KİMK 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 KİMK değerlerinin ortalaması alınmalıdır (88).

2.9.3.KİMK'nınKlinik Önemi

Karotis intima media kalınlığının ölçümü, yatak başı uygulanabilir, invaziv olmayan, vücuda herhangi bir kontrast madde vermeyi gerektirmeyen, bu konuda deneyimli kişiler tarafından yapıldığında değerli bilgiler sağlayan bir yöntemdir (89). KİMK artışı, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık etyopatogenezinde önemli bir süreç olan aterosklerozun göstergesi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (90). KİMK'nın 0,8 mm'den fazla olması bazı çalışmalarda artmış KİMK olarak değerlendirilmişken (99,100), bazı çalışmalarda bu değer 1,2 mm olarak kabul edilmiştir (101). KİMK'nın artması aterosklerotik hastalıkların en erken göstergesidir. KİMK kardiovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. KİMK'nın artışı veya fokal plak oluşumu asemptomatik hastalarda kardiyovasküler semptom gelişme riskini artırır (91). Yapılan çalışmalarda, myokart enfarktüsü ve iskemik inme geçirme riskinin KİMK artışı ile korele olduğu gösterilmiştir (92-97).

Sonuç olarak rutin DUSG sırasında llebilen KİMK lm, 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 ulaşılabılır bir tetkiktir (98).Bu nedenle KİMK lm klasik vasküler risk faktörlerini ortaya koyma amaçıyla yapılan tetkiklerle birlikte değerlendirilmesi ve tanı algoritmalarına girmesi gereken yararlı bir yöntemdir.

C-Epikardial Yağ Tabakası Genel Bilgiler

2.10. Epikardiyal Yağ Dokusu (EYD)

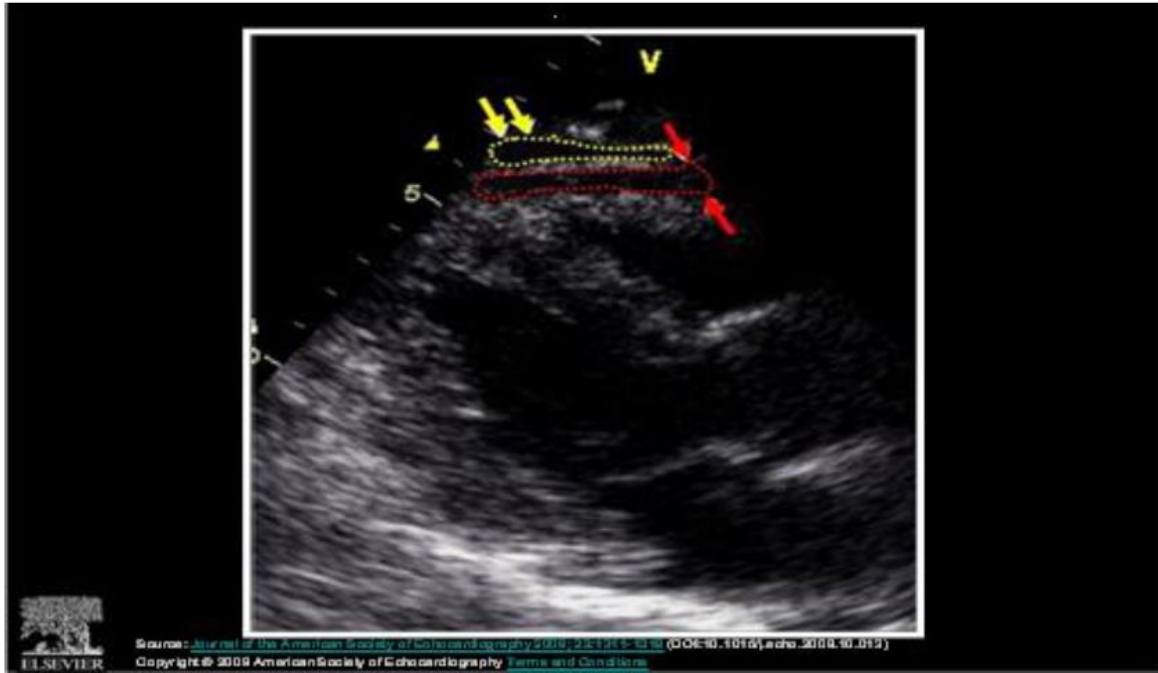
2.10. 1.Tanım

Epikardiyal yağ dokusu kalbin visseral yağ dokusudur (102-106). Embriyogenezsırasında kahverengi yağ dokudan köken alır. Erişkin kalbinde yoğun olarak atriyoventriklerve interventriküler oluklarda yer almasına rağmen her iki atriyum serbest yüzeyleri veappendiksler etrafında da görülür. EYD visseral perikard ile myokardınarasında kalan bölgedir (102,103). Bazen yağ dokunun bir kısmı epikardial yüzeyden miyokardakoronar arter dallarının adventisiyasına uzanım gösterir. EYD ve myokardıbirbirinden ayıran herhangi bir fasiya yoktur, dolayısıyla bu iki doku aynı mikrosirklasyonupaylaşırlar (107). EYD'nin nun iki uçlu bir görev spektrumu olup hem protektifhemde inflamatuvar süreçlerde rol alır (108). EYD'nin ekokardiyografiklm ilk kez Iacobellis ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu konuda çalışan araştırmacılarerekokardiyografi ile çalıştıklarında genelde uzun ve kısa eksen görüntüleri üzerinden lmleralmışlardır. Ölçümler bazı araştırmacılarca sistolde bazılarınca diyastolde alınmış olup řu aniin kardiyak siklusun hangi evresinde ölçüm yapılacağı konusunda ortak bir grşoluşmamıştır (107)

2.10. 2.Patofizyoloji

Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılabilmiş değildir. Diğer visseral yağ depolarına göre EYD'nin boyutu daha küçük olmasına rağmen serbest yağ asidi depo edebilme ve sekresyon özelliği daha fazladır. Fizyolojik koşullarda EYD serbest yağ asitlerini absorbe ederek kalbi yüksek serbest yağ asidi düzeylerine maruziyetten koruyan bir tampon gibi davranır. Ayrıca miyokardın enerji ihtiyacı arttığında bir enerji deposu olarak da görev alabilir (109). Yine kahverengi yağ dokudan köken aldığı düşünülürse hipotermiye karşı da kalbi koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir (110). EYD miyokardı dolaşımdaki yüksek yağ asidi düzeylerine karşı olası toksik etkilerden koruyabildiği gibi koroner arterlere ve miyokardiyal hücrelere zararlı olabilecek faktörler de üretebilir (108). Bu konuda yapılan çalışmalar EYD'nin çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjotensinojen, gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi (111-116), adiponektin, adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı belirtilmektedir (117-120). Bütün bu verilere rağmen EYD'nin proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri arasındaki dengenin nasıl sağlandığı konusu yeterince açık değildir. EYD lokal olarak etki ederek proinflamatuvar adipokinlerin, parakrin ya da vasokrin sekresyonu yoluyla koroner arterde çeşitli değişikliklere neden olur (102). Plakların altında yatan aterosklerotik inflamasyonun nedeni ile EYD'nin inflamatuvar resiprokal inflamatuvar sinyaller verdiği düşünülmektedir. Bölgesel iskemi komşu epikardiyal yağ dokusunu, oksidan sensitif inflamatuvar sinyallere karşı aktive edebilir. EYD'deki inflamatuvar hücreler plak rüptürüne karşı gelişen cevabı yansıtabilir ve plak inflamasyonunun amplifikasyonuna ve plak instabilitesine neden oluyormuş olabilir (111). Periadventisiyal EYD'den parakrin yolla salgılanan sitokinler koronerlere difüzyon yolu ile geçerek koroner

arterin tabakaları arasındaki hücrelerle etkileşirler. İnflamatuvar sitokinler epikardiyal yağ dokudan direkt olarak vasa vasorumlara da salgılanarak vasokrin sinyalizasyon mekanizmaları ile arterduvarıyla etkileşebilir (103). Ciddi ve stabil olmayan koroner arter hastalığında lokal olarak epikardiyal yağ dokudan sentezlenen proinflanmatuar medyatörler, adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve protektif etkili sitokin sentezini baskılayabilirler (117-120). Adiponektin inisülin direncini azaltır, anti-inflamatuvar ve antiaterojenik etkileri mevcuttur. Adrenomedullin potent bir vazodilatatör olup, anjiyojenik etkileri mevcuttur. EYD adiponektin ve adrenomedullin aracılığı ile mekanik ve metabolik stresekarşı koruyucu etki gösterebilir. EYD biyoaktif moleküllerin kaynağı olmasına rağmen, hala aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı belli değildir. EYD'nin ekokardiyografik değerlendirilmesi ilk kez Iacobellis tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır. EYD visseral perikard ile myokardın arasındakalan bölgedir (102,103) (Şekil 2).



Şekil 2. Kırmızı kesikli çizgiler ile gösterilmiş ekolusen bölge EYD'nin göstermektedir

Iacobellis ve ark. (121) EYD kalınlığını 1mm-23mm arasında değiştiğini saptamışlardır. Yapılan ölçümlerde beyaz ırkta EYD'nin ortalama kalınlığı erkeklerde 7mm, kadınlarda 6,3mm olarak saptamıştır (122).Visseral yağlanmayı EYD kalınlığı, bel çevresi kalınlığına

göre daha doğru olarak göstermektedir. Bunun nedeni EYD'NİN bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesidir. EYD miktarı ile sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları, visseral obezite, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasındaki olası ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. EYD kalınlığı ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. EYD'nin klinikteki potansiyel kullanım alanları aynı menşeyli olmaları da göz önünde bulundurulduğunda visseral obezite göstergesi olarak kullanılabileceğidir (121).Çeşitli çalışmalar metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı, metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır (121-130). Bu veriye dayanarak EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyongösterdiği ileri sürülmüştür (121).

Artmış sol ventrikül kitlesi koroner arter hastalığı için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve çeşitli çalışmalarda artmış EYD kalınlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (126,127).

Epikardiyal yağ doku kalınlığının kadınlarda 7mm üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (125,128). Yine kadınlarda epikardiyal yağdoku kalınlığının 4,5mm üzerindeki değerleri düşük koroner akım rezervleri ile ilişkili olmakla beraber erkek hasta grubuyla ilgili yeterli veri yoktur (124). Kore'li kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ölçümlerde epikardiyal yağ doku kalınlığının 3mm ve üzerinde olması koroner arter hastalığı ile ilintili bulunmuştur. Bu veriEYD kalınlığı ve KAH arasındaki ilişkinin etnisiteden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada EYD kalınlığı koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre, unstabil anginası olanlarda stabil anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (129).

D-Aortik Propagasyon Velositesi (İnen Torasik Aortanın M-mod Akım Yayılım Hızı)

Genel Bilgiler

Ateroskleroz esas olarak orta boy arterleri tutan, aynı zamanda torasik aort gibi büyük arterleri de tutabilen genarelize bir hastalıktır. Arteriel duvardaki kalınlaşma ve sertlik, arteriel direnç artışına sebebiyet vererek ateroskleroza öncülük eder. Ateroskleroza sekonder olarak gelişen artmış aortik rezistans arteriel lümen içindeki akım yayılma hızındaki azalma ile ilişkilendirilebilir. Son zamanlarda renkli doppler M-mode ekokardiografi ile ölçülen inen torasik aort akım yayılım hızı koroner arter hastalığı gelişimi ve yaygınlığı ile ilişkilendirilmiştir (137).

Günes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen AVP koroner ateroskleroz ile ilişkili, KIMK ve FMD (flow mediated dilatation) ile belirgin korale bulunmuştur (131).

Diastolik disfonksiyon renkli M mode DUSG ile transmitral iç akım kullanılarak tespit edilmesi önerilmektedir . Sertleşmiş ventrikülde diastolik dolum peryotlarına yanıt olarak aktif relaksasyon istenilen düzeyde gerçekleşemez (132–134). Sertleşmiş ventrikül varlığında ventrikül içerisindeki akım yayılım hızı giderek düşer. Ateroskleroz arterial duvarda sertleşme ve kalınlaşmaya sebebiyet vererek arterial direnci artırır. Artmış aortik rezistans da arterial lümen içindeki akım yayılma hızında azalmaya sebebiyet verir. Shandas ve arkadaşları ana pulmoner arterdeki renkli M-mod yayılım hızındaki azalmanın, artmış pulmoner rezistans ile iyi korale olduğunu göstermişlerdir (135) Benzer azalmanın artmış dirençle birlikte aortik akım yayılmasında da görülmesi beklenen bir durumdur. Ve dolayısıyla AVP nin bu amaçlarda kullanılabileceği aşikardır. . Gunes ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında ≤ 41 cm/sn AVP değeri koroner arter hastalığını belirlemede %82,4 sensitivite, %97,2 spesifite, %98,7 pozitif prediktif değer ve %68,2 negatif prediktif değere sahip olarak bulunmuştur (137).

Aortik akım yayılım hızındaki düşüş ile yansıtılan ateroskleroz ciddiyetinin koroner ateroskleroza yeterince yansıtmayacağı düşünülebilir. Artan kanıtlar göstermektedir ki aortik ateroma generalize aterosklerozun bir belirtisi olabilir (136). Transözefageal olarak saptanan aortik plak varlığı ve şiddeti ile koroner arter hastalığının varlığı ve şiddeti arasında kuvvetli ilişki olduğu düşünülmektedir. 15-16 ancak tee nin koroner arter hastalığında risk belirlemek için günlük pratikte kullanılabilirliği olası değildir fakat aortik aterosklerozun indirekt göstergesi olan AVP pratik ve kolay ölçülebilir bir yöntemdir ve bu amaçla kullanılabilir. Global kardiyovasküler riskin non invaziv olarak değerlendirilebilmesi bize önemli avantajlar sunacaktır. AVP ölçümü kolay ve pratik bir yöntemdir ve hastalarda noninvaziv kardiyovasküler risk analizi için kullanılabilir ve ileri değerlendirme gerektiren yüksek kardiyovasküler riski olan hastaların belirlenmesinde etkin rol alabilir (131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji kliniğinde yatarak tedavi gören yada nöroloji polikliniğine başvuran ve kardiyoloji polikliniğine ekokardiografi yapılmak üzere gönderilen iskemik serebrovasküler hastalık tanısı konmuş yaşları 30-90 yaş arasında değişen toplam 100 hasta alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, beden kitle indeksleri (BKİ), sigara gibi bilinen risk faktörleri ile tetkik edildikleri dönemde bakılan kanda açlık kan şekeri (AKŞ), lipid paneli genel laboratuvar tetkiklerine bakılarak analiz edildi.

Hastaların Karotis İMK, Avp ve Epikardial yağ dokusu kalınlık ölçümleri ekokardiografi laboratuvarında bulunan Vivid E9 Ekokardiografi cihazı (Advanced Technology Laboratories) ile 3.0 ve 10-MHz'lik problar kullanılarak yapıldı.

Karotis intima media kalınlığı ölçümü:

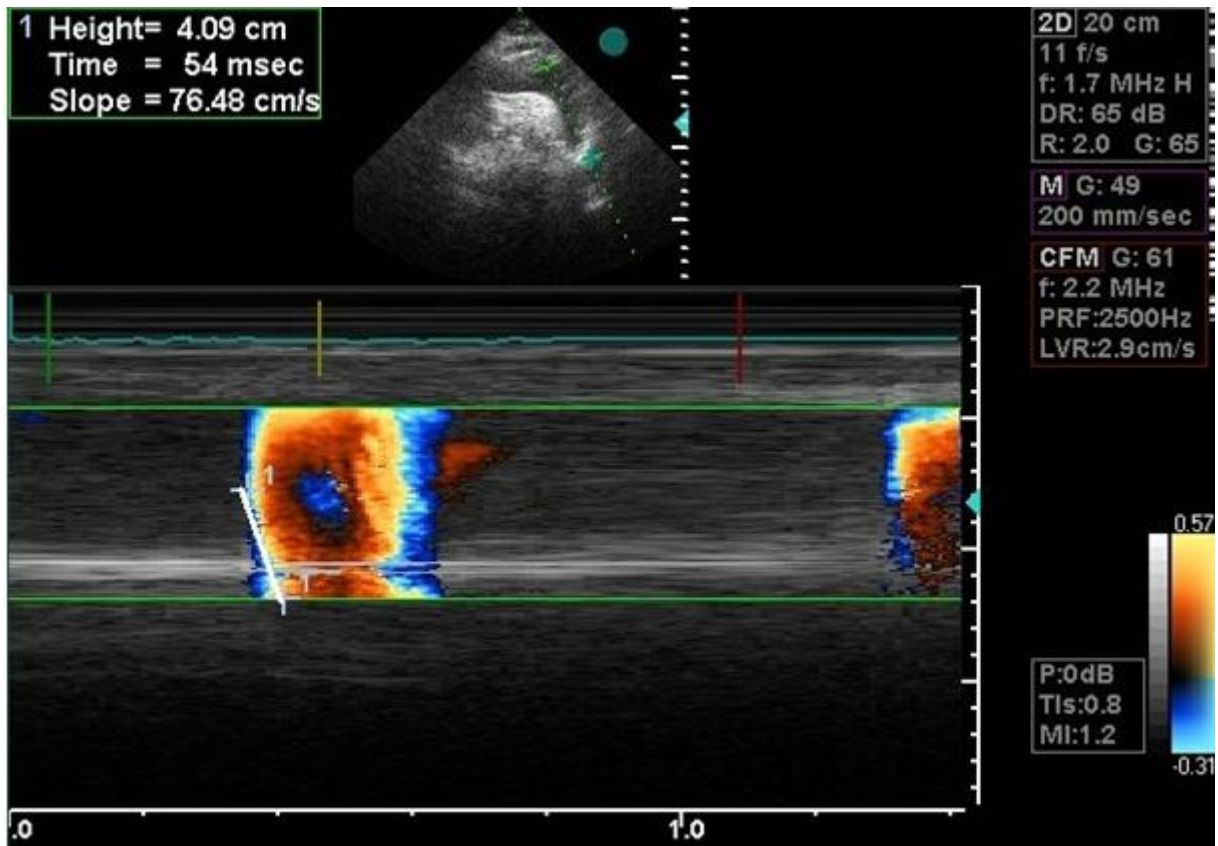
Karotis intima media kalınlığı ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Sağ ve sol karotis arterler, , klinik verilerden haberi olmayan deneyimli iki operatör tarafından 10 mHz doğrusal prob kullanılarak görüntüldü. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi. Maksimum intima-media kalınlığının görüldüğü görüntülerden ölçümler yapıldı. Her değer için sağ ve sol ana karotis arterden en az üç ölçüm yapıldı ve bu üç ölçümün ortalaması KİMK değeri olarak kaydedildi (Şekil 1).

Aortik Propasyon Velositesi Ölçümü:

Ekokardiyografik değerlendirme için hastalar dinlenme halindeyken sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Ölçümler klinik verilerden haberi olmayan deneyimli iki operatör tarafından 3,0 MHz transducer kullanılarak yapıldı. Supin pozisyonda suprasternal bir pencereden inen aorta boyunca ana akıma paralel kursor ile renkli M-mod kayıtları alındı. Renkli Dopler Nyquis limiti 30–50 cm/sn'ye adapte edildi.

200mm/sn tarama hızında kayıtlar alınarak alev şeklinde M-mod spatiotemporal velosite elde edildi

Alevin eğimi belirsiz olduğunda açıkça görülen bir isovelosite eğimi sağlanıncaya kadar aliasing velositesini değiştirmek için bazal kaydırma yapıldı. Sonrasında aortik akım hızı, eğimin başlangıç noktası ile bitiş noktası arasındaki uzaklığın, geçen zamana bölünmesi ile hesaplandı. En az üç ölçümün ortalaması AVP değeri olarak kaydedildi (Şekil 3)



Şekil 3: İnen Aort'ta AVP ölçümünün yapılışı

Epikardiyal yağ dokusu Kalınlık Ölçümü:

Ekokardiyografik değerlendirme hastalar sol lateral dekübit pozisyonununa çevrilerek iki boyutlu ekokardiyografi cihazı ile 3,0 MHz transducer kullanılarak yapılmıştır. Transtorasik ekokardiyografik incelemede epikardiyal yağ dokusunun ölçümleri parasternal uzun aks

görüntülemeye sağ ventrikül serbest duvarı komşuluğundaki ekolusen alanın kalınlığı aort anulusuna perpendiküler olacak şekilde end diyastolde alınmıştır.(şekil 2)

3.1. Protokol

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 30-90 yaş aralığında olmak,
- İskemik inme geçirmiş olmak,
- Ekokardiyografi yapılmak üzere ekokardiyografi labaratuvarına gönderilmiş olmak.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- 30 yaş altı yada 90 yaş üstü olmak,
- Hemorajik inme geçirmiş olmak,
- Kardiyoembolik inme geçirenler,
- Boyun bölgesine radyoterapi almış olanlar,
- Daha önce koroner veya periferik perkutan işlem yapılmış öyküsü olanlar,
- Kronik böbrek yetersizliği 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 (167)
- Diyabet: İki kez 12 saat açlık sonrası bakılan AKŞ'nin 126 mg/dl'nin üzerinde olması, rastgele bakılan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması yada HbA1c'nin 6.5'un üzerinde olması(168)
- Hiperlipidemi varlığı NCEP ATP IV kılavuzuna göre tanımlandı.(169)

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirme SPSS 16 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum) kullanıldı. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde kullanıldı. Sayısal değişkenler için bağımsız gruplardaki karşılaştırmalarda t testi ve man whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için grup karşılaştırmaları çapraz tablo istatistikleri ile analiz edildi. Çapraz tablo istatistikleri için Ki-kare testi kullanıldı. Hasta grndaki sayısal değerler arasındaki ilişki spearman ve Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2015 Ocak ve Mart ayları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde iskemik inme nedeniyle değerlendirilen ve çalışma kriterlerine uyan 100 hasta ve iskemik serebrovasküler hastalığı olmayan dışlanma kriterlerine uygun 50 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların 50'si (% 50) erkek, 50'si (% 50) kadındı. Hastaların ortalama yaşı $66,9 \pm 13,3$ yıl olarak saptandı. Hastaların inme risk faktörlerine bakıldığında 72 hastada HT ve 38 hastada DM mevcuttu. Altmış sekiz hastada hiperlipidemi saptandı. Otuz yedi hastada sigara öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların 11'inde inme öncesinde geçici iskemik atak (GİA) öyküsü, 14'ünde ise tekrarlayan iskemik inme öyküsü mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2. İnme risk faktörlerinin sıklığı

İnme risk faktörleri	n (%)
Hipertansiyon	72 (72)
Diyabet	38 (38)
Hiperlipidemi	68 (68)
Sigara	37 (37)
GİA öyküsü	11 (11)
İnme rekürrensi	14 (14)

Kardiyovasküler risk faktörlerinin iskemik inme geçiren hastalarla, normal kontrol grubu arasındaki dağılımına bakıldığında HT (p: 0.028) ve DM (p: 0.013) mevcudiyeti hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek görüldü. HL, yaş, cinsiyet, sigara ve VKİ değerlerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05) (Tablo 3).

Tablo 3. Kardiyovasküler risk faktörlerinin KİMK, EYD ve AVP'nin gruplar arasındaki dağılımı.

	Hasta (n:100)	Kontrol (n:50)	p değeri
Yaş (yıl)	66,93 ±13,3	66.9±10.9	0,996
KİMK (mm)	0,77±0,22	0,66±0,15	0,003*
EYD(cm)	0,51±0,13	0,47±0,10	>0,05
AVP(cm/sn)	40,7±8,72	39,7±9,26	0,846
VKİ (kg/m²)	25,38±5,07	25,33±2,42	0,436
HT (n/%)	(72/72)	(27/54)	0,028*
DM (n/%)	(38/38)	(9/18)	0,013*
Sigara (n/%)	(37/37)	(11/22)	0,063
HL (n/%)	(69/69)	(35/70)	0,804

Tablo 4. Hasta grubundaki EYD, KİMK ve AVP'nin birbirleriyle, yaş/VKİ ile ilişkileri.

	Yaş	VKİ	EYD	KİMK	AVP
EYD	p> 0.05	p> 0.05		p> 0.05	p> 0.05
KİMK	r:734** p:0.0001	p> 0.05	p> 0.05		p> 0.05
AVP	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	p> 0.05	

**r: korelasyon katsayısı > 500 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 5. Hasta grubundaki EYD, KİMK ve AVP’ nin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi.

	Cinsiyet	DM	HT	HL	Sigara
EYD	p: 0,083	p: 0,446	p: 0,712	p: 0,596	p: 0,356
KİMK	p: 0,173	p: 0,008	p: 0,024	p: 0,526	p: 0,861
AVP	p: 0,756	p: 0,059	p: 0,726	p: 0,994	p: 0,40

Hastaların bakılan KİMK ortalaması 0,77 mm±0.22 (min: 0,30 mm max: 1,32 mm) olarak hesaplandı. Yaş ve KİMK arası ilişkiye bakıldığında aralarında anlamlı ilişki olduğu ve yaş artıkcı KİMK’ında anlamlı olarak artış gösterdiği görüldü ($p < 0.01$). (Tablo 4) Cinsiyete göre KİMK’ları hesaplandığında erkek cinsiyetin anlamlı fark oluşturmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). (Tablo 5)

Hastaların EYD ortalaması 0,51±0.13mm (min 0.27mm max 1.23 mm), AVP ortalaması ise 40,7±8,72cm/sn (min27cm/sn max 64 cm/sn) olarak tespit edildi. EYD ve AVP ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p > 0.05$). (Tablo 4-5)

Kardiyovasküler risk faktörlerinin KİMK artışına olan etkisine bakıldığında DM ve HT sıklığının KİMK artışı ile anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı (sırasıyla p değerleri 0.008, 0.024). Fakat diğer risk faktörlerinin (hiperlipidemi, obezite ve sigara) varlığı ile anlamlı ilişki olmadığı görüldü. (Tablo 5)

AVP ve KİMK değerlerinin ise kardiyovasküler risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve sigara) ile anlamlı korelasyon göstermediği görüldü ($p > 0.05$). (Tablo5)

Hasta ve kontrol grubunun ortalama KİMK değerlerine bakıldığında; hasta grubunun KİMK değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p: 0.003$), buna karşın

hasta ve kontrol grubu arasında EYD ve AVP değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 3).

AVP ve EYD'nin birbirleriyle ve KİMK ile ayrı ayrı ilişkileri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde arada yine anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 4).



5. TARTIŞMA

Aterosklerotik yükün araştırılmasında; kolay uygulanabilen ucuz ve tekrarlanabilir yöntemler olan KİMK AVP ve EYD kalınlık ölçümleri son yıllarda üzerlerinde sıklıkla durulan incelemelerdir. Biz de çalışmamız da iskemik inme hastalarında bu non invaziv ölçümlerden AVP ve EYD' nin KİMK ile ilişkilerini araştırmak istedik.

KİMK ile yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri üzerinedir. Karotis arterde saptanan aterosklerozun, koroner ya da serebral damarlardaki aterosklerozun indikatörü olup olmadığı sorusunu yanıtlamak amacıyla bir çok çalışma yapılmış ve aterosklerozun sistemik bir hastalık olduğu ve KİMK'nın da bunun bir göstergesi olduğu kanısına varılmıştır (138, 139).

Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin bilinen etkisi dışında KİMK ölçümlerinde artışın subklinik hastalığın bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler hastalık ve inmeyi önceden haber verebileceği bildirilmiştir.(146) Lynne ve arkadaşlarının 438 olguluk çalışmalarında, bilgisayarlı tomografi ile kalsifiye arteriyel plakları, ultrasonografi ile KİMK'ı tetkik etmiş, koroner ve karotis arterlerdeki kalsifiye plakların subklinik aterosklerozla ilişkili olup aterosklerozun bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (148). Lorenz ve ark.'nın yapmış oldukları meta-analizde, KİMK'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. Benzer şekilde PARC (Paroi Artérielleet Risque Cardio-vasculaire), CHS (Cardiovascular Health Study), KİHD (Kuopio Ischemic Heart Disease Study), Yao City, Rotterdam ve ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmalarının hepsinde, KİMK ölçümü ile miyokart enfarktüsü ve inme geçirme riski ve kardiyovasküler nedenli ölüm arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (140-145). 6416 hastanın katıldığı PARC çalışmasında, Framingham risk skorlamasının komponentleri ile KİMK arasında korelasyon olduğu ve bu

Çalışma ile KİMK'nın Framingham risk skorlaması ile birlikte değerlendirilmesinin risk belirlenmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (140).

Artmış KİMK, yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara ve obezite gibi birçok aterosklerotik risk faktörü ile ilişkilidir. Eskiden beri bilinen geleneksel aterosklerotik risk faktörleri ile KİMK arasında ilişkiyi gösteren araştırmalar yanı sıra lipoprotein-a, LDL, homosistein ve CRP gibi biyomarkırlar ile de yapılan çalışmalar mevcuttur (150-153).

Yaşın KİMK zerine etkisi ile ilgili yapılan popülasyon çalışmalarında yaş ile KİMK artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (145). Bizim alışmamızda dahanceki çalışmaları destekler mahiyette yaş ve KİMK arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğunu saptadık ($p < 0.001$). Fakat aynı ilişkiyi AVP ve EYD ile yaş arasında gözlemleyemedik.

Erkek cinsiyet iskemik inmede değiştirilemez risk faktörler arasında olmasının yanı sıra, KİMK artışı ile ilişkisi de yapılan bazı çalışmalarda anlamlı olarak gösterilmişken bazı çalışmalarda ise etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (141, 154, 155). Bizim alışmamızda ise iskemik inmeli hastalar içinde erkek cinsiyetin KİMK artışı üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Erkek cinsiyetin AVP ve EYD ile ilişkilerine baktığımızda ise aynı şekilde her ikisi ile yaş arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Hipertansiyon ateroskleroza patogenezindenemi rolü olan, aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık oluşumu ile ilişkisi prospektif çalışmalarla kanıtlanmış risk faktörlerinin başında gelir (141). Hipertansiyonun varlığı ile KİMK artışı arasındaki korelasyon yapılan kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (156,157). Bizim çalışmamız dahanceki çalışmalarla korele şekilde hipertansiyon ile KİMK artışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p: 0.024$). Güneş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HT ve AVP arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir.(170)Biz ise çalışmamız da AVPve HT

arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık($p > 0.05$). EYD ve HT arasındaki ilişki Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı kontrollü çalışmada gösterilmiştir.(172) Oysa biz EYD ve HT arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. ($p > 0.05$).

Diyabetin KİMK artışı ile iskemik inme üzerine bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (158-162). 2013 yılında yayınlanan, inme geçiren ve geçirmeyen diyabetik hastalar üzerinde yapılan yeni bir çalışmada da, inme geçiren hastaların KİMK'lerinin anlamlı olarak inme geçirmeyenlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (163). Bizde aynı şekilde ise KİMK ile DM arasında pozitif yönde korelasyon saptadık ($p: 0.008$). AVP ve EYD artışı ile diyabet sıklığı arasındaki ilişki de daha önceki kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.(171-173) Biz ise AVP ve EYD artışı ile diyabet sıklığı arasında ise anlamlı ilişki saptayamadık.($p > 0.05$).

Hiperlipidemi, ateroskleroz ve iskemik inme gelişiminde ki etkisi ve KİMK artışı ile ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (150, 153). Bizim çalışmamızda ise iskemik inmeli hastalarda hiperlipidemi varlığının KİMK artışına katkısı olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Aynı şekilde AVP ve EYD düzeyi ile hiperlipidemi arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Sigara, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişimi için iyi bilinen risk faktörlerinden biridir. KİMK artışının sigara içen, hiç içmemiş ve bırakmış sağlıklı kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda hiç içmemiş kişilerde KİMK'nın en düşük bulunduğu gösterilmiştir (165). Bizim çalışmamızda ise iskemik inme geçirmiş hastalarda sigara içimi ile KİMK, EYD ve AVP değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

2013 yılında iskemik inmeli hastalarda VKİ'lerine göre KİMK artışının araştırıldığı bir çalışmada VKİ arttıkça KİMK'nın da korele bir şekilde arttığı gösterilmiştir (166). Bizim çalışmamızda ise iskemik inmeli hastalarda VKİ ile KİMK artışı arasındaki korelasyon gösterilememiştir ($p: 0.64$). Aynı korelasyon VKİ ile AVP ve EYD artışı arasında da gösterilememiştir.

Son olarak tezimizin ana teması olan AVP ve EYD'nin birbirleriyle ve KİMK ile ayrı ayrı ilişkileri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde arada yine anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p > 0.05$). (Tablo 4)

Çalışmamız da KİMK düzeyini iskemik serebrovasküler hastalığı olanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olarak saptadık.($p:0.003$) Hipertansif ve diyabetik hastalarda bu artışın çok daha anlamlı boyuta geldiğini gördük. Bu sonuç özellikle aterosklerotik risk faktörleri olan hastalarda basit bir ölçüm olan KİMK düzeyinin de muhakkak değerlendirilip, yüksek seyreden hastalarda çok daha agresif risk modifikasyonu yapmanın gereğini vurgulamaktadır.

AVP düzeyi ile iskemik inme ve aterosklerotik risk faktörleri arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. Bunun nedenleri arasında hasta sayısının azlığı bir faktör olabileceği gibi; AVP ölçümün gözlemsel niteliği objektif olmayışı ve ölçüm başlangıç noktasındaki milimetrik oynamaların bile ölçüm değerlerinde çok ciddi farklılıklara sebebiyet verebilmesinin de buna katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Epikardial yağ dokusu kalınlığının birçok çalışmada; koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, insülin direnci ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(120-123) Fakat biz çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile aynı AVP de olduğu gibi iskemik inme ve aterosklerotik risk faktörleri arasında anlamlı herhangi bir ilişki saptayamadık. Bunda yine hasta sayımızın azlığı bir etken olabileceği gibi; çok fazla kişisel ve/veya işlemsel farklılık saptanmasının da payı olabileceğini düşünmekteyiz. Tüm bu sebeplerden dolayı EYD ve AVP ölçümleri rutin kullanımda pratik yöntemler gibi görünmemektedirler.

Sonuç olarak bu konuda daha fazla hasta sayısını içeren prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Demirel KC, İskemik inmeli hastalarda, epikardial yağ dokusu kalınlığı ve aortik propagasyon velositesinin, karotis intima media kalınlığı ile ilişkisi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi, Van, 2015.

İnme ülkemizde ve dünyada önemli yaşam ve işgücü kaybına neden olabilen hastalıkların başında gelmektedir. İnme için bilinen risk faktörlerinin hastalığı oluşturma mekanizması artmış aterokleroz ile ilişkilidir. Bizde iskemik inmeli hastalarda; Aortik Propagasyon Velositesi (AVP) ve Epikardial Yağ Dokusu (EYD) kalınlığı ile subklinik aterokleroz göstergesi olan Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) arasında ki korelasyonu incelemek istedik. Çalışmamız toplam 100 iskemik inmeli hasta grubu ve 50 kişilik normal kontrol grubu üzerinde yapıldı. Hastaların rutin ekokardiyografik parametrelerinin yanında; KİMK, AVP VE EYD ölçümleri değerlendirildi. Çalışmamız da iskemik inme ile KİMK arasında benzer çalışmalarla da uyumlu şekilde anlamlı bir ilişki saptadık. Fakat aynı ilişkiyi AVP ve EYD arasında saptayamadık ayrıca KİMK ile aralarında herhangi bir korelasyon tespit edemedik. Bunda hasta sayısının azlığı bir faktör olabileceği gibi, AVP ve EYD ölçümlerinde çok fazla kişisel ve/veya işlemsel farklılık saptanmasının da payının olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: İskemik inme, karotis intima media kalınlığı, aortik propagasyon velositesi, epikardial yağ dokusu, aterokleroz.

SUMMARY

Demirel KC, The association of epicardial adipose tissue and aortic propagation velocity with carotis intima media thickness in patients with ischemic stroke, Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis, Van, 2015.

Stroke is a leading diseases cause of an important morbidity and mortality in our country and the entire world. Mechanism of the known risk factors for stroke is associated with an increased athero-sclerosis. We wanted to investigate associated epicardial adipose tissue (EYD) and aortic propagation velocity (AVP) with carotid intima media thickness (CIMT) as an atherosclerosis marker in patients with ischemic stroke. Our study was performed on a total of 100 ischemic stroke patients and 50 normal controls. Beside routine echocardiographic parameters; CIMT, AVP and EYD measurements were evaluated in patients. In our study, we found a significant association between CIMT and ischemic stroke in a way consistent with similar studies. However, we could not determine the same relationship between the AVP and EYD; on the other hand we could not identify any correlation between CIMT and them. As this one may be a factor in the low number of patients, AVP and EYD measurement in a lot of personal and / or operational differences that we believe may be of a share of its detection. In conculison, larger patient numbers are needed to make the prospective studies in this subject.

Key Words: Ischemic stroke, carotis intima media thickness, aortic ropagation velocity, epicardial fat tissue, athero-sclerosis.

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; 42(8): 2351-5
2. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory. *New Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
3. Kannel WB. Schatzkin A. Sudden death: Lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5(6 Suppl): 141B-149B.
4. Werf F Van de, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2008; 29(23): 2909-45.
5. Dünya sağlık örgütü 2004 Yılı Ölüm ve Sakatlık Nedenleri Raporu. (2004; s20-22)
6. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of

Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 23;49(3):378–402.

7. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):210–5.
8. 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.
9. Salonen J, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245–9.
10. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3 suppl): II56–65.
11. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
12. Cerebrovascular disorders. A clinical and research classification. WHO offset publication. (1978; s:43). Geneva.
13. Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2002. Geneva. (www.who.int/whr/2004/annex/en/) (18.09.2013)
14. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342–47.
15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981–1986. I. Methodology, demography and incidence cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 1373–80.

16. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P: Geographical and secular trends in stroke incidence Lancet.1987; 2: 1196-1201.
17. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. Stroke 2001; 32: 52-6.
18. Bonita R, Beaglehole R, North JDK. Event, incidence and case fatality rates of cerebrovascular disease in Auckland, New Zealand. Am J Epidemiol 1984;120:236-243
19. Nencini P, Intizari D, Baruffi MC, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. Stroke 1988; 19: 977-81.
20. Balarajan R. Ethnicity and variations in the nations health. Helth Trends. 1995–1996; 27(4): 114–9.
21. Bonita R, Steward A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970 - 1985. Stroke 1990; 21: 989–92.
22. Taraka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japanese provincial city preliminary report on risk factors for cerebral infarction. Stroke 1985; 16: 773-80
23. Ashok P, Radhakrishnan K, Sridharan R, Elmangoush M. Incidence and pattern of cerebrovascular disease in Benghazi, Libya. J Neurol, Neurosurgery Psychiatry 1986; 49: 519-23
24. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1998; 19: 1083-92
25. 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: 623-45

26. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. Stroke 1992; 23: 1668-72.
27. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of brain and spine, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2009; 1768-83.
28. 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
29. 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 Jan;20(1):63-73.
30. Abe O, Aoki S, Shirouzu I, et al. MR imaging of ischemic penumbra, Eur J Radiol 2003; 46: 67-78
31. Lee SH, Rao KCVG, Zimmermann RA: Cranial MRI and CT, Fourth Edition, USA, McGraw-Hill 1999, 557-99
32. 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
33. Gamache FW: Comparison of Global and Focal Cerebral Ischemia In; Wood JH (ed), Cerebral blood flow, McGraw-Hill, New York 1987, 518
34. Kumral K: İskemik serebrovasküler hastalıklarda sağaltım. Sağlık Hastanesi Dergisi 1987; 2: 19-23.
35. Hallenbeck JM, Dutka AJ: Background review and current concepts of reperfusion injury. Arch Neurol. 1990; 47: 1245-54.
36. Osborn AG; Diagnostic Neuroradiology, St Louis, Mosby-Yearbook. 1994; 117-151, 330-398,

37. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, Copper LS, Shahar E. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999; 30: 736–43.
38. Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2002. Geneva. (www.who.int/whr/2004/annex/en/) (18.09.2013)
39. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke*. 2003 Jun;34(6):1364-9.
40. Collins R, Peto R, Macmahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335: 827-38.
41. Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Prevention of ischemic stroke, Risk Factors, Barnett et al, *Stroke*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1988; 967-88.
42. Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335: 827-38
43. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl*. 1999; 17(1): 9-13.
44. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and Mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension. *Lancet* 1991; 23; 338(8778):1281-5.
45. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.

46. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance, and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994; 25: 951–57
47. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1979; 241: 2035–8.
48. Bruno A, Saha C, Williams LS, et al. IV insulin during acute cerebral infarction in diabetic patients. *Neurology* 2004; 62: 1441-2.
49. Gray C.S, Hildreth A.J, Alberti G.K. Post-stroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004; 35: 122-6
50. Palacio S, Hart RG. Neurologic manifestations of cardiogenic embolism: an update. *Neurol Clin* 2002; 20: 179–93.
51. Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM, Gordon T: The role of impaired cardiac function in atherothrombotic brain infarction: the Framingham study. *Am J Public Health* 1973; 63: 52-58.
52. Amarenco P, Labrauche J, Lavalide P. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis, systemic review and meta-analysis. *Stroke* 2004; 39: 2902-9.
53. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial, *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
54. Sever P, Dahlo B, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm: a multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
55. Amarenco p, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 10;355(6):549-59

56. Burchelfield CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994; 25: 951-7
57. French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216-21.
58. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Eng. J Med* 2000; 342: 1693-1700
59. Ohene Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease; rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288-94.
60. World Health Organization Stroke 1989, Recommendation on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989; 20: 1407-31.
61. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları. 2002; 5: 56.
62. Giles W, Kittner S, Anda R, et al. Serum folate and risk for ischemic stroke. First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic follow-up study. *Stroke* 1995; 26: 1166-70.
63. Sloan MA, Kittner SJ, Freeser BR et al. Illicit drug associated ischemic stroke in Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 1688-93
64. Hulley S, Gracy D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study(HERS) Research Group, *JAMA* 1998; 28: 605-13.
65. Viscoli C, Brass L, Kernan W, et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
66. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, et al. The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*:1993; 24: 35-41.

67. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003; 2(3): 177-88
68. Goldstein M, Barnett HJM, Orgogozo JM, et al. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989; 20: 1407-31.
69. Mattioli A, Castellani E, Fusco A, et al. Stroke in paced patients with sick sinus syndrome: relevance of atrial mechanical function, pacing mode and clinical characteristics. *Cardiology* 1997; 88: 264-70.
70. O'Donoghue ME, Dangond F, Burger AJ, et al. Spontaneous calcific embolization to the internal carotid artery from a regurgitant bicuspid aortic valve. *Neurology* 1993; 43: 2715-17.
71. Deverall PB, Olley PM, Smith DR, et al. Incidence of systemic embolism before and after mitral valvotomy. *Thorax* 1968; 23: 530 –6.
72. Andrew R, Marks M.D, Christopher Y, et al. Identification of High-Risk and Low-Risk Subgroups of Patients with Mitral Valve Prolapse. *N Engl J Med* 1989; 320: 1031-6.
73. Nestico PF, Depace NL, Morganroth J, et al. Mitral annular calcification: clinical, pathophysiology, and echocardiographic review. *Am Heart J* 1984;107: 989 –96.
74. Benjamin EJK, Plehn JF, D'Agostino R et al. Mitral annulus calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992; 327: 374-9
75. Amarenco P, Cohen A, Baudrimont M, et al. Transesophageal echocardiographic detection of aortic arch disease in patients with cerebral infarction. *Stroke* 1992; 23: 1005–09.
76. Heinzlef O, Cohen A, Amarenco P. Athérosclérose de la crosse de l'aorte et risque d'infarctus cérébral. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157: 619–31

77. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740–46.
78. Dusleag J, Klein W, Eber B, et al. Frequency of magnetic resonance signal abnormalities of the brain in patients aged less than 50 years with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1446–50.
79. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 1017–20.
80. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871.
81. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999; 30: 2513.
82. Allan H. Ropper, Robert H. Brown. Serebrovasküler hastalıklar. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 2006; 34: 667.
83. -Kumral K-Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal hastalıkları.Karotis sistemi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları* No:72, 1993; 11: 181-2.
84. Carroll BA. Carotid sonography. *Radiology*. 1991; 178: 303-13.
85. Meritt CRB, Bluth El The future of carotid sonography. *AJR*. 1992; 158: 37-9.
86. Palak JF. O Leary DH, Krammal RA et al Sonographic evolution of carotid artery atherosclerosis in elderly:relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology*. 1993 Aug;188(2):363-70.
87. 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
88. 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.

89. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-73.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3 Suppl): II56-65.

95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Hoskote SS, Joshi SR. Carotid intima-medial thickness- A noninvasive index of vascular health. *J Assoc Physicians India.* 2008; 56: 577-8.
100. 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; 17(4): 716-22.
101. Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6: 20-6.
102. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(10): 536-43.
103. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153(6): 907-17.

104. Rabkin RW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity Rev* 2007; 8(3): 253-61.
105. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol* 1955; 60(4): 369-73.
106. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle: morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989; 43(9): 490-9.
107. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(12): 1311-9.
108. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as proand antiinflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40(7): 442-5.
- 109 Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. *Int J Obesity* 1990; 14(12): 1013-22.
110. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3611.
111. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108(20): 2460-6.
112. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 13(5):1.37
113. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res* 2004; 146: 279-89.

114. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4620-7.
115. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2): 268-74.
116. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(5): 810-5.
117. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29(6): 251-5.
118. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res* 2009; 41(3): 227-31.
119. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1443-50.
120. Iacobellis G, Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Research* 2009; 41(12): 855-60.
121. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. threshold values of high risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4): 887-92.

122. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71(4): 536-9.
123. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity* 2003;45: 304-10.
124. Sade LE, Eroglu S, Bozbasx H, Ozbic,er S, Hayran M, Haberal A et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in womenwith chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2009; 204(2): 580-5.
125. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM,Aronne L et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, beter than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 549-55.
126. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2004; 94(8): 1084-7.
127. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different “weight” of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(10): 1679-84.
128. Eroglu S, Sade LE, Yildirir A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(3): 211-7.
129. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94(3): 7.
130. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical

parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5163-8.

131. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, et al. The Relation between the Color M-Mode Propagation Velocity of the Descending Aorta and Coronary and Carotid Atherosclerosis and Flow-Mediated Dilatation. *Echocardiography*. 2010 Mar;27(3):300-5.

132. De Boeck BWL, Oh JK, Vandervoort PM, et al: Color Mmode velocity propagation: A glance at intraventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 19–28.

133. Stugaard M, Smitseth OA, Risoe C, et al: Intraventricular early diastolic velocity profile during acute myocardial ischemia: A color M-mode Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 270–9.

134. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al: Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 420–32.

135. Shandas R, Weinberg C, Ivy DD, et al: Development of a noninvasive ultrasound color M-mode means of estimating pulmonary vascular resistance in pediatric pulmonary hypertension: Mathematical analysis, in vitro validation, and preliminary clinical studies. *Circulation* 2001; 104: 908–13.

136. Thenappan T, Raza JA, Movahed A: Aortic atheromas: Current concepts and controversies—A review of the literature. *Echocardiography* 2007; 25: 198–207.

137. Gunes Y, Tuncer M, Yildirim M, et al: A novel echocardiographic method for the prediction of coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2008; 14: 102–5.

138. 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.

139. Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN et al. Measurement of the ultrasonic intimamedia complex thickness in normal subjects. *J Vasc. Surg* 1993; 17: 719-25.
140. 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.
141. 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.
142. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3 Suppl): II56-65.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.

147. 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.
148. Lynne EW, Carl DL, et al. Race-specific Relationships between Coronary and Carotid Artery Calcification and Carotid Intimal Medial Thickness. *Stroke.* 2004; 35: 97. 53
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.

155. 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; 42(11): 3017-21
156. 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.
157. 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: 386–91.
158. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003 Jun 5; 348(23):2294-303.
159. 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.
160. 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: 244-7
161. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1290–4
162. 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: 223–9
163. 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;17(4):716-22.

164. 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;23(8):492-7
165. 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; 24(1): 48-55.
166. 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; 5(3): 228–234.
167. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281–1357
168. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *diabetes Care* 2010.
169. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45
170. Güneş A, Güntekin Ü, Yıldız S, Kaya BC, Deveci E, Kaya Z, et al. Association of aortic flow propagation velocity with ankle-brachial blood pressure index in patients with hypertension: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012 Nov;12(7):568-73.

171. Simsek H, Sahin M, Gunes Y, Dogan A, Gumrukcuoglu HA, Tuncer M. A novel echocardiographic method for the detection of subclinical atherosclerosis in newly diagnosed, untreated type 2 diabetes. *Echocardiography*. 2013 Jul;30(6):644-8. doi: 10.1111/echo.12125.
172. Eroğlu S, Sade LE, Yıldırım A, Demir Ö, Müderrisoğlu H. Association of epicardial adipose tissue thickness by echocardiography and hypertension. *Arch Turk Soc Cardiol* 2013; 41: 115-122.
173. Akyürek Ö, Duran E, Kaya Z. Epicardial fat thickness and its association with cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Gen Med* 2015; 12(2): 131-135